



Intrapartum fever

These guidelines were approved by DSOG (Danish Society of Obstetrics and Gynecology) in January 2019.

1. Recommendations in English (3 pages)
2. Recommendations in Danish (60 pages)

Clinical Recommendations

Summary of the clinical recommendations regarding handling of intrapartum fever

Clinical recommendations

Strength A-D

Temperature should be a rectal measurement	B (A)
Intrapartum fever/ fever during labor is defined as: 2 rectal temperature measurements of $>38.0^{\circ}\text{C}$ 30 minutes apart or 1 rectal temperature measurement of $\geq 39^{\circ}\text{C}$	B
Temperature should be measured during labor in the following circumstances: <ul style="list-style-type: none"> • Suspicion of fever • PROM • ROM ≥ 18 hours • Dystocia • Foul-smelling vaginal discharge/amniotic fluid • FHR > 150 beats per minute or rising baseline • Maternal tachycardia ≥ 100 beats per minute • Placement of epidural analgesia (before and after placement) • Threatening preterm labor/PPROM 	B-C
Temperature measurement during labor is recommended every 2-4 hours in case of afebrilia, subfebrilia ($37.5-38,0^{\circ}\text{C}$) and after placement of epidural analgesia	D
If the woman in labor has a fever or develops fever, the temperature measurement should be repeated as a minimum every hour	D



<p>In case of intrapartum fever the following actions are recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assessment by physician, possibly including physical examination in order to find explanation of fever and plan relevant intervention. • Diagnostic tests: <ul style="list-style-type: none"> ○ Blood culture at temperature $\geq 39^{\circ}\text{C}$ and/or affected general appearance and/or suspicion of sepsis. ○ In case of assumed intrauterine infection microbiologic tests from the placenta and amniotic membranes have to be analyzed to confirm diagnosis, preferably biopsies, but as a minimum swab culture. ○ Urine dip-stick. If positive for leucocytes or nitrite send urine to culture. ○ Cervix swab and amniotic fluid (intrauterine catheter or during C-section) culture should be considered. ○ All microbiotic tests may be valuable postpartum, but only urine dip-stick is of relevance in the acute phase. ○ Infection parameters can be considered, but are of limited diagnostic value in the acute phase. They might be valuable when monitoring development post partum. 	D
<p>Suspicion on intrauterine infection in case of intrapartum fever and at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fetal tachycardia >160 beats per minute • Foul smelling vaginal discharge/amniotic fluid • Uterine tenderness <p>The individual signs have low predictive value.</p>	B
<p>Continuous CTG is recommended in case of intrapartum fever</p>	D
<p>Fetal scalp pH and -electrode should be used on regular obstetric indication. In case of specific infections where the potential risk of maternal- fetal transmission of infection is particularly relevant these monitoring modalities can be contraindicated.</p>	D
<p>We recommend ensuring progression in labor and delivery within hours in case of persistent fever. C-section on usual obstetric indications.</p>	C
<p>Since the rate of maternal complications increases with time after onset of fever, it is important to be particularly aware of progression in labor in case of maternal fever</p>	D
<p>Administration of paracetamol without concomitant administration of antibiotics is not advised since it theoretically can hide an infection.</p>	D



Paracetamol should generally be administered orally, since absorption and plasma concentration in rectal administration is suboptimal in adults.	A
The general recommendation on administration of antibiotics in case of intrapartum fever should emphasize the importance of concomitant administration of ampicillin and gentamycin.	A
It cannot be recommended that empiric administration of ampicillin stands alone in case of intrapartum fever.	A
Recommended antibiotic regimen (first-choice): ampicillin/gentamicin	D
If the use of gentamycin is not desired, the antibiotic regime should be changed to cefuroxime.	B
In case of acute C-section it is recommended to add metronidazole.	A
After delivery (vaginal or C-section) it is recommended to administer one additional dose of the same antibiotic/s that was/were administered before delivery.	B
As one dose of gentamicin is effective for 24 hours it is only seldom indicated to repeat dosage of gentamicin after delivery – only in cases where infection is still suspected 24 hours after the first administration of gentamicin	A
In case of pre-pregnancy BMI >30 a higher dose is recommended for certain antibiotics.	A
In case of pre-pregnancy BMI >45 administration of antibiotics for 3 days should be considered.	B

Summary of the clinical recommendations regarding follow-up of the child after delivery

Clinical recommendations

Strength A-D

A pediatrician should be present at delivery if intrauterine infection has been suspected. At departments without 24 hours of pediatric services, local agreements regarding the neonatal care should be considered.	D
--	---

Intrapartum fever

Below you find the guidelines in Danish

Titel

Feber under fødslen

Forfattere

<i>Navn:</i>	<i>Stilling:</i>	<i>Arbejdssted:</i>
Arpi, Magnus	Overlæge	Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
Bjørnholt, Sarah	Læge	Skejby
Boetius Hertz, Frederik	Læge	Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital (2018)
Buchvald, Mette	Afdelingsjordemoder	NOH, Hillerød
Clausen Dalsgaard, Tine	Overlæge	NOH, Hillerød (Tovholder)
Greve, Tine	Afdelingslæge	Hvidovre
Hansen, Rebecka	Læge	Hvidovre
Helmig, Rikke Bek	Overlæge	Skejby
Henriques, Carsten	Overlæge	Odense
Maaløe, Nanna	Læge, PhD studerende	KU, Global Health
Mølholm, Bo	Overlæge	Neonatal afdelingen, Herlev
Nielsen, Stine Yde	Læge	Klinisk Mikrobiologisk afdeling, Skejby (2019)
Ostenfeld, Anne	Læge	Rigshospitalet
Smed, Mette	Afdelingsjordemoder	Rigshospitalet
Svare, Jens	Overlæge	Herlev
Vinter, Christina	Afdelingslæge	Odense

Korrespondance

Tine Dalsgaard Clausen, NOH Hillerød
tine.dalsgaard.clausen@dadlnet.dk

Status

Første udkast: 19. dec 2017

Diskuteret og godkendt med små-justeringer på det obstetrisk guidelinemøde d. 20. januar 2018

Korrigeret udkast dato: 21/2-2018

Endelig guideline dato: 1/5-2018

Revideret guideline dato: 8/7-2019 (efter opdatering af GBS guidelinen)

DASAIM's Obstetriske Udvalg har haft guidelinen til gennemlæsning og har tilsluttet sig afsnittet vedrørende fødepidural uden yderligere kommentarer eller ændringsforslag (2018)

Guidelinen er godkendt af Dansk Pædiatrisk Selskab/ Neonatologisk Selskab (2018 samt 2019)

Guidelinen har været i høring i og er godkendt af Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi 10/6-2019.

Guideline skal revideres seneste dato:

Eksternt review

Der er ikke planlagt eksternt review

Indholdsfortegnelse

Forfattere	1
Resume af kliniske rekommandationer vedr. håndtering af feber under fødslen.....	3
Resume af kliniske rekommandationer vedrørende opfølgning af barnet efter fødslen.....	5
Resume af kliniske rekommandationer vedrørende: Intrapartum GBS-test.....	6
Forkortelser.....	6
Indledning.....	7
Diagnosekoder	7
Litteratur søgningsmetode:	8
Evidensgradering og styrkeangivelse:	8
1. Definition, udredning og diagnostik af intrapartum feber.....	8
2. Hyppigste infektioner under fødslen	11
3. Andre årsager til feber under fødslen	12
4. Komplikationer til feber under fødslen	14
5. Overvågning af fostret og forløsning ved feber.....	16
6. Behandling af feber under fødslen.....	17
7. Opfølgning af barnet efter fødslen.....	22
8. Eksisterende internationale rekommandationer vedrørende "feber under fødslen"	23
9. Intrapartum GBS-test.....	23
10. Andre igangværende projekter vedrørende feber under fødslen	24

11. Ethiske dilemmaer vedrørende diagnostik og behandling af feber under fødslen	24
Implementering.....	25
Monitorering.....	25
Referenceliste.....	25
Appendices.....	31

Resume af kliniske rekommandationer vedr. håndtering af feber under fødslen

Flowchart 1: ”Håndtering af feber under fødslen (Fødesteder uden intrapartum GBS-test)” (appendix 1)

Flowchart 1 er i overensstemmelse med DSOG guidelinen ”Gruppe B streptokokker – Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum” (2019)

Indførelse af flowchart 1 forudsætter dog samarbejde med og accept fra lokal neonatal afdeling, da punkt vedr. ”epidural-feber ” er i konflikt med Dansk Pædiatrisk Selskabs guideline ”Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom” (2015) (appendix 7)

(http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejledning_2015/neonatal%20GBS%20sygdom%2020159.pdf).

(Revideret version af ”Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom” forventes godkendt 2019)

Kliniske rekommandationer

Styrke A-D

Temperaturmåling bør foretages rektalt.	B (A)
Feber under fødslen/intrapartum feber defineres som: rektaltemperatur >38.0°C målt x2 med 30 min mellemrum eller ≥ 39 °C målt x1	B
Temperaturmåling anbefales i følgende risikosituationer under fødslen: <ul style="list-style-type: none"> • Mistanke om feber • PROM • Vandafgang ≥ 18 timer • Dystoci • Ildelugtende/purulent fostervand/fluor • FHR > 150 slag/min eller stigende basislinie • Maternel takykardi ≥100 slag/min • Anlæggelse af fødepidural (før og efter anlæggelsen) 	B-C

<ul style="list-style-type: none"> • Truende præterm fødsel/PPROM 	
Ved normal temperatur, ved subfebrilia (37,5-38,0°C) samt efter anlæggelse af fødepidural, anbefales, at måling gentages hver 2.-4. time.	D
Har eller udvikler den fødende feber under fødslen gentages temperaturmåling som minimum hver time.	D
<p>Følgende undersøgelser anbefales ved feber under fødslen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vurdering ved læge evt. inkl objektiv undersøgelse mhp. feberfokus og planlægning af relevant intervention. • Paraklinisk: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bloddyrkninger ved temperatur $\geq 39^{\circ}\text{C}$ og/eller medtaget almentilstand og/eller mistanke om sepsis. ○ Ved formodet intrauterin infektion skal der mhp. endelig diagnose sendes mikrobiologiske prøver fra fosterhinder og placenta, optimalt som vævsprøver i spidsglas, som minimum som podning til D+R. ○ U-stix. Ved leukocytter og/eller nitrit suppl. med dyrkning. ○ Cervixpodning og amnionvæske (intrauterint kateter/ved sectio) til D+R kan overvejes. ○ Samtlig mikrobiologi kan have værdi postpartum, men kun U-stix har relevans i den akutte fase. ○ Infektionstal kan overvejes. Har begrænset diagnostisk værdi i den akutte fase, men kan evt. bruges i relation til forløbet post partum 	D
<p>Øget mistanke om intrauterin infektion ved intrapartum feber og mindst et af følgende:</p> <p>Føtal takykardi >160 slag/min Ildelugtende eller purulent fluor Ømhed/irritation af uterus</p> <p>De enkelte tegn har lav prædiktiv værdi</p>	B
Kontinuerlig CTG anbefales ved feber under fødslen.	D
Skalp pH og caput-elektrode skal bruges på vanlige obstetrisk indikation. Ved specifikke infektioner, hvor den potentielle risiko for maternel-føtal infektionstransmission er særligt relevant, kan overvågningsmetoderne være kontraindicerede.	D
Vi anbefaler, at der sikres progression samt forløsning indenfor timer ved vedvarende feber. Sectio skal ske på vanlige obstetriske indikationer.	C
Da den materielle komplikationsrate stiger med tiden fra feberdebut, er der grund til at være særligt opmærksom på progression under fødslen ved maternel feber.	D
Behandling med paracetamol uden samtidig behandling med antibiotika frarådes, da det teoretisk set kan sløre en infektion.	D

Paracetamol bør som udgangspunkt administreres peroralt, da absorption og plasmakoncentration ved rektal administration er suboptimal hos voksne.	A
Den overordnede anbefaling for antibiotikabehandling af feber under fødsel må understrege vigtigheden af, at ampicillin benyttes i kombination med gentamicin.	A
Det kan ikke anbefales, at empirisk ampicillin behandling af feber under fødsel står alene.	A
Anbefalet antibiotika regime (1. valg): Ampicillin/gentamicin	D
Ønsker man ikke at benytte gentamicin, anbefales det, at regimet ændres til cefuroxim.	B
Udføres der akut kejsersnit anbefales det, at metronidazol tillægges behandlingen.	A
Efter forløsning (såvel efter vaginal som efter sectio), anbefales at give yderligere én antibiotikadosis, af det/de samme antibiotikum/antibiotika som er givet inden forløsningen.	B
Pga. døgndækkende effekt af én dosis gentamicin, er det sjældent indiceret at gentage dosering af gentamicin post partum – således kun ved mistanke om vedvarende infektion 24 timer efter 1. dosering af gentamicin.	A
Ved prægravid BMI > 30 anbefales for visse antibiotika højere dosering.	A
Ved prægravid BMI > 45 kan det overvejes at fortsætte bredspektret antibiotikabehandling i 3 døgn.	B

Resume af kliniske rekommandationer vedrørende opfølgning af barnet efter fødslen

Flowchart 3: ”Opfølgning af den nyfødte – efter feber under fødslen (Fødesteder uden intrapartum GBS-test)” (appendix 3)

Flowchart 3 er i overensstemmelse med DSOG guidelinen ”Gruppe B streptokokker – Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum” (2019)

Indførelse af flowchart 3 forudsætter dog samarbejde med og accept fra lokal neonatal afdeling, da bla. punkt vedr. ”epidural-feber ” er i konflikt med Dansk Pædiatrisk Selskabs guideline ”Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom” (2015) (appendix 7)

http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejl_2015/neonatal%20GBS%20sygdom%2020159.pdf

(Revideret version af ”Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom” forventes godkendt 2019)

Kliniske rekommandationer

Styrke A-D

Der bør være pædiater tilstede, når barnet bliver født, hvis der har været mistanke om intrauterin infektion under fødslen. På fødesteder, hvor der ikke er pædiatrisk vagtberedskab, må der laves lokale aftaler vedrørende, hvem som har ansvaret for håndtering af børnene post partum.	D
--	---

Resume af kliniske rekommandationer vedrørende: Intrapartum GBS-test

Denne del af guideline bygger på den reviderede DSOG guideline: ”Gruppe B streptokokker – Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum” (2019), men fordrer en opdatering og revision af Dansk Pædiatrisk Selskabs guideline ”Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom” (forventes godkendt 2019).

Udkastet må derfor betragtes som midlertidigt og vejledende indtil deres revision og opdatering er foretaget.

Flowchart 2 ”Håndtering af feber under fødslen (Fødesteder som benytter intrapartum GBS-test” (appendix 2)

Flowchart 4 ”Opfølgning af den nyfødte - efter feber under fødslen (Fødesteder som benytter intrapartum GBS-test” (appendix 4)

Disse flowcharts kan i samarbejde med lokal neonatalafdeling evt. danne grundlag for lokal instruks vedr. håndtering af feber under fødslen på fødesteder med adgang til intrapartum GBS-test (med ovenfor nævnte forbehold).

Forkortelser

IAP - intrapartum antibiotika profylakse

FHR – fetal heart rate

GBS – gruppe B streptokokker

IPF – intrapartum feber

IUI – intrauterin infektion

SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome.

SIRS-kriterier – definerede cut-offs for temperatur, hjertefrekvens, respirationsfrekvens og leukocytter tydende på en inflammatorisk tilstand. Sepsis defineres som minimum to SIRS-kriterier kombineret med mistanke om infektion.

temp – temperatur

Indledning

Baggrund:

Håndteringen og behandling af feber under fødslen har det overordnede formål at forebygge svær intrauterin infektion, som kan skade såvel foster som mater. Det er specielt forebyggelse og behandling af neonatal GBS sygdom, som er væsentlig, men også andre bakterielle infektioner (ofte blandingsinfektioner) er potentielt skadelige for mor og foster. Feber har muligvis en selvstændig skadelig virkning på fosteret, idet den forhøjede temperatur medfører forøget iltforbrug og deraf følgende nedsat tolerance over for selv let kompromitteret ilttilbud. På dén baggrund er det sandsynligvis i sig selv væsentligt at sænke feberen under fødslen.

I Danmark anbefales aktuelt ikke universel screening for GBS, hvilket vanskeliggør sammenligning med amerikanske guidelines i relation til håndtering af feber under fødslen. Derudover baserer de fleste udenlandske guidelines sig på orale målinger af temperatur, hvilket er en mindre præcis målemetode, og den orale temperatur ligger som regel lavere end den tilsvarende rektale måling.

Feber opstået efter anlæggelse af fødepidural og håndteringen af dette er debatteret, men litteraturen tyder efterhånden samstemmende på, at ”fødepidural feber” eksisterer. Mekanismerne bag og optimal håndtering af feber i relation til fødepidural er imidlertid mangelfuldt belyst.

En afventende holdning uden start af antibiotika i forbindelse med feber opstået efter anlæggelse af fødepidural forudsætter, at bakteriel årsag til temperaturstigningen med stor sandsynlighed kan udelukkes.

