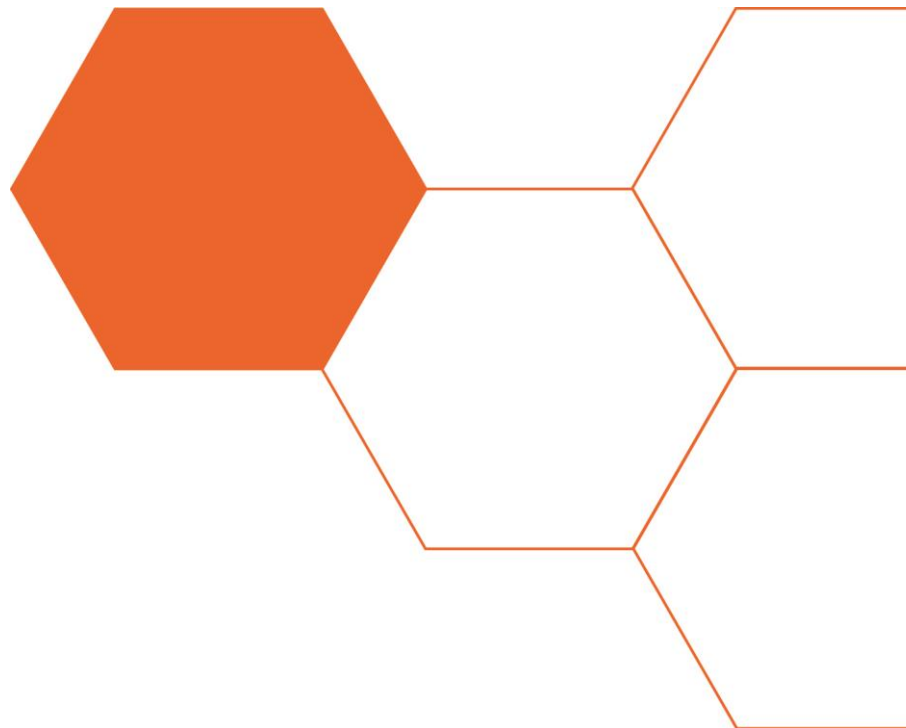


Riktlinje om indikationer för förlossningsinduktion

Riktlinjer för utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne. Regionala riktlinjer har tagits fram i nära samverkan med berörda sakkunniggrupper. Riktlinjerna är fastställda av hälso- och sjukvårdsdirektören.



Innehåll

<i>Innehåll</i>	2
<i>Förord</i>	3
<i>Sammanfattning av rekommendationer</i>	5
<i>Avgränsning och definition</i>	6
AVGRÄNSNING	6
DEFINITIONER	6
<i>Epidemiologi</i>	6
<i>Risker vid induktion</i>	7
<i>Handläggning vid induktion/Induktionsmetoder</i>	7
ÖVERBURENHET UTAN ANDRA RISKFAKTORER	8
ÄLDRE FÖRSTFÖDERSKOR	10
FETMA (BMI ≥ 30)	11
ASSISTERAD BEFRUKTNING (IVF OCH ÄGGDONATION)	12
TVILLINGGRAVIDITET	13
DIABETES MELLITUS (PREGESTATIONELL OCH GESTATIONELL).....	14
STORT BARN (FETAL MAKROSOMI).....	15
GESTATIONSHYPERTONI OCH PREEKLAMPSI	17
GRAVIDITETSBETINGAD INTRAHEPATISK GALLSTAS (ICP / HEPATOS)	19
VATTENAVGÅNG UTAN VÄRKAR I FULLGÅNGEN TID.....	21
VATTENAVGÅNG UTAN VÄRKAR INNAN FULLGÅNGEN TID (PPROM)	23
INDUKTION PÅ PATIENTENS ÖNSKAN, UTAN MEDICINSKA SKÄL	24
<i>Arbetsgrupp</i>	24
<i>Förankring och remissyttrande</i>	24
<i>Referenser till fotnoter</i>	25
FÖRORD OCH AVGRÄNSNING OCH DEFINITION	25
EPIDEMIOLOGI	25
RISKER VID INUDKTION	25
HANDLÄGGNING VID INDUKTION/INDUKTIONSMETODER	25
ÖVERBURENHET UTAN ANDRA RISKFAKTORER	25
ÄLDRE FÖRSTFÖDERSKOR, FETMA OCH ASSISTERAD BEFRUKTNING	26
TVILLINGGRAVIDITET	27
DIABETES MELLITUS	28
STORT BARN	29
GESTATIONSHYPERTONI OCH PREEKLAMPSI	30
GRAVIDITETSBETINGAD INTRAHEPATISK GALLSTAS	30
VATTENAVGÅNG UTAN VÄRKAR I FULLGÅNGEN TID.....	31
VATTENAVGÅNG UTAN VÄRKAR INNAN FULLGÅNGEN TID.....	31
INDUKTION PÅ PATIENTENS ÖNSKAN, UTAN MEDICINSKA SKÄL	32

Förord

Andelen igångsatta förlossningar har successivt ökat nationellt och internationellt. Ett vanligt skäl till induktion är en strävan att reducera risken för graviditets- och förlossningskomplikationer genom att inte låta graviditeten fortgå längre än till en viss gestationsålder.

Vid en i övrigt normal graviditet rekommenderas idag igångsättning av värkarbetet när graviditeten gått 1–2 veckor över beräknat datum, och vid olika riskfaktorer rekommenderas i många fall tidigare igångsättning. I de flesta fall kan förlossningsinduktion betraktas som en preventiv åtgärd avsedd att reducera medicinsk risk. Samtidigt innebär en igångsatt förlossning ett större behov av vårdresurser än en förlossning som startar spontant, och det kan inte uteslutas att en igångsättning i vissa fall kan innebära en ökad risk för komplikationer. Vi har därför ansett det vara av stor vikt att granska evidensen avseende för- och nackdelar med induktion på olika indikationer.

I detta dokument har vi sammanfattat evidens kring de vanligaste orsakerna till att inducera förlossning och ger rekommendationer för om och när förlossningsinduktion bedöms vara befogad vid dessa riskfaktorer. I detta dokument ges inte rekommendationer kring metoder för förlossningsinduktion, eftersom det för metoder finns nationella rekommendationer som 2016 tagits fram av en arbetsgrupp inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi.¹

https://www.sfog.se/media/301124/ind_rikt_version_klart_20160828.pdf

Vi har i denna första version av detta dokument inte granskat samtliga indikationer för induktion, och vår målsättning är att i kommande versioner komplettera med ytterligare frågeställningar.

Ett ställningstagande till om och när induktion ska erbjudas eller rekommenderas en enskild patient är ofta beroende av flera faktorer, och beslut tas alltid individuellt i samråd med patienten. Det behövs dock generella ramar och riktlinjer så att bedömningsgrunderna är gemensamma för patienter med likartad problematik, och så att rutiner ska kunna fungera för när man från mödravården ska hänvisa olika patientgrupper till förlossningsklinikerna. Detta dokument har avsikten att ge sådana förutsättningar för bedömning inför induktion av förlossning.

För de olika tillstånd som kan vara indikation att sätta igång förlossningen finns ofta fler aspekter att beakta än om och när igångsättning ska rekommenderas. Detta dokument avgränsas dock huvudsakligen till denna frågeställning, och bakgrunden till givna rekommendationer.

2018-03-21

Fredrik Lennartsson
Hälso- och sjukvårdsdirektör

Dokumentinformation

	Namn	Position	E-postadress
Huvudförfattare	Andreas Herbst	Överläkare SUS	Andreas.Herbst@skane.se
Fastställt av	Fredrik Lennartsson	Hälso- och sjukvårdsdirektör	Fredrik.lennartsson@skane.se
Sakkunniggrupp	Expertgrupp förlossningsvård Kunskapscentrum kvinnohälsa	Ordförande Åsa Leijonhufvud	Asa.leijonhufvud@skane.se
Kontaktperson Koncernkontoret	Lena Luts	Medicinsk rådgivare	Lena.Luts@skane.se
Administrativ kontaktperson	Carina Åkesson	Publicerare	Carina.i.akesson@skane.se

Giltighet

	Giltigt från och med	Giltigt till och med	Ansvarig/huvudförfattare
Ursprunglig version	2018-03-21	2020-03-21	Andreas Herbst
Revidering			
Revidering			
Revidering			
Revidering			

Sökord

Sammanfattning av rekommendationer

- **Vid normal graviditet utan andra riskfaktorer** rekommenderas induktion vecka 42+0.
 - **Vid förekomst av riskfaktorer** (som inte adresseras på annan plats i detta dokument) bör induktion övervägas i vecka 41+0
- **Förstföderskor ≥ 40 år** bör erbjudas induktion vid beräknad partus.
- **Förstföderskor med BMI > 30** bör erbjudas induktion i vecka 41+0.
- IVF är i sig inte indikation för induktion, men övriga riskfaktorer/samsjuklighet skall beaktas. Friska kvinnor med normal graviditet efter IVF bör handläggas som övriga gravida.
- **Vid normal graviditet efter äggdonation** rekommenderas induktion vid beräknad partus.
- Vid **monokoriotisk diamniotisk tvillinggraviditet**, utan ytterligare riskfaktorer rekommenderas induktion i graviditetsvecka 36+0 till 37+0.
- Vid **dikoriotisk diamniotisk tvillinggraviditet**, utan ytterligare riskfaktorer rekommenderas induktion i graviditetsvecka 37+0 till 38+0.
- Vid **diabetes och GDM** rekommenderas bedömning och förlossningsplanering kring graviditetsvecka 38+0.
- Vid **pregestationell diabetes** rekommenderas att induktion erbjuds i vecka 38+0 – 38+6.
- Vid **välreglerad GDM** rekommenderas induktion senast vecka 41+0.
- Vid **skattad fostervikt över +22%** kan induktion övervägas.
- Vid **hypertoni** rekommenderas bedömning i fullgången tid, med ställningstagande till induktion.
- Vid **preeklampsi** i fullgången graviditet ($\geq 37+0$ veckor) rekommenderas snar induktion.
- Vid **svår preeklampsi** efter 34+0 veckor är snar förlossning som regel indicerad.
- Vid svår preeklampsi innan 34+0 veckor måste individuell bedömning göras.
- Induktion bör övervägas vid **ICP** i graviditetsvecka 37+0 om gallsyror är ≥ 40 umol/L, vid debut av svår ICP efter graviditetsvecka 37+0, eller outhärdliga symptom.
- Individuell bedömning vid gallsyror > 100 umol/L: induktion innan fullgången tid kan övervägas.
- Individuell bedömning vid ytterligare riskfaktorer vid ICP (flerbörd, diabetes, preeklampsi), som innebär additiv risk.
- **Vid vattenavgång utan värkar från vecka 36+0, utan ytterligare riskfaktorer rekommenderas induktion inom ett dygn, och senast inom 48 timmar, om inte spontant värkarbete tillkommit. För att patienter ska slippa komma in på natten kan induktion erbjudas efter 18–30 timmar.**
 - Patienter med särskilda riskfaktorer (GBS-bärare eller tidigare GBS-infektion, infektionstecken, mekoniumfärgat vatten) bör erbjudas induktion utan att avvakta.
- **Vid prematur vattenavgång utan värkar rekommenderas induktion i vecka 35+0–36+0, om inte infektionstecken, andra komplikationer eller riskfaktorer motiverar tidigare intervention.**
- Vi rekommenderar restriktivitet gällande induktion **utan medicinsk orsak.**

