Spontan prematurbörd: patofysiologi, prediktorer och handläggning

Frekvensen konstant – tidig upptäckt kan förbättra terapimöjligheterna

Spontan prematurbörd är fortfarande ett av de största perinatalmedicinska problemen, med hög morbiditet och mortalitet. I denna översiktsartikel beskrivs de patofysiologiska mekanismerna, metoder för att förutsäga förtidsbörd samt riktlinjer för handläggning av dessa fall. Även om prematurbörd ofta inte går att förhindra kan en korrekt diagnostik leda till förbättrade terapimöjligheter och till undvikande av onödig behandling.

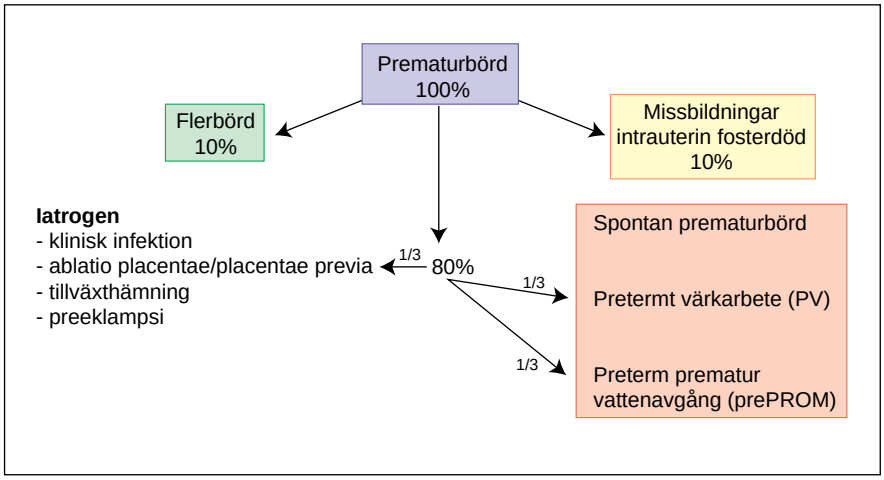
Förtidig (preterm) förlossning (prematurbörd) innebär enligt WHO förlossning före 37 fulla gestationsveckor. I Sverige är prematurbördsfrekvensen 5–6 procent, vilket är förhållandevis lågt jämfört med t ex USA där frekvensen är 10,7 procent, med betydligt högre frekvens hos svarta (18,9 procent) än vita (8,8 procent) kvinnor [1]. I Sverige utgör andelen barn som föds <32 veckor 1,5 procent och <27 veckor 0,7 procent av alla födslar. Prematurbördsfrekvensen har varit relativt konstant under de senaste 20 åren trots införande av tokolytisk behandling.

Flerbörd, missbildningar, intrauterin fosterdöd och inducerad förlossning på grund av fetomaternella komplikationer är vanliga orsaker till prematurbörd (Figur 1). I 55 procent av alla prematura födslar startar förlossningen spontant för tidigt (idiopatisk prematurbörd), antingen med pretermt värkarbete (PV) eller preterm prematur vattenavgång (prePROM).

Författare

HENRIK HAGBERG
professor, överläkare

ULLA-BRITT WENNERHOLM
med dr, överläkare; båda vid perinatalmedicinskt centrum, avdelningen för obstetrik och gynekologi, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.
E-post: henrik.hagberg@obgyn.gu.se



Figur 1. Prematurbörd kan klassificeras i olika undergrupper där prematurbörd relaterad till flerbörd, missbildningar och intrauterin fosterdöd brukar avgränsas. Spontan (idiopatisk) prematurbörd (pretermt värkarbete, preterm prematur vattenavgång) skall separeras från prematurbörd sekundärt till läkaringripande på grund av fetal eller maternell komplikation.

Denna översikt är främst inriktad på att belysa patofysiologin och handläggningen av idiopatisk prematurbörd. Problematiken kring cervixinsufficiens och cerklagebehandling kommer inte att beröras.

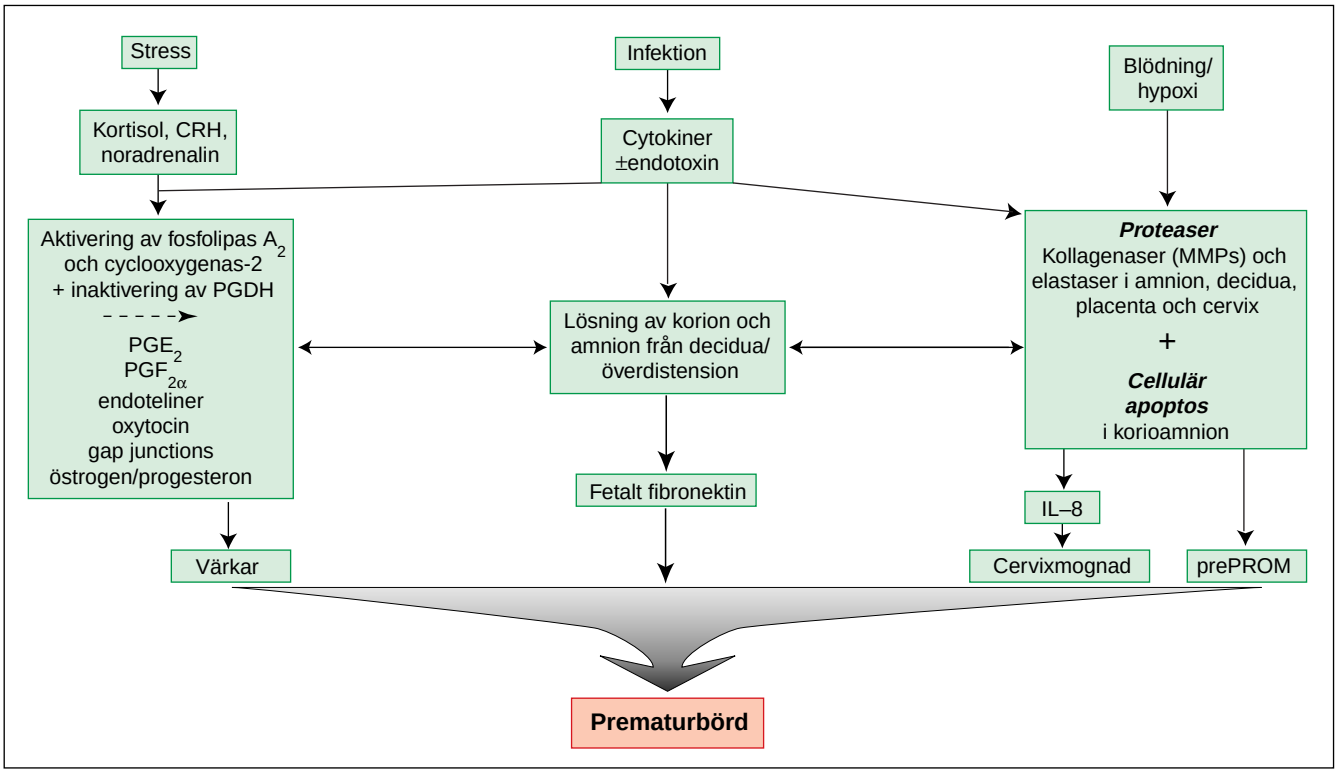
Prematurbörd – ett omfattande kliniskt problem

Trots stora framsteg inom neonatologin utgör prematurbörd fortfarande ett av våra mest omfattande perinatalmedicinska problem med en hög perinatal mortalitet och morbiditet [2, 3]. Drygt 70 procent av den totala perinatala dödligheten kan hänföras till prematurbörd [1, 4]. Risken för andningsstörningar, sepsis, nekrotiserande enterokolit, periventrikulär/intraventrikulär blödning, periventrikulär leukomalaci och cerebral pares är hög [4].