I Danmark udfordres håndteringen af feber opstået efter anlæggelse af fødepidural derfor af, at GBS-status for de fleste kvinder er ukendt.

Afgrænsning af emnet:

Guideline erstatter den eksisterende guideline: ”Temperatur/Feber sub partum- fysiologi og håndtering”

Guidelinen har berøringsflade og overlap med: ”GBS guideline”

Diagnosekoder

DO7521

- **Aktuel definition:** Temperaturforhøjelse under fødslen (> 38 °C som giver anledning til intervention)
- **Forslag til fremtidig definition:** Temperaturforhøjelse under fødslen (rektal temperatur måling i grader celcius - enten temp. >38,0°C målt x2 med 30 min mellemrum eller temp. ≥ 39,0°C målt x1)

Litteratur søgningsmetode:

Der er søgt litteratur via PubMed, Google Scholar samt guidelines via ACOG, RCOG, UpToDate, WHO, Norsk Gynekologisk Forening (NGF)

Evidensgradering og styrkeangivelse:

Oxford gradering af evidens er benyttet (<http://www.dsog.dk/guidelines-2/om-guidelines/>)

1. Definition, udredning og diagnostik af intrapartum feber

Litteratur søgningsmetode:

Pubmed;

- 1) 21-10-2017: (((((((("uterine infection") OR "intrauterine infection") OR "intra-uterine infection") OR "intra-amniotic infection") OR "intraamniotic infection") OR chorioamnionitis)) AND (((fever) OR febrile) OR pyrexia) OR temperature) OR hyperthermia)) AND (((((((criteria) OR diagnosed) OR diagnose) OR diagnosis) OR diagnostic) OR define) OR defined) OR definition)
- 2) 22-10-2017: (((((((("Delivery, Obstetric"[Mesh]) OR "Parturition"[Mesh]) OR "Labor, Obstetric"[Mesh]) OR labor) OR intrapartum)) AND ((maternal) OR mother)) AND temperature
- 3) 25-10-2017: (((rectal) AND tympanic) AND "Body Temperature"[Mesh])) AND "Review" [Publication Type]
- 4) 25-10-2017: (((rectal) AND oral) AND "Body Temperature"[Mesh])) AND "Review" [Publication Type]

UpToDate;

- 1) 25-08-2017: Intrapartum fever
- 2) 25-08-2017: Intra-amniotic infection

Temperaturmåling

Rektal temperaturmåling betragtes i Danmark som klinisk goldstandard. Oral temperaturmåling bliver traditionelt brugt i USA, men denne temperatur ligger generelt lavere end den tilsvarende rektale temperatur ($0,50^{\circ}\text{C} \pm 0,31^{\circ}\text{C}$ i hvile og $0,58^{\circ}\text{C} \pm 0,75^{\circ}\text{C}$ i non-steady state)(1). Ligeledes er tympanisk og temporal temperaturmåling upræcis og insensitiv (2). Et dansk studie fandt medianforskel mellem rektal og oral samt mellem rektal og axillær temperatur på hhv. $0,8^{\circ}\text{C}$ og $1,2^{\circ}\text{C}$ (3). Der er god overensstemmelse mellem kviksølvtermometeret og det digitale termometer ved rektal temperaturmåling (4). Blandt fødende er der ikke lavet store undersøgelser på temperaturforskelle afhængig af målested. I et enkelt studie med 18 fødende underestimerede de orale temperaturmålinger den intrauterine temperatur med $0,8^{\circ}\text{C}$. Øre- og hudtemperatur var endnu mere upræcist (5) (evidens 1b-3a).

Temperaturforløb i den normale fødsel

Få undersøgelser har haft som formål, at beskrive hvordan den fødendes temperatur ændres under den normale fødsel, dvs. det normale forventelige temperaturforløb. Det største undersøgte materiale med i alt 3052 fødsler fandt, at den gennemsnitlige rektal temperatur steg fra 37,1°C fra fødselens start til 37,4°C efter 22 timer. Ud af de 3062 fødsler blev 834 klassificeret som normale fødsler og i denne gruppe blev der intrapartum beskrevet en gennemsnitlig rektal temperatur på 37,1°C (95% CI 36,4-37,7°C)(evidens 1b) (6). Et nyligt svensk kohortestudie viste en gennemsnitlig axillær temperaturstigning fra 37,1-37,9°C hos nulliparae og 36,9-37,3°C hos multiparae under orificiums dilatation fra 2-3 cm til udslettet. Dette hos i alt 84 fødende uden epidural, men herudover ikke justeret for en række faktorer associeret med intrapartum feber og/eller intrauterin infektion. I begge grupper blev der observeret en maternel intrapartum stigning på 0,1°C per time (7).

Definition af intrapartum feber

I Danmark defineres feber som rektal temperatur >38,0°C. Intrapartum feber kan forekomme isoleret, samtidig med infektion (intra- eller ekstauterin) eller være udløst af andre årsager. Eksisterende litteratur om isoleret intrapartum feber er udtalt heterogen mht. definition, inklusionskriterier, målemetoder etc. Flere studier er amerikanske, og i USA er der som tidligere nævnt tradition for oral temperaturmåling. I tillæg har mange forfattere ikke anført målemetode. Uanset målemetode defineres intrapartum feber i de fleste studier som temp. $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (8,9), hvilket også er den anbefalede cut-off-værdi (rektal temp.) i DSOG's guideline fra 2003. Definitionen er også forskellig i internationale guidelines (RCOG: temp. $>38^{\circ}\text{C}$, NGF: rektal temp. $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ACOG samt UpToDate: oral temp. 38,0-38,9°C i 30 minutter eller mere ELLER enhver oral temperatur $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$). Forekomsten af intrapartum feber hos normalt fødende er bedst beskrevet i studier, der undersøger temperaturforandringer relateret til fødepidural, hvor de normalt fødende uden epidural udgør kontrolgrupperne. Her forekommer intrapartum feber hos 1-8% hos normalt fødende uden epidural (8,9). En metaanalyse fra 2014 har vist, at normalværdier hos ikke-inficerede/raske fødende kvinder kan overlape de værdier for BT, puls og leukocytter, som definerer SIRS-kriterier hos ikke-gravide. Dog fandt man ikke overlap mht. fødende kvinders temperatur, hvilket tyder på, at normal værdier for temperatur under fødslen svarer til temperaturer hos ikke-gravide. Middelttemperaturen +2SD svarede til 38,1°C (10). Sammenfattende synes temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ uafhængig af målemetode, at være den oftest brugte grænse for intrapartum feber (evidens 2a), men nyligt har et konsensuspanel under ACOG anbefalet at intrapartum feber defineres som: oral temp 38,0-38,9°C i 30 minutter eller mere ELLER enhver oral temperatur $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$, hvilket også nævnes af UpToDate (18,19).

Leukocytose i den normale fødsel

Det ovenfor refererede studie omkring SIRS-kriterier og normalværdier hos raske normale fødende har også analyseret ændringer i plasma leukocytter hos de fødende. Under tidlig fødsel, sen fødsel og op til 48 timer postpartum var middelværdien +2SD for leukocytter 18,1 $\times 10^9/\text{L}$ (17,5, og 23,1 $\times 10^9/\text{L}$) (10). Et kohortestudie med raske fødende fandt en stigning i plasma leukocytter fra i gennemsnit 10 $\times 10^9/\text{L}$ til 15 $\times 10^9/\text{L}$ ved hhv. fødselens start og efter 16-18 timer. Højeste mean + 2SD observeredes til 24 $\times 10^9/\text{L}$ efter 16-18 timer (11). Klejnbard et. al har i en dansk kohorte med 391 raske gravide med ukompliceret graviditet og fødsel fundet intrapartum plasma leukocytter fra 8-

$26 \times 10^9/L$ (2.5-97.5 percentiler) (12). Sammenfattende er referenceintervallet for plasma leukocytter intrapartum bredt under den normale fødsel.

Diagnostiske modeller til isoleret feber og intrauterin infektion

Klassisk er isoleret intrapartum feber og formodet intrauterin infektion defineret som temperaturforhøjelse hhv. uden og med samtidig forekomst af kliniske tegn på infektion. Definition og cut-offs for såvel temperaturforhøjelsen som de kliniske tegn/kriterier for formodet intrauterin infektion er omdiskuteret i både litteraturen og internationale guidelines (se appendix 5 – Eksisterende internationale rekommandationer vedr. feber under fødslen). Den mest klassiske model til diagnosticering af formodet intrauterin infektion synes at være temperatur $\geq 38,0^\circ C$ vedvarende i \geq en time ELLER enhver temperatur $\geq 38,3^\circ C$ kombineret med minimum to kliniske fund i form af føtal takykardi >160 slag/min, maternel leukocytose $>15 \times 10^9/L$, purulent/ildelugtende fostervand/udflåd, maternel takykardi >100 slag/min og/eller uterin ømhed (13,14). I DSOG's guideline for intrapartum feber fra 2003 er der ikke vedtaget en diagnostisk model, men defineret, hvilke fund der *skal give mistanke* om formodet intrauterin infektion (se appendix 2). Mhp. at øge den ellers dårlige sensitivitet af den beskrevne model har ACOG i 2017 anbefalet følgende re-definition: oral temperatur $38,0-38,9^\circ C$ vedvarende i 30 minutter eller mere ELLER enhver oral temperatur $\geq 39,0^\circ C$, kombineret med minimum ét klinisk fund i form af purulent/ildelugtende fostervand/udflåd, føtal takykardi >160 slag/min i ≥ 10 minutter og/eller maternel leukocytose $>15 \times 10^9/L$ (15). UpToDate angiver, at begrundelsen for ACOG's foreslåede ændringer er, at temperatur- og FHR-kriterier overstiger 90 til 95 percentilen for normale graviditeter, og leukocytosen overstiger 80-percentilen. Associationen mellem intrapartum feber og intrauterin infektion er stærk men uspecifik. De fem øvrige kliniske tegn har lav prædiktiv værdi og dårlig præcision (13,14,16) og blot 5-10% af kvinder med formodet intrauterin infektion har bakteriæmi ved blodkultur (13,14). Romero et. al. har undersøgt den diagnostiske brugbarhed for de fem kliniske tegn hver for sig og kombineret ved retrospektivt at studere 45 kvinder, der opfyldte kriterier for formodet intrauterin infektion (temp $>37,8^\circ C$ ledsaget af \geq to af de øvrige fem kriterier) samt havde fået taget en fostervandsprøve til mikrobiologisk undersøgelse. 38 af kvinderne fik først antibiotika efter amniocentese, 5 fik efter (5-45 min) og 2 fik ikke antibiotika. Af de 45 kvinder med formodet intrauterin infektion fik 25 påvist bakteriel vækst i fostervandsprøven, dvs. 56% var inficerede. I denne gruppe havde maternel og føtal takykardi samt maternel leukocytose en sensitivitet på hhv. 88, 80 og 76% men lav specificitet (hhv. 5, 30 og 30%). Uterin ømhed og ildelugtende fostervand havde en specificitet på 95% men meget lav sensitivitet på hhv. 12% og 8%. Accuracy/nøjagtighed varierede mellem 47-58%. En kombination af flere kriterier gav sensitivitet, specificitet og nøjagtighed på hhv. 56%, 55% og 56% ved 3 kriterier samt 8%, 100% og 49% ved 4 kriterier (16). Immunologiske mediatorer udover leukocytter inklusive CRP er undersøgt i såvel maternelt blod som i fostervand og navlesnorsblod med overvejende skuffende resultater mht. diagnostisk præcision og prædiktiv værdi. Interleukin-8 ser ud til at være det bedste bud på en diagnostisk markør, muligvis i maternel serum men især i navlesnorsblod, hvor den negative prædiktive værdi for neonatal infektion i præliminære data er 84-92% (17).

2. Hyppigste infektioner under fødslen

Intrauterin infektion

Intrauterin infektion er en samlebetegnelse for infektion i fosterhinder, fostervand, foster, placenta og/eller decidua. I litteraturen er det ofte betegnet chorioamnionitis.

Det estimeres, at klinisk intrauterin infektion forekommer i 1-5% af fødsler til terminen, men at histologisk chorioamnionit er hyppigere forekommende, særligt ved præterme fødsler(1,2,3).

Klinisk mistanke om intrauterin infektion øges ved intrapartum feber og mindst ét af følgende: maternel takykardi (>100), FHA >160, ildelugtende fostervand og uterin ømhed. De enkelte kliniske tegn har dog som nævnt ovenfor lav prædiktiv værdi (3,4,5), og det er relevant at overveje risikofaktorer.

De vigtigste risikofaktorer er langvarig vandafgang/fødsel, mange vaginal eksplorationer, intern overvågning, GBS, grønt fostervand, nulliparitet, fødepidural, bakteriel vaginose, alkohol- og tobaksforbrug (1,3,4).

Hyppigste årsag til intrauterin infektion er ascenderende infektion, men infektion kan også spredes hæmatogent (især listeria) og iatrogen ved amniocentese/chorion villus biopsi (1,6).

Infektionen er oftest polymikrobiel (3,4), og dyrkningssvar inkluderer hyppigt GBS, *E.coli*, *Bacteroides species*, *Gardnerella vaginalis* og genital *mycoplasma* (2,6).

Intrauterin infektion er forbundet med øget risiko for mor og barn. Af materielle komplikationer kan nævnes øget forekomst af dystoci, langvarig fødsel, sectio, endometrit, sårinfektion, sepsis og postpartum blødning grundet atoni (1,3,4,6,7). For barnet, og særligt ved præmaturitet, er der øget risiko for asfyxi, sepsis, meningitis, pneumoni, respiratorisk distress, bronchopulmonel dysplasi, cerebral parese og død (3,6,7).

Ekstrauterine infektioner

Cystitis og pyelonefritis er ikke helt sjældent årsag til henvendelse med plukkeveer eller veer. Cystitis forekommer hos 1-2% af gravide, pyelonefritis hos <1%, sidstnævnte hyppigst i 2 og 3 trimester (8)(evidens 3b).

Øvrige infektioner under graviditet og fødsel er mere sjældne, men vigtige at kende til:

I en større australsk undersøgelse af >1.000.000 gravide fandt man 0,18% med galdestensanamnese i graviditeten, de fleste blev behandlet konservativt, men 12,7% fik foretaget cholecystektomi i graviditeten (9). Appendicitis forekommer hos 0,5-2 pr 1.000 gravide og er således en hyppigere ekstrauterine årsag til feber (10). Det er svært at finde valide opgørelser over pneumoni i graviditeten, da størstedelen af tilfældene vil være diagnosticeret og behandlet ved egen læge. For influenza hos gravide er der store opgørelser efter 2009, hvor incidensen angives til 2,2 pr 1.000 gravide, hvoraf 14% var indlagt (11)(evidens 2b-4).

Endelig kan der være mere alvorlig maternel morbiditet, og i en database undersøgelse fra New York med ialt 1.352.600 hospitalsfødsler var incidensen af svær maternel morbiditet (sepsis, emboli og hjertestop) 2,55% (12). Incidensen af sepsis alene var i USA 0,3% i år 2000 (13), og et amerikansk studie af 1571 kvinder viste signifikant øget risiko for sepsis blandt kvinder med hjertekarsygdom, eklampsi, diabetes mellitus, alder over 35 år og afroamerikansk etnicitet (14)(evidens 2b).

3. Andre årsager til feber under fødslen

Ve-arbejde

Den fødende opretholder sin temperaturhomeostase ved svedproduktion, vasodilatation og hyperventilation. Disse mekanismer er alle påvirket af den fødendes smertetolerance samt graden og typen af smertedækning.

Der findes enkelte undersøgelser, hvor formålet alene er at beskrive temperaturforløbet under den normale fødsel.

En svensk undersøgelse af 132 kvinder publiceret i 2017 viste, at der var en lineær temperaturstigning under fødslen hos både moderen (målt i axillen) og barnet (skalp-temperatur) (1).

Den materielle temperaturstigning var hos både første- og fleregangsfødende 0,1 °C pr. time.

Stigningen var signifikant højere hos fødende med epiduralblokade, hvor gennemsnitstemperaturen ved fuldt dilateret orificium var 0,7-0,8 °C højere end hos fødende uden fødepidural. Den føtale skalptemperatur var konsekvent højere end den materielle axillære temp. og steg i udvidelsesfasen i gennemsnit 0,4°C (37,8-38,2°C) hos samtlige 132 deltagere både uden og med epiduralblokade.

Et hollandsk studie fra 2008 viste normaltemperaturen under fødslen hos 3052 kvinder. Der blev målt temp. rektalt i løbet af fødslen.

Middeltemperaturen var her 37,1 °C ved starten af fødslen, stigende til 37,4 °C lige før presseperioden (evidens 2b)(2).

Fra studier, der undersøger effekten af epiduralblokade på temperaturforløbet, kan man ud fra kontrolgrupperne vurdere temperaturforløbet hos fødende uden epiduralblokade. I disse studier forekommer temperaturstigning >38° C hos 1-8 % hos fødende uden epiduralblokade (evidens 2b).