Avgränsning och definition

AVGRÄNSNING

I detta dokument har vi sammanfattat evidens kring de vanligaste orsakerna till att inducera förlossning och ger rekommendationer för vid vilken gestationsålder förlossningsinduktion bedöms vara befogad vid dessa riskfaktorer. I detta dokument ges inte rekommendationer kring metoder för förlossningsinduktion, eftersom det för metoder finns nationella rekommendationer som 2016 tagits fram av en arbetsgrupp inom Svensk förening för obstetrik och gynekologi (<https://www.sfog.se/start/rad-riktlinjer/sfog-riktlinjer/>).¹ Vi har i denna första version av detta dokument inte haft möjlighet att granska alla tänkbara indikationer för induktion, och målsättning är att i kommande versioner kunna komplettera.

DEFINITIONER

Med förlossningsinduktion avses åtgärder för att inducera värkarbete genom mekaniska åtgärder (amniotomi, applikation av kateter genom cervix som kuffas), eller läkemedel (prostaglandiner, prostaglandinanaloger, eller oxytocin). I detta dokument avses med graviditetsvecka antalet passerade veckor. Vecka 41 avser således vecka 41+0–41+6.

Epidemiologi

Enligt socialstyrelsens statistik ökade andelen igångsatta förlossningar i Sverige från cirka 7 % 1991 till knappt 16 % under 2012,² och 2016 var 16,6 % av förlossningar i Sverige inducerade. För Region Skåne var andelen 17,8 %.

De vanligaste indikationerna för förlossningsinduktion är överburenhet och vattenavgång utan värkar. Andelen graviditeter som går till 42+0 veckor är 5–7 %, medan cirka 21 % går till vecka 41+0. Enligt litteraturen startar 6–19 % av förlossningar med vattenavgång utan värkar;³ enligt en studie från Södra Sjukvårdsregionen (data från Perinatal Revision Syd) startade 19 % med vattenavgång innan värkarbetets start, och i 7 % förelåg vattenavgång mer än ett dygn.⁴

För dessa och andra indikationer som behandlas i detta dokument var förekomsten i Region Skåne (nationell incidens inom parantes) 2015–2016 följande (Källa: Graviditetsregistret):

- Gestationsålder 41+0 veckor eller mer: 20,8 % (21,4 %)
- Gestationsålder 42+0 veckor eller mer: 5,3 % (5,4 %)
- Hypertoni och preeklampsi: 5,9 % (6,5 %)
- Graviditet efter assisterad befruktning: 5,5 % (5,5 %)
- Diabetes (gestationsdiabetes + pregestationell diabetes): 4,5 % (2,8 %)
- LGA-barn: 4,2 % (4,8 %)
- BMI över 30 (13 %). BMI över 35: 3,7 % (3,8 %)
- Flerbörd 1,5 % (1,6 %)
- Prematur vattenavgång innan 37+0 veckor: 0,85 % (0,80 %)
- Graviditetsbetingad gallstas (hepatos), eller annan leversjukdom: 0,72 % (0,66 %)
- Förstföderskor \geq 40 år 1 % (1,2 %)
- Förstföderskor \geq 35 cirka 5,8 % (5,9 %)

Notera att vissa incidenser kan vara underestimerade om inte alla diagnoser registrerats.

Syften med induktion

De flesta induktioner görs på medicinska indikationer, oftast som preventiv åtgärd med avsikt att reducera risk för komplikationer. Vad gäller t.ex. överburenhet, diabetes, och tvillinggraviditet avser man fr.a. att reducera risken för intrauterin fosterdöd hos grupper med ökad risk. Syftet kan (som vid fetal makrosomi) också vara att minska risken för förlossningskomplikationer, genom att förlösa vid en förmodat mer gynnsam gestationsålder. Vid preeklampsi är syftet både terapeutiskt, eftersom moderns tillstånd som regel normaliseras inom några dagar efter förlossningen, men avser också att minska risken för försämring av moderns tillstånd vid fortsatt graviditet.

Risker vid induktion

De två risker som fr.a. bör beaktas är å ena sidan risken för värksvaghet/misslyckad induktion, och å andra sidan risken för ett alltför intensivt värkarbete (överstimulering), vilka bådadera kan resultera i behov av att förlösa med kejsarsnitt. Dessa risker är dock både beroende på bakgrundsfaktorer hos patienten/patient-gruppen, och de metoder som används för induktion. Ekeus och Lindgren rapporterade 2-3 gånger större risk för sectio vid induktion än vid spontan förlossningsstart, förutom hos omfödernor i vecka 37-38 där ingen riskökning förelåg.^{A (Ekeus)}

Handläggning vid induktion/Induktionsmetoder

Eftersom det finns en nationell riktlinje, framtagen av SFOG, tar vi i detta dokument inte upp metoder för induktion.

Generellt innebär en inducerad förlossning längre vårdtid innan förlossningen än vid spontan värkstart, och därmed högre vårdkostnader. Enligt opublicerade data från Göteborg var förstfödernor inlagda dubbelt så lång tid innan förlossningen vid en inducerad förlossning (18 timmar) jämfört med vid spontan förlossningsstart (9 timmar). Motsvarande tider för omfödernor var 9 respektive 3 timmar.

De senaste åren har studier utvärderat möjligheten att påbörja induktion polikliniskt. Vi tar i detta dokument inte ställning till vårdnivå, vilket bör göras separat för olika patientgrupper

Vi vill här framhålla att hinnsvepning, som ofta inte betraktas som en egentlig induktionsmetod, kan rekommenderas till vissa patientgrupper, både för att reducera risk för överburenhet och därmed behov av andra åtgärder för induktion, samt inför eller i samband med induktion för att öka sannolikheten för lyckad induktion.

I randomiserade studier har hinnsvepning i fullgången tid visats minska risken för att graviditeten går till 41 eller 42 veckor, och minskar den andel som behöver induceras med andra metoder (number needed to treat = 8), enligt en Cochrane metaanalys.^{Ref B}

Hinnsvepning inför induktion med prostaglandin har också visats öka chansen till vaginal förlossning, och minska induktionstid och behov av oxytocin.^{Ref C och D} Hinnsvepning kan därför rekommenderas inför eller i samband med induktion med andra metoder.

Indikationer för induktion

ÖVERBURENHET UTAN ANDRA RISKFAKTORER

Vid överburen graviditet ökar risken för intrauterin fosterdöd (IUFD) från vecka 41–42. Ingemarsson och Källén visade i en studie över svenska förlossningar (MFR) 1982–1991 på ökad risk hos förstföderskor för såväl IUFD som neonatal död från vecka 41+, medan hos omföderskor endast risken för neonatal död var ökad från vecka 42+0.⁵ Överburenhet medför även ökad risk för asfyxi (låg Apgar score, mekoniumaspiration, encefalopati).

Av dessa skäl har flera randomiserade studier jämfört induktion i perioden 41+0–42+0 med expektativ handläggning. Ingen av dessa studier har enskilt haft styrka att utvärdera mortalitet, varför här endast redovisas resultat av två metaanalyser av dessa.^{6,7}

Cochrane-institutet publicerade 2012 en metaanalys av 17 randomiserade studier som jämfört induktion med expektans i och efter fullgången tid.⁶ De fann en trend för riskreduktion för perinatal död vid induktion i vecka 39–40, 41+0, och efter vecka 41+, men risken var endast signifikant minskad för de 10 studier som jämfört induktion efter vecka 41+0 med expektans: RR 0.30; 95 % CI 0.09–0.99. NNT för att förhindra ett perinatal dödsfall var 410. Frekvensen kejsarsnitt var lägre vid induktion: RR 0.75; 95 % CI 0.58–0.96. Subanalys visade att det var vid omoget cervixstatus som sectorisken var lägre vid induktion (RR 0.88; 0.80–0.98).

I en systematisk review av Wennerholm m.fl. 2009 inkluderades 13 studier från 1980 och senare som jämfört induktion med expektans från vecka 41+0.⁶ För perinatal dödlighet sågs ingen säkerställd skillnad mellan induktions och expektansgrupperna: RR 0.33; 95 % CI 0.10–1.09. Eftersom perinatal död är sällsynt även vid överburenhet hade metaanalysen inte styrka att kunna påvisa en 67 % reduktion av mortalitet. Däremot minskade risken för mekonium-aspiration vid induktion i vecka 41+ (RR 0.35; 95 % CI 0.16–0.75), men ej för induktion vecka 42+0 jämfört med expektans (RR 0.66; 95 % CI 0.24–1.81). Även Wennerholms metaanalys visade reducerad risk för sectio vid induktion i vecka 41 jämfört med expektans (RR 0.87; 95 % CI 0.79–0.96). För induktion i vecka 42+0 var skillnaden ej statistiskt säkerställd (RR 0.90; 95 % CI 0.72–1.12).