I en västsvensk studie var nästan hälften (44 procent) av barn med cerebral pares prematurfödda, trots att endast 5–6 procent av alla barn i populationen föddes prematurt, och risken för cerebral pares var omvänt proportionell till gestationsåldern [5]. Risken för cerebral pares är 57 gånger högre vid extrem prematurfödsel (<28 gestationsveckor) än vid födsel i fullgången tid (≥37 veckor) [5]. Det finns klara indikationer på att prognosen hos prematurfödda förbättrats under senare år [6, 7]. Samtidigt finns det många studier där man följt barnen upp i skolåldern och då funnit en rätt dyster prognos för de mycket för tidigt födda barnen vad gäller neuropsykologisk utveckling, skolresultat och social anpassningsförmåga [8-11].

Nyligen publicerade studier indikerar att risken för hjärnskada är ökad och den neurologiska prognosen sämre vid idiopatisk prematurbörd (ofta relaterad till infektioner) än vid prematurbörd sekundär till iatrogen intervention. Verma och medarbetare [12] visade att endast 1/181 (0,5 procent) prematurfödda barn hade intra-/periventrikulär blödning grad 3/4 eller periventrikulär leukomalaci om prematurbörd var sekundär till iatrogen induktion (maternell hypertension, intrauterin tillväxthämning, blödningskomplikationer) jämfört med 39/279 (14,0 procent) och 49/285 (17 procent) vid prePROM respektive PV; skillnaden var signifikant även efter korrektion för samvariation.

Gravida kvinnor som födde pretermt och där barnet sedan utvecklade en hjärnskada (periventrikulär leukomalaci) hade signifikant högre nivåer av cytokiner i amnion (interleukin [IL]-6, IL-1β, tumörnekrosfaktor [TNF]-α) och



Figur 2. Sammanfattande schema av etiologiska och patofysiologiska faktorer vid spontan prematurbörd. CRH = corticotropin-releasing hormone; MMPs = matrixmetalloproteinaser; IL = interleukin; PGHD = 15-hydroxyprostaglandin-dehydrogenas; PG = prostaglandin; prePROM = preterm prematur vatten-avgång

högre frekvens av histologisk korioamnit än de kvinnor som födde pretermt och där barnet inte utvecklade någon skada i den vita substansen [13]. IL-6 i amnion visade sig vara en oberoende prediktor för periventrikulär leukomalaci, och histologisk korioamnit var signifikant associerat med cerebral pares hos barnen [13]. Av dessa skäl är det av speciellt intresse att fokusera intresset på prematurbörd sekundär till PV och prePROM [14].

PATOFYSIOLOGISKA MEKANISMER

Gemensamt för förlossning både i förtid och vid termin är skeenden på flera olika nivåer: uteruskontraktioner, utmognad av cervix, lösning av hinnorna från deciduan och hinnbristning [2, 3, 15, 16]. Ett flertal patologiska tillstånd kan vid prematurbörd utlösa de fysiologiska processer som leder till förlossning (Figur 2).

Infektioner, maternell stress/frisättning av corticotropin releasing hormone (CRH), uterin överdistension (flerbörd, polyhydramnion), brist på prostaglandindehydrogenas (PGDH) samt blödningar har sannolikt betydelse. Infektion är en viktigare etiologisk faktor vid låg gestationsålder, medan maternell stress och överdistension är av betydelse senare i graviditeten. Dessa faktorer kan utöva effekter på flera olika nivåer i den fetomaternella enheten, och prematurbörd kan induceras genom:

1. stimulering av uteruskontraktioner (t ex genom induktion av prostaglandin- eller endotelinproduktion, påverkan av östrogen–progesteronbalansen och ökning av oxytocinreceptorer och »gap junctions» i myometriet);
2. ökad cervixmognad (aktivering av proteolytiska enzym i cervix);
3. nedbrytning av »klistermolekyler» mellan hinnorna och deciduan (orsakar frisättning av fetalt fibronektin [FFN]);
4. hinnbristning (genom fysisk påfrestning eller aktivering av proteolytiska enzym och apoptos i korioamniala hinnorna).

Uteruskontraktioner

Uteruskontraktioner förekommer normalt under hela graviditeten; under första hälften av graviditeten med låg intensitet för att sedan successivt öka både i intensitet och frekvens fram till förlossning [17]. Studier på riskpatienter har visat att en signifikant ökning av frekvensen kontraktioner sker 24–48 timmar före preterm förlossning [18].

Cervixmognad

En utmognad av cervix sker både vid preterm förlossning och förlossning i fullgången tid. Wood och medarbetare visade redan 1965 att en kort cervix var en riskfaktor för pretermt värkarbete och förlossning [19]. I den största studien som hittills publicerats undersöktes 8 303 kvinnor med upprepade cervixpalpationer, varav 4 430 kvinnor före 37 graviditetsveckor. En dilatation av inre modermunnen var den viktigaste riskfaktorn för preterm förlossning. När väl dilatationen skett var intervallet till förlossning detsamma vid såväl preterm förlossning som förlossning vid termin [20].

Cervix består huvudsakligen av bindväv och endast till en mindre del (10–15 procent) av glatt muskulatur [21, 22]. Kollagen utgör den kvantitativt dominerande extracellulära komponenten [23]. En ökad nedbrytning av kollagen och en ökning av det totala vatteninnehållet medför en utmognad av cervix via mekanismer som är ofullständigt klarlagda [24]. De akuta förändringarna föregås av en långsam förskjutning i östrogen–progesteronjämvikten. Därefter aktiveras proinflammatoriska cytokiner (speciellt IL-8), delvis producerade av fetoplacentära vävnader som attraherar vita blodkroppar (speciellt neutrofila granulocyter), vilka tillsammans med bindvävens celler frisätter proteolytiska enzym [24-26]. Därmed sker en nedbrytning av kollagen och omlagring av bindvävens övriga komponenter med en påföljande snabb utmognad av cervix.

Lösning av hinnorna från decidua/hinnbristning

Under graviditeten är korion förankrad i decidualagret [27]. Inför förlossningen sker biokemiska förändring- ▶

ANNONS

ar som medför en separation av nedre hinnpolen från nedre uterinsegmentet och eventuellt en spontan vattenavgång. Fetalt fibronektin är ett glykoprotein som förekommer i betydande mängd i fosterhinnornas extracellulära matrix. Det anses ha en avgörande roll för bibehållandet av kontakten mellan uterusväggen och fosterhinnorna–placenta, och fungerar således som ett »biologiskt klister» [28]. Ökad glykosylering av fetalt fibronektin minskar dess bindningsaffinitet till andra komponenter i matrix [28], och glykoproteinet utsöndras i ökad mängd i cervix–vaginalsekret inför både preterm förlossning och förlossning vid termin [28].