Macaulay et. viste i 1992 en middelforskel mellem fosterets hud og uterin væggen på 0,24°C hos 36 fødende (18 med epidural). Fosterets varmegivelse foregår delvist via konduktion fra hud til amnionvæske og materielt væv, men hovedsagelig via konduktion i det placentære kredsløb. Derfor kan påvirket placentafunktion teoretisk medføre, at den føtale temperatur stiger uafhængigt af den fødendes temperatur (10).

I begge studier var der ingen signifikant ændring i den føtale temperatur i forbindelse med veer (1,10). Overordnet er føtal skalptemperatur op til 1,5°C lavere end den føtale kernetemperatur (1).

Epiduralblokade

Hos ikke-fødende patienter medfører anlæggelse af epiduralblokade hypo-thermi, formentlig som følge af vasodilatation og deraf følgende varmetab fra kernen til periferien. Derudover nedsættes kroppens egen evne til at reagere med kulderystelser, hvorfor kropstemperaturen ofte ikke kan opretholdes (3,4).

Epiduralblokade til fødende er forbundet med øget forekomst af temperaturstigning hos den fødende (4,5,10). Således forekommer temperatur $\geq 38,0$ °C hos 10-20% af fødende med epiduralkateter mod kun 1-4% af fødende uden (evidens 2b) (6,10).

Temperaturstigningen udvikler sig typisk inden for 6 timer efter anlæggelse af epiduralblokade for igen at forsvinde indenfor timer efter

fødslen. Førstegangsfødende er mere tilbøjelige til at udvikle feber efter epiduralblokade, formentlig pga. længerevarende fødsler og dermed længerevarende behandling/påvirkning af epiduralen.

Det er fortsat uafklaret, hvorfor fødende reagerer modsat og ofte udvikler feber, når der er anlagt epiduralblokade. Mulige forklaringer er:

- Termoregulationen, idet den sympatiske blokade medfører en nedsat svedproduktion fra den nedre del af kroppen, ligesom varmetab i forbindelse med hyperventilation reduceres hos fødende med epiduralblokade. Den varme, der produceres ved ve-arbejdet, bliver således ikke afgivet via de sædvanlige mekanismer (4).
- Interleukiner er forhøjede hos fødende der har epiduralblokade i forhold til fødende, der ikke har epiduralblokade, men ikke forskellig hos fødende med epiduralblokade og hhv. feber eller ikke feber (4,7).
- Steril inflammation af placenta med forhøjede niveauer af inflammatoriske cytokiner, hvilket muligvis skyldes Bubivacains påvirkning på cellulært plan (6,8). Tidligere studier har vist sammenhæng mellem epiduralfeber og histologisk inflammation i placenta, men Curtin et al har vist, at disse to faktorer er uafhængige prædiktorer af intrapartum feber (8). Goetzl et al viste, at højdosis steroid under fødslen til afebrile kvinder, som fik anlagt epiduralblokade, nedsatte forekomsten af feber under fødslen, men havde uacceptable føtale bivirkninger(9).

Anbefaling ved fødepiduralfeber:

Feber hos fødende med epiduralblokade skyldes ikke nødvendigvis infektion.

Feber i sig selv har muligvis en skadelig virkning på fosteret, idet den forhøjede temperatur medfører forøget iltforbrug og deraf følgende nedsat tolerance over for selv let kompromitteret ilt-tilbud (se også afsnit 4 om føtale konsekvenser ved intrapartum feber).

Da mekanismen bag ”epiduralfeber” er ukendt, er det vanskeligt at komme med anbefalinger for disse patienter.

- Antibiotika modvirker ikke årsagen til feber, hvis feberen ikke er infektiøst betinget.
- Afkøling af fødende med epiduralblokade er i et upubliceret pilotstudie vist at medføre **forøget** temperaturstigning. Varmepude i nakken har i samme pilotstudie **vist tendens til nedsat forekomst af feber** hos fødende med epiduralblokade.
- Paracetamol kan have febernedsættende effekt (eller evt. blot sikre, at temperaturen ikke stiger yderligere) også hos disse patienter (11). Det er uklart, om den febernedsættende effekt kan maskere en infektion og dermed udskyde antibiotisk behandling unødigt. Behandling med paracetamol uden samtidig behandling med antibiotika frarådes derfor.

Medicinsk behandling, som kan give feber

Mange typer medicin kan have pyretisk effekt. I dette afsnit gennemgås medicin, som er almindeligt anvendt til gravide og fødende.

Aciclovir	1-10% får feber (pro.medicin.dk 2017)
Adalat	Ingen meldinger om feber (produktresumé 2016)

Antibiotika	<p>”Drug feber” er allergisk betinget og skyldes en type III-reaktion (immunkompleks-reaktion).</p> <p>Alle antibiotika kan give drug feber, men den ses hyppigst i tilslutning til behandling med penicilliner, cefalosporiner, sulfonamider og aminoglykosider. Drug feber viser sig oftest 5-10 dage henne i behandlingen. Feber kan være det eneste symptom, men ofte forekommer der ledsmerter og efterhånden nyre- og leverpåvirkning samt interstitiel pneumonitis.</p>
Betapred/Celeston	Ingen meldinger om feber (fass.se)
Eltroxin	Ingen meldinger om feber (pro.medicin.dk)
Lattergas	Ingen meldinger om feber (produktresumé 2014)
Magnesiumsulfat	Svedtendens og flushing (produktresumé 2016)
Magnyl	Ingen meldinger om feber (pro.medicin.dk), (produktresumé 2015)
Methyldopa	Ingen meldinger om feber (medscape.com)
Minprostin	Feber og kulderystelser angives som almindelig bivirkning ($\geq 1/100$ og $< 1/10$) ved anvendelse til induktion af fødsel med 3 mg. vagitorier
Misoprostol	<p>I det seneste produktresumé (2017) om Augusta er feber ikke længere angivet som bivirkning ved anvendelse til induktion af fødslen efter GA 37 med 25 mikrogram hver anden time.</p> <p>Der er ikke angivet feber som bivirkning til hverken Augusta, Cytotec eller Misodel.</p>
Nepresol (Hydralazin)	Feber forekommer. Hyppighed ikke angivet. (pro.medicin.dk)
SSRI	Ingen meldinger om feber (pro.medicin.dk) (produktresumé 2016)
Syntocinon	Ingen meldinger om feber (produktresumé 2016)
Trandate	Feber er angivet som almindelig bivirkning (produktresumé 2017)
Ursochol	Ingen meldinger om feber (produktresumé)

4. Komplikationer til feber under fødslen

Hvilke komplikationer er der til feber under fødsel og hvor hyppigt forekommer de?

Studierne oplyser generelt ikke hvordan fødestederne håndterer kvinder med feber, hvordan temperatur måles eller hvornår og hvilke antibiotika, der bliver brugt. I USA er det normalt at måle temperatur oralt, se desuden ovenfor. Vi formoder, at temperaturen er målt oralt i de fleste studier. Derudover har nogle lande heriblandt USA valgt at screene for GBS i stedet for at give antibiotika ud fra en risikoprofil. Det kan derfor være svært at generalisere og overføre data, og det forklarer nok også nogle af forskellene i komplikationsfrekvenser.

For mor

Fødsler som er kompliceret af feber ender langt hyppigere i sectio og operativ vaginal forløsning sammenlignet med fødsler uden feber (1, 2, 3, 4), ligesom der hyppigere forekommer atoni og postpartum blødning (5) og øget forbrug af oxytocin (6). Feber under fødsel kan være et symptom på alvorlig sygdom hos mor som fx sepsis, der evt kan udvikle sig til DIC. Maternel sepsis er meget sjældent med mindre end 6 ud af 10000 fødsler, eller under 5% hos de febrile mødre, og DIC endnu sjældnere. (7, 8). Sepsis er, omend total set sjælden, en hyppig og stigende årsag til maternel død (9) (evidens 2b).

For barnet

Antallet af alvorlige komplikationer er relateret til håndtering af fødslen hos gravide med feber. Forekomsten af sepsis hos nyfødte er lavere hos mødre med chorionamnionitis, som har fået antibiotika under fødslen, sammenlignet med mødre som ikke har fået antibiotika (10, 11).

Alvorlige komplikationer til feber under fødslen kan være hypoxi, neonatal sepsis, meningitis og neonatale kramper, samt cerebral parese, men der er stor forskel på, hvad studier rapporterer. Nogle studier finder INGEN øget forekomst af neonatale komplikationer (12, 13, 8), mens andre finder forøget forekomst af hypotone børn, behov for ventilation, Apgar <7/5, navlesnors pH <7.05, neonatal sepsis og neonatale kramper (14, 15, 1, 2, 16, 17, 3, 4). Et studie fra Dublin af 4915 kvinder (som var inkluderet i et andet randomiseret studie af kvinder til termin) viste en øget forekomst af Apgar < 7/5 (0.2 vs 1.2), pH < 7,05 (2.5 vs 6.0) og neonatal encephalopati (0,2 vs 2.1) ved temperatur over 37,5°C (4). De fleste studier bruger dog grænsen 38,0°C, som ofte er målt oralt jvf ACOG definition af feber, og jo højere feber desto hyppigere ses komplikationer (3), især ved feber over 39°C (2) (evidens 2b).

Er feber under fødsel i sig selv farligt?

Man kan aldrig med sikkerhed sige, at feber ikke skyldes infektion og må derfor være varsom, når der opstår feber under fødsel. Fødsler med epidural har dog en langt højere forekomst af feber end fødsler uden epidural (evidens 2c).

Et case-kontrol studie har set på børn, der ikke udvikler infektion efter fødsel, men som er født af febrile mødre og fandt et lidt dårligere fødselsoutcome end hos tilsvarende afebrile mødre. Man undersøgte 123 børn uden påviste neonatal infektion og født af mødre, som udviklede feber (97,6% havde epiduralblokade) og fandt en højere forekomst af lav Apgar <7/1 (22% vs. 8%), hypotoni (4,8% vs 0,5 %) og ”bag-and mask resucitation” (11.5% vs 3 %), samt en 3 gange øget risiko for neonatale kramper (18). Endvidere tyder resultater fra et studie af 535 kvinder, der modtog epiduralblokade og udviklede feber, og hvor der ikke udvikledes infektion hos de nyfødte, på at sammenhængen mellem graden af feber og komplikationsrisikoen også gælder for ikke-infektios feber (3)(evidens 3b).

Bivirkninger til antibiotika

Den liberale brug af antibiotika hos fødende med feber grundet mistanke om intrauterin infektion giver overvejelser om udvikling af resistens hos bakterier samt om langtidseffekter for barn og mor. Dette er dog meget dårligt belyst (19, 20). Follow-up på ét randomiseret studie viser flere tilfælde af cerebral parese hos børn, som havde fået visse typer antibiotika før fødsel på mistanke om truende for tidlig fødsel (21). Studiet viste ingen forskel i antallet af børn, som havde adfærdsvanskeligheder, var udviklingshæmmede, havde indlæringsvanskeligheder eller ADHD. Det er påvist, at brug af antibiotika ændrer barnets mikrobiome men det er uvist, om det har en klinisk konsekvens. Ligeledes har et studie vist, at nyfødte, hvis mødre er behandlet med antibiotika under fødslen, har højere forekomst af resistente bakteriestammer end nyfødte, hvis mødre ikke har fået antibiotika (20) (evidens 5)

5. Overvågning af fostret og forløsning ved feber

Litteratursøgningsmetode:

Pubmed;

- 1) "Fever"[Mesh] AND "Labor, Obstetric"[Mesh] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT])
- 2) "Labour" AND "fever" AND ("fetal blood sampling" OR "cardiotocography")
- 3) ("Fever"[Mesh]) AND "Mothers"[Mesh] AND "Labor, Obstetric"[Mesh]
- 4) ("Fever"[Mesh]) AND "Labor, Obstetric"[Mesh] AND "Cardiotocography"[Mesh]
- 5) ("Labor, Induced"[Mesh]) AND (fever)

Google Scholar:

- 1) intrapartum fever management
- 2) intrapartum fever surveillance

Ud fra ovenstående søgning blev 253 artikler identificeret. Af disse blev 52 artikler fundet potentielt relevante, og abstract blev gennemgået, hvoraf 23 artikler blev udvalgt til gennemlæsning.

Problemstilling:

Der er en øget risiko for maternelle og neonatale komplikationer under og efter fødsler, med maternel feber, se ovenstående afsnit. Denne del af guidelinen vil se på, om forløsningsstidspunktet efter feberdebut har betydning for disse samt, hvordan fostrene bedst observeres under fødslen.

Litteratur omkring fosterovervågning ved feber under fødslen

Der foreligger ingen studier, der ser på CTG-overvågning ved feber under fødslen. Samtlige guidelines og lærebøger er dog enige om, at der ved feber under fødslen er indikation for kontinuerlig CTG-overvågning, da det er en risikofødsel. Der er identificeret et studie, der ser på STAN markering hos febrile og ikke febrile patienter. De fandt øget forekomst af perinatale komplikationer hos de febrile patienter, men ikke øget forekomst af STAN markeringer. De konkluderer, at man kan bruge og tolke STAN på vanlig vis ved feber intrapartum (1). Dette står dog i kontrast til det officielle undervisningsmateriale i STAN (2), hvor netop maternel feber er nævnt som et tidspunkt, hvor man skal være ekstra observant, og hvor selv et afvigende CTG mønster kombineret med en ST-hændelse kan være signifikant. Der er ikke identificeret nogle studier, der ser på brugen af skalp elektrode og skalp pH ved maternel feber under fødslen. I gældende guidelines er der divergerende holdninger, se Appendix 5 -"Eksisterende internationale rekommandationer vedr. feber under fødslen". Intern monitorering og skalp pH må overvejes i den enkelte kliniske situation, med opmærksomhed på den potentielle risiko for maternel-føtal infektionsransmission.

Alle ovenstående overvågningsmetoder er rettet mod at identificere hypoksi hos fostre. Der foreligger ikke litteratur, som ser på, om metoderne kan identificere de øvrige patologiske føtale outcome, som er relateret til feber under fødslen..

Litteratur omkring forløsning ved feber under fødslen:

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser på området. Et retrospektivt kohorte-studie ser på tiden mellem feberdebut og forløsning (3). Det viser øgede maternelle (instrumental forløsning, sectio, post partum blødning eller fastsiddende placenta) og perinatale komplikationer ved feber, hvor mor er behandlet med antibiotika ved debut af feber. De maternelle komplikationer stiger med tiden fra feberdebut til forløsning; 7,7% komplikationsrate ved 4 timer, 14% ved 6 timer og 25% ved 8 timer. To studier har set på de neonatale komplikationer ved maternel feber (3,4). De fandt overraskende ikke en sammenhæng mellem neonatale komplikationer og tiden fra feberdebut til forløsning. Man skal dog være varsom med at konkludere på et enkelt/få studier med et outcome uden god biologisk forklaring.

Anbefaling i de foreliggende/gældende guidelines er, at sectio skal foretages på vanlig obstetrisk indikation. Hovedparten af de nuværende guidelines anbefaler at stile mod forløsning inden for timer ved mistanke om intrauterin infektion, dog anfører den nyeste anbefaling fra ACOG, at intrauterin infektion ikke i sig selv er indikation for snarlig forløsning (5). Se Appendix 5 -"Eksisterende internationale rekommandationer vedr. feber under fødslen".

6. Behandling af feber under fødslen

Baggrund

Maternelle intrapartum infektioner skyldes oftest at bakterier, der er en del af den vaginale flora, ascenderer og inficerer. Sjældent ses hæmatogen spredning via placenta, som f.eks. ved infektioner med *Listeria monocytogenes*. Den vaginale mikroflora veksler og består af aerobe og anaerobe bakterier og indeholder ofte *Enterobacteriaceae* som *Escherichia coli* eller andre Gram negative stave.

Internationale studier har vist, at de hyppigst isolerede bakterier, ved intrapartum infektioner, er Gruppe B streptokokker, *E. coli*, *Mycoplasma* samt patogene anaerobe bakterier som *Prevotella bivia*. Ved kejsersnit øges risikoen for infektioner med *Staphylococcus aureus*, øvrige *Staphylococcus* species samt andre bakterier, der koloniserer hud og vagina (1–5).

Antibiotikabehandling ved intrauterin infektion under fødsel eller post partum

Der findes ikke randomiserede studier, som undersøger antibiotika versus ingen antibiotika behandling ved intrauterin infektion under fødsel eller postpartum (6). Historiske kontroller har vist færre børn med neonatal sepsis (3 % vs. 20 %), såfremt der gives antibiotika, inden navlesnoren klippes til kvinder med intrauterin infektion (7). Et lille randomiseret studie med ampicillin/gentamicin til 45 kvinder, enten før eller efter navlesnor blev klippet, har ligeledes vist færre tilfælde af neonatal sepsis (0 % vs. 21 %) (8) (evidensgrad 1).