Sammantaget talar dessa metaanalyser för att induktion i vecka 41+ har fördelar jämför med expektans. De små studier som jämfört induktion i vecka 42+0 med expektans var små (totalt 697 patienter) och visade inga säkra skillnader. Eftersom underlaget för att jämföra resultaten av induktion i vecka 41+0 och 42+0 är alltför begränsat, och eftersom det är en stor skillnad i andel graviditeter som går till 41 veckor (21 %) och 42 veckor (5–7 %), har en svensk randomiserad studie påbörjats, som jämför induktion vid dessa två tidpunkter. En nederländsk studie med detta upplägg visade inga skillnader i utfall enligt preliminär rapport¹⁰, men inkluderade bara totalt 900 patienter. Den pågående svenska studien har planerat att inkludera mer än 10 000 patienter, och kommer därmed att ha större möjlighet att detektera skillnader.⁸

I många länder erbjuds eller rekommenderas induktion från vecka 41+0, 41+3 eller 42+0. I Danmark ändrades nationell rekommendation 2012 till induktion i vecka 41+2 – 41+6 vid okomplicerad graviditet, och i vecka 41+0 vid ålder ≥ 40 år eller BMI ≥ 35 .¹² En nationell kohortstudie visade en reduktion av IUFD från vecka 41+0, från 0,09% år 2008-2010 till 0,05% år 2012-2014, och minskad perinatal dödlighet från 0,13% till 0,08%, samtidigt som induktionsfrekvens från vecka 41+0 ökat från 28% till 43%.¹² Kejsarsnittsfrekvens var oförändrad (15%).

I Sverige var det till 2005 vanligast att övervaka graviditeter från 42+0 veckor noggrant, och erbjuda induktion senast vecka 43+0. Under 2005 ändrades policy bl.a. i Stockholms läns landsting, till erbjudande om induktion vecka 42+0. Därefter sjönk perinatal dödlighet för graviditeter efter vecka 41+2 med 48 %, frekvensen mekonium-aspiration med 51 %, och andel barn med låg Apgar med 31 % i Stockholm, men var oförändrad i landsting med kvarstående hög

andel graviditeter över 42+2 veckor.¹¹ Därefter har de flesta kliniker i Sverige gått över till att rekommendera induktion i vecka 42+0.

Eftersom en svensk randomiserad studie nu jämför induktion i vecka 41+0 och 42+0, bedöms det rimligt att invänta dess resultat innan ställningstagande tas till ev. ytterligare policyförändring.

Rekommendationer

- **Vid normal graviditet utan andra riskfaktorer rekommenderas induktion vecka 42+0.**
- **Vid förekomst av riskfaktorer (som inte adresseras på annan plats i detta dokument) bör induktion övervägas i vecka 41+0**

ÄLDRE FÖRSTFÖDERSKOR

Förstföderskor har ökad risk för flertal obstetriska komplikationer från 35 årsålder. Riskökningen är tydligast hos förstföderskor ≥ 40 år. Även korrigerat för större förekomst av interkurrenta sjukdomar innebär ökad ålder en oberoende ökad risk för IUFD.¹⁴⁻¹⁶ Riskökningen ses fr.a. i fullgången tid och stiger tydligt per graviditetsvecka. 40-åringar har samma risk för IUFD vecka 39, och 35-39-åringar i v. 40 som 25-29-åringar v 41.¹⁶ För omföderskor ses inte motsvarande ökning av risk för IUFD med gestationsåldern.¹⁶ I en prospektiv populationsbaserad svensk studie var absolut risk för perinatal död 1,1 % hos kvinnor ≥ 40 ,¹⁷ och i en senare studie¹⁸ var risken för IUFD hos förstföderskor ≥ 40 år i Sverige 0,7 %, och hos förstföderskor 35-39 år 0,6 %, jämfört med 0,3 % hos 25-29-åringar.

2016 publicerades en randomiserad studie av Walker et al som jämförde induktion i v 39+0-39+6 med exspektans hos kvinnor över 35 år.¹⁹ Studien hade låg inklusionsfrekvens (14 %) och var för liten (n=619) för att kunna bedöma eventuell riskreduktion av perinatal död. Däremot var induktion i v 39 inte associerat med fler sectio (32%) jämfört med exspektans (33%).¹⁷

Äldre förstföderskor har ökad risk för sectio på indikationen utebliven progress både vid induktion och spontant värkarbete. Enligt Socialstyrelsens statistik förlöses i Sverige 35 % av förstföderskor ≥ 35 år med sectio.

Äldre kvinnor har ökad risk för fetal tillväxthämning, men andelen IUFD som är SGA är inte ökad hos kvinnor > 35 år. Det tycks föreligga en ökad frekvens av oförklarlig IUFD hos äldre kvinnor och i nuläget finns det inte evidens som stödjer ultraljudsbedömning av tillväxt eller blodflöde i a. umbilicalis för att hitta de graviditeter som riskerar IUFD hos kvinnor > 35 .

Rekommendationer

- **Förstföderskor ≥ 40 år bör erbjudas induktion vid beräknad partus.**

FETMA (BMI \geq 30)

Överviktiga kvinnor har ökad risk för obstetriska och neonatala komplikationer. Riskökningen är linjär i förhållande till pregravid vikt och graviditetslängd.¹⁹ BMI \geq 30 innebär ca 3 gånger ökad risk för diabetes, hypertoni/preeklampsi, LGA, skulderdystoci och perinatal död. Vid BMI \geq 35 ses ytterligare riskökning²⁰⁻²² Risken för perinatal död ökar med stigande gestationsålder och ses redan innan BPU.^{20,23-25} Totalrisk för IUFD vid BMI $>$ 30 var i en svensk-norsk studie förhöjd 2,5 gånger.²⁶ I en svensk studie var risk för IUFD hos förstfödelskor förhöjd vid BMI 25-29, och tredubblad vid BMI $>$ 35; både jämfört med populationen, och med systrar.²⁷

Obesa kvinnor har ökad risk för överburenhet, värksvaghet, långdragen förlossning (men snabbt krystskede) och postpartumblödning. Ju högre pregravid BMI desto större risk för akut sectio, både efter spontan start och induktion.²⁸⁻³² Sectio är förenat med ökad risk för komplikationer (sårintektion, sårruptur, anestesirelaterade komplikationer, tromboemboli). Litteraturen är sparsam om induktion relaterat till kvinnans BMI. De studier som finns jämför överviktiga med normalviktiga och då ses ofta ökad risk för sectio efter induktion. Studier saknas som jämför induktion med expektans vid överburenhet och obesitas. En retrospektiv studie visade inte fler förlossningskomplikationer (förlossningsduration, PPH, låg Apgar, skulderdystoci etc.) hos överviktiga än normalviktiga vid induktion på indikation överburenhet i vecka 41+3,³² men vid Bishop score $<$ 3 är risken för misslyckad induktion större hos överviktiga.

Data från graviditetsregistret 2014-17 visar 4,7 gånger högre risk för intrauterin fosterdöd hos förstfödelskor med BMI $>$ 30 jämfört med normalviktiga efter vecka 40+0, och 7 gånger högre risk än normalviktiga efter vecka 41+0 (efter exklusion av patienter med diabetes och hypertoni)

Sammanfattningsvis är fetma starkt associerat med obstetriska och neonatala komplikationer och riskerna ökar med graviditetslängd. Kvinnor med BMI \geq 30 har ökad risk för perinatal död, och är fr.a. förhöjd hos förstfödelskor.³³

Trots de kraftigt förhöjda riskerna i denna patientgrupp är det inte givet vilka rekommendationer som ska ges, eftersom det saknas interventionsstudier av induktion för denna patientgrupp. Dessutom utgör andelen kvinnor med fetma (BMI $>$ 30) 13% av alla gravida, och induktion vid beräknad partus skulle alltså innebära ett stort antal induktioner. Vi vet inte heller om kontroll vid beräknad partus med t.ex. CTG och AFI skulle kunna reducera den höga frekvensen IUFD.

Med denna bakgrund bedömer vi att man bör överväga kontroll och hinnsvepning vid beräknad partus för kvinnor med BMI $>$ 30, och att induktion bör erbjudas dessa kvinnor i vecka 41+0.

Det kan finnas skäl för individuella ställningstaganden vid Bishop score $<$ 3 eller misstänkt LGA.

Rekommendationer

- **För förstfödelskor med BMI $>$ 30 bör kontroll vid beräknad partus övervägas, och induktion rekommenderas i vecka 41+0.**

ASSISTERAD BEFRUKTNING (IVF OCH ÄGGDONATION)

IVF är associerat med obstetriska komplikationer men riskökningen är liten och framförallt relaterad till ålder, placenta previa och samsjuklighet.³⁴⁻³⁸ I svenska material ses ingen ökad risk för IUFD > v 28.³⁹ De flesta risker som tidigare beskrivits är associerade till flerbörd och neonatala morbiditeten har sjunkit i samma takt som flerbördsgraviditeterna har minskat.

Antal patienter med graviditet efter äggdonation är få och vetenskapen är begränsad gällande graviditets och förlossningskomplikationer. En ny multicenterstudie på graviditetsutfall efter äggdonation har visat tydligt ökad risk för hypertoni/preeklampsi/eklampsi efter äggdonation.⁴⁰ Metaanalyser från tidigare studier visar motsvarande resultat.^{41, 42} Kvinnor som är gravida efter äggdonation skall räknas som högriskgraviditeter och skall handläggas i specialistmödravården med individuellt omhändertagande beroende på samsjuklighet och moderns ålder.

Rekommendationer

- **IVF är i sig inte indikation för induktion, men övriga riskfaktorer/samsjuklighet skall beaktas. Friska kvinnor med normal graviditet efter IVF bör handläggas som övriga gravida med normal graviditet.**
- **För kvinnor med normal graviditet efter äggdonation rekommenderas induktion vid beräknad partus. Vid samsjuklighet, alternativt ålder >40 år, bör bedömning inför förlossning göras på specialist-MVC i vecka 37+, och individuellt ställningstagande till handläggning tas.**

TVILLINGGRAVIDITET

Vid duplexgraviditet är riskerna för mor och barn större än vid singelgraviditet. Risken för IUFD ökar i vecka 36–38.^{1–3} En retrospektiv australiensisk studie 1990–1999 visade att risken för IUFD steg i vecka 36.¹ En stor Japansk studie visade att perinatal dödlighet steg i vecka 38, och då motsvarade risken för singelgraviditet i vecka 43.² Hartely et al. fann 2001 i en amerikansk registerstudie lägst perinatal mortalitet i vecka 37.⁵

En retrospektiv studie visade mer respiratoriska problem hos tvillingar födda med elektivt sectio i vecka 36–38 än i vecka 38–40.⁶ Konklusionen var att avvakta med förlossning till vecka 38.