Patofysiologin vid prePROM är multifaktoriell (Figur 3) [27]. Fosterhinnornas extracellulära matrix är till stor del uppbyggd av kollagena fibrer, och förändringar i kollagenets struktur (såsom vid bindvävsjukdomar [29]) och ökad nedbrytning eller minskad syntes av kollagen kan påverka hållfastheten i hinnorna. Matrix metalloproteinaser (MMPs) är en familj av närbesläktade proteolytiska enzym (kollagenas, gelatinas, stromelysin) som degraderar kollagen i närvaro av tungmetaller. MMPs förekommer i fosterhinnor och decidua tillsammans med specifika inhibitorer [27]. I samband med prePROM [30] ses en ökad kollagenasaktivitet som exempelvis kan medieras av inflammatoriska cytokiner (IL-1, TNF-α) vid genital infektion. Tänjning av fosterhinnor (flerbörd och polyhydramnion) leder till ökad halt av prostaglandin E2, IL-8 och ökad kollagenasaktivitet [31]. In vitro-studier har visat att programmerad celldöd, apoptos, medför att hinnorna blir tunnare i samband med förlossning [27, 32]; apoptos förekommer mer uttalat i områden nära rupturstället än i andra områden i fosterhinnor som undersökts på kvinnor med PROM i fullgången tid [33].

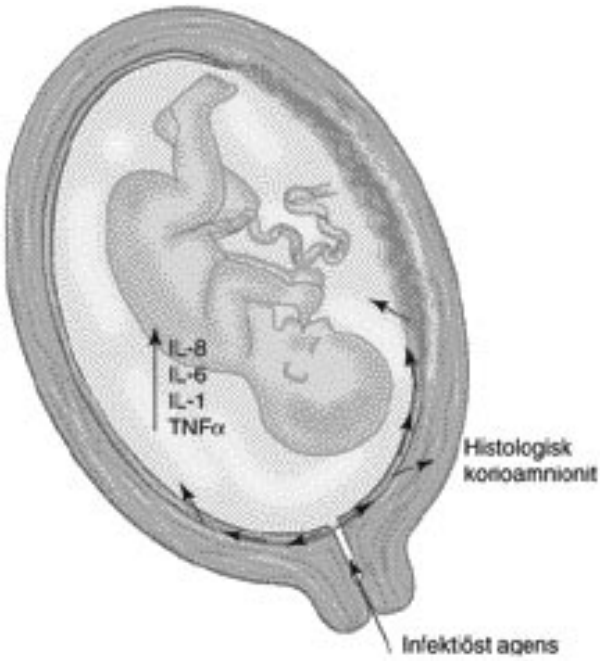


ILLUSTRATION: PIROSKA VON GEGERFELT

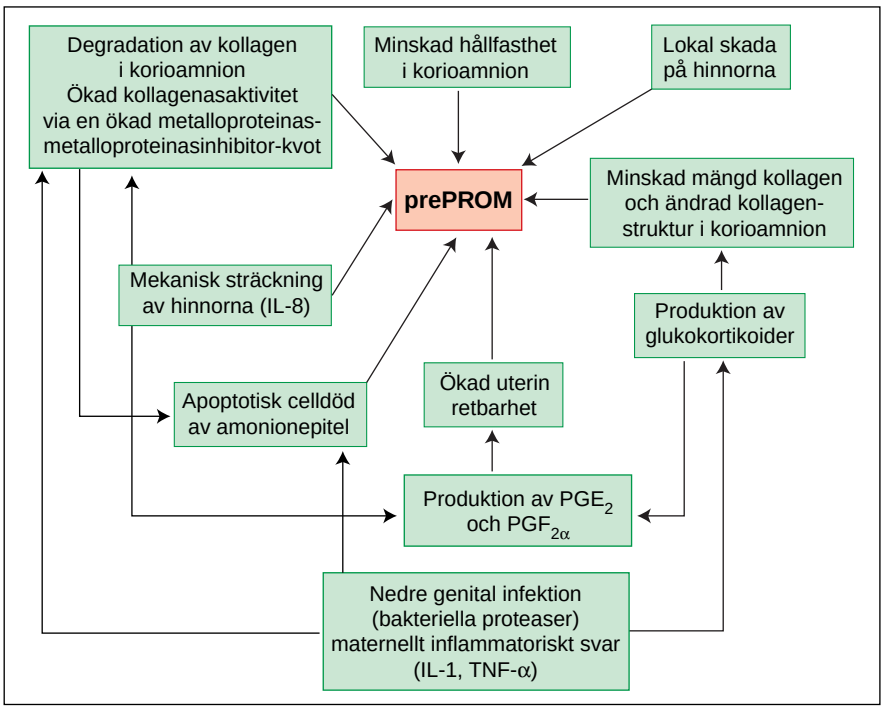
Figur 4. Uppåtstigande infektioner orsakar en histologisk korioamnit i hinnorna och i placenta samt en immunoinflammatorisk cytokinaktivering i den fetoplacentära enheten. IL = interleukin; TNF-a = tumörnekrosfaktor-a.

CRH och PGDH

Det finns stöd för uppfattningen att corticotropin releasing hormone CRH stimulerar prostaglandinbildningen genom att aktivera cyclooxygenas-2 (COX-2) i placenta och i hinnorna, vilket i sin tur inducerar prematurt värkarbete (Figur 2) [34, 35]. Maternell stress eller exogen tillförsel av kortikosteroider [36] stimulerar till maternell bildning av CRH, och dessutom kan katekolaminer inducera CRH-produktion i placenta [3]. Det är t ex visat att betametason stimulerar uterusaktiviteten, dock utan att öka risken för prematurbörd [37]. Kortikosteroider (kortisol) kan även hämma PGDH (se nedan) [38].

Prostaglandiner som produceras av intrauterina vävnader inaktiveras av 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenas (PGDH). Detta enzym är främst lokaliserat i trofoblaster i korion och utgör tillsammans med andra enzymer en barriär som hindrar uterotona ämnen producerade av celler i korioamnion att nå myometriet. Enzymet anses därmed vara en viktig mekanism för att bibehålla uterusrelaxationen under graviditeten. En låg aktivitet av PGDH leder till att prostaglandiner producerade i den fetoplacentära enheten når myometriet och inducerar ett värkarbete [39, 40]. Det finns indikationer på att vissa individer har brist på PGDH [40] och därmed är mer kontraktionsbenägna. Dessutom kan infektioner i korioamnion sänka PGDH-aktiviteten, vilket kan vara bidragande till infektionsutlöst pretermt värkarbete [39, 41].

Figur 3. Patofysiologiska faktorer vid preterm prematur vattenavgång (prePROM). IL = interleukin; PG = prostaglandin; TNF-a = tumörnekrosfaktor-a.



Infektioner och prematurbörd

Det finns idag en omfattande dokumentation som talar för ett samband mellan prematurbörd och infektion, inte sällan subklinisk. Det var vanligt förr att maternella infektionssjukdomar såsom pyelonefrit, pneumoni, malaria och tyfoidfeber ledde till prematurbörd, men med modern antibiotikabehandling har riskerna för prematurbörd minskat. Urinvägsinfektion under graviditeten utgör en riskfaktor för prematurbörd. Antibiotikabehandling av gravida kvinnor med bakteriuri leder till en signifikant minskad risk för prematurbörd (odds ratio 0,50, 95 procents konfidensintervall 0,36–0,70) [42].