Post partum antibiotika behandling ved intrauterin infektion

Det diskuteres, hvad det ideelle regime for antibiotikabehandling efter forløsning er. Der findes 2 ældre studier (9,10), hvor man undersøger endometritis raten efter chorioamnionitis, hvis man enten giver en dosis AB post partum eller vælger et 24 timers AB-regime. Enkelt dosis regimet reducerede endometritis raten. Et andet ældre studie undersøger et AB regime en uge post partum med ingen antibiotika, og finder ikke signifikant forskel i endometritis raten (11). I et nyt randomiseret studie (12) undersøgte man effekten af en enkelt dosis antibiotika hos kvinder med chorioamnionitis versus ingen AB efter sectio. Studiet blev stoppet i utide, da endometritis raten var meget lavere (knapt 10%) i forhold til det forventede 30%, som styrkeberegningerne var foretaget ud fra. Resultaterne fra de ca. 80 inkluderede kvinder blev anvendt i en metaanalyse med data fra studiet ovenfor (11). Resultatet viste ingen signifikant forskel i endometritis raten i de to arme (14,8% vs 21,8%, p=0.32) (evidensgrad 1a/1b).

I studiet er dog anvendt et mere bredspektret AB regime, end vi gør i Danmark. De anvender ampicillin og gentamicin ved chorioamnionitis, men med tillæg af en dosis clindamycin (900 mg) før hudincision ved sectio. Og de anbefaler, at man fortsætter dette regime.

Svært overvægtige kvinder har op til 2-4 gange øget risiko for især sårinfektion og endometritis efter sectio, hvorfor udvidet profylakse i form af bredspektret antibiotika behandling i op til 3 dage post partum, både efter vaginal fødsel og efter sectio kan overvejes (13) (evidensgrad 2).

Antibiotiske spektra

Ampicillin er et penicillin antibiotikum med bredere spektrum end penicillin. Hvor penicillin virker overfor Gram positive bakterier, aerobe og mange anaerobe, har ampicillin samme spektrum som penicillin og har således effekt overfor *L. monocytogenes* og *Enterococcus faecalis*, men har desuden effekt overfor visse Gram negative bakterier som *E.coli* (ca. 50-60% af *E. coli* er følsomme) og *Haemophilus influenzae*.

Gentamicin betragtes som et antibiotikum, der (næsten) kun er virksomt overfor Gram negative bakterier. Det forventes dog, at gentamicin er virksom overfor de fleste *S. aureus*.

Cefuroxim er et cephalosporin med bredere spektrum end penicilliner og er virksomt overfor mange Gram positive og Gram negative bakterier. Cefuroxim har ingen virkning mod *L. monocytogenes* eller *Enterococcus faecalis* og har et ringe anaerobt dække. Metronidazol er udelukkende virksomt overfor anaerobe bakterier men har her et meget bredt spektrum.

Resistensforhold for kliniske isolater jævnfør DANMAP rapport 2016 (14)

I Danmark er alle Gruppe B streptokokker følsomme for penicillin og ampicillin. Der er imidlertid i DK fundet op til 15% resistens for clindamycin i isolater af GBS fra bloddyrkninger. Omfanget af resistens over for clindamycin i GBS hos gravide er ukendt.

For de hyppigste *Enterobacteriaceae* som f.eks. *E. coli* gælder det, at 40-100% af isolaterne er resistente overfor ampicillin – alt afhængigt af art - mens kun 3-6 % af *Enterobacteriaceae* er resistente for gentamicin. Resistens overfor cefuroxim ses hos mellem 6-11 % af kliniske isolater.

Blandt *Staphylococcus aureus* isolater er 71 % resistente overfor penicillin og ampicillin. Følsomhed overfor gentamicin overvåges ikke i Danmark, da det ikke er et antibiotikum, der benyttes mod Gram positive bakterier, men det skønnes, at størstedelen af *S. aureus* isolater vil blive hæmmet af gentamicin. 98 % af kliniske *S. aureus* isolater er følsomme overfor cefuroxim. (Evidens grad 1) (15).

Anbefalet behandling ved feber under fødslen

Anbefaling vedrørende støttende behandling

Som i andre situationer med feber kan temperaturen søges sænket ved hjælp af afdækning og sænkning af temperaturen på stuen samt ved rehydrering enten peroralt eller med intravenøs væskebehandling (isoton NaCl eller ringer-lactat). Derudover anbefales det at sikre progression af fødslen samt at forløse indenfor timer, såfremt der er vedvarende feber. Sectio anbefales på vanlige obstetriske indikationer.

Anbefaling for paracetamol ved feber under fødslen

Paracetamol bør som udgangspunkt administreres peroralt, da absorption og plasmakoncentration ved rektal administration er suboptimal hos voksne. (<https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2001/~//media/CEC6A27628B7D666667F42EEE0634060.ashx>). Paracetamol har antipyretisk effekt via formodede såvel perifere som centrale mekanismer. Da behandling med paracetamol uden samtidig start af behandling med antibiotika teoretisk set vil kunne sløre en begyndende infektion, fraråder vi behandling med paracetamol uden samtidig behandling med antibiotika. Evidensen på området er mangelfuld.

Anbefaling for antibiotika behandling ved feber under fødslen:

Dosering tager udgangspunkt i prægravid vægt.

Det kan ikke anbefales, at empirisk ampicillin behandling af feber under fødsel står alene. Den overordnede anbefaling for antibiotikabehandling af feber under fødsel må derfor understrege vigtigheden af, at ampicillin benyttes i kombination med gentamicin (1-5). Ønsker man ikke at benytte gentamicin, anbefales det, at regimet ændres til cefuroxim. Udføres der akut kejsersnit, anbefales det, at metronidazol tillægges behandlingen [1–5]. Efter forløsning, det gælder både vaginal og ved sectio, anbefales at give yderligere en dosis, af

samme antibiotikum, kvinden er behandlet med. Ved prægravid BMI>30 anbefales øget dosering for visse antibiotika (16), og for kvinder med prægravid BMI >45 kan overvejes antibiotika behandling 3 dage post partum.

Ampicillin doseres normalt 4 gange i døgnet. Er der vedvarende mistanke om infektion efter fødslen f.eks. feber følges normal procedure, og der gives 4 doser/døgn.

Penicillin doseres også normalt 4 gange i døgnet, men i forbindelse med GBS profylakse anbefaler internationale guidelines dosering x6 i døgnet ad hensyn til at optimere koncentrationen i amnionvæske og foster (18).

Clindamycin, cefuroxim og metronidazol doseres normalt 3 gange i døgnet. Er der vedvarende mistanke om infektion efter fødslen f.eks. feber følges normal procedure, og der gives 3 doser/døgn.

Clindamycin kan dog gives som engangsdosis af 900 mg i.v. Døgn dosis af clindamycin må ikke overstige 1800 mg og eventuelle efterfølgende clindamycin dosering må justeres herefter.

Gives metronidazol som supp er det 1g x 2.

Gentamicin doseres kun 1 gang/døgn og dækker 24 timer – hvilket således også gælder timerne post partum. Dvs. hér skal der udelukkende gives mere end én dosis, hvis der er vedvarende mistanke om infektion. Post partum gives der altså ikke gentamicin rutinemæssigt. Op til 3 doser gentamicin (over 72 timer) kan gives til alle, med mindre nyrefunktionen er nedsat. Er man i tvivl om nyrefunktionen, eller er der behov for dosering ud over 1. dosis bør konfereres med infektionsmediciner. Alternativet kan man vælge at give cefuroxim; enten fra start eller i de tilfælde, hvor der er behov for mere end én dosis gentamicin, men cefuroxim dækker ikke de gram negative bakterier i lige så høj grad som gentamicin..

Profylakse ved Gruppe B Streptokokker: (se flowchart 1 og 2)

Penicillin 5 mill IE i.v. initielt, herefter 2,5 mill IE i.v.x6 (hver 4. time) indtil fødslen.

Ved penicillin allergi (ej Type 1 allergi) anbefales:

Cefuroxim 1,5 g i.v.x3 (hver 8. time)

Ved verificeret Type 1 allergi over for penicillin (eller tvivl om allergi type) samt ved mistanke om allergi overfor cefuroxim gives ét af følgende to regimer (A eller B):

ENTEN

A

Vancomycin 1g x 2 (hver 12. time). Behandling udover få dage justeres efter s-vancomycin.

ELLER

B

Clindamycin 600 mg i.v.x3 (hver 8. time). Døgn dosis af clindamycin må ikke overstige 1800 mg

Anbefalinger for empirisk antibiotika **behandling ved feber under fødslen uden kendt fokus** (se flowchart 1 og 2)

1

Første valg:

Ampicillin 2g i.v.x4 (hver 6. time)

OG

Gentamicin 5 mg/kg x 1 dagl. (OBS! Maximal dosis er 500mg/døgn. Gives på baggrund af prægravid vægt. Ved prægravid BMI>25 justeres dosis ved ABW (adjusted body weight) se pro.medicin.dk (17).).

Opblandes i 100 ml NaCl og langsom indgift over 30 min

2

Ved penicillin allergi (ej Type 1 allergi) eller tilfælde, hvor man ikke ønsker at benytte gentamicin anbefales:

Cefuroxim 1,5 g i.v.x3 (hver 8. time)

3

Ved verificeret Type 1 allergi over for penicillin (eller tvivl om allergi type) samt ved mistanke om allergi overfor cefuroxim gives:

Meropenem 1 g i.v.x3 (hver 8. Time).

4

Ved komplet CAVE Beta-lactam antibiotika (penicillin, cephalosporin og carbapenem) gives ét af følgende to regimer (A eller B):

ENTEN

A

Vancomycin 1g x 2 (hver 12. time). Behandling udover få dage justeres efter s-vancomycin.

OG

Gentamicin 5 mg/kg x 1 dagl. (OBS! Maximal dosis er 500mg/døgn. Gives på baggrund af prægravid vægt.

Ved prægravid BMI>25 justeres dosis ved ABW (adjusted body weight) se pro.medicin.dk (17).).

Opblandes i 100 ml NaCl og langsom indgift over 30 min

ELLER

B

Clindamycin 600 mg i.v.x3 (hver 8. time). Døgndosis af clindamycin må ikke overstige 1800 mg.

OG

Gentamicin 5 mg/kg x 1 dagl. (OBS! Maximal dosis er 500mg/døgn. Gives på baggrund af prægravid vægt.

Ved prægravid BMI>25 justeres dosis ved ABW (adjusted body weight) se pro.medicin.dk (17).).

Opblandes i 100 ml NaCl og langsom indgift over 30 min

5

Gøres der akut kejsersnit:

Suppleres ovennævnte regimer med metronidazol 1 g i.v.

Kan metronidazol ikke benyttes - suppleres regimet med clindamycin 600 mg i.v. (obsdDøgndosis af clindamycin må ikke overstige 1800 mg)

Efter forløsning

Efter forløsningen, både efter vaginal forløsning og efter sectio forløsning, anbefales at give endnu **en** dosis i.v. af det/de valgte antibiotikum, som kvinden er behandlet med.

(OBS! Gentamicin behandling dækker i 24 timer, og dosering post partum er derfor vanligvis ikke indiceret, med mindre det har været et langt forløb, eller der er vedvarende mistanke om infektion – f.eks. feber)

Herefter ikke indikation for yderligere AB behandling, ej heller per os **med mindre vedvarende infektion mistænkes.**

Ved prægravid BMI > 30 anbefales følgende dosering af ovennævnte antibiotika i døgnet:

Penicillin 2,5 mill IE x 6 (initiel dosis 5 mill IE) (Ved prægravid vægt >160kg kan dosis øgning overvejes efter konf. med mikrobiolog)

Ampicillin: 3 g x 4 ved vægt mellem 100-120 kg (=øgning 150%), 4 g x 4 ved vægt 120-150 kg(=øgning 200%)

Cefuroxim 2,25 g x 3 som minimum (3 g i.v. som engangsdosis ved sectio)

Metronidazol 500 mg x3 i.v/p.o. eller supp. 1 gx2 (initiel dosis 1 g i.v.)

Clindamicin 600 mg x 3. Døgndosis af clindamycin må ikke overstige 1800mg.

Gentamicin 5-7mg/kg x 1 (ved prægravid BMI>25 justeres dosis ved ABW (adjusted body weight) se pro.medicin.dk). 500 mg x 1 er maksimale dosis

Dosisjustering mht. Meropenem eller Vancomycin skal foregå efter konference med mikrobiolog.

7. Opfølgning af barnet efter fødslen

Baggrund

Tidligt indsettende neonatal GBS sygdom (early onset GBS) optræder i over 90% af tilfældene <24 timer efter fødsel (median: 1 time). Af de fatale tilfælde optræder næsten alle indenfor 24 timer efter fødsel.

Symptomerne ved debut er i over halvdelen af tilfældene respiratoriske problemer og herefter klinisk sepsis. Ca 10% debuterer med meningitis.

Ved GA<35 uger er risikoen for GBS sygdom 10-15 gange højere i forhold til børn med højere GA. Barn født af mor, som har fået påvist GBS under graviditeten, har 25 gange øget risiko for tidligt indsættende neonatal GBS sygdom (1). Alligevel opstår GBS sygdom oftest hos børn født til terminen og uden kendt GBS påvist i graviditeten (2).

Der er klar evidens for, at håndteringen af barn født af kvinde i klinisk risikogruppe bør afhænge af, hvor mange timer før fødslen, kvinden har modtaget antibiotika.

Adækvat intrapartum antibiotika profylakse = Antibiotika >4 timer før fødsel (1).

Håndtering (se flowchart 3, appendix 3)

Grundet de potentielt alvorlige konsekvenser af neonatal GBS sygdom bør tærsklen for vurdering og behandling heraf være lav. Alle børn født af en mor, som har fået påvist GBS under graviditeten/fødslen eller er i klinisk risikogruppe, skal observeres og behandles jf. Dansk Pædiatrisk Selskabs guideline om "Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom":

http://www.paediatric.dk/images/dokumenter/vejl_2015/neonatal%20GBS%20sygdom%2020159.pdf. Denne vejledning er under revision, som forventes godkendt foråret 2019.

Indikationerne for neonatal vurdering og undersøgelse afhænger af barnets kliniske tilstand, tilstedeværende maternel intrauterin infektion, behandling med antibiotika under fødslen og varigheden heraf, gestationsalder samt varigheden af vandafgang.

På fødesteder, hvor der ikke er pædiatrisk vagtberedskab, må der laves lokale aftaler vedrørende, hvem som har ansvaret for håndtering af børnene post partum.

8. Eksisterende internationale rekommandationer vedrørende "feber under fødslen"

Se appendix 5

9. Intrapartum GBS-test

Mange gravide kvinder får antibiotika profylakse under fødslen for at forhindre vertikal transmission af gruppe B streptokokker (GBS, *Streptococcus agalactiae*) til deres barn under passagen i fødselskanalen og dermed reducere risikoen for alvorlig infektion af det nyfødte barn. Incidensen af early onset GBS sygdom hos det nyfødte barn i Danmark er 0,1-0,3/ 1000 levendefødte (1).

Der er to velkendte og forskellige strategier til forebyggelse af GBS-sygdom hos det nyfødte barn (2).

En strategi er baseret på universel screening for GBS af alle gravide kvinder i gestationsuge 35-37

Den anden strategi er risikobaseret og har hidtil været anvendt i Danmark.

Indførelse af hurtigtest for GBS intrapartum flere steder har åbnet mulighed for ny strategi i Danmark.

Der henvises til DSOG guideline:

”Gruppe B streptokokker – Early onset disease: Profylakse inklusiv GBS screening intrapartum” (2019)

Følgende flowcharts kan evt. danne grundlag for lokal instruks vedr. håndtering af feber under fødslen på fødesteder med adgang til intrapartum GBS-test:

Flowchart 2 ”Håndtering af feber under fødslen (Fødesteder som benytter intrapartum GBS-test” (appendix 2)

Flowchart 4 ”Opfølgning af den nyfødte - efter feber under fødslen (Fødesteder som benytter intrapartum GBS-test” (appendix 4)

Indførelse af flowcharts forudsætter dog samarbejde med og accept fra lokal neonatal afdeling, da bla. punkt vedr. ”epidural-feber” er i konflikt med Dansk Pædiatrisk Selskabs guideline ”Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom” (2015) (appendix 7)

http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejl_2015/neonatal%20GBS%20sygdom%2020159.pdf

(Revideret version af ”Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom” forventes godkendt foråret 2019)

Udkastet må derfor betragtes som midlertidigt og vejledende indtil ovenstående revision og opdatering er foretaget.

10. Andre igangværende projekter vedrørende feber under fødslen

Gruppen har været i kontakt med Professor Philip Steer (UK), som ikke har kendskab til igangværende forskning. Gruppen har forespurgt netværk af PhD-studerende inden for obstetrik (på Sjælland), obstetriske professorer i øvrige Danmark, netværk af forskningsaktive jordemødre samt danske fødeafdelinger. Ingen har kendskab til igangværende projekter om feber under fødsel.

En søgning på PubMed (Clinical trials phase 1-4) gav ingen hits.

En søgning på ClinicalTrials.gov gav følgende resultater: Labor feber: 12 projekter (heraf 5 afsluttede, 1 trukket tilbage), intrapartum pyrexia: 1 yderligere projekt. I alt 7 igangværende studier (Appendix 6 - de igangværende studier er markeret med gult).

De fleste af studierne handler om feber efter epiduralblokade.