En stor retrospektiv studie visade att risken för IUFD var högre för monokoriotiska diamnietiska (MCDA) än för dikoriotiska diamnietiska (DCDA) tvillingar i vecka 26–36.⁸ Däremot ökade inte frekvensen IUFD under dessa veckor. En amerikansk retrospektiv studie visade att från vecka 31 var perinatalt utfall bättre i nästkommande vecka fram till 36+6, oavsett chorionicitet.⁹ En holländsk kohortstudie av MCDA tvillingar visade en risk för IUFD på 0,5 % och perinatal dödlighet 0,7 % från vecka 32+0 till 37+0 på ⁷ Neonatal morbiditet sjönk succesivt från vecka 32 (24,3 %) till vecka 37 (0 %). En metanalys av 9 studier visade att risken för IUFD för MCDA tvillingar i vecka 32, 34, och 36 var 1.6 %, 1.3 % respektive 0.9 %.¹⁰ Jämfört med DCDA var risken för IUFD flerfald förhöjd för MDCA i vecka 32, 34, och 36: OR 4.2 (1.4–13), 3.7 (1.1–12), och 8.5 (1.6–45).

Dodd et al. randomiserade kvinnor med okomplicerad tvillinggraviditet till elektiv förlossning (induktion eller kejsarsnitt) i vecka 37 alternativt till exspektans till efter vecka 38.¹¹ Elektiv förlossning i vecka 37 var associerat med reduktion av ”serious perinatal adverse infant outcome” (4.7 % mot 12.2 %; RR 0.39 (0.20–0.75)). Det ingående utfall som främst skilde sig var tillväxthämning. Det var 1 perinatalt och 1 neonatalt dödsfall i exspektansgruppen (bland totalt 238 barn) och inget i den elektiva gruppen. En Cochrane review från 2014 över två randomiserade studier (varav en är den ovanstående) jämförde elektiv förlossning i vecka 37 med exspektans. Man fann ingen skillnad i frekvens sectio, perinatal död, neonatal morbiditet, Apgar score, IRDS eller inläggning på neonatalavdelning.¹²

Den randomiserade ”Twin birth study” från 2013 jämförde planerat sectio i vecka 37+5–38+6 med planerad vaginal förlossning, för tvillinggraviditeter med tvilling 1 i huvudbjudning.¹³ Ingen skillnad i perinatal död eller morbiditet sågs.¹³ 2-års uppföljning visade ingen skillnad i neurologisk utveckling.¹⁴ Således finns inte indikation för elektivt sectio vid okomplicerad tvillinggraviditet med tvilling 1 i huvudbjudning, vilket också konkluderas i en Cochrane review 2015.¹⁵

I många länder, däribland Storbritannien, erbjuds gravida med MCDA tvillingar induktion i vecka 36+0, och gravida med DCDA tvillingar induktion i vecka 37.^{16,17}

Data från graviditetsregistret visar att under 2014-17 skedde de flesta tvillingförlossningar med spontan start i vecka 36-37. Mer än hälften av alla tvillingförlossningar (exklusive elektiva sectio) startade med induktion, de flesta i vecka 37-38. En stark riskökning för IUFD sågs från vecka 39+0. Lägst risk för induktion att avslutas med sectio (21%) förelåg i vecka 37.

Rekommendationer

- **Vid okomplicerad monokoriotisk diamnietisk tvillinggraviditet, utan ytterligare riskfaktorer rekommenderas induktion i graviditetsvecka 36+0 till 37+0.**
- **Vid dikoriotisk diamnietisk tvillinggraviditet, utan ytterligare riskfaktorer rekommenderas induktion i graviditetsvecka 37+0 till 38+0.**

DIABETES MELLITUS (PREGESTATIONELL OCH GESTATIONELL)

Kvinnor med insulinbehandlad DM har ökad risk för IUFD. En brittisk registerstudie visade en incidens på 13,9/1000, 3 gånger bakgrundspopulationens: RR 2.7 (2.6–2.8).¹ Relativ risk för IUFD i vecka 35–36 var 3.8, i vecka 37–38 5.8, och i vecka 39 eller senare 7.3.¹ Även en norsk registerstudie visade högre perinatal mortalitet vid pregestationell typ 1 DM än i bakgrundspopulationen. OR för IUFD var 3.6, och för perinatal död 2.9.²

Graviditetsregisterdata 2014–17 visar hög risk för IUFD vid pregestationell diabetes i vecka 39+ (0,8%) jämfört med 0,4% vid gestationsdiabetes, och 0,1% hos övriga gravida.

En amerikansk retrospektiv studie jämförde IUFD och perinatal död i vecka 36–42 vid gestationell diabetes (GDM). Exspektans innebar lägre risk för perinatal död än förlossning i graviditetsvecka 36 (0,17 % vs 0,19 %) men i graviditetsvecka 39 var risken större vid exspektans än vid elektiv förlossning (RR 1.8; 1.2 – 2.6).³

En randomiserad studie (N=200) jämförde induktion i vecka 38–39 med exspektans vid GDM (N=187) eller typ 2 diabetes (N=13).⁴ Födelsevikt ≥ 4000 g förelåg hos 15 % respektive 27 % ($p=0,05$). Mild skulderdystoci förelåg hos 3 i exspektansgruppen men ingen permanent plexus-skada. Det var ingen signifikant skillnad i sectio, neonatal hypoglykemi eller perinatal död.

I en systematisk review från 2009, som inkluderar RCT:n ovan samt fyra observationsstudier, konkluderas att man bör ha ett aktivt förhållningssätt i fullgången tid vid gestationsdiabetes främst för att minska antalet barn med makrosomi och eventuellt risken för skulderdystoci.⁵

En senare studie randomiserade kvinnor med insulinbehandlad GDM till induktion i vecka 38 eller 40. I den förra gruppen sågs fler neonatala hypoglykemier (36 % vs 17 %).⁶

I en större RCT (N=425) randomiserades patienter med GDM (och skattad fostervikt < 4 kg) till induktion i vecka 38–39 vs i vecka 41+0. Anmärkningsvärt var andel insulinbehandlade större i gruppen som randomiserats till induktion (38 % vs 21 %). Ingen skillnad i neonatalt eller maternellt utfall sågs förutom fler hyperbilirubinemier vid tidigare induktion.⁷

Övriga studier som jämfört graviditetsutfall vid aktiv behandling (igångsättning vecka vid 38–40 eller vid misstanke om LGA, elektivt sectio vid beräknad fostervikt ≥ 4000 g eller ≥ 4500 g) med ingen intervention är epidemiologiska. Gemensamt är färre stora barn i induktionsgruppen.^{8–13} I en studie sågs högre frekvens sectio⁹ och i en annan lägre frekvens i induktionsgruppen¹³, i övriga ingen skillnad.^{8,9–11} I en studie sågs signifikant färre skulderdystocier i induktionsgruppen.¹¹ Enligt UpToDate är risken för skulderdystoci hos diabetiker 20–50 % hos barn med födelsevikt > 4500 g.

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att kvinnor med insulinbehandlad DM har en ökad risk för intrauterin fosterdöd, fetal makrosomi, och skulderdystoci.

Rekommendationer

- **För patienter med diabetes och GDM rekommenderas bedömning och förlossningsplanering kring graviditetsvecka 38+0.**
- **Vid pregestationell diabetes rekommenderas att induktion erbjuds i vecka 38+0 – 38+6.**
- **Vid välreglerad GDM rekommenderas induktion senast vecka 41+0.**
- **Överväg kejsarsnitt vid diabetes och uppskattad fostervikt >4500 gram**

STORT BARN (FETAL MAKROSOMI)

Med stigande barnvikt ökar risker för sfinkterskada, skulderdystoci, plexus brachialis-skada¹, asfyxi, dystoci, och kejsarsnitt. I en Malmöstudie var risken för skulderdystoci 3 % vid barnvikt 4,5–5 kg, och 10 % vid vikt över 5 kg. Komplikationsrisken var också relaterad till maternell längd.¹ I en norsk studie var risken för skulderdystoci ökad 24 gånger vid födelsevikt 4.5–5 kg, och 64 gånger vid vikt över 5 kg.²

Fyra randomiserade studier har jämfört induktion med exspektans vid misstänkt stort barn, sammanfattade i en Cochrane review 2016.³ I den största och senaste studien (Boulvain et al.) randomiserades graviditeter med skattad barnvikt > 95e percentilen (motsvarar cirka + 22 % i vår population) i vecka 36–38, till induktion i vecka 37–38 eller exspektans,⁴ och i den näst största studien graviditeter med skattad barnvikt mellan 4 och 4.5 kg i vecka 38 till induktion eller exspektans.⁵ Övriga två studier inkluderade bara 59 och 40 kvinnor, med skattad fostervikt > 97e percentilen, respektive skattad fostervikt 4–4,75 kg.

Cochranes metaanalys³ av dessa 4 studier visade minskad risk för skulderdystoci vid induktion; RR 0.6; 0.37–0.98, medan en annan metaanalys av dessa inte fann skillnaden signifikant: RR 0.57 (0.30–1.08)⁶. Boulvains studie visade halverad risk för skulderdystoci vid induktion vecka 37–38: RR 0.47 (0.26–0.86). För plexusskada var incidensen för låg för att kunna påvisa någon skillnad – 2 fall efter exspektans och inget efter induktion. Risken för frakturer hos barnet var mindre vid induktion: RR 0.2; 0.05–0.79.

Boulvains studie visade ökad chans till icke-instrumentell vaginal förlossning vid induktion: RR 1.14; 1.01–1.29, medan skillnaden inte var signifikant i metaanalys av de 4 studierna: RR 1.09 (0.99–1.2). Risken för kejsarsnitt efter induktion var inte signifikant lägre vid induktion i Boulvains studie (RR 0.89; 0.72–1.09) eller i metaanalysen (RR 0.91; 0.76–1.09).