Förekomst av infektioner i cervix/vagina såsom Neisseria gonorrhoeae,

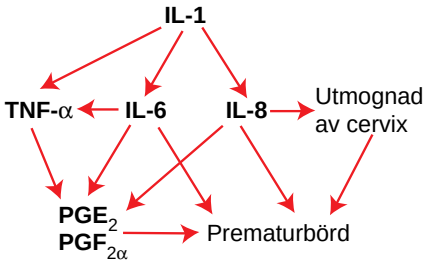
Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis och bakteriell vaginos är förenade med en signifikant ökad risk för prematurbörd. Behandling av dessa infektioner minskar risken i de flesta studier [43], men ej i alla [44]. Detta är viktig information eftersom en del av dessa infektioner, t ex bakteriell vaginos, är relativt vanligt förekommande i den gravida populationen även i Sverige (7–11 procent) [45-47]. Samtidigt är det viktigt att observera att bakteriell vaginos endast i ringa grad ökar risken för prematurbörd (i t ex den största undersökningen ökade relativa risken med 1,4 (95 procents konfidensintervall 1,1–1,8) för prematurbörd) [48].

En stor del av gravida kvinnor (30 procent) är någon gång under graviditeten koloniserade med grupp B-streptokocker (GBS), vilka orsakar merparten av allvarliga neonatala infektioner. Vissa studier talar för ett samband mellan GBS-kolonisering och en ökad frekvens av prematurbörd, men bevisen är inte övertygande [49].

Den vanligaste spridningsvägen vid korioamnit är sannolikt den uppåtstigande från vagina, cervix, korioamniala hinnor och amnion till fostret (Figur 4) [38]. Det är möjligt att fostret kan smittas dels genom att mikroorganismer infekterar kärl i placenta/hinnor, dels genom att fostret sväljer infekterat fostervatten [38]. Frekvensen klinisk korioamnit är låg vid spontant värkarbete som leder till prematur förlossning. Däremot är det inte sällan som bakterier kan isoleras från amnion vid värkarbete som leder till idiopatisk prematurbörd; ungefär 13 procent av odlingarna är positiva vid PV och 35 procent vid prePROM, med stor variation i olika populationer [38].

De vanligaste mikroorganismerna som kan isoleras från amnion vid hotande förtidsbörd är Ureaplasma urealyticum, Fusobacterium och Mycoplasma hominis, men anaeroba stavar, Escherichia coli och Staphylococcus aureus förekommer också. Histologisk korionamnit, bakterieväxt i korioamnion och cytokinstegring (framför allt IL-6 och IL-8) i amnion förekommer i ännu högre frekvens vid idiopatisk prematurbörd – även i graviditeter där bakterier ej kan isoleras från amnion – vilket indikerar att frekvensen subklinisk infektion är hög vid idiopatisk prematurbörd [50-55]. En cytokinstegring kan förstås vara tecken på en annan inflammatorisk process som inte är orsakad av en inflammation.

Många studier visar att bakterieväxt mellan hinnorna [51] och histologisk korioamnit förekommer i över 50 procent [50] av fall med PV som leder till prematurbörd, och IL-6 är förhöjt i upp till 90 procent av dem som föder för tidigt [50, 56]. IL-6 och IL-8 i amnion har visat sig prediktera spontan prematurbörd med högt positivt och negativt prediktivt värde, och många anser att ett negativt IL-6 i amnion är ett säkert sätt att utesluta infektion [50, 52, 53, 55-58].



Figur 5. Pro-inflammatoriska cytokiner ökar syntesen av prostaglandiner som inducerar prematura värkar. Interleukin-8 attraherar leukocyter till cervix, vilket inducerar utmognad [24]. PG = prostaglandin; TNF-α = tumörnekrosfaktor-α.

Även andra cytokiner som IL-1, TNF-α, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), IL-10 och α- och β-kemokiner (t ex monocyt chemoattractant protein-1 [MCP-1], growth related gene [GRO-α] är förhöjda i amnion vid prematurt värkarbete [50, 58-60], vilket ger ytterligare stöd för en inflammatorisk process. Kanske utgör klinisk korioamnit bara toppen av isberget – den egentliga infektionsförekomsten kan således vara betydligt högre.

Vid en intrauterin infektion kommer bakterietoxiner att orsaka en inflammatorisk process i amnion, korion och decidua med produktion av cytokiner, som via en ökad prostaglandinsyntes utlöser kontraktioner i myometriet (Figurerna 4 och 5) och bidrar till utmognad av cervix och bristning av hinnorna (Figurerna 2 och 3). Cytokinproduktionen är sannolikt inte bara ett sekundärfenomen i den inflammatoriska processen utan därtill en viktig del i de biokemiska skeenden som leder till »infektiös» prematurbörd.

Det måste dock tilläggas att frekvensen »infektiös» prematurbörd är okänd i vårt land och att det finns indikationer som tyder på att infektionsfrekvensen är betydligt lägre i Sverige än i andra länder [61-63]. En studie pågår i Göteborg där fall med hotande förtidsbörd undersöks med provtagning från cervix, amnion, fosterhinnor och placenta för att vi skall få en uppfattning om förhållandena i en skandinavisk population.

Blödningar

Blödning under graviditeten ökar risken för prematurbörd ungefär 3 gånger efter justering för samvariation [64]. Förhållandet mellan deciduablödning och prematurbörd är inte klarlagt, men ju fler blödningsepisoder desto högre är risken för PV och prePROM. Histopatologiska studier visar en ökad frekvens av vaskulära skador i maternella delen av placenta vid prematurbörd, vilket indikerar att ischemi med eller utan lokaliserad ablatio kan ha betydelse, eventuellt genom frisättning av CRH från trofoblaster [2, 65].

En annan möjlig förklaring är en minskad produktion av progesteron och därmed en sänkt hemostatisk kapacitet i decidua. Sänkt progesteronhalt leder nämligen till sänkt koncentration av »tissue factor» och inhibitor för typ-1 plasminogenaktivator, vilket ökar blödningsbenägenheten [66, 67]. Blödning kan också orsakas av en infektion som via IL-1 minskar produktionen av progesteron. Trombin, som frisätts när koagulationen aktiveras, kontraherar myometriet genom aktivering av trombinreceptorer och inositol 3-fosfat i glatta muskelceller [68], viket utgör ytterligare en tentativ koppling mellan decidual blödning och prematurbörd.

RISKFAKTORER

Mycket intresse riktas idag mot prevention och förbättrad diagnostik av hotande förtidsbörd. En stor andel av patienter med för tidigt värkarbete (upp till 40 procent) har falska värkar som ej leder till förtidsbörd. Även patienter med kända riskfaktorer, såsom tidigare prematurbörd eller sen spontan abort, löper en relativt liten risk att drabbas av prematurbörd vid en kommande graviditet.

En stor andel (upp till 50 procent) av patienter med spontan prematurbörd har inga riskfaktorer i anamnesen [69, 70]. Korrekt diagnostik kan möjliggöra tidigare insatt och därmed kanske mer effektiv behandling av patienter med ett äkta prematurt värkarbete, samtidigt som kvinnor med falska värkar slipper onödiga åtgärder och behandlingar.

Metoder för förebyggande insatser och tidig upptäckt av hotande förtidsbörd är regelbundna cervixkontroller, monitorering av uterusaktivitet i hemmet och intensifierad undervisning och daglig kontakt med patienter tillhörande riskgrupperna. Dessa strategier har dock ingen påvisad effekt på frekvensen prematurbörd [71-74].

Mätning av fetalt fibronektin i cervix–vaginalsekret, östriol i saliv samt cervixlängd med vaginalt ultraljud är några av de nya metoder som prövats avseende prediktion av prematurbörd.