11. Etiske dilemmaer vedrørende diagnostik og behandling af feber under fødslen

Det er en udfordring at finde den rette balance – hvor man behandler tilstrækkelig mange kvinder med intrapartum antibiotika til at forebygge alvorlige neonatale infektioner – men samtidig ikke behandler for mange kvinder og derved potentielt forstyrrer mikrobiota for såvel mor som barn.

Implementering

Implementering kræver nært samarbejde med den lokale neonatologiske afdeling.
Guidelinen er sendt i høring i Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi foråret 2019.

Monitorering

Det vil fremover være relevant at monitorere antallet af kvinder med feber under fødslen samt antallet af kvinder, som behandles med antibiotika.

Referenceliste

Referencer – 1. Definition, udredning og diagnostik af intrapartum feber

1. Mazerolle SM, Ganio MS, Casa DJ, Vingren J, Klau J. Is oral temperature an accurate measurement of deep body temperature? A systematic review. *J Athl Train*. 2011;46(5):566–73.
2. Geijer H, Udumyan R, Lohse G, Nilsagård Y. Temperature measurements with a temporal scanner: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* . 2016;6(3):e009509.
3. Göte H, Rasmussen S, Nørskov B, Schlichting P. Can measurement of oral or axillary temperature replace rectal temperature measurements?. *Ugeskr Laeger*. 1989 Aug 14;151(33):2085–7.
4. Jensen BN, Jensen FS, Madsen SN, Løssl K. Accuracy of digital tympanic, oral, axillary, and rectal thermometers compared with standard rectal mercury thermometers. *Eur J Surg* . 2000;166(11):848–51.
5. Banerjee S, Cashman P, Yentis SM, Steer PJ. Maternal temperature monitoring during labor: concordance and variability among monitoring sites. *Obstet Gynecol* . 2004;103(2):287–93.
6. Schouten F, Wolf H, Smit B, Bekedam D, de Vos R, Wahlen I. Maternal temperature during labour. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;115(9):1131–7.
7. Lavesson T, Källén K, Olofsson P. Fetal and maternal temperatures during labor and delivery: a prospective descriptive study. *J Matern Neonatal Med*. 2017;7058(October):1–9.
8. Sultan P, David AL, Fernando R, Ackland GL. Inflammation and Epidural-Related Maternal Fever: Proposed Mechanisms. *Anesth Analg*. 2016;122(5):1546–53.
9. Segal S. Labor epidural analgesia and maternal fever. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1467–75.
10. Bauer ME, Bauer ST, Rajala B, MacEachern MP, Polley LS, Childers D, et al. Maternal Physiologic Parameters in Relationship to Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria. *Obstet Gynecol* . 2014;124(3):535–41.
11. Acker DB, Johnson MP, Sachs BP, Friedman EA. The leukocyte count in labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153(7):737–9.

12. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jørgensen M, Bjørngaard B, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Feb 1;48(2):237–48.
13. Tita A, Andrews W. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):339–54.
14. Burke C, Chin EG. Chorioamnionitis at Term. *J Perinat Neonatal Nurs* . 2016;30(2):106–14.
15. Puopolo KM, Beigi R, Silverman NS, El-Sayed YY. ACOG Committee Opinion: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):95–101.
16. Romero R, Chaemsathong P, Korzeniewski SJ, Kusanovic JP, Docheva N, Martinez-Varea A, et al. Clinical chorioamnionitis at term III: How well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection? *J Perinat Med*. 2016;44(1):23–32.
17. Evers ACC, Nijhuis L, Koster MPH, Bont LJ, Visser GH a. Intrapartum fever at term: diagnostic markers to individualize the risk of fetal infection: a review. *Obstet Gynecol Surv* . 2012;67(3):187–200.
18. ACOG, Committee Opinion. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection, *Obstetrics and Gynecology* 2017, VOL. 130, NO. 2
19. UpToDate. Intrapartum Fever. Jun 06, 2017. UpToDate. Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I). July 05, 2017.

Referencer – 2. Hyppigste infektioner under fødslen

- 1) ACOG, Committee Opinion. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection, *Obstetrics and Gynecology* 2017, VOL. 130, NO. 2
- 2) Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P et al. Acute chorioamnionit and funisitis: definition, pathologic features and clinical significance, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015-10-01, Volume 213, Issue 4, Pages S29-S52
- 3) Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis, *Clinics in Perinatology*, 2010-06-01, Volume 37, Issue 2, Pages 339-354
- 4) Burke C, Chin EG. Chorioamnionitis at Term. *J Perinat Neonatal Nurs* [Internet]. 2016;30(2):106–14
- 5) Romero R, Chaemsathong P, Korzeniewski SJ et al. Clinical chorioamnionitis at term III: How well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection? *J. Perinat. Med*. 2016; 44(1): 23–32
- 6) Riggs JW, Blanco JD. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Intraamniotic Infection, *Seminars in Perinatology*, 1998, vol 22, pp 251-259
- 7) Higgins RD, Saade G, Polin RA et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionit, *Obstetrics & Gynecology*, vol. 127, no. 3, 2016
- 8) Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy, *Urol Clin N Am* 42 (2015) 547–560
- 9) Ibiebele I, Schnitzler M, Nippita T et al. Outcomes og Gallstone Disease during Pregnancy: a Population-based Data Linkage Study, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2017, doi: 10.1111/ppe.12406
- 10) Bouyou J, Gaujoux S, Marcellin L et al. Abdominal emergencies during pregnancy, *Journal of Visceral Surgery* (2015) 152, S105-S115
- 11) Regan AK, Moore HC, Sullivan SG et al. Epidemiology of seasonal influenza infection in pregnant women and its impact on birth

outcomes, *Epidemiol. Infect.* (2017), 145, 2930–2939

12) Lazariu V, Nguyen T, McNutt MA et al. Severe maternal morbidity: a population-based study og an expanded measure and associated factors, *PLoS ONE* 2017; 12(8): e0182343.

13) Fernandez-Perez ER, Salman S, Pandem S et al. Sepsis during pregnancy, *Crit Care Med* 2005; 33[Suppl.]:S286 –S293

14) Al-Ostad G, Kezouh A, Spence AR et al. Incidence and risk factors of sepsis mortality in labor, delivery and after birth: Population-based study in the USA. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2017 Nov 9];41(8):1201–6

Referencer – 3. Andre årsager til feber under fødslen

1. Tony Lavesson, Karin Källén & Per Olofsson (2017): Fetal and maternal temperatures during labor and delivery: a prospective descriptive study, *The Journal of Maternal- Fetal & Neonatal Medicine*, DOI: 10.1080/14767058.2017.1319928

2. Schouten F, Wolf H, Smit B, Bekedam D, de Vos R, Wahlen I. Maternal temperature during labour. *BJOG* 2008;115:1131–1137.

3. Herbst A¹, Wølner-Hanssen P, Ingemarsson I. Risk factors for fever in labor. *Obstet Gynecol.* 1995 Nov;86(5):790-4

4. Sharpe et Arendt: Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever. *CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* 2017 Volume 60, Number 2, 365–374

5. Heesen et al: Obstetric Analgesia – update 2016. *J. Perinat. Med.* 2016

6. Sultan et al: Inflammation and Epidural-Related Maternal Fever: Proposed Mechanisms. *Anesth Analg* 2016;122:1546–53

7. Riley LE, Celi AC, Onderdonk AB, Roberts DJ, Johnson LC, Tsen LC et al: Association of epidural-related fever and noninfectious inflammation in term labor. *Obstet Gynecol* 2011; 117(3):588-595)

8. Curtin et al: Intrapartum fever, epidural analgesia and histologic chorioamnionitis. *Journal of Perinatology* (2015) 35, 396–400

9. Goetzl et al: Maternal corticosteroids to prevent intrauterine exposure to hyperthermia and inflammation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Oct;195(4):1031-7.

10. Macaulay JH, Randall NR, Bond K, Steer PJ. Continuous monitoring of fetal temperature by noninvasive probe and its relationship to maternal temperature, fetal heart rate, and cord arterial oxygen and pH. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1992 Mar;79(3):469–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1738532>

11 Lavesson et al: Effects on fetal and maternal temperatures of paracetamol administration during labour: a case–control study

12. Mazerolle SM, Ganio MS, Casa DJ, Vingren J, Klau J. Is oral temperature an accurate measurement of deep body temperature? A systematic review. *J Athl Train.* 2011;46(5):566–73.

13. Geijer H, Udumyan R, Lohse G, Nilsagård Y. Temperature measurements with a temporal scanner: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(3):e009509. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2015-009509>

14. Göte H, Rasmussen S, Nørskov B, Schlichting P. [Can measurement of oral or axillary temperature replace rectal temperature measurements?]. *Ugeskr Laeger* [Internet]. 1989 Aug 14;151(33):2085–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2773137>
15. Jensen BN, Jensen FS, Madsen SN, Løssl K. Accuracy of digital tympanic, oral, axillary, and rectal thermometers compared with standard rectal mercury thermometers. *Eur J Surg* [Internet]. 2000;166(11):848–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11097149>
 16. Banerjee S, Cashman P, Yentis SM, Steer PJ. Maternal temperature monitoring during labor: concordance and variability among monitoring sites. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004;103(2):287–93. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=14754697>

Referencer - 4. Komplikationer til feber under fødslen

1. Risk Factors for Intrapartum Fever in Term Gestations and Associated Maternal and Neonatal Sequelae. Burgess AP, Katz JE, Moretti M, Lakhi N. *Gynecol Obstet Invest*. 2017 Jan 20. doi: 10.1159/000453611.
2. Very High Intrapartum Fever in Term Pregnancies and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes. Dior UP, Kogan L, Eventov-Friedman S, Gil M, Bahar R, Ergaz Z, Porat S, Calderon-Margalit R. *Neonatology*. 2016;109(1):62-8. doi: 10.1159/000440938.
3. Intrapartum temperature elevation, epidural use, and adverse outcome in term infants. Greenwell, A ; Wyshak, G; Ringer, SA ; Johnson, LC ; Rivkin, MJ ; Lieberman, E. *Pediatrics*, February 2012, Vol.129(2), pp.e447-54
4. Fever in labour and neonatal encephalopathy: a prospective cohort study. Impey, Lawrence ; Greenwood, Catherine ; Macquillan, Kathryn ; Reynolds, Margaret ; Sheil, Orla. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, June 2001, Vol.108(6), pp.594-597
5. Chorioamnionitis and Uterine Function. Mark, P., Sarah ; Croughan-Minihane, S., Mary ; Kilpatrick, J., Sarah. *Obstetrics & Gynecology*, 2000, Vol.95(6, Part 1), p.909-912
6. Chorioamnionitis: a harbinger of dystocia. Satin AJ, Maberry MC, Leveno KJ, Sherman ML, Kline DM. *Obstet Gynecol* 1992 Jun;79(6):913-5.
7. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hiilesmaa V. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Aug;82(8):730-5.
8. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. Towers CV, Yates A2, Zite N2, Smith C2, Chernicky L2, Howard B2. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;216(6):596.e1-596.e5
9. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom Cantwell R et al. *BJOG* :, March 2011, Vol.118 Suppl 1, pp.1-203
10. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. *Obstet Gynecol*. 1988 Dec;72(6):823-8.
11. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis: impact on neonatal sepsis. Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Cox SM, Burris JS, Mashburn M, Rosenfeld CR. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Sep;159(3):579-83.
12. Labor epidural analgesia and intrapartum maternal hyperthermia. Yancey MK, Zhang J, Schwarz J, Dietrich CS 3rd, Klebanoff M. *Obstet Gynecol*. 2001 Nov;98(5 Pt 1):763-70.

13. Risk factors for maternal intrapartum fever and short-term neonatal outcome. Maayan-Metzger A, Mazkereth R, Shani A, Kuint J. *Fetal Pediatr Pathol.* 2006 May-Jun;25(3):169-77.
14. Association of maternal fever during labor with neonatal and infant morbidity and mortality. Petrova A, Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC, Marcella S, Ananth CV. *Obstet Gynecol.* 2001 Jul;98(1):20-7.
15. Intrapartum fever and the risk for perinatal complications - the effect of fever duration and positive cultures. Ashwal E, Salman L, Tzur Y2,3, Aviram A, Ben-Mayor Bashi T, Yogeve Y, Hirsch L. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Apr 24:1-8. doi: 0.1080/14767058.2017.1317740.
16. Low Apgar score, neonatal encephalopathy and epidural analgesia during labour: a Swedish registry-based study. Törnell S1, Ekéus C, Hultin M, Håkansson S, Thunberg J, Högberg U. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015 Apr;59(4):486-95.
17. Risk factors for serious morbidity in term nonanomalous neonates. Spain JE1, Tuuli MG2, Macones GA2, Roehl KA2, Odibo AO2, Cahill AG2. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun;212(6):799.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.028.
18. Intrapartum maternal fever and neonatal outcome. Lieberman E, Lang J, Richardson DK, Frigoletto FD, Heffner LJ, Cohen A. *Pediatrics.* 2000;105:8-13.
19. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: benefits and risks. Martinez de Tejada B. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Aug 7;11(8):7993-8009.
20. Adverse events in women and children who have received intrapartum antibiotic prophylaxis treatment: a systematic review. Seedat F, Stinton C, Patterson J, Geppert J, et al. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Jul 26;17(1):247
21. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the RACLE II trial. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. *Lancet.* 2008 Oct 11;372(9646):1319-27.

Referencer - 5. Overvågning af fostret og forløsning ved feber

- 1) Becker, J. H., van Rijswijk, J., Versteijnen, B., Evers, A. C. C., van den Akker, E. S. A., van Beek, E., ... Kwee, A. (2012). Is intrapartum fever associated with ST-waveform changes of the fetal electrocardiogram? A retrospective cohort study. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119(11), 1410–6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03442.x>
- 2) Neoventa, “Fosterovervågning og ST-analyse”. Dansk version, godkendt af DSOG 2008
- 3) Ashwal, E., Salman, L., Tzur, Y., Aviram, A., Ben-Mayor Bashi, T., Yogeve, Y., & Hirsch, L. (2017). Intrapartum fever and the risk for perinatal complications – the effect of fever duration and positive cultures, 1–8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1317740>
- 4) Rouse, D. J., Landon, M., Leveno, K. J., Leindecker, S., Varner, M. W., Caritis, S. N., ... Spong, C. Y. (2004). The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its durationrelationship to outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(1), 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.03.003>
- 5) Committee on Obstetric Practice. (2017). Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstetrics and Gynecology*, 130(2), e95–e101. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002236>

Referencer – 6. Behandling af feber under fødslen

- 1 Fitzwater JL, Tita ATN. Prevention and management of cesarean wound infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;**41**:671–89. doi:10.1016/j.ogc.2014.08.008
- 2 Tita A, Andrews W. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;**37**:339–54. doi:10.1016/j.clp.2010.02.003.Diagnosis
- 3 Higgins RD, Saade G, Polin RA, *et al.* Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2016;**127**:426–36. doi:10.1097/AOG.0000000000001246
- 4 Mandell G, Bennet J, Dolin R. *Principle and Practice of Infectious Diseases*. 7th editio. 2010.
- 5 İlhan G, Verit Atmaca FF, Kaya A, *et al.* Risk factors and microbiology of wound infections following cesarean delivery: Experience of a single institution. *J Infect Chemother* 2016;**22**:667–70. doi:10.1016/j.jiac.2016.07.001
- 6 Chapman El, Reveiz L, Illanes E *et al.* Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 19;(12):CD010976. doi: 10.1002/14651858.CD010976.pub2.
- 7 Sperling RS1, Ramamurthy RS, Gibbs RS. A comparison of intrapartum versus immediate postpartum treatment of intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol*. 1987 Dec;**70**(6):861-5.
8. Gibbs RS1, Dinsmoor MJ, Newton ER *et al.*
A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol*. 1988 Dec;**72**(6):823-8.
9. Edwards RK, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol*. 2003;**102**(5,Pt 1):957-61.
10. Chapman SJ, Owen J. Randomized trial of single-dose versus multiple-dose cefotetan for the post partum treatment of intrapartum chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**(4):831-34.
11. Turnquest MA, How HY, Cook CR *et al.* Chorioamnionitis: is continuation of antibiotic therapy necessary after cesarean section ? *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**(5): 1261-66.
12. Shanks AL, Mehra S, Gross G *et al.* Treatment utility of post partum antibiotics in chorioamnionitis study. *Am J Perinatol* 2016;**33**:732-37.
13. Stamilio DM, Scifres CM. Extreme Obesity and Postcesarean Maternal Complications. *Obstet & Gynecol*. 2014(vol 124(2,1): 227-32.
14. Danmap 2016.
https://www.danmap.org/~/_media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%202016/DANMAP_2016_web.ashx
15. Pedersen K. Danmap 2016. 2016.
16. Frimodt-Møller N *et al.* Antibiotika og over vægt. *Ugeskrift for læger* 23. maj 2005, side 2266.
17. <https://pro.medicin.dk/>
18. CDC: prevention of perinatal group B streptococcal disease:revised guideline from CDC 2010. *MMWR* 2010;**59**(RR-10):1-32

Referencer – 7. Opfølgning af barnet efter fødslen

1. Polin RA; Recommendations for the prevention of of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. Pediatrics. 2011 Sep;128(3):611-616
2. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. N Engl J Med 2009; 360:2626

Referencer – 8. Eksisterende rekommandationer vedrørende ”feber under fødslen”

- UpToDate. Intrapartum Fever. Jun 06, 2017. UpToDate. Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I). July 05, 2017.
- WHO. WHO recommendations for the prevention and treatment of maternal peripartum infections. Geneva: World Health Organization, 2015.
- RCOG. Intrapartum care for healthy women and babies. February 2017. RCOG. The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease (Green-top Guideline No. 36). July 2012. RCOG.
- Norsk Gynekologisk Forening (NGF). Veileder i fødselshjelp. 2014.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection – ACOG Committee Opinion. Number 712, 2017.