Enligt Cochranes review visade Boulvains studie fler bristningar efter induktion: RR 3.7 (1.04–13.2), men risken för sfinkterskada var inte signifikant ökad (2 % vs 1 %; RR 3.0 (0.62–14.9).

Huvudutfall i Boulvains studie var svår skulderdystoci, fraktur, plexusskada, intrakraniell blödning eller perinatal död, vilket var reducerat vid induktion: RR 0.32 (0.15–0.71), pga. färre svåra skulderdystocier och frakturer. De flesta av dessa förelåg hos barn över 4 kg. Medelfödelsevikt i induktionsgruppen var 3831g (\pm 324 g), och i exspektansgruppen 4118g (\pm 392g).

Sammanfattningsvis talar tillgänglig evidens för att vid förväntat stort barn kan induktion i graviditetsvecka 37–38 minska risken för skulderdystoci, och öka chansen till normal förlossning.

Allmän screening för att detektera stora barn rekommenderas ej i nuläget, men ultraljudsundersökning bör erbjudas vid misstanke om stort barn. Mätfel vid viktskatning i sen graviditet ligger kring \pm 7 %.

Rekommendationer

- När kliniska observationer eller anamnes ger misstanke om mycket stort barn, bör viktskattning med ultraljud erbjudas viktskattning, lämpligen i graviditetsvecka 36–38.
- Vid skattad fostervikt över +22% kan induktion övervägas. Chansen till en lyckad och okomlicerad induktion är störst innan barnets skattade vikt är över 4 kg, vilket innebär att vecka 38 ofta är lämplig tidpunkt.
- Utöver skattad fostervikt bör bl.a. beaktas tidigare obstetrisk anamnes, ev. förekomst av diabetes, maternell längd och gestationsålder.
- Vid diabetes (se ovan under rubrik diabetes) bör ökad risk för skulderdystoci beaktas, och sectio övervägas om skattad fostervikt >4500 g.
- Vid tidigare skulderdystoci eller plexusskada och skattad aktuell barnvikt >4000 g bör ökad risk för skulderdystoci beaktas, och sectio övervägas.
- Vid skattad fostervikt >4500 g bör förlossningssätt planeras med beaktande av moderns längd, obstetrisk anamnes, gestationsålder, cervixstatus och patientens önskan.

GESTATIONSHYPERTONI OCH PREEKLAMPSI

Gestationell hypertoni definieras som systoliskt blodtryck (BT) ≥ 140 mm Hg, och/eller diastoliskt BT ≥ 90 mm Hg, mätt vid 2 mättillfällen, efter 20 graviditetsveckor, hos en kvinna med tidigare normalt BT.

Preeklampsi definieras som gestationell hypertoni + signifikant proteinuri ($\geq 0,3$ g/L vid 2 mättillfällen). Vid **lätt/måttlig preeklampsi** överstiger inte BT 160/110, och tecken till organengagemang saknas, medan svår preeklampsi innefattar blodtryck över denna gräns eller organengagemang.¹

Lätt preeklampsi och gestationell hypertoni

Två större randomiserade studier har jämfört induktion och exspektans vid gestationell hypertoni med diastoliskt BT > 95 vid två mätningar, eller lätt preeklampsi.

Den första studien (HYPITAT) inkluderade patienter i vecka 36+0–41+0, som randomiserades mellan induktion inom ett dygn eller exspektans till vecka 41+0, eller tills svår preeklampsi eller komplikationer tillstötte.² Huvudutfall inkluderade svår preeklampsi eller preeklampstiska komplikationer. Med induktion inom ett dygn reducerades risken för detta från 44 % till 31 %: RR 0,71; 0,59–0,86. Bland sekundära utfall noterades färre kejsarsnitt vid tidig induktion: 14 % vs 19 %: RR 0,75 (0,55–1,04); skillnaden var ej signifikant.

Neonatalt utfall skilde sig endast avseende födelsevikt 3220 vs 3490 g), och negativa neonatala utfall var inte vanligare vid tidig induktion (RR 0,75 (0,45–1,26)).

Subanalys visade att risk för maternell morbiditet var signifikant sänkt vid tidig induktion vid preeklampsi (RR 0,61 (0,45–0,82)), medan risksänkning vid gestationshypertoni ej var statistiskt säkerställd (RR 0,81 (0,63–1,03)). En annan subanalys visade ingen skillnad i utfall hos patienter som randomiserades i vecka 36+, medan utfall veckorna därefter var bättre vid tidig induktion.

En sekundär analys visade att det var patienter med omoget cervixstatus som hade störst nytta av tidig induktion, vilket kan förklaras av att spontan förlossning var mer avlägsen.⁴

HYPITAT 2 randomiserade patienter i vecka 34+0–37+0 till induktion inom ett dygn eller exspektans till vecka 37+0 (eller komplikationer tillstötte). Huvudutfall var svår maternell morbiditet och mortalitet, inkluderande tromboemboli, lungemboli, HELLP, eklampsi och ablatio, eller IRDS hos barnet. Detta drabbade 1,1 % av kvinnorna i induktions- och 3,1 % i exspektansgruppen: RR 0,36 (0,12–1,11; $p=0,069$). Reduktionen med 64 % var alltså inte statistiskt säkerställd. IRDS var vanligare i induktionsgruppen: RR 3,3 (1,4–8,2).

Kejsarsnittsfrekvensen skilde sig inte mellan studiegrupperna.

En metaanalys från Cochrane-institutet 2017 inkluderade 5 randomiserade studier över tidig induktion vs expektans vid gestationell hypertoni eller lätt/måttlig preeklampsi, inkl. de båda studierna ovan.⁵ Författarnas konklusion var att tidig förlossning vid hypertension och preeklampsi efter 34 veckor är associerat med mindre maternell sjuklighet, medan det inte föreligger någon klar skillnad i perinatal mortalitet och svår morbiditet. IRDS var dock vanligare vid induktion i vecka 34–36.

Svår preeklampsi

En systematisk review från Cochraneinstitutet sammanfattar resultaten från 4 studier som jämfört snar förlossning med expektativ handläggning vid svår preeklampsi vecka 24–34.⁶ De som randomiserats till snar förlossning förlöstes i genomsnitt 10 dagar tidigare, och oftare med sectio än i den expektativa gruppen. Maternellt utfall skilde sig inte signifikant (otillräckliga data för flertalet utfall), medan barnen efter snar förlossning oftare hade IRDS, respiratorvård, hjärnblödning och intensivvård. I den största inkluderade studien innebar den aktiva armen att man förlöste direkt utan steroidbehandling. Studien omfattade vidare endast graviditeter med påverkat foster (och patienter med preeklampsi var endast en delgrupp i studien), vilket gör generaliserbarheten för denna, och för metaanalysen, begränsad.

Rekommendationer

- **Vid hypertoni (gestationell och essentiell) rekommenderas bedömning i fullgången tid, med ställningstagande till induktion.**
- **Vid preeklampsi (inkl. lätt preeklampsi) i fullgången graviditet (≥37+0 veckor) rekommenderas snar induktion.**
- **Vid svår preeklampsi efter 34+0 veckor är snar förlossning som regel indicerad. Om patientens tillstånd medger kan induktion övervägas.**
- **Vid svår preeklampsi innan 34+0 veckor måste individuell bedömning göras. Vid behandlingsresistent svår hypertoni, påverkan på njurar, CNS, eller HELLP, är som regel snar förlossning indicerad. För en svårt sjuk patient i denna tidiga gestationsålder är kejsarsnitt ofta motiverat.**

GRAVIDITETSBETINGAD INTRAHEPATISK GALLSTAS (ICP / HEPATOS)

Intrahepatisk kolestas under graviditet (ICP) drabbar 1,5 % av alla gravida i Sverige. Av dessa får 80 % en mildare form, med gallssyror 10–39 umol/L med låg komplikationsrisk. 20 % (0,3 % av gravida), får en svårare form av med gallssyror ≥ 40 umol/L, som medför ökad risk för förtidsbörd, mekoniumavgång och intrauterin fosterdöd.¹

I en studie över 693 patienter med ICP, förelåg 3 intrauterina dödsfall, av vilka 2 var tvillinggraviditeter med gallssyror som högst 27 respektive 130 umol/L, och en singelgraviditet med gallssyror på 94 umol/L.

I en svensk studie (MFR-data 1997–2009) diagnostiserades svår ICP i 0,32–0,58 % av alla graviditeter. Gestationsdiabetes (aOR 2,8) och preeklampsi (aOR 2,7) förekom oftare vid ICP, liksom spontan (aOR 1,6) och iatrogen prematurbörd aOR 6,0.² Det sågs inte någon ökad risk för IUFD, vilket man diskuterade kunde ha att göra med ett aktivt förhållningssätt där förlossning inducerades innan 38 veckor. Majoriteten (57 %) av förlossningarna startades med induktion och 13 % födde prematurt.

I en retrospektiv studie från 2013 (N=215) var stegring av S-gallssyror med varje 10 umol/L förenat med följande riskökningar: spontan prematurbörd (aOR 1,15), mekoniumavgång (aOR 1,15) samt perinatal död (aOR 1,26). Det förelåg endast 2 perinatale dödsfall; i båda fallen var S-gallssyror > 100 umol/L.³

I en prospektiv studie av 713 fall med s-gallssyror ≥ 40 umol/L, inträffade 10 intrauterina dödsfall; 6 före vecka 37.⁸ I 7 fall förelåg även annan riskfaktor såsom preeklampsi eller diabetes.

I en annan studie, inkluderande 152 kvinnor med gallssyror med 10–39 umol/L, 55 med 40–99, och 26 med ≥ 100 umol/L, fann man ökad intrauterin dödlighet endast hos patienter med gallssyror 100 umol/L; i denna grupp avled 4 av 26 barn intrauterint.⁴

Studier av risker vid olika gallsyranivåer har använt högsta värde för gruppering. Det finns inte tillräckligt med data för att veta om behandling med Ursolfalk minskar fetal risk, eller om kvinnor som haft höga nivåer som sjunkit även har en lägre komplikationsrisk.