Ultraljudsundersökning av cervix

En omfattande erfarenhet talar för ett samband mellan cervix mognadsgrad (cervixlängd, öppningsgrad, riktning,

konsistens) och risken för prematurbörd. Den traditionella metoden med spekulum- och manuell undersökning av cervix innebär emellertid en mer eller mindre subjektiv värdering av ibland subtila förändringar, och bedömningen kan ibland variera mellan olika undersökare. Manuell undersökning innebär också att man är begränsad till den yttre (vaginala) delen av cervix såvida inte den inre modermunnen är öppen.

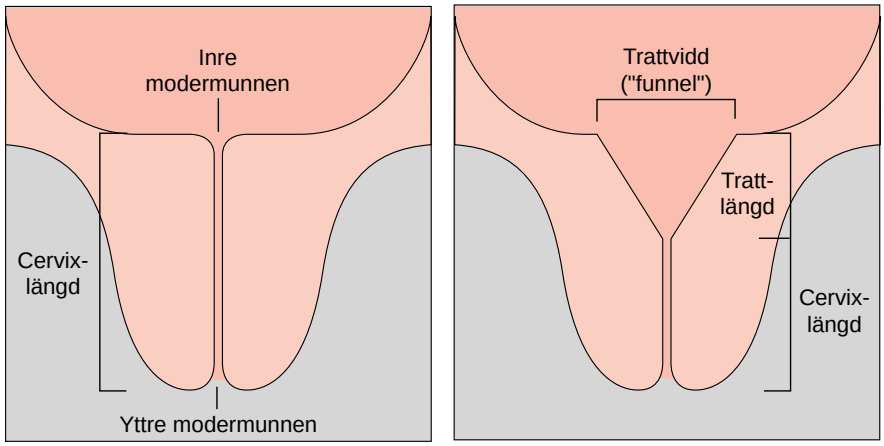
I genomsnitt utgör den vaginala delen av cervix 50 procent av den totala längden, men variationen är stor mellan olika individer [75]. Sonek och medarbetare visade att med manuell undersökning underskattades cervix längd med i genomsnitt 14 mm hos mer än 80 procent av kvinnorna [76]. Ultraljudstekniken gör det möjligt att på ett mer exakt, objektivt och reproducerbart sätt mäta hela cervix längd oberoende av dilatationsgraden. Ett flertal undersökningar har visat att mätning av cervix med ultraljud är överlägsen den manuella palpationen vid värdering av risken för prematurbörd [77-80].

Den abdominella ultraljudsmetoden, som först introducerades, kräver fylld urinblåsa, och har nu kommit att ersättas av vaginalt eller perinealt ultraljud. Den vaginala metoden är idag den mest använda och ger tack vare transducerns närhet till cervix en överlägsen bild jämfört med de andra teknikerna. Vid undersökningen placeras en vaginal realtidsultraljudssond i främre fornix av vagina, och hela cervixkanalen visualiseras i ett längdsnitt.

Patientens urinblåsa bör vara tömd före undersökningen, och det minsta nödvändiga tryck som behövs för att göra bilden tydlig appliceras (fylld urinblåsa och ökat tryck kan ge en falskt för lång cervix). Den slutna delen av cervix mäts (Figur 6).

I de fall den inre modermunnen är trattformigt vidgad (s k funneling) mäts trattens längd och vidd. Under normal graviditet sker efter 20 graviditetsveckor en successiv förkortning av cervix med ett medianvärde i vecka 24–28 på 35–40 mm och efter 32 veckors graviditetslängd på 30–35 mm [81-83]. Iams och medarbetare fann i en studie av 2 915 asymtomatiska kvinnor en normalfördelning av cervixlängd i vecka 24, med 50:e percentilen vid 35 mm, 10:e vid 25 mm och 90:e percentilen vid 45 mm [84].

Denna och andra studier kunde påvisa ett inverterat förhållande mellan cervixlängd, och risken för prematurbörd [78, 82, 84, 85]. Patienter med en cervixlängd under 22 mm i vecka 24 (dvs under 5:e percentilen) hade 20 procents risk för prematurbörd före 35 veckor. Detta betyder dock samtidigt att 4/5 kvinnor med cervixlängd <22mm födde efter 35 graviditetsveckor, dvs ett lågt positivt prediktivt värde (PPV) [84]. I en motsvarande screeningundersökning av 3 694 asymtomatiska kvinnor mellan graviditetsvecka 18 och 22 fann Taipale och medarbetare att en kort cervix (<29mm) och/eller dilatation av inre modermunnen (≥5mm) var förenat med en ökad risk för prematurbörd <35 respektive <37 veckor (relativ risk, RR, 6–28), men med lågt PPV (6–36 procent) [86].



Figur 6. Mätning av cervixlängd och trattvidd (funnel) – med vaginalt ultraljud.

Heath och medarbetare fann i en studie av 2 567 asymtomatiska kvinnor en cervixlängd i vecka 23 på ≤15mm hos <2 procent av den undersökta populationen. I denna grupp fanns 90 respektive 60 procent av de kvinnor som förlöstes efter ≤28 respektive ≤32 veckor [87].

Även om det positiva prediktiva värdet är lågt visar de flesta studier ett högt negativt preditivt värde (NPV). Symtomatiska kvinnor med en cervixlängd på ≥30 mm har en liten risk för prematurbörd [77] (NPV 100 procent). Asymtomatiska kvinnor med riskfaktorer (tidigare prematurbörd, flerbördsgraviditet) med en cervixlängd på >35mm i graviditetsvecka 24 har också en låg sannolikhet för prematurbörd [88, 89].

Sammanfattningsvis är vaginal ultraljudsundersökning inte en metod som idag kan rekommenderas som allmän screening av en lågriskpopulation. Den kan däremot tillföra värdefull information hos kvinnor med symtom eller med hög risk för prematurbörd, framför allt på grund av sitt höga negativa prediktiva värde.

Fetalt fibronektin

Lockwood och medarbetare presenterade 1991 en multicenterstudie som visade att fetalt fibronektin (FFN) förutsäger prematur förlossning [28]. Sedan dess har mer än 100 studier publicerats där det prognostiska värdet av FFN i cervix–vaginalsekret hos olika grupper av gravida kvinnor har undersökts. FFN utsöndras normalt i cervix–vaginalsekretet under de första 20 graviditetsveckorna, försvinner sedan under normala omständigheter för att sedan återkomma under de sista graviditetsveckorna före förlossningen. Förtidig förlossning föregås av en separation av korion från decidua och medför en utsöndring av FFN till sekretet i cervix och vagina. Förekomst av cervikovaginalt FFN kan mätas med en känslig immunanalys, och en koncentration ≥50ng/ml anses utgöra ett positivt testresultat.

De studier som hittills publicerats om FFN har kunnat påvisa ett högt negativt prediktivt värde (69–99 procent) hos kvinnor med symtom på prematurt värkarbete medförande en låg sannolikhet för förlossning inom 1–2 veckor efter ett negativt FFN-test [28, 90-92]. Ett stort antal falskt positiva värden ger emellertid ett sämre positivt prediktivt värde (13–83 procent), vilket begränsar den kliniska användningen [90-93].