Referencer – 9. Fremtiden – mulighed for intrapartum GBS-test

1. Ekelund K , Konradsen HB. Invasiv gruppe B streptokok infektion hos nyfødte i Danmark, 1984-99. Nyt om Mikrobiologi 2001;55:3-6. Article in Danish.
2. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of prenatal group B streptococcal disease-revised guideline from CDC 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59(RR-10):1-36.
3. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early onset group B streptococcal sepsis: Estimation of odds ratios by critical literature review. Pediatrics 1999 June;103 (6): e77.
4. Helmig RB, Gertsen JB. Diagnostic accuracy of polymerase chain reaction for intrapartum detection of group B streptococcus colonization. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Sep;96(9):1070-1074. doi: 10.1111/aogs.13169. Epub 2017 Jun 22.
5. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen PB et al. Risk-based screening combined with a PCR-based test for group B streptococci diminishes the use of antibiotics in laboring women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Aug;215:188-192. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.019. Epub 2017 Jun 9.

Appendices

Appendix 1: ”Flowchart 1: Håndtering af feber under fødslen (Fødesteder uden intrapartum GBS-test)”

Appendix 2: ”Flowchart 2: Håndtering af feber under fødslen (Fødesteder som benytter intrapartum GBS-test)”

- Appendix 3: "Flowchart 3: Opfølgning af den nyfødte – efter feber under fødslen (Fødesteder uden intrapartum GBS-test)"
- Appendix 4: "Flowchart 4: Opfølgning af den nyfødte – efter feber under fødslen (Fødesteder som benytter intrapartum GBS-test)"
- Appendix 5: Eksisterende internationale rekommandationer vedr. feber under fødslen
- Appendix 6: Oversigt over kliniske studier vedr. feber under fødslen, som er registreret i ClinicalTrials
- Appendix 7: Dansk Pædiatrisk Selskabs algoritme for observation af barnet "Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom" (2015, forventes revideret 2019)

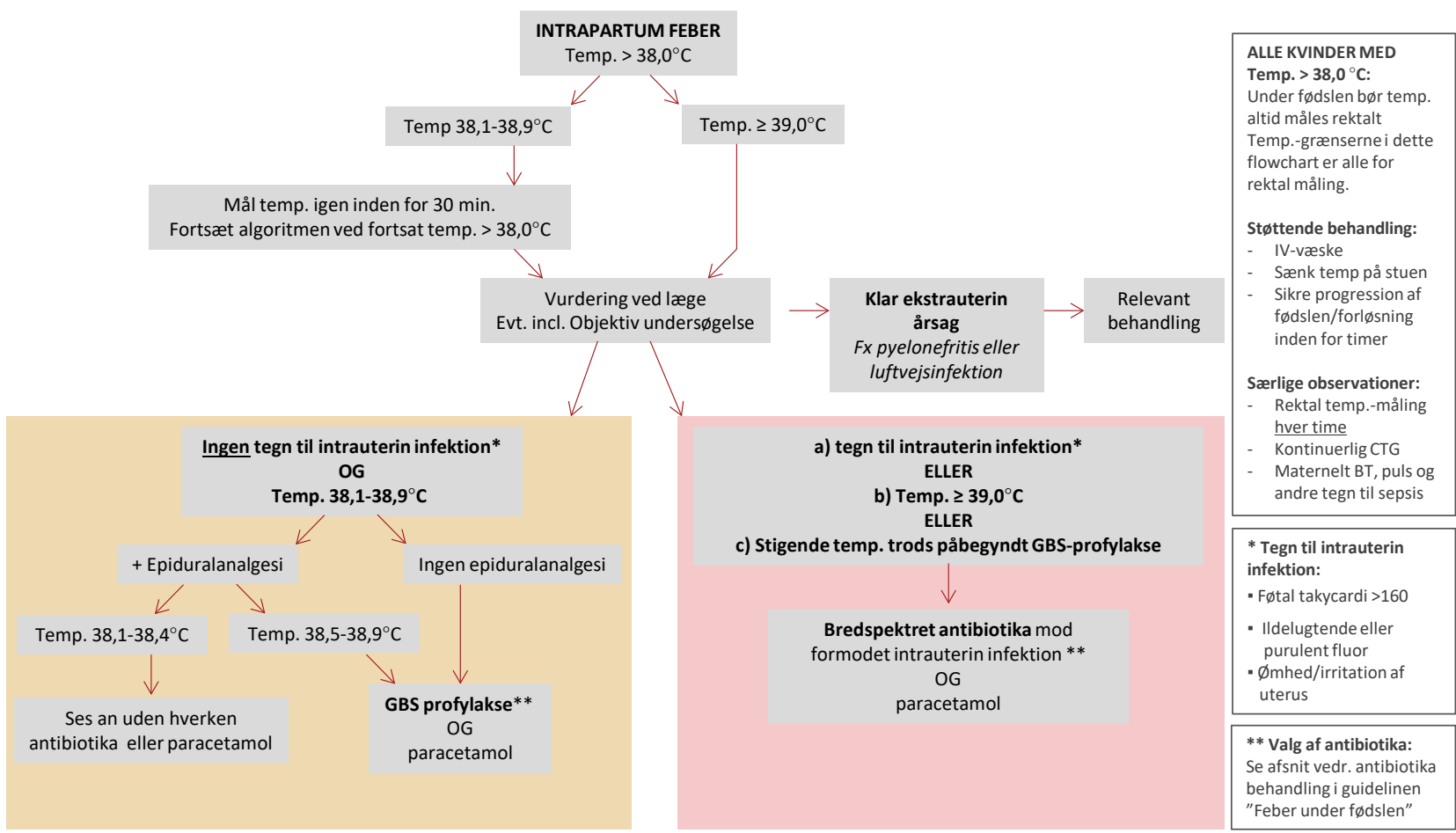
Flowchart 1

Håndtering af feber under fødslen
(Fødesteder uden intrapartum GBS-test)

OBS!!!
Følgende GBS-risikogrupper skal have **intrapartum GBS-profylakse**** uafhængigt af feber:

- Tidligere født et barn med invasiv GBS infektion
- GBS bakteriuri i nuværende graviditet
- Vandafgang ≥ 18 timer
- Gestationsalder < 37+0 uger

Ved temp > 38,0 °C efter opstartet GBS-profylakse, se punkt c) i det røde felt

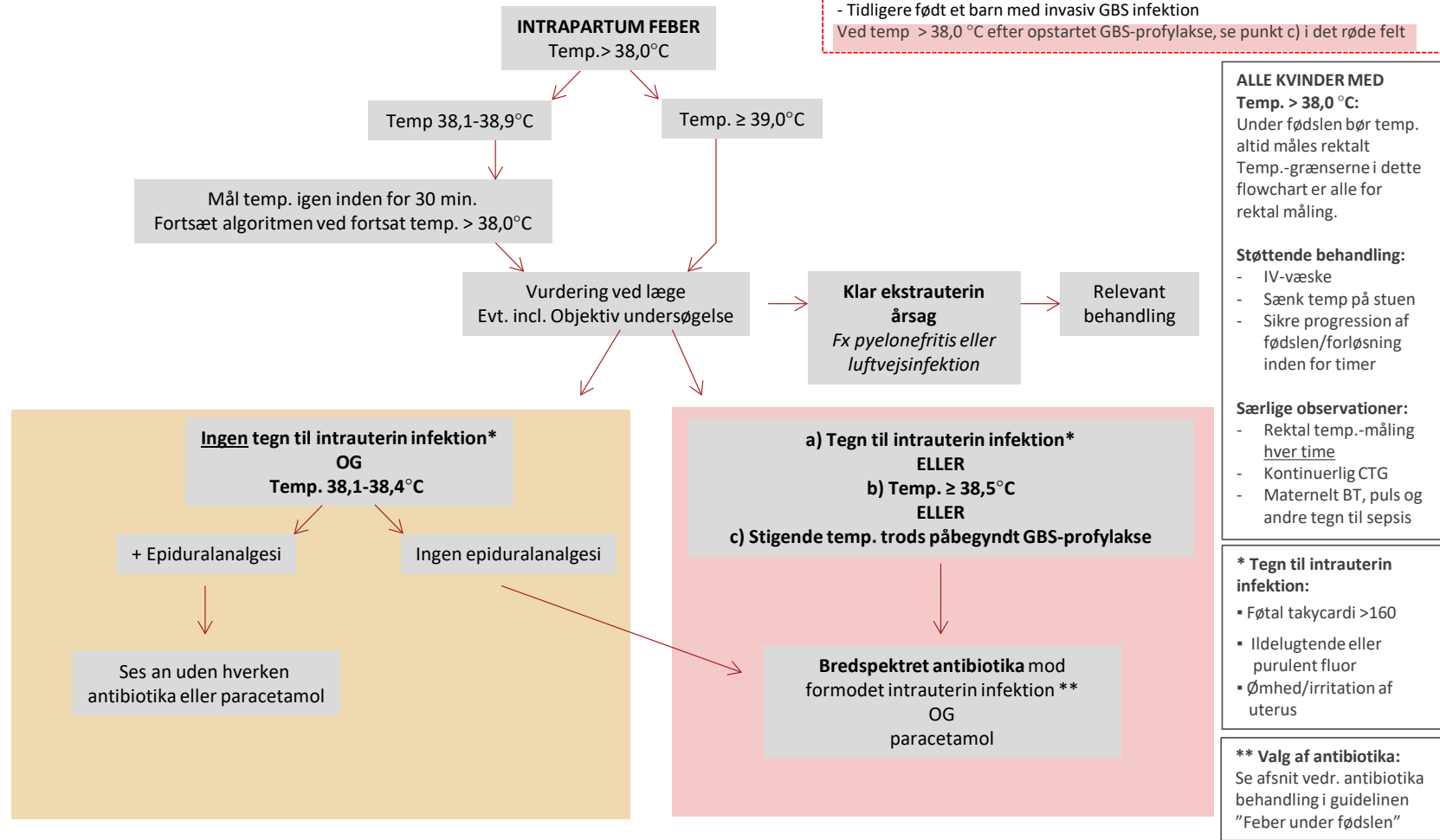


Flowchart 2

Håndtering af feber under fødslen

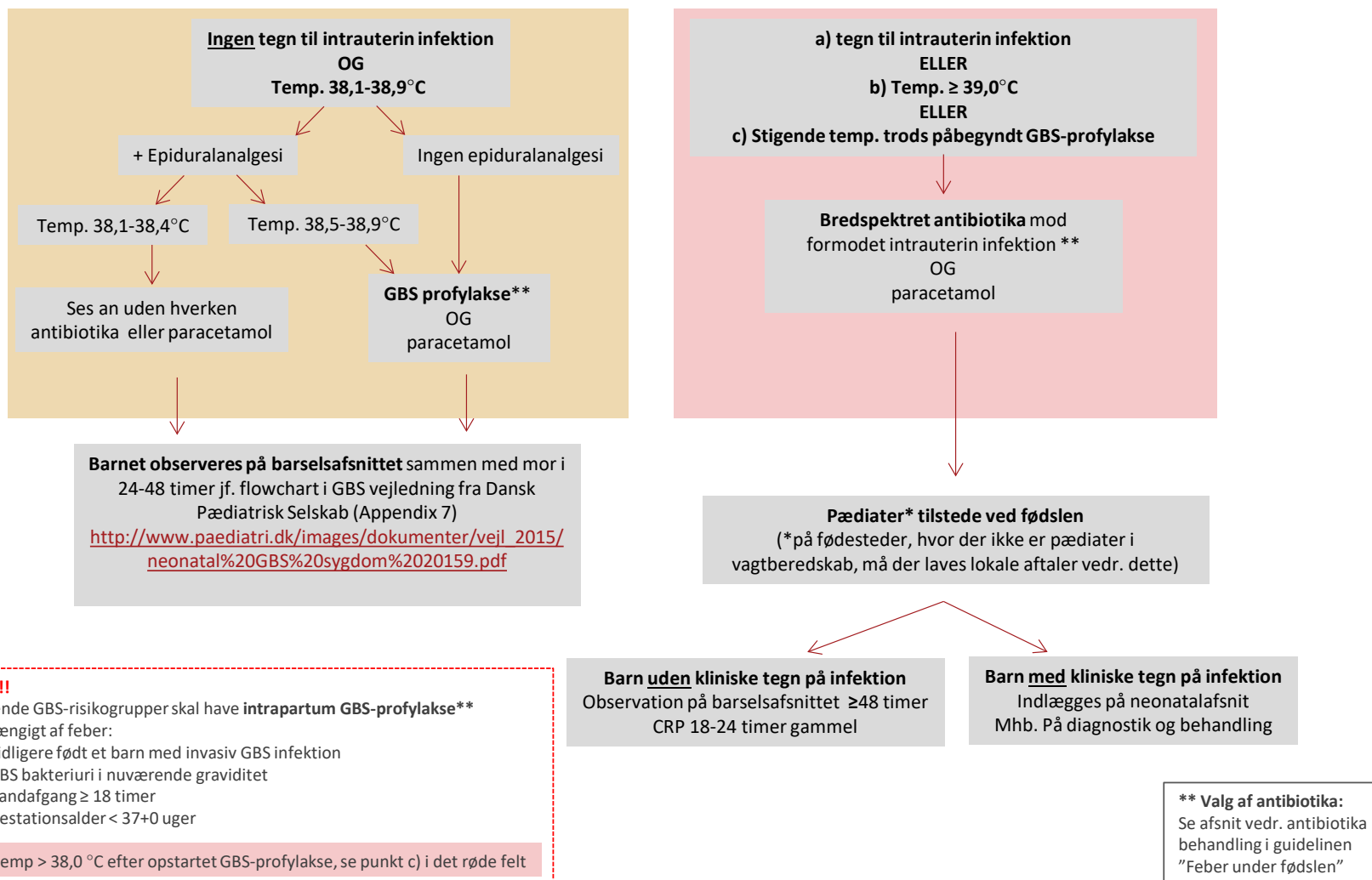
(Fødesteder som benytter intrapartum GBS-test)

OBS!!!
Intrapartum GBS-test udføres i henhold til lokale retningslinier for egen afdeling ved:
 - Alle gravide, der kommer i fødsel *eller*
 - Gravide med kendte risikofaktorer for GBS sygdom (feks: 35+0 til 36+6, VA ≥ 18 timer, GBS bakteriuri i nuværende graviditet)
GBS-profylakse gives i henhold til lokale retningslinier for egen afdeling**
Dog ALTID intrapartum GBS-profylakse ved:**
 - Positiv intrapartum GBS-test
 - Gestationsalder < 35+0
 - Tidligere født et barn med invasiv GBS infektion
 Ved temp > 38,0 °C efter opstartet GBS-profylakse, se punkt c) i det røde felt