RCOG förespråkar ej rutinmässig igångsättning vid ICP, utan individuell handläggning⁵, medan ACOG rekommenderar igångsättning.⁶ En omfattande review av 16 studier från 1986–2011 fann inte belägg att rekommendera rutinmässig igångsättning vid ICP för att undvika IUFD.⁷

Vi har endast funnit en randomiserad studie som jämfört induktion (i vecka 37+) med exspektativ handläggning vid ICP.⁹ Denna inkluderade 125 kvinnor, av vilka endast 13 hade gallsyranivåer ≥ 40 umol/L. I gruppen för tidig induktion inducerades 83 % (mean 37+4), och i gruppen för exspektans inducerades 50 % (mean 38+3). Perinatale utfall skilde sig inte mellan grupperna. Sectiofrekvensen var 23 % i den tidiga induktionsgruppen, och 33 % i exspektansgruppen (NS). Studien och skillnaden mellan armarna anser vi för små för att kunna evaluera effekter av tidig induktion vs exspektans.

En teoretisk studie som vägde risker för IUFD med risker för omognadsproblem hos det nyfödda barnet kom fram till att induktion i vecka 36 borde vara optimalt.¹⁰ Denna studie tog dock inte hänsyn till nivå av gallssyror som visats vara en användbar riskmarkör för risken för IUFD.

Rekommendationer

- **Induktion bör övervägas vid ICP i graviditetsvecka 37+0 om gallsyror är ≥ 40 umol/L, vid debut av svår ICP efter graviditetsvecka 37+0, eller outhärdliga symptom.**
- **Individuell bedömning om gallsyror varit ≥ 40 umol/L men sjunkit till under denna nivå. Det är inte utrett om behandling och sjunkande nivåer är förenat med riskreduktion.**
- **Individuell bedömning vid gallsyror > 100 umol/L: induktion innan fullgången tid kan övervägas.**
- **Individuell bedömning bör också göras vid ytterligare riskfaktorer vid ICP (flerbörd, diabetes, preeklampsi), eftersom dessa faktorer innebär en additiv risk.**

VATTENAVGÅNG UTAN VÄRKAR I FULLGÅNGEN TID

Vid vattenavgång innan värkarbetets start i fullgången tid, kommer ett spontant värkarbete igång inom 24 timmar hos 68–78 %, och inom 48 timmar hos cirka 89 %.¹ Efter vattenavgång finns ökad risk för infektion (korioamnionit, endometrit och neonatal sepsis), som ökar med tiden mellan vattenavgång och förlossning.^{2,3}

I en studie från Lund 1991 randomiserades 369 kvinnor till induktion samma dag, eller exspektans i 3 dagar. Neonatala infektioner var frekventare i exspektansgruppen (4 %) än i induktionsgruppen (0,7 %), och man såg ingen skillnad i andel obstetriska interventioner.³

En retrospektiv studie från Södra Sjukvårdsregionen (data från Perinatal Revision Syd) visade riskökning för neonatal sepsis med ökad duration av vattenavgång.² Varje 6-timmars intervall mellan vattenavgång och förlossning ökade risken för neonatal sepsis med Odds Ratio 1,29.² Vid förlossning inom 6 timmar fick 0,3 % av barnen sepsisdiagnos; efter 18 timmar 0,8 %. Därefter ökade dock inte risken, som var 1,1 % efter såväl 24, som 48 och 72 h vattenavgång. Risk för neonatal sepsis var dubbelt så hög hos barn till förstföderskor som omföderskor.

En Cochrane review omfattade randomiserade studier som jämfört induktion inom 1 dygn med exspektans mer än ett dygn.⁴ Induktion inom ett dygn reducerade frekvensen korioamnionit och endometrit till hälften (RR 0,49: 6 % vs 11 %). Man såg ingen skillnad mellan först- och omföderskor. Infektionsrisken vid exspektans var signifikant ökad även om antibiotikaproylax gavs, och trenden var densamma (men ej statistiskt säkerställd) om inga vaginalundersökningar utförts. Odlingsverifierad tidig neonatal sepsis förekom mer sällan vid induktion inom ett dygn (RR 0.73 (0.58–0.92)). Skillnad i perinatal dödlighet vid induktion inom ett dygn och exspektans var inte statistiskt säkerställd (RR 0.47 (0.13–1.66)). Frekvens kejsarsnitt skilde sig inte, inte heller hos förstföderskor, eller hos kvinnor med omoget cervixstatus.

Bland randomiserade studier som ingår i Cochranes review var en studie av Hannah et al., med 5041 inkluderade kvinnor, större än övriga tillsammans.⁵ En uppföljande analys av denna studie visade dubblad risk för neonatal infektion vid intervall vattenavgång-värkstart > 24 timmar jämfört med < 12 timmar, och tredubblad risk för barn till kvinnor som var GBS positiva.⁶

En svensk studie jämförde induktion efter 12 timmar med induktion efter 24 timmar hos 205 kvinnor med moget cervixstatus. Kejsarsnittsfrekvensen var 4 % i båda grupperna, och endast 2 respektive 1 kvinna fick endometrit.⁷

Sammanfattningsvis ökar risken för maternella och fetala infektioner med tid efter vattenavgång. Inom ett dygn kommer 2/3 i spontant värkarbete, och studier har inte visat att man vinner något på att vänta med induktion. Vi har därför bedömt det rimligt att rekommendera induktion efter ett dygns exspektans. För att patienter ska slippa komma in för induktion på natten kan induktion erbjudas efter 18–30 timmars vattenavgång. Om andra skäl föreligger för att lägga in en patient med vattenavgång (t.ex. missfärgat fostervatten, GBS-bärarskap) vinner man ingenting på att vänta med induktion.

Enligt Socialstyrelsens rekommendationer bör antibiotikaproylax ges i samband med spontant värkarbete och i samband med induktion om/när 18 timmar gått sedan vattenavgång, liksom till patienter som under aktuell graviditet påvisats positiva för GBS, patienter med tidigare neonatal GBS-infektion, vid förtidsbörd, samt vid feber under förlossning.⁸

Rekommendationer

- **Vid vattenavgång utan värkar i fullgången tid, utan ytterligare riskfaktorer rekommenderas induktion inom ett dygn, och senast inom 48 timmar, om inte spontant värkarbete tillkommit. För att patienter ska slippa komma in på natten kan induktion erbjudas efter 18–30 timmar.**
- **Patienter med särskilda riskfaktorer (GBS-bärare eller tidigare GBS-infektion, infektionstecken, mekoniumfärgat vatten) bör erbjudas induktion utan att avvakta.**
- **Eftersom man inte påvisat nackdelar med tidig induktion efter vattenavgång finns inte skäl att avvakta med induktion för patienter som av andra skäl läggs in för övervakning, eller som har ett starkt önskemål om detta.**

VATTENAVGÅNG UTAN VÄRKAR INNAN FULLGÅNGEN TID (PPROM)

Vid vattenavgång utan värkar före fullgången tid finns risk för bl.a. förtidsbörd och korioamnionit. Med stigande gestationsålder minskar riskerna med för tidig födsel medan risk för infektion kvarstår, varför vi haft policy att inducera förlossning i vecka 34–35. Även om risker för svår morbiditet är små för barn födda i vecka 34–36, är riskerna större än i fullgången tid.

En Cochrane metaanalys över 12 randomiserade studier, tillsammans inkluderande 3617 kvinnor, jämförde snar förlossning med exspektans vid vattenavgång mellan 24 och 37 veckor.¹ Man fann ingen signifikant skillnad i neonatal sepsis eller perinatal mortalitet, men fler fall av korioamnionit vid exspektans och fler fall av endometrit vid tidig förlossning.¹ Vid snar förlossning ökade risken för IRDS, och fler blev förlösta med sectio.

Van der Ham et al. har gjort två randomiserade studier som jämfört induktion i vecka 34+0 med exspektans till vecka 37+0, som inte heller visat signifikant risksänkning för neonatal sepsis vid tidig induktion.²⁻³ De gjorde också en metaanalys inkluderande de 6 studier som omfattades av Cochranes analys, och sina egna nya två studier.³ Denna visade inte ökad risk för neonatal sepsis vid exspektans, men inte heller signifikant skillnad i incidens IRDS eller kejsarsnitt. Tvåårs-uppföljning av deras första studie visade dock signifikant fler barn med låg poäng i utvecklings-test i exspektansgruppen.⁴ De som fått antibiotika hade mindre risk för avvikande resultat.

Därefter har ännu en RCT gjorts, den hittills största, jämförande induktion vecka 34+0 med exspektans till vecka 37+0.⁵ Inte heller denna visade signifikant skillnad i neonatal sepsis, och inte heller total morbiditet + mortalitet skilde sig. Däremot var respiratorisk morbiditet och vårdtid högre vid tidig induktion, liksom frekvensen kejsarsnitt. Maternell feber under förlossning var vanligare i exspektansgruppen.

Sammanfattningsvis finner vi inte att det föreligger klar evidens för om induktion i vecka 34 eller vecka 37 är bäst. Ingen har studerat induktion däremellan. Fördelar med exspektans (mindre respiratorisk morbiditet, färre kejsarsnitt, kortare vårdtid på neonatalavd.) får därför vägas mot fördelar med tidig induktion (färre fall med maternell feber, kortare maternell vårdtid, färre barn med låga poäng i utvecklingstest vid 2 årsålder).

Eftersom alla barn som föds i vecka 34 vårdas på neonatalavdelning, medan hälften av de barn som föds i vecka 35 (och majoriteten i vecka 36) kan vårdas med modern på BB är vår rekommendation att om inga infektionstecken eller andra komplikationer föreligger avvakta med induktion till graviditetsvecka 35+0 – 36+0, för patienter med pPROM.

För patienter som är asymptomatiska bärare av GBS eller andra potentiellt patogena bakterier i vagina eller urin rekommenderas utöver antibiotikaproylax mot aktuella bakterier även induktion i graviditetsvecka 34+.