Hos asymtomatiska kvinnor som testats för FFN varierar resultaten beroende på faktorer såsom den population som genomgått screening (hög eller låg risk), hur ofta testet utförts och vid vilken gestationslängd. De flesta studier visar, liksom för symtomatiska kvinnor, att det negativa prediktiva värdet (83–97 procent) är högre än det positiva prediktiva värdet (18–31 procent) [94-97]. Allmän screening av en lågriskpopulation anses av de flesta författare vara av begränsat eller inget värde [97].

Det har också visats att barn födda av kvinnor med ett positivt FFN har en ökad risk för neonatala komplikationer såsom låg födelsevikt, vård på neonatalavdelning, ökad neonatal morbiditet (sepsis, IRDS) och mortalitet [47, 92, 98].

Vissa studier antyder att det positiva prediktiva värdet förbättras något om ett positivt FFN kombineras med en kort cervix [99, 100].

Vid en jämförelse med traditionella ▶

ANNONS

riskfaktorer för spontan prematurbörd (såsom låg ålder, låg utbildningsnivå, lågt body mass index, rökning, anamnes på tidigare spontanabort eller spontan prematurbörd, blödning eller urogenital infektion under aktuell graviditet) och ett positivt FFN (i vecka 24–26) och/eller kort cervix mätt med transvaginalt ultraljud (i vecka 22–24) vid screeningundersökning hos 2 929 kvinnor, fann man den starkaste associationen med prematurbörd (<32 veckor) för fetalt fibronektin (RR 14,1, 95 procents konfidensintervall 9,3–21,4) och cervixlängd ≤25mm (RR 7,7, 95 procents konfidensintervall 4,5–13,4) [101].

En anamnes på tidigare spontan prematurbörd hos omföderskor var också associerad med en signifikant ökad risk (RR 7,1, 95 procents konfidensintervall 3,8–13,2, prematurbörd <32 veckor). Endast 0,5 procent av kvinnor utan någon av dessa riskfaktorer födde prematurt före 32 veckor. Förelåg två av tre ovanstående riskfaktorer ökade risken ungefär 35-faldigt, och förelåg alla tre riskfaktorerna var risken 100-faldigt ökad för spontan prematurbörd före 32 veckor.

Även om samband mellan ett positivt FFN och/eller kort cervix och spontan prematurbörd föreligger saknas hittills interventionsstudier, dvs om frekvensen prematurbörd kan påverkas eller om utfallet för barnens vidkommande kan förbättras. Joffe och medarbetare visade att man, genom att använda FFN-testet på symtomatiska kvinnor, kunde minska såväl antalet patienter som sjukhusvårdades för prematurt värkarbete, antalet vårdtillfällen och vårddagar per patient som behandlingar med värkhämmande medel utan att några negativa effekter för barnen åstadkoms [102]. Ytterligare interventionsstudier krävs dock innan FFN kan rekommenderas för klinisk användning.

Östriolnivåerna i salivtest

Innan förlossningen startar ökar östrogennivåerna (östriol och östradiol) i moderns blod. Detta avspeglar sig också i förhöjda östrogennivåer i moderns saliv. En ökning kan konstateras redan 3–4 veckor före förlossning, både vid förlossning i fullgången tid och vid prematur förlossning. Genom att mäta östriolnivåerna i saliv varje vecka mellan graviditetsvecka 22 och 36 fann man att ett positivt salivtest (>2,3 ng/ml) predikterade prematurbörd med en sensitivitet på 71 procent och en specificitet på 77 procent (PPV dock ej angivet) [103].

I en annan undersökning följdes 726 kvinnor (låg och hög risk för prematurbörd) med östriolsalivtest varje vecka. Ett positivt test var förenat med en ökad risk för prematurbörd <36 veckor (RR 3,5) [104]. Ett upprepat positivt prov inom sju dagar gav en ytterligare ökad risk (RR 6,9). Det negativa prediktiva värdet var högt (97 procent), medan det positiva prediktiva värdet var så lågt som 9 procent. Fördelen med salivtestet är att provtagningen är lätt att utföra och att testet blir positivt flera veckor före förlossningens start, vilket ger större möjligheter till intervention. Testet är inte tillgängligt i Sverige idag.

HANDLÄGGNING

Det finns flera praktiska frågor att tänka på vid handläggning av patienter med hotande förtidsbörd: Rör det sig om ett »äkta» värkarbete eller »falska» värkar? Finns det behov av omedelbar förlossning? Skall patienten transporteras oförlöst till klinik med bättre möjligheter till neonatalt omhändertagande? Föreligger kontraindikationer till tokolytisk behandling? Finns det någon behandlingsbar orsak till prematura värkar?

Diagnostik

Förtidigt värkarbete kan vara svårt att diagnostisera, och definitionerna varierar. Ofta använda kriterier på för tidigt värkarbete är: Regelbundna uteruskontraktioner (två var 10:e minut) under 30 minuter (värderas med palpation och kardiotokografi, CTG) kombinerat med en påverkan på cervix (utplåningsgrad >50 procent eller dilatation ≥2 cm) eller säkerställd vattenavgång. Spekulumundersökning och palpation görs för bedömning av cervix öppnings- och utplåningsgrad, eventuellt kompletterat med ett vaginalt/perinealt ultraljud. Odlingar rekommenderas på urin och cervix–vaginalsekret med avseende på allmän odling och GBS, och vid speciell klinisk misstanke görs även provtagning för Chlamydia trachomatis, gonorré och syfilis. Förekomst av bakteriell vaginos och Trichomonas vaginalis bör uteslutas.

Vattenavgång kan oftast konstateras genom identifiering av fostervatten i vagina vid steril spekulumundersökning. Differentialdiagnos kan vara urinläckage, uttalad vaginal flytning, cervicit eller vaginalsköljning. Föreligger tveksamhet om vattenavgång kan pH-indikator vara till hjälp liksom bedömning av fostervattenmängden med abdominellt ultraljud. Vid vattenavgång kan cervix oftast bedömas med enbart inspektion (alternativt perinealt ultraljud), och man bör avstå från att utföra palpation om inte patienten skall förlösas.

Abdominellt ultraljud bör utföras för att bedöma fostrets läge och vitalitet, eventuell förekomst av missbildningar samt för att utesluta intrauterin tillväxthämning. Frånvaro av fosterandning har rapporterats kunna förutsäga förlossning inom 48 timmar både med ett högt PPV och NPV [105]. Vid vattenavgång vid mycket låg gestationsålder (<26 veckor) är skattning av fostervattenmängden viktigt inte bara för att säkerställa diagnosen utan även för att bedöma risken för lunghypoplasi.

Behandling

Antibiotika. Det är av stor vikt att behandla en infektion hos gravida patienter om någon av ovanstående odlingar skulle visa sig vara positiv, eftersom det finns dokumentation som visar att behandling av urinvägsinfektion, gonorré, klamydia, bakteriell vaginos och Trichomonas vaginalis minskar risken för prematurbörd. Även om behandlingseffekten i de flesta studier är rätt blygsam [43] måste man beakta att en del av ovanstående infektioner är relativt vanliga i den gravida populationen [46, 47].

Vad gäller behandling för bakteriell vaginos rekommenderas peroral behandling med antingen klindamycin (300 mg×2×VII) eller metronidazole (500 mg×2×VII), eftersom vävnadspenetransen anses vara bättre och dokumentationen är starkare för peroral än lokal adminstration [43] De teratogena riskerna med peroral metronidazol anses vara ringa [106, 107].