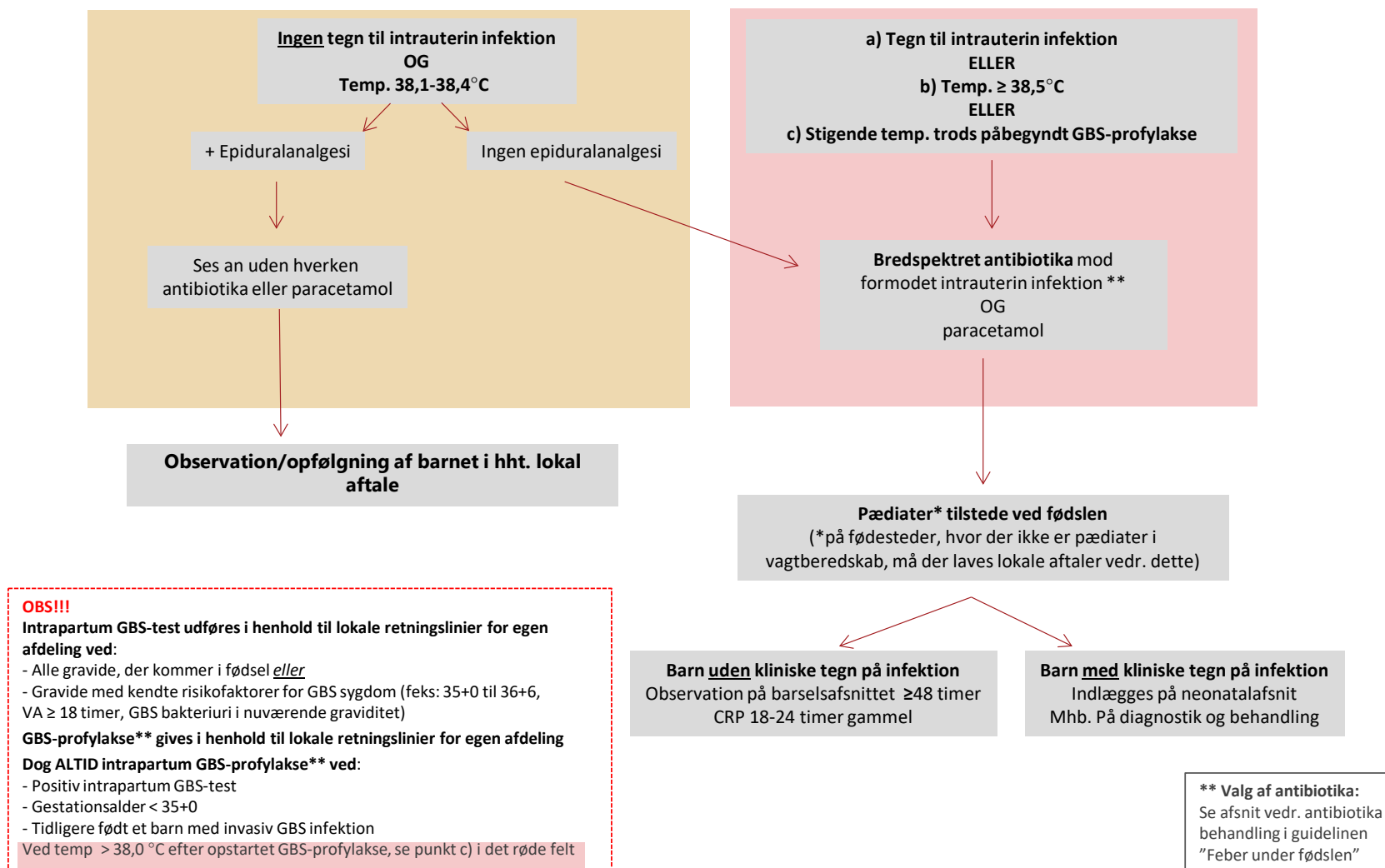
Flowchart 3

Opfølgning af den nyfødte – efter feber under fødslen (Fødesteder uden intrapartum GBS-test)



Flowchart 4

Opfølgning af den nyfødte – efter feber under fødslen (Fødesteder som benytter intrapartum GBS-test)



Appendix 5 - Eksisterende internasjonale rekommandationer vedr. feber under fødslen

	DSOG – 2003	UpToDate –2017 ⁱ	WHO - 2015 ⁱⁱ	RCOG - 2012 ⁱⁱⁱ	Norsk Gynekologisk Forening (NGF) - 2014 ^{iv}	ACOG Committee opinion - 2017 ^v
Prævalens						
Prævalens af feber under fødslen	1-4% af fødsler uden epiduralkateter 6-15% af fødsler med epiduralkateter	A population-based study using data from birth and infant death certificates noted that intrapartum fever occurred in 1.6 percent of over 11 million singleton births in the United States between 1995 and 1997. Intrapartum fever has been reported to develop in 10-34 percent of nulliparous women who have epidural anesthesia during labor.			Uten bruk av epidural er forekomst av feber 1-2,4% For pasienter med epidural, forekommer feber fra 7% (varighet av epidural <6 timer) til 34% (varighet av epidural >18 timer). Gjennomstilig tid fra epidural til mor får feber er 5,9 timer. Histologisk chorioamnionit forekommer i opp til 20% av fødsler til termin og mer en 50% av preterm fødsel. Klinisk chorioamnionitt forekommer i 1-2 % av fødsler til termin og 5-10% av preterm fødsel.	Approximately 2–5% of term deliveries are complicated by a clinically apparent intraamniotic infection.
Diagnostik af feber under fødslen						
Definition af feber under fødslen	≥38,0 rectalt	≥38 degrees C orally <i>However, in 2016 an expert panel, convened to address the diagnosis and management of pregnant women with intrapartum infection</i>		>38°C	>38°C rektalt	>38°C

		<i>and their neonates, recommended defining maternal fever as maternal temperature $\geq 39^{\circ}\text{C}$ on one reading orally, or $\geq 38^{\circ}\text{C}$ and less than 39°C on two readings 30 minutes apart.</i>				
Indikation for temperatur-måling under fødslen	Mistanke om feber ved anleggelse af epiduralblokkade, vandafgang >24 timer, latenstid fra indlæggelse til regelmæssig veaktivitet >8 timer, FHR ≥ 150 slag/minut eller stigende basislinje, præterm fødsel, ildelugtende fostervand			At Initial assessment of all women in labour AND 4-hourly during first and second stage of labour		
Temperatur-målemetode under fødslen	Rectal-måling, gerne med digitalt termometer	We measure maternal temperature in the oral sublingual pocket with an electronic contact thermometer, because it is accurate and the most convenient method for detecting intrapartum maternal fever			Temperaturen måles helst rektalt - hvis aksillær måling legges til $0,5 - 1^{\circ}\text{C}$	
Klinisk undersøgelse ved feber under fødslen	Blodtryk og puls, klinisk objektiv undersøgelse med henblik på feberfokus	Careful history and physical examination to look for potential causes, both obstetrical and non-obstetrical, of fever: Urinary tract,			Temperatur, BT og puls Klinisk undersøgelse med henblik på infektionsfokus (urinveier, luftveier, chorioamnionitt), abdominal smerter,	

		<p>respiratory, or gastrointestinal symptoms suggest a bacterial or viral infection that may have started antepartum (such as pyelonephritis or a virus associated with the common cold, or more rarely pneumonia, listeriosis, <i>C. difficile</i> colitis, or appendicitis). Antepartum medications should be noted (drug fever can present several days after initiation of a medication). Use of intrapartum epidural anesthesia is important.</p> <p>Standard vital signs, auscultation of the lungs, and assessment of fundal tenderness, abdominal tenderness, costovertebral angle tenderness, and the character of amniotic fluid. Fetal heart rate and pattern should be evaluated.</p>			<p>illeluktende/misfarget fostervann/utflod.</p> <p>Urinstiks og urindyrkning på indikasjon (klinisk tegn til pyelonefritt eller temp >38,5-39,0°C).</p>	
Indikation for infeksjonsparametre	Infeksjonsparametre som leukocytal og	Not routinely performed, but			Blodprøver (infeksjonsprøver) har	

	CRP har næppe nogen differentialdiagnostisk verdi	should be guided by the suspected diagnosis (eg, urinary tract infection, influenza). The value of an intrapartum white blood cell (WBC) count is limited because high values normally occur during labor. However, when clinical concern about infection is high (eg, patient appears ill, temperature ≥ 39 degrees C), leukocytosis accompanied by a left shift or bandemia supports a diagnosis of infection.			begrenset diagnostisk verdi da selve fødselsarbeidet gir forhøyede verdier. Leukocytter kan i ukomplisert fødsel gjennomsnittlig stige til 10-16.000, men tydelig leukocytose (spesielt med venstreforskyvning) støtter om en klinisk diagnose Leukopeni (<4,0) og trombocytopeni (<100.000) kan være tegn på sepsis. CRP kan stige opp mot 45 under ukomplisert fødsel, men høye verdier som stiger ved kontrollprøve støtter også mistanken om et infeksjøst fokus.	
Indikasjon for podninger, urinstiks/-dyrkning, bloddyrkning	Temp. ≥ 38 : Urinstix og/eller urindyrkning (ved + nitrit eller + leukocytter anbefales urindyrkning) Temp. >39 og medtaget almentilstand (mistanke om sepsis): Bloddyrkning Podning fra cervix , amnionvæske og evt. fosterhinder/placenta har ingen verdi i det akutte stadie. Kan evt.	Potential indications for blood cultures include fever ≥ 39 degrees C, chills, hypothermia, leukocytosis with left shift, neutropenia, and the development of otherwise unexplained organ dysfunction. We perform urinary dipstick testing to screen for urinary tract infection. We			Blodkultur vurderes ved feber over 39°C , frostanfall, påvirket allmenntilstand.	

	have betydning for valg af mere specifik antibiotikabehandling af moderen og barnet efter fødslen.	obtain confirmation with urine microscopy and urine culture if the patient is clinically ill or with temperature ≥ 39 degrees C.				
Diagnostiske kriterier for chorioamnionitis	Følgende giver mistanke om chorioamnionitis: Temp. ≥ 38 , maternal puls >100 , uterin ømhed, ilde lugtende fostervand, leukocytose > 15.000 , FHR > 160 .	Clinically, the essential criterion for diagnosis of intraamniotic infection is just a maternal fever, which is a manifestation of systemic inflammation. Other criteria (clinical and laboratory) are insensitive: 1. Fever (100%) 2. Maternal leukocytosis (variously defined as white blood cell count $>12,000/mm$ or $>15,000/mm$) (70-90%) 3. Maternal tachycardia $>100/min$ (50-80%) 4. Fetal tachycardia $>160/min$ (40-70%) 5. Uterine tenderness (4-25%) 6. Bacteremia (5-10%) 7. Purulent or malodorous amniotic fluid			Temperatur over 38° rektalt og minst to av følgende funn: 1. Maternell takykardi >100 slag per minutt 2. Fetal takykardi >160 slag per minutt 3. Maternell leukocytose >15000 4. Ømhet over uterus 5. Illeluktende fostervann/utflod	Diagnosis of suspected intraamniotic infection: Maternal temperature $\geq 39.0^\circ C$ or when maternal temperature $38.0-38.9^\circ C$ and one additional clinical risk factor is present. <i>Isolated maternal fever</i> is defined as any maternal temperature between $38.0-38.9^\circ C$ with no additional risk factors present, and with or without persistent temperature elevation.

		NB! Intraamniotic infection may be subclinical				
Overvågning og forløsning ved feber						
Overvågning	Kontinuerlig CTG anbefales. Undgå amnioinfusion så vidt muligt. Caputelektrode og skalp-pH er relativt kontraindicert.	Use of continuous electronic fetal monitoring is appropriate in these patients to detect development of fetal compromise due to sequelae of intraamniotic infection (villous edema, hyperthermic stress, fetal infection) or other factors.			Kontinuerlig fosterovervåkning nødvendig (CTG/STAN). Ingen kontraindikasjon for intern elektrode eller skalpblodprøver Oppmerksomhet mot tegn på føtal distress (f.eks fostertakykardi med variabilitetsforandringer). Lavere terskel for operativ forløsning ved mistanke om utvikling av intaruterin hypoksi.	
Forløsningstidspunkt	Ved fortsatt føtal takykardi, overvejes forløsning. Ved temperatur over 38,5 overvejes forløsning i løbet af nogle timer.	In case of intraamniotic infection, prompt induction or augmentation of labor, with cesarean delivery reserved for standard obstetric indications.			Planlegg snarlig forløsning, men det anbefales ikke umiddelbar forløsning med keisersnitt ved klinisk chorioamnionitt. Lavere terskel for operativ forløsning hvis dårlig fødselsprogresjon (II-III).	Intraamniotic infection alone is rarely, if ever, an indication for cesarean delivery. Proper labor progression should be ensured, given the association between intraamniotic infection and dysfunctional labor progression. In the absence of contraindications, augmentation of protracted labor in women with intraamniotic infection appears prudent.
Årsager til feber under fødslen						

<p>Hyppige infeksjoner ved feber under fødslen</p>	<p>Klinisk chorioamnionitis forekommer i 0,5-2% (10,5%) af fødsler og er årsagen til intrapartum feber i 10-40% af tilfældene. Subkliniske forstadier er en relativ hyppigt årsag til præterm fødsel.</p>	<p>The most common infection-related etiologies of intrapartum fever are intraamniotic infection, urinary tract infection, and respiratory infection.</p>			<p>Intrauterin infeksjon med klinisk chorioamnionitt Lokalisert eller systemisk infeksjon (eks. UVI, pyelonefritt, pneumoni, appendisitt, influensa).</p>	
<p>Mikrobielle årsager til chorioamnionitis</p>	<p>Fra amnionvæsken isoleres hyppigst bacteroides spp., gruppe B streptokokker (GBS), E. coli, Clostridium spp, alfa streptokokker m.fl.</p>	<p>The majority of intrapartum fever is associated with culture negative placental and fetal Inflammation. Intraamniotic infection is typically polymicrobial, often involving vaginal or enteric flora. Regardless of gestational age, genital mycoplasmas (<i>Ureaplasma</i> and <i>Mycoplasma</i> species) are the most common isolates. Anaerobes (including <i>Gardnerella vaginalis</i>), enteric gram-negative bacilli, and group B <i>Streptococcus</i> are other frequent pathogens. Anaerobes appear to be more frequently involved in preterm</p>				<p>Intraamniotic infection often is polymicrobial in origin, commonly involves aerobic and anaerobic bacteria, and frequently originates from the vaginal flora. It predominantly occurs by ascending bacterial invasion from the lower genital tract to the typically sterile amniotic cavity. Intraamniotic infection also can occur, although rarely, after invasive procedures (eg, amniocentesis or chorionic villus sampling) or by a hematogenous route secondary to maternal systemic infection (eg, <i>Listeria monocytogenes</i>).</p>

		intraamniotic infection than term.				
Ikke-infeksiøse årsager	Der er ikke betydende temperatur-stigning under den normale fødsel (den ekstra varme udskilles, fx ved sved og ventilation). Epiduralkateter øger risikoen (kan formentlig primært tilskrives ændringer i termoregulationen).	Use of epidural anesthesia is the most common cause of intrapartum fever at term.			Epidural, dehydrering på grunn av endogen varmeproduksjon som genereres på grunn av kontraksjoner av uterus, for varme fødestuer, varmt bad/dusj	
Behandling af feber under fødslen						
Hvornår skal/må der gives pamol?	Udover antibiotika kan gives paracetamol 1 g peroralt hver 4. time (max x 4), ligeledes til barnet er født.	Acetaminophen is the preferred drug. The combination of maternal fever and fetal acidosis conferred a 12.5% risk of neonatal encephalopathy in one study, and each of these factors also appeared to have an independent effect. This observation supports the use of antipyretics in women with intraamniotic infection. Reduction of intrapartum fever with antipyretics may also reduce fetal tachycardia, thereby avoiding the tendency to perform			Febernedsettende er primærbehandling til alle med intrapartum feber: Paracetamol 1 g per os. Forventet effekt etter 20-30 minutter. Kan gjentas etter 4-6 timer. Maks 4 g per døgn	Antipyretics should be administered in addition to antibiotics

		a cesarean delivery because of abnormal fetal heart rate pattern.				
Behandling af klinisk chorioamnionitis	<p>Bredspektret behandling anbefales, fx: ampicillin 1 gram x 3-4 og metronidazol 500 mg x 3 eller 1,5 gram x 1 (evt. som suppositorier)</p> <p>- evt. suppleret med gentamicin 240 mg x 1</p>	<p>Broad spectrum parenteral antibiotics with coverage for betalactamase-producing aerobes and anaerobes (NB! Including patients receiving intrapartum penicillin G for group B <i>Streptococcus</i> prophylaxis), e.g.:</p> <p>Ampicillin 2 g intravenously every six hours PLUS Gentamicin 5 mg/kg once daily</p> <p>In women with intraamniotic infection undergoing cesarean delivery, we add anaerobic coverage to the regimen, because anaerobes play a major role in complications associated with Post-cesarean endometritis: either clindamycin 900 mg or metronidazole 500 mg.</p>	<p>A simple regimen such as ampicillin and once-daily gentamicin is recommended as first-line antibiotics for the treatment of chorioamnionitis. (<i>Conditional recommendation based on very low-quality evidence</i>)</p> <p>There is insufficient evidence to support the use of any antibiotic over another.</p> <p>Although there is no clear evidence as to whether antibiotics should be continued in the postpartum period, women who remain symptomatic are likely to benefit from longer antibiotic treatment for at least 24 to 48</p>	<p>If chorioamnionitis is suspected, broad-spectrum antibiotic therapy including an agent active against GBS should replace GBS-specific INTRAPARTUM ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS and induction of labour should be considered.</p>	<p>Start antibiotikabehandling straks. Antibiotikabehandling før fødsel bedrer både mors og nyfødttutfall.</p> <p>Penicillin G 1,2 g x 6 iv. og gentamicin (Gensumycin®) 5 mg/kg x 1 intravenøst (Monitorering av gentamicin er ikke nødvendig hos ellers friske fødende). Ved mistanke om anaerob infeksjon eller hvis fødselen avsluttes med keisersnitt anbefales i tillegg metronidazol (Flagyl®) 1,5 g x 1.</p> <p>Antibiotikabehandling avsluttes ved fødsel. Dersom mor fortsatt har feber og/eller kliniske/biokjemiske tegn til infeksjon vurderes forlengelse av behandlingen. Dersom pasient kun har fått penicillin og forløst ved keisersnitt, skal hun ha vanlig antibiotikaprofylakse ved keisersnitt.</p>	<p>The protective effect of maternal intrapartum antibiotic administration has been demonstrated in recent multivariate risk models of individual infant risk of neonatal sepsis.</p> <p>Ampicillin 2g IV every 6 hours AND Gentamicin 2mg/kg IV load followed by 1.5mg/kg every 8 hours OR 5 mg/kg IV every 24 hours.</p> <p>Intrapartum antimicrobial agents administered for suspected or confirmed intraamniotic infection should not be continued automatically postpartum; rather, extension of antimicrobial therapy should be based on risk factors for postpartum endometritis. For women undergoing cesarean deliveries, at least one additional dose of antimicrobial</p>