Rekommendationer

- **Vid prematur vattenavgång utan värkar rekommenderas, efter initial exspektans, induktion i vecka 35+0–36+0, om inte infektionstecken, andra komplikationer eller riskfaktorer motiverar tidigare intervention.**
- **Det finns inte skäl att försöka fördröja förlossning vid vattenavgång med värkar och gestationsålder $\geq 34+0$ veckor.**
- **Vid vattenavgång utan värkar efter graviditetsvecka 36+0 kan rekommendationer för fullgången graviditet användas (se ovan).**

INDUKTION PÅ PATIENTENS ÖNSKAN, UTAN MEDICINSKA SKÄL

Få undersökningar har gjorts med denna frågeställning. Ett flertal studier har gjorts på induktion av graviditet med låg obstetrisk risk där man jämfört obstetriskt utfall med divergerande resultat.

Wood et al undersökte i en metaanalys av randomiserade kontrollerade studier om induktion ökade risken för sectio. I metaanalysen ingick 37 studier och av dessa utgjordes 10 av graviditeter med riskfaktorer och endast en var designad för att ha sectio som utfallsmått; 31 studier visade en minskning av sectio med ett OR på 0,83.¹

I en svensk kohortstudie där 343 (4 %) gravida inducerats elektivt medförde induktion en fördubblad risk för sectio med ett OR på 2,5.² I en australiensisk stor kohort-studie av induktion utan medicinsk indikation vid fullgången graviditet var risken för kejsarsnitt och andra komplikationer signifikant högre vid induktion.³ I en multicenter kohort-studie från USA av normala förstföderskor som inducerades i graviditetsvecka 38+0 – 41+6 medförde induktion en ökad risk för sectio, med OR 1,5 i graviditetsvecka 38 och OR 1,3 i graviditetsvecka 40. Man såg även ett längre förlossningsförlopp.⁶ Även andra retrospektiva kohort-studier har visat på en ökad sectionrisk vid induktion samt förlängt förlossningsförlopp.^{5,7}

Vår bedömning är att induktion endast bör göras på definierade indikationer där nyttan överväger nackdelar och risker. Induktion är mer vårdkrävande än en spontan förlossning och vårdens resurser bör prioriteras till där de gör mest nytta. När de positiva effekterna av induktion på en given indikation överväger nackdelar bedöms det föreligga en medicinsk indikation.

Rekommendationer

- **Vi rekommenderar restriktivitet gällande induktion utan medicinsk orsak.**
- **Särskilt bör sådana induktioner undvikas hos förstföderskor.**
- **Induktion kan ibland utgöra en del av förlossningsplan för patienter som erhållit särskilt förlossningsstöd, i stället för elektivt sectio.**

Arbetsgrupp

I arbetsgruppen ingick följande medlemmar i Region Skånes expertgrupp för förlossningsvård: Elisabet Bekric, Lars Björklund, Andreas Herbst, Åsa Leijonhufvud, Hanna Nordlöf, Anna Sigfrid, Margareta Steinwall.

Förankring och remissyttrande

Riktlinjen har förankrats i Region Skånes Expertgrupp förlossningsvård, Kunskapscentrum kvinnohälsa och gått på remiss till verksamhetscheferna för Kvinnosjukvården i Region Skåne.

Referenser till fotnoter

FÖRORD OCH AVGRÄNSNING OCH DEFINITION

1. Induktion av förlossning. SFOG, 2016.
https://www.sfog.se/media/301124/ind_rikt_version_klart_20160828.pdf

EPIDEMIOLOGI

2. Graviditeter, förlossningar och nyfödda barn. Socialstyrelsen, 2013.
<https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19289/2013-12-16.pdf>
3. Grant J MK. Prelabour rupture of the membranes at term. In: Chalmers IME, MJNC Keirse,, ed. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford University press, 1989.
4. Herbst A, Källén K. Time Between Membrane Rupture and Delivery and Septicemia in Term Neonates *Obstet Gynecol* 2007;110:612–8.

RISKER VID INDUKTION

5. Ekeus C, Lindgren H. Induced Labour in Sweden 1999-2012: A population-based cohort study. *Birth* 2016;43(2): 125-132.

HANDLÄGGNING VID INDUKTION/INDUKTIONSMETODER

6. Membrane Sweeping for induction of labour. Boulvain M, Stan C, Irion O. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD000451.
7. Is membrane sweeping beneficial at the initiation of labor induction? Al-Harmi J, Chibber R, Fouda M, Mohammed ZK, El-Saleh E, Tasneem A. See comment in PubMed Commons below *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(10):1214-8.
8. Membrane sweeping at initiation of formal labor induction: a randomized controlled trial. Tan PC1, Jacob R, Omar SZ. See comment in PubMed Commons below *Obstet Gynecol*. 2006 Mar;107(3):569-77.

ÖVERBURENHET UTAN ANDRA RISKFAKTORER

9. Ingemarsson I, Källén K. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Aug;76(7):658-62. Stillbirths and rate of neonatal deaths in 76,761 postterm pregnancies in Sweden, 1982-1991: a register study.
10. Gulmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. CD004945
11. Wennerholm UB¹, Hagberg H, Brorsson B, Bergh C. Induction of labor versus expectant management for post-date pregnancy: is there sufficient evidence for a change in clinical practice? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88:6-17
12. Elden H et al. Study protocol of SWEPIS a Swedish multicentre register based randomised controlled trial to compare induction of labour at 41 completed gestational weeks versus expectant management and induction at 42 completed gestational weeks. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:49
13. Kortekaas JC et al. Effects of induction of labour versus expectant management in women with impending post-term pregnancies: the 41 week - 42 week dilemma. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:350
14. Grunewald et al. Significant effects on neonatal morbidity and mortality after regional change in management of post-term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(1):26-32
15. Zizzo AR, Kirkegaard I, Pinborg A, Ulbjerg N. Decline in stillbirths and perinatal mortality after implementation of a more aggressive induction policy in postterm pregnancy: A nationwide registry study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:862-7.

ÄLDRE FÖRSTFÖDERSKOR, FETMA OCH ASSISTERAD BEFRUKTNING

16. RCOG Scientific impact paper no34. Induction of labour at Term in Older mothers. 2013
17. Uptodate. Effect of advanced age on fertility and pregnancy in women. Update April 2016.
18. Reddy U, Ko C, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;195:764-70
19. Jacobsson et al. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004
20. Waldenström U, Cnattingius S, Norman M, Schytt E. Advanced Maternal Age and Stillbirth Risk in Nulliparous and Parous Women. *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):355-62
21. Walker K, Bugg G, Macpherson M, et al. Randomized Trial of Labor Induction in Women 35 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine* 2016;374(9): 813-822
22. Schummers L, Hutcheon J, Bodnar L, Lieberman E, Himes K. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: A population-based study to inform prepregnancy weight loss counselling. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(1):133-143
23. Marie Blomberg. Fetma under graviditet ökar risken för både kvinna och barn. *Läkartidningen*. 2015;112:DMP3
24. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(8):1175-82.
25. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(6):768-72.
26. DSOG Guideline: Overvægt: Gravide med BMI \geq 30 – graviditet, fødsel og barsel. 2012.
27. UptoDate. Obesity in pregnancy: Complications and maternal management. Update Nov 01, 2016.
28. Waldenström U, Aasheim V, Nilsen AB, Rasmussen S, Pettersson HJ, Schytt E. Adverse pregnancy outcomes related to advanced maternal age compared with smoking and being overweight. *Obstet Gynecol*. 2014 Jan;123(1):104-12.
29. Lindam A, Johansson S, Stephansson O, Wikström AK, Cnattingius S. High Maternal Body Mass Index in Early Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality-A Population-Based Sibling Study in Sweden. *Am J Epidemiol*. 2016 Jul 15;184(2):98-105.
30. CMACE/RCOG joint guideline 2010: Management of Women with Obesity in Pregnancy.
31. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR, The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(2):128 e1-7.
32. Walsh J, Foley M, O'Herlihy C. Dystocia correlates with body mass index in both spontaneous and induced labours. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2011;24(6):817-21.
33. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of caesarean delivery: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 2007;8(supplement1):S19
34. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG*, 2011; 118(5):578-88.

35. Roos N, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Kieler H, Stephansson O. Maternal risk factors for postterm pregnancy and cesarean delivery following labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89:1003-10.
36. Zelig CM, Nichols SF, Dolinsky BM, Hecht MW, Napolitano PG. Interaction between maternal obesity and Bishop score in predicting successful induction of labor in term, nulliparous patients. *American journal of perinatology.* 2013;30(1):75-80.
37. Bergh C, Wennerholm UB. Låg risk för ohälsa hos barn födda med IVF. *Läkartidningen* 2010; 42(107):2554-59
38. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum reprod.* 2010 Apr;25(4):1026-34
39. Källén B, Finnström O, Nygren KG, et al. IVF in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG:* 2005 Nov; 112:1529-1535
40. Up to date. Pregnancy outcome after assisted reproductive technology. Update sep 23, 2016.
41. UptoDate. Management of infertility and pregnancy in women of advanced age. Update Oct 2016.
42. Henningsen A, Wennerholm UB, Gissler M, et al. Risk of stillbirth and infant deaths after ART: a nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reproduction* 2014; 29(5): 1090-1096.
43. Letur H, Peigné M, Ohl J, et al. Hypertensive pathologies and egg donation pregnancies: Results of a large comparative cohort study. *Fertility and Sterility* 2016;106(2):284-290.
44. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, et al. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:328
45. Jeve YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016; 123:1471.