Asymtomatisk bakteriuri med GBS (≥10 000 bakterier/ml) bör behandlas. Patienter som är GBS-koloniserade i samband med pretermt värkarbete bör behandlas peripartalt med antibiotika intravenöst (bensylpenicillin 3 g initialt och sedan 1,5 g var 6:e timme till förlossning [vid penicillinallergi kan klindamycin eller erytromycin användas]) för att minska risken att barnet insjuknar i en GBS-infektion. Värdet av antibiotikabehandling vid cervikovaginal GBS-kolonisering vid PV utan vattenavgång är dock tveksamt [49].

Även om det föreligger ett klart samband mellan infektion och PV finns det idag inget stöd i litteraturen för att generell antibiotikaprofylax vid PV utan vattenavgång förbättrar prognosen med förlängning av graviditeten eller minskad neonatal morbiditet [108].

I flera studier och metaanalyser rekommenderas behandling med kortikosterioder vid hotande prematurbörd med eller utan vattenavgång mellan 24 och 32–34 graviditetsveckor [109, 110]. Behandling ger en signifikant reduktion av frekvensen neonatala komplikationer, såsom IRDS och intraventrikulär blödning, samt sänkt mortalitet. Det är okontroversiellt att rekommendera *en* omgång kortikosteroider (t ex 12 mg betametason × 2 med 12–24 timmars intervall). Däremot är det tveksamt i vilken grad behandlingen skall upprepas. Rapporter från Australien in-

dikerar att upprepning ej förbättrar prognosen i något avseende, men däremot att det kan innebära en hämmad tillväxt av skallen [111] samt eventuellt en ökad risk för beteendeavvikelser hos barnet [112].

På senare år har flera kontrollerade randomiserade studier publicerats där man ej kan påvisa någon ytterligare positiv effekt av maternell behandling med thyrotropin-releasing hormone (TRH) avseende neonatal morbiditet jämfört med enbart kortikosteroidbehandling [113-116].

Av tokolytiska behandlingsalternativ som finns tillgängliga idag är beta-receptorstimulerare, t ex terbutalin, det medel som studerats mest, medan andra såsom prostaglandinsyntetashämmare, kalicumantagonister, magnesiumsulfat oxytocinantagonister endast utvärderats i mindre utsträckning. I allmänhet visar resultaten från randomiserade studier att tokolytisk behandling kan fördröja förlossningen med upp till 48 timmar [70, 117, 118], medan effekten är minimal vad gäller prematurbördsfrekvensen eller förlängning av graviditeten med mer än en vecka.

Enbart tokolytisk behandling har inte heller visats ha effekt på den neonatala morbiditeten. Ett samband har dessutom visats mellan användning av beta-receptorstimulerare och en ökad risk för neonatal intraventrikulär blödning [119, 120]. Svåra maternella komplikationer, såsom lungödem och till och med dödsfall, finns beskrivna vid behandling med beta-receptorstimulerare [121].

Prostaglandinsyntetashämmare kan utgöra ett alternativ i de låga gestationsåldrarna (<28 veckor) men ger en ökad risk för tidig slutning av ductus Botalli om det ges under senare delen av graviditeten [122]. Oligohydramnios, neonatal nekrotiserande enterokolit och intraventrikulär blödning är andra biverkningar som beskrivits med prostaglandinsyntetashämmare, framför allt om behandlingen ges under längre tid (>48–72 tim) [123].

Även om tokolytisk behandling endast kan fördröja förlossningen under en begränsad tid ger den möjlighet att uppnå effekt med kortikosteroidbehandling, och retrospektiva studier visar en gynnsam effekt om tokolytisk behandling kombineras med kortikosteroider [110].

Kontraindikationer mot värkhämmande behandling – och där det i stället kan bli aktuellt att överväga förlossning – är intrauterin fosterdöd eller fetal missbildning, grav tillväxthämning, »hotande fosterasfyxi», pågående blödning (vid misstanke om ablatio), intrauterin infektion, cervixdilatation >5cm samt svår preeklampsi.

Prematur preterm vattenavgång

Ungefär 75 procent av patienter med prePROM som handläggs exspektativt kommer att föda inom 1 vecka [124]. Vid vattenavgång tidigt i graviditeten är tiden från prePROM till partus längre än om vattenavgången sker senare [125]. I ett mindre antal fall (3–13 procent) kommer vattenavgången att upphöra genom att hinnbristningen sluts, via oklara mekanismer [126, 127].

Även om det saknas säkra svenska uppgifter anses klinisk infektion föreligga i 13–60 procent av fall med prePROM [127-129], och risken för infektion är högre vid låg gestationsålder [51, 125, 130] och ökar vid vaginalpalpation [61, 131].

På 1960-talet innebar vattenavgång i andra trimestern (16–26 gestationsveckor) nästan alltid att fostret dog. Idag är prognosen väsentligt bättre med ungefär 30 procents överlevnad vid <24 veckors gestationstid och 57 procents överlevnad vid 24–26 veckor [132]. De fetala riskerna är betydligt högre vid samtidig förekomst av infektion [125]. Det finns rapporter om en ökad risk för komplikationer hos överlevande barn, såsom utvecklingsförsening, cerebral pares, kronisk lungsjukdom, blindhet, hydrocefalus och mental retardation [133-135].

Enligt vissa rapporter är dock 69 procent av barnen utan handikapp, men uppgifterna varierar liksom kvaliteten på uppföljningarna [125].

Vattenavgång inom 16–26 gestationsveckor innebär också en ökad risk för lunghypoplasi (frekvensen varierar från 1 till 27 procent) [133, 136], och för olika fosterdeformiteter. Maternella komplikationer är inte lika vanliga men inkluderar intrauterin infektion, placentaavlossning, retinerad placenta, post partum-blödning, endometrit och sepsis [132, 133]. Prognosen för mor och barn kan dock vara betydligt sämre än vad dessa rapporter indikerar, eftersom man i dessa retrospektiva genomgångar ofta exkluderat de fall som kompliceras med omedelbart värkarbete, infektion och fosterdöd.

Prognosen är avsevärt bättre vid iatrogen vattenavgång efter diagnostisk amniocentes. I en studie kompliceras 7 av 603 (1,2 procent) amniocenteser i andra trimestern med vattenavgång. I samtliga fall upphörde läckaget och 6 av 7 foster förlöstes friska i fullgången tid [137].

Handläggning av prePROM inom 32–37 gestationsveckor

Vid misstanke om intrauterin infektion bör möjligheten övervägas att utföra amniocentes med odling (inklusive Mycoplasma hominis och Ureaplasma urealyticum), gramfärgning och eventuellt analys av IL-6. I övriga fall är det svårt att utfärda några välgrundade rekommendationer med avseende på induktion av förlossning eller exspektans. Det finns vissa indikationer på att risken för korioamnit är något förhöjd vid exspektans, men vad gäller riskerna för IRDS, hjärnblödning, nekrotiserande enterokolit och perinatal mortalitet verkar det inte föreligga några skillnader mellan induktion och exspektans [125].

Det är viktigt att notera att dessa studier genomfördes utan behandling med antibiotika eller kortikosteroider, och det finns inga studier från Sverige som visat att risken för intrauterin infektion är lägre. Det är också viktigt att väga in riskerna med induktion vid ett i många fall omoget cervixstatus. Detta innebär ofta en för patienten påfrestande förlossning, där man kan tvingas avsluta med sectio och därmed också öka risken för maternella komplikationer.