TVILLINGGRAVIDITET

1. Roberts CL, Algert CS, Morris JM *et al.* Trends in twin births in New South Wales, Australia, 1990-1999. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2002; 78:(3)213-9.
2. Minakami H and Sato I. Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. *Journal of the American Medical Association* 1996; 275:(18)1432-4.
3. Sairam S, Costeloe K, and Thilaganathan B. Prospective risk of stillbirth in multiple-gestation pregnancies: a population-based analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100:(4)638-41.
4. Hack KE, Derks JB, Elias SG *et al.* Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;
5. Hartley R S, Emanuel I, Hitti J. Perinatal mortality and neonatal morbidity rates among twin pairs at different gestational ages: optimal delivery timing at 37 to 38 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3): 451-458.
6. Chasen S T, Madden A, Chervenak F A. Cesarean delivery of twins and neonatal respiratory disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1): 1052-1056.
7. Hack KEA, Derks JB, Elias SG *et al.* (2011) Perinatal mortality and mode of delivery in monochorionic diamniotic twin pregnancies ≥ 32 weeks of gestation: a multicentre

retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 118: 1090–7

8. Southwest Thames Obstetric Research Collaboration (2012) Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 39: 500–4
9. Sullivan AE, Hopkins PN, Weng H-Y et al. (2012) Delivery of monochorionic twins in the absence of complications: analysis of neonatal outcomes and costs. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 206: 257.e1–7
10. Danon D, Sekar R, Hack KE, et al. Increased stillbirth in uncomplicated monochorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013 Jun;121(6):1318-26. doi: 10.1097/AOG.0b013e318292766b. (Review)
11. Dodd JM, Crowther CA, Haslam RR, et al. Elective birth at 37 weeks of gestation versus standard care for women with an uncomplicated twin pregnancy at term: the Twins Timing of Birth Randomised Trial. *BJOG.* 2012 Jul;119(8):964-73. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03356.x. Epub 2012
12. Dodd JM, Deussen AR, Grivell RM, et al. Elective birth at 37 weeks` gestation for women with an uncomplicated twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;(2):CD003582. doi: 10.1002/14651858.CD003582.pub2. (Review)
13. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1295-305. doi: 10.1056/NEJMoal214939. (Original)
14. Asztalos EV, Hannah ME, Hutton EK, et al. Twin Birth Study: 2-year neurodevelopmental follow-up of the randomized trial of planned cesarean or planned vaginal delivery for twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214(3):371.e1-371.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.051. Epub 2016 Jan 29. (Original)
15. Hofmeyr GJ, Barrett JF, Crowther CA. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 19;(12):CD006553. doi: 10.1002/14651858.CD006553.pub3. (Review)
16. Green Top Guideline no 51. Management of Monochorionic Twin Pregnancy. November 2016. RCOG, London. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg51/>
17. NICE guideline: Multiple pregnancy: antenatal care for twin and triplet pregnancies. Clinical guideline [CG129] September 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg129>

DIABETES MELLITUS

1. Holman, N., Bell,R., Murphy,H., Maresh,M., Women with pre-gestational diabetes have a higher risk of stillbirth at all gestations after 32 weeks, *Diabetic Medicine Diabet.Med.*, n/a-n/a, 2014
2. Eidem,I., Vangen,S., Hanssen,K.F., Vollset,S.E., Henriksen,T., Joner,G., Stene,L.C., Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes, *Diabetologia*, 54, 2771-2778, 2011
3. Rosenstein,M.G., Cheng,Y.W., Snowden,J.M., Nicholson,J.M., Doss,A.E., Caughey,A.B., The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206, 309-7, 2012
4. Kjos,S.L., Henry,O.A., Montoro,M., Buchanan,T.A., Mestman,J.H., Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 169, 611-615, 1993

5. Witkop CT, Neale D, Wilson LM, et al. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan; 113(1):206-17. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818db36f. (Review)
6. Worda K, Bancher-Todesca D, Husslein P, Worda C, Leipold H. Randomized controlled trial of induction at 38 weeks versus 40 weeks gestation on maternal and infant outcomes in women with insulin-controlled gestational diabetes. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Feb 6. doi: 10.1007/s00508-017-1172-4. [Epub ahead of print]
7. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, Ronfani L, Maso G, GINEXMAL Group. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG*. 2017 Mar;124(4):669-677.
8. Alberico,S., Businelli,C., Wiesenfeld,U., Erenbourg,A., Maso,G., Piccoli,M., Ronfani,L., Gestational diabetes and fetal growth acceleration: induction of labour versus expectant management, *Minerva Ginecologica*, 62, 533-539, 2010
9. Conway DL & Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:922-5.
10. Hod M, Bar J, Peled Y, Fried S, Katz I, Itzhak M et al. Timing and mode of delivery in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21 (suppl. 2):B113-7.
11. Lurie, S., Insler,V., Hagay,Z.J., Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2, *American Journal of Perinatology*Am.J.Perinatol., 13, 293-296, 1996
12. Lurie S, Matzkel A, Weissman A, Gotlibe Z, Friedman A. Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1992;9:484-8.
13. Melamed R, Jay GR, Geary M, et al. Induction of labour is associated with lower rate of caesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:364.e1-8.

STORT BARN

1. Gudmundsson S, Henningson AC, Lindqvist P. Correlation of birth injury with maternal height and birthweight. *BJOG* 2005;112:764
2. Bjørstad AR1, Irgens-Hansen K, Daltveit AK, Irgens LM. Macrosomia: mode of delivery and pregnancy outcome. See comment in PubMed Commons below *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:664
3. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD000938.
4. Boulvain et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385: thelancet.com Vol 385 June 27, 2015: 2600
5. Gonen O, Rosen DJ, Dolfi n Z, Tepper R, Markov S, Fejgin MD. Induction of labor versus expectant management in macrosomia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 913
6. Magro-Malosso ER, et al. Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJOG* 2017;124:414-421.

GESTATIONSHYPERTONI OCH PREEKLAMPSI

1. ARG-rapport nr 72: Preeklampsi. SFOG, 2014.
https://www.sfog.se/natupplaga/ARG72_komplett_LRbf4f5598-2309-4013-8dea-3cbb534708ee.pdf
2. Koopmans et al. BMC Pregnancy Childbirth. 2007 Jul 27;7:14
3. Broekhuijsen et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015 Jun 20;385(9986):2492-501. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61998-X. Erratum in: Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):848.
4. Tajik P et al. Should cervical favourability play a role in the decision for labour induction in gestational hypertension or mild pre-eclampsia at term? An exploratory analysis of the HYPITAT trial. BJOG. 2012 Aug;119(9):1123-30
5. Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD009273. DOI:10.1002/14651858.CD009273.pub2.
6. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD003106. DOI: 10.1002/14651858.CD003106.pub2.
7. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. 2003 Jan;110(1):27-32.

GRAVIDITETSBETINGAD INTRAHEPATISK GALLSTAS

1. Glantz A, Marschall, MU, Mattsson LA Intraheptic cholestasis of pregnant: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatologi 2004; 40:467-74.
2. Wikström Shemer E, Marschall MU, Ludvigsson. JF, Stephansson O. Intraheptic cholestasis of pregnancy and fetal outcomes: 12 –years population- base study: BJOG 2013; 120:717-723
3. Brouwers L Koster M, Kemperman H, et al. Intraheptic cholestasis of pregnancy: Maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels: Am J obstet Gynecol 2015; 12: 100 e1-7
4. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intraheptic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 570 el.
5. Royal college of Obstetricians and Gynecologist Ostetric cholestasis green top guideline no. 43 London RCOG: 2011.
6. American College of Obstetricians and gynecologists, Medical indicated late preterm and early term deliveries opinion no. 560. Obstet gynecol 2013; 121: 900 – 10.
7. Menderson CE, Shah R12, Gottimukkalas at al. Primum non nocere how active management become moders operation for intraheptic cholestosis of pregnancy Am J obstet gynecol 2014; 211: 1189 – 19,6.
8. Geenes V Chappel LC, Seed P5 et al Association of severe intraheptic cholestosis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population – base case-control study. Hepatology 214; 211: 189.
9. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intraheptic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ. 2012 Jun 13;344:e3799. doi: 10.1136/bmj.e379

10. Lo Jamie et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; Early Online: 1–5- DOI: 10.3109/14767058.2014.984605

VATTENAVGÅNG UTAN VÄRKAR I FULLGÅNGEN TID

1. Grant J MK. Prelabour rupture of the membranes at term. In: Chalmers IME, MJNC Keirse,, ed. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford University press, 1989.
2. Herbst A, Källén K. Time Between Membrane Rupture and Delivery and Septicemia in Term Neonates *Obstet Gynecol* 2007;110:612–8.
3. See comment in PubMed Commons below 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(7-8):543-7.
4. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD005302.
5. Hannah ME, et al. Induction of labour compared with expectant management for prelabour rupture of the membranes at term. *N Engl J Med* 1996;334: 1005-10.
6. Hjertberg R et al. 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(1):48-53
7. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL et al. International multicentre term PROM study: Evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:635-9.
8. http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8836/2008-130-7_20081307.pdf

VATTENAVGÅNG UTAN VÄRKAR INNAN FULLGÅNGEN TID

1. Bond DM et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm premature rupture of the membranes prior to 37 weeks gestation. *Cochrane* 2017 March 3:3 doi: 10.1002/14651858.CD004735
2. Van der Heyden et al. Behavioural and neurodevelopmental outcome of 2-year-old children after preterm premature rupture of membranes: follow-up of a randomised clinical trial comparing induction of labour and expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Nov;194:17-23
3. Van der Ham et al. Induction of Labor versus Expectant Management in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes between 34 and 37 Weeks: A Randomized Controlled Trial. *Plos Med* 2012;9: e1001208
4. Van der Ham et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:276.e1-10.
5. Morris et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm prelabour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):444-52
6. Tajik et al. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. *BJOG*. 2014 Sep;121(10):1263-72;

INDUKTION PÅ PATIENTENS ÖNSKAN, UTAN MEDICINSKA SKÄL

1. Wood S, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. *BJOG* 2014;121:674-685.
2. Jonsson M, Cnattingius S, Wikström A-K Elective induction of labor and the risk of cesarean section in low-risk parous women! a cohort study. *Act obstet et gynecol Scan*(2013); 92: 198-203.
3. Grivell R, Reilly A, Oakey M et al. Maternal and neonatal outcome following induction of labor: a cohort study, *Act obstet et gynecol Scan*. 2012; 91: 198-203.
4. Maslow AS, Sweeny AL Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low – risk women at term. *Obstet Gynecol*. 2000; 95: 917-922.
5. Stock SJ, Furugson E, Duffy Et se. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. *BMJ*. 2012; 10: 344-
6. Bailit JL, Grobman W, Zhao 4 et al. Non medically induction vs expectant treatment in term nulliparous woman. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 12: 103 e 1-7.
7. Nicholson et al. The Impact of the Active Management of Risk in Pregnancy at Term on Birth Outcomes: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(5): 511.e1–511.15.