Handläggning av prePROM inom 25–32 gestationsveckor

I allmänhet rekommenderas en exspektativ hållning. Även här bör man vid misstanke om infektion överväga att utföra amniocentes med odling (inklusive Mycoplasma hominis och Ureaplasma urealyticum), gramfärgning och eventuellt analys av IL-6.

Det finns studier och metaanalyser som nu dokumenterar att antibiotikabehandling förlänger graviditeten, minskar risken för korioamnit, endometrit, neonatal sepsis och hjärnblödning vid prePROM [108, 124, 138] med eller utan samtidig behandling med kortikosteroider [139]. Däremot finns det inga säkra indikationer på vilken behandling som är den andra överlägsen.

I flera studier används erytromycin + ampicillin, initialt parenteral behandling i två dygn, följt av fem dagars peroral behandling. Det finns emellertid ingen bra kostnad–nyttaanalys av denna behandling i Sverige, där vi sannolikt har en lägre frekvens perinatala infektioner.

Det saknas dessutom en klok analys av vilka ekologiska konsekvenser en sådan behandling skulle få, särskilt som vi kommer att utsätta en relativt stor grupp gravida kvinnor och deras foster för en behandling som i de allra flesta fall inte behövs. En multicenterstudie i Sverige har varit föremål för prövning och diskussion, men har inte bedömts vara möjlig att genomföra på grund av otillräckligt patientunderlag (perinatala arbets- och referensgruppen [ARG], Svensk förening för obstetrik och gynekologi, SFOG).

Dokumentationen för att rekommendera tokolytisk behandling är mycket bristfällig, men eventuellt kan tokolys

vara indicerad i kombination med kortikosteroider med eller utan antibiotika.

Handläggning av prePROM <25 gestationsveckor

Liksom ovan är det viktigt att säkerställa diagnos och bedömning av missbildningar och fosterstorlek med ultraljud. Vid kliniska tecken på ablatio placentae eller fetal distress är det sällan aktuellt att utföra sectio på fetal indikation på grund av risken för maternella komplikationer. En exspektativ handläggning rekommenderas från och med graviditetsvecka 23. Vid vattenavgång efter <23 veckor rekommenderas noggrann information till föräldrarna om den dåliga prognosen, och vid misstanke om infektion får induktion övervägas på maternell indikation. Vid misstanke om infektion insätts antibiotikabehandling. Tokolytisk behandling rekommenderas ej.

Fosterövervakning vid prePROM

Risken för navelsträngskompression och infektion är ökad vid prePROM. Det är vanligt (32 procent) med variabla decelerationer vid prePROM [140]. Vid icke-reaktiv CTG-kurva och/eller takykardi är risken ökad för infektion. Enligt en studie förelåg en icke reaktiv CTG-kurva före partus hos 78 procent vid infektion jämfört med 14 procent om infektion ej förelåg [141]. Likaså har biofysisk profil visat sig ha prognostiskt värde vad gäller infektioner [142]. Även om man inte lyckats visa att någon speciell fosterövervakning medför en sänkt perinatal morbiditet förefaller det rimligt att övervaka patienter med prePROM med dagliga CTG- och upprepade ultraljudsundersökningar.

Dessutom rekommenderas mätning av rektaltemperatur tre gånger dagligen, medan regelbundna kontroller med C-reaktivt protein (CRP) är kontroversiellt [143-145].

SAMMANFATTNING

Spontan prematurbörd är att betrakta som ett syndrom med flera bakomliggande orsaker såsom infektion, maternell stress, placentär hypoxi/blödning och PGDH-brist. I framtiden kommer vi kanske att kunna fastställa den specifika orsaken i varje enskilt fall och behandla därefter. Resultaten hittills har dock varit nedslående beträffande prevention, och i vissa länder skönjes till och med en viss ökning av frekvensen prematurbörd.

Även om prematurbörd ofta ej går att förhindra kan en tidig och korrekt upptäckt av patienter med verklig ökad risk för prematurbörd förbättra möjligheterna till tokolytisk terapi, kortikosteroid terapi och transport av patienten in utero för förlossning på lämplig klinik. Förbättrad diagnostik leder också till att onödig behandling kan undvikas.

Referenser

2. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. Curr Opin Obstet Gynecol 1994; 6: 7-18.
3. Bocking AD. Preterm labour: recent advances in understanding of pathophysiology, diagnosis and management. Curr Opin Obstet Gynecol 1998; 10: 151-6.
4. Keirse M. New perspectives for the effective treatment of preterm labour. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 618-28.
5. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, van Wendt L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. Acta Paediatr 1996; 85: 954-60.
7. Finnström O, Olausson Otterblad P, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality and survival in relation to level of care. Acta Paediatr 1997; 86: 503-11.
13. Yoon B, Jun J, Romero R, Park K, Gomez R, Choi J et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor-α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 19-26.
14. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. Pediatr Res 1997; 42: 1-8.
24. Ekman-Ordeberg G, Malmström A. Cervixbindväven omlagras under graviditeten – viktig process för förlossningens start och progress. Läkartidningen 1998; 95: 4097-100.
27. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. N Engl J Med 1998; 338: 663-70.
28. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 1991; 325: 669-74.
38. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 135-76.
43. McGregor JA, French JI. Evidence-based prevention of preterm birth and rupture of membranes: infection and inflammation. J Soc Obstet Gynaecol Can 1997; 19: 835-52.
46. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. J Clin Microbiol 1994; 32: 176-86.
47. Wennerholm U, Holm B, Mattsby-Baltzer I, Nielsen T, Platz-Christensen J, Sundell G et al. Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 1398-404.
50. Hillier S, Witkin S, Krohn M, Watts D, Kiviat N, Eschenbach D. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis and chorioamnion infection. Obstet Gynecol 1993; 81: 941-8.
84. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334: 567-72.
90. Morrison J, Allbert J, McLaughlin B, Whitworth N, Roberts W, Martin R. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 538-42.
101. Goldenberg RL, Iams J, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Copper R et al. The preterm prediction study: The value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. Am J Public Health 1998; 88: 233-8.
125. ACOG practice bulletin. Premature rupture of membranes, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 1998; 63: 75-84.
138. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. JAMA 1997; 278: 989-95.

Den fullständiga referenslistan finns på: www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm

Summary

Early detection can improve therapy of spontaneous premature birth

Henrik Hagberg, Ulla-Britt Wennerholm

Läkartidningen 2000; 97: 301-10.

Premature birth is associated with increased perinatal morbidity and mortality. Spontaneous premature birth can be understood as a syndrome with a number of underlying causes including infection, maternal stress, uterine distention, placental hypoxia, bleeding and lack of prostaglandin dehydrogenase. Infection is probably the most important factor at low gestational age, with uterine distention and maternal stress increasing in significance further on. In the future we may become better able than we are at determining the specific reason in each individual case, which may lead to the development of more effective treatment. On the other hand, results have been very poor with respect to prevention, and in some countries we even note a slight increase in incidence. Although premature birth is often impossible to prevent, early detection and tocolytic therapy can delay labor long enough to permit effective cortocosteroid therapy and transport when required to the appropriate obstetric clinic for optimal neonatal care.

Correspondence: Henrik Nyberg, Center for Perinatal Medicine, Dept of Obstetrics and Gynecology, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, SE-416 85 Göteborg, Sweden.
E-mail: henrik.hagberg@obgyn.gu.se