		The optimal duration of antibiotic therapy after delivery has not been determined conclusively.	hours after the symptoms and signs of infection (e.g. fever, uterine tenderness) have subsided.			agents after delivery is recommended.
Behandling af klinisk chorionamnionitis ved penicillin-allergi:	Ved tidligere type-1 allergisk reaktion overfor penicillin gives erytromycin iv 1 gram x 3. Ved andre typer allergi: cefuroxim iv 1,5 g x 3 eller clindamycin iv 600 mg x 3	Evidence-based data to guide the treatment of intraamniotic infection in penicillin-allergic patients are lacking. At our institution, we substitute vancomycin 1g intravenously every 12 hours for ampicillin.		Clindamycin 900 mg should be given intravenously 8-hourly to those allergic to benzylpenicillin. Current clindamycin resistance rates in England and Wales stand at 10%; thus, there is a chance that clindamycin might be less effective. An alternative agent in this situation is vancomycin.	Cefotaxim (Cefotaxim ACS®) 1-2 g x 3 intravenøst Metronidazol (Flagyl®) 1,5 g x 1 intravenøst Vedvarende feber uten sikker chorioamnionitt: Klindamycin (Clindamycin®, Dalacin®) 150 mg x 3 intravenøst	Mild penicillin allergy: Cefazolin 2g IV every 8 hours AND Gentamicin 2mg/kg IV load followed by 1.5mg/kg every 8 hours OR 5 mg/kg IV every 24 hours. Severe penicillin allergy: Clindamycin 900mg IV every 8 hours OR Vancomycin 1g IV every 12 hours AND Gentamicin 2mg/kg IV load followed by 1.5mg/kg every 8 hours OR 5 mg/kg IV every 24 hours.
Behandling ved feber udløst af epiduralblokkade / feber af ukendt årsag	Penicillin 5 MIO iv initialt, og herefter 2 MIO iv. hver 4. time til barnet er født. (ampicillin 2 g iv, og herefter 1 g hver 4. time til barnet er født).	Because intrapartum fever is key clinical sign of intraamniotic infection and no intrapartum clinical or laboratory findings reliably distinguish between intraamniotic		Jf. Ovenfor.	Hvis vedvarende feber tross generell behandling (Rehydrering + paracetamol), uten sikker chorioamnionitt, startes minst en time før fødselen (IV): Penicillin G 1,2 g x 4 intravenøst	For the purposes of this document, <i>isolated maternal fever</i> is defined as any temperature between 38°C and 38.9°C with no other clinical criteria indicating intraamniotic

	Husk at stoffet skal være i stand til at passere placenta, helst i høy dosis.	infection and epidural-related maternal temperature elevation, broad spectrum antibiotics for treatment of intraamniotic infection are usually administered when maternal temperature is ≥ 38 degrees C (≥ 100.4 degrees F) orally. However, this results in overtreatment of mothers.			Hvis en mistenker anaerob infeksjon brukes klindamycin (Clindamycin®, Dalacin®) 150 mg x 3 intravenøst Ønsker en å dekke bredere med Grambakterier brukes cefotaxim (Cefotaxim ACS®) 1 2 g x 3 intravenøst.	infection, and with or without persistent temperature elevation. Currently, given the potential benefits for the woman and newborn, antibiotics should be considered in the setting of isolated maternal fever, unless a source other cause than intraamniotic infection is identified and documented.
Antibiotikas administrasjonsvej	Altid <u>intravenøs</u> antibiotikabehandling under fødslen og indtil patienten har været afebril i 1-2 døgn. De fleste anbefaler at fortsætte med antibiotika indtil kvinden har været afebril i 1-2 døgn.	Intravenous		Always intravenous. Oral antibiotics for intrapartum antibiotic prophylaxis are not recommended because of variable absorption in labour.	Intravenøst	
Yderligere behandling ved chorioamnionitis		Prompt induction or augmentation of labor, as appropriate If overheated room, lower room temp If dehydration, provide maternal hydration			Eventuelt senke romtemperatur. Rehydrering: Væske per oralt eller Ringer-Acetat intravenøst.	Proper labor progression should be ensured, given the association between intraamniotic infection and dysfunctional labor progression. In the absence of contraindications, augmentation of protracted labor in women with

						intraamniotic infection appears prudent.	
Komplikasjoner til feber under fødslen							
Maternelle komplikasjoner	Øget risiko for dystoci, sectio, sepsis, bækkenvenetrombose, endometritis (især efter sectio) samt sårinfeksjon efter sectio.	Labor abnormalities, need for cesarean delivery, uterine atony, postpartum hemorrhage, endometritis, and septic pelvic thrombophlebitis. Maternal outcome depends on the cause of intrapartum fever. One study observed that low risk nulliparous women who developed intrapartum fever were twice as likely to require a cesarean delivery or assisted vaginal delivery than those without intrapartum fever, regardless of whether they received or did not receive epidural analgesia. Women with intraamniotic infection are at increased risk of complications to CS (wound infection, endomyometritis, septic pelvic thrombophlebitis, and pelvic abscess).				Klinisk chorioamnionitt øker risiko for dysfunksjonelle kontraksjoner i fødsel (langsom framgang, økt bruk av oksytocin), keisersnitt og postpartumblødning.	Dysfunctional labor requiring increased intervention, postpartum uterine atony with hemorrhage, endometritis, peritonitis, sepsis, adult respiratory distress syndrome and, rarely, death.

		In a population-based study of maternal sepsis in the United States, 18% of cases were associated with intraamniotic infection.				
Føtale/neonatale komplikasjoner	Feber intrapartum har været assosiert med neonatal død, "early onset" neonatal sepsis, neonatale anfald, hyppigere APGAR ₁ minut < 7, hypotoni, behov for genoplivning (maskeventilasjon), ilttilskud umiddelbart postnalt og meconium aspiration, cerebral parese hos barnet (case-control studium af 46 børn med CP og kontroller, alle med fødselsvægt ≥ 2500g fandt at feber under fødslen (>38°) var forbundet med en signifikant risiko for CP)	<p>Short-term adverse outcomes, including neonatal sepsis, meningitis, and pneumonia.</p> <p>Potential long-term outcomes include neurodevelopmental delay and cerebral palsy.</p> <p>The increase in maternal temperature associated with epidural analgesia is associated with an increased rate of neonatal sepsis investigations and antibiotic treatment, but is not associated with an increased rate of proven neonatal sepsis. However, maternal fever may have fetal/neonatal consequences even when infection is unlikely to be the cause. Infants of women with temperature</p>		Intrapartum pyrexia (>38°C) is associated with a risk of early onset GBS disease of 5.3/1000 (versus a background risk of 0.5/1000).	<p>Økt risiko (uavhengig av infeksjon) for å få:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Apgarpoeng <7 ved 1 minutt 2. Hypotoni 3. Bag resuscitering 4. Behov for oksygenbehandling 5. Tredoblet risiko for uforklarlige kramper 6. Neonatale infeksjoner <p>Barnets senere komplikasjon: Feber under fødsel er assosiert med fire gang økt risiko for hypoksisk iskemisk encephalopati (IIa)</p> <p>Klinisk chorioamnionitt er selvstendig risiko faktor for cerebral parese.</p>	Intraamniotic infection can be associated with acute neonatal morbidity, including neonatal pneumonia, meningitis, sepsis, and death, as well as long-term infant complications such as bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy.

		elevation are at increased risk of low Apgar score, hypotonia, requiring bag and mask resuscitation, receiving oxygen therapy, and developing unexplained neonatal seizures.				
Bivirkninger til antibiotika				Broad-spectrum antibiotics such as ampicillin should be avoided if possible, as concerns have been raised regarding increased rates of Gram-negative neonatal sepsis.		Recent data on the development of the neonatal microbiome and the role of early antibiotic exposures suggest that antibiotic therapy may not be entirely benign. Multivariate risk assessment and increased reliance on clinical observation may safely decrease the number of well-appearing term newborns treated empirically with antibiotics.
Opfølging efter fødsel						
Neonatal opfølging	Tilstedeværelse af pædiater ved fødsel (øget risiko for respirationsinsufficiens, bradycardi og hypotension hos barnet). Klinisk inficeret barn: indlægges på	The appropriate evaluation and management of the newborn following observation of maternal intrapartum fever is unclear. The decision to perform a neonatal septic work-up		The evidence base upon which to make treatment decisions for newborn infants is weak. Well infants at risk of early onset GBS disease should be observed for the	Observasjon av nyfødte: Nøye observasjon for tegn på infeksjon. Temperatur måles x 3 første to døgn Barnelege kontaktes ved følgende infeksjonstegn: Ustabil/stigende temperatur	Currently these recommendations are being re-evaluated: Laboratory studies and empiric antibiotic therapy for all newborns delivered from women with a suspected or confirmed intraamniotic infection.

	<p>børneafdelingen til diagnostik og behandling.</p> <p>Ikke klinisk inficeret barn:</p> <p>Hvis mater har fået mindre end to doser antibiotika iv under fødsel, undersøges barnet klinisk og får taget blodprøver (CRP og Lekocyt- og differentialtælling evt Thrombocytter) Hvorvidt barnet skal behandles med antibiotika kan evt modificeres afhængigt af gestationsalderen (således at alle børn under 35 uger behandles med antibiotika) Barnet forbliver i hospitalsregi i to døgn</p> <p>Hvis mater har fået mindst to doser antibiotika iv under fødsel, forbliver barnet i hospitalsregi (på barselsgang) i 2 døgn.</p> <p>Tæt på 100% af tilfældene med neonatal sepsis og med dødelig udgang debuterer før 12 timer postpartum og</p>	<p>should be guided by factors in addition to maternal temperature, such as gestational age and maternal and neonatal clinical findings.</p> <p>Triggers for septic work-up in neonates include low birth weight, prematurity, hypothermia at birth, maternal group B beta-hemolytic streptococcal colonization, preeclampsia, and maternal hypertension. In addition, the clinician should note whether epidural analgesia was administered for a prolonged length of time and whether a rapid fall in maternal temperature occurred after the epidural was discontinued, which supports but does not prove epidural anesthesia as the source of maternal fever.</p> <p>Ongoing monitoring of asymptomatic newborn infants with risk factors for infection is important</p>		<p>first 12–24 hours after birth, with regular assessments of general wellbeing, feeding, heart rate, respiratory rate and temperature.</p> <p>Postnatal antibiotic prophylaxis is not recommended for asymptomatic term infants without known antenatal risk factors.</p> <p>For a well infant whose mother has had a previous infant with GBS disease, either clinical evaluation after birth and observation for around 24 hours are necessary, or blood cultures need to be obtained and the infant treated with benzylpenicillin until the culture results are available. It is unclear whether further action is necessary for the well infant</p> <p>Infants with clinical signs of EOGBS</p>	<p>Slapphet Dårlig sugeevne Respirasjonsbesvær, økt respirasjonsfrekvens >60/min Puls >160 slag/min Irritabilitet Hudfarge</p> <p>Det er høyere morbiditet hos preterm nyfødt enn term hvis det foreligger intrauterin infeksjon.</p>	<p>In all cases, isolated maternal fever and suspected or confirmed intraamniotic infection should be communicated to neonatal caregivers at birth.</p> <p>Regardless of evolving national recommendations and local variations in approach, such infants always will require enhanced clinical surveillance for signs of developing infection.</p>
--	---	--	--	--	---	---

	mere end 95% af tilfældene med klinisk og verificeret sepsis debuterer før 24 timer.	so that early signs and symptoms of sepsis are identified.		should be treated promptly with appropriate antibiotics.		
Særlige risici for udvikling af feber under fødslen						
Risikofaktorer		Longer length of labor and length of ruptured membranes may be the most important risk factors for intraamniotic infection. Several other obstetric factors have been associated with an increased risk for intraamniotic infection, including multiple digital vaginal examinations (especially with ruptured membranes), cervical insufficiency, nulliparity, meconium-stained amniotic fluid, internal fetal or uterine monitoring, presence of genital tract pathogens (eg, sexually transmitted infections, group B <i>Streptococcus</i> , bacterial vaginosis), alcohol and tobacco use, and previous intraamniotic			Langvarig vannavgang både ved termin (PROM) og preterm (PPROM): >12 timer Relativ Risiko (RR) = 5,819 >18 timer RR = 6,920 Førstegangsfødende RR = 1,821 Langvarig fødsel: Aktiv fødsel >12 timer RR = 4,021 II. stadiet >2 timer RR = 3,720 Mange vaginalundersøkelser: >=3 vaginalundersøkelser RR = 2-519,21 Skalpelektrode RR = 2,019 Misfarget fostervann RR = 1,4-2,322,23,21,24 Vaginale patogener (eks. GBS, bakteriell vaginose) RR = 1,7-7,221,25-27	Obstetric risk factors for intraamniotic infection at term have been delineated, including low parity, multiple digital examinations, use of internal uterine and fetal monitors, meconium-stained amniotic fluid, and the presence of certain genital tract pathogens (eg, group B streptococcal infection and sexually transmitted infections). It should be recognized that many of these proposed risk factors also are associated with longer duration of labor and membrane rupture, and may not be independently associated with intraamniotic infection. More recent data suggest that the relative risk for intraamniotic infection and neonatal infection may increase

		<p>infection. An increasing number of digital examinations may be a consequence of longer labor rather than an independent risk factor, particularly prior to membrane rupture. There is no strong evidence of an increased risk of intraamniotic infection in pregnancies exposed to mechanical methods of cervical ripening versus prostaglandins; however, trials typically excluded women with ruptured membranes.</p>				after 40 completed weeks of gestation.
Risikogrupper med særlige behandlingsbehov	Hos mere end 50 % af kvinder, som føder præterm, kan findes histologiske tegn på chorioamnionitis, de fleste af disse kvinder har ingen kliniske tegn på infektion.	The main strategy to prevent intraamniotic infection is administration of prophylactic antibiotics to women with preterm premature rupture of membranes (PPROM), which reduces the incidence of clinical chorioamnionitis, prolongs latency, and	Routine antibiotic administration is not recommended for women in preterm labour with intact amniotic membranes. Antibiotic administration is recommended for women with preterm prelabour rupture of membranes.	Women presenting in established preterm labour with intact membranes with no other risk factors for GBS should not routinely be offered intrapartum antibiotic prophylaxis unless they are known to be colonised with GBS.	Se ovenfor	Se ovenfor

		<p>improves neonatal outcomes.</p> <p>Attention to modifiable risk factors may also reduce the incidence of intraamniotic infection: Conduct of labor (eg, minimizing the number of vaginal examinations), use of prophylactic antibiotics in women with group B <i>Streptococcus</i> colonization, avoidance of tobacco and alcohol.</p>				
--	--	---	--	--	--	--

ⁱ UpToDate. Intrapartum Fever. Jun 06, 2017. UpToDate. Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I). July 05, 2017.

ⁱⁱ WHO. WHO recommendations for the prevention and treatment of maternal peripartum infections. Geneva: World Health Organization, 2015.

ⁱⁱⁱ RCOG. Intrapartum care for healthy women and babies. February 2017. RCOG. The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease (Green-top Guideline No. 36). July 2012. RCOG.

^{1v} Norsk Gynekologisk Forening (NGF). Veileder i fødselshjelp. 2014.

^v The American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection – ACOG Committee Opinion. Number 712, 2017.

Appendix 6




ClinicalTrials.gov Search Results 08/23/2017

	Title	Recruitment	Study Results	Conditions	Interventions
1	Intrapartum Fever: Antibiotics Versus no Treatment	Not yet recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Chorioamnionitis •Intrapartum Fever •Intra-amniotic Infection 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: Standard Antibiotic Treatment •Other: No Antibiotic Treatment
2	 Intrapartum Fever and Histopathological Placental Findings	Unknown status	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Histological Placental Inflammation With or Without Fever 	
3	Does Maternal Fever During Labor Analgesia Has Any Relationship With Maternal Ventilation?	Unknown status	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Pregnancy 	<ul style="list-style-type: none"> •Other: Maternal ventilation
4	Reduction of Intrapartum Fever With Intravenous Acetaminophen	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Fever •Oxidative Stress 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: Intravenous Acetaminophen •Drug: Oral Acetaminophen
5	Evaluation of Fever Occurring in Labor in Patients Receiving Epidural Anesthesia	Unknown status	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Fever 	
6	The Effects of Combined Spinal Epidurals on Fever During Labor of First-Time Mothers	Withdrawn	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Vaginal Delivery 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: saline •Drug: fentanyl/ bupivacaine/ epinephrine
7	Combined Anesthesia for Labor and Maternal Temperature	Completed	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Pyrexia •Abdominal Delivery 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: Combined epidural and spinal anesthesia

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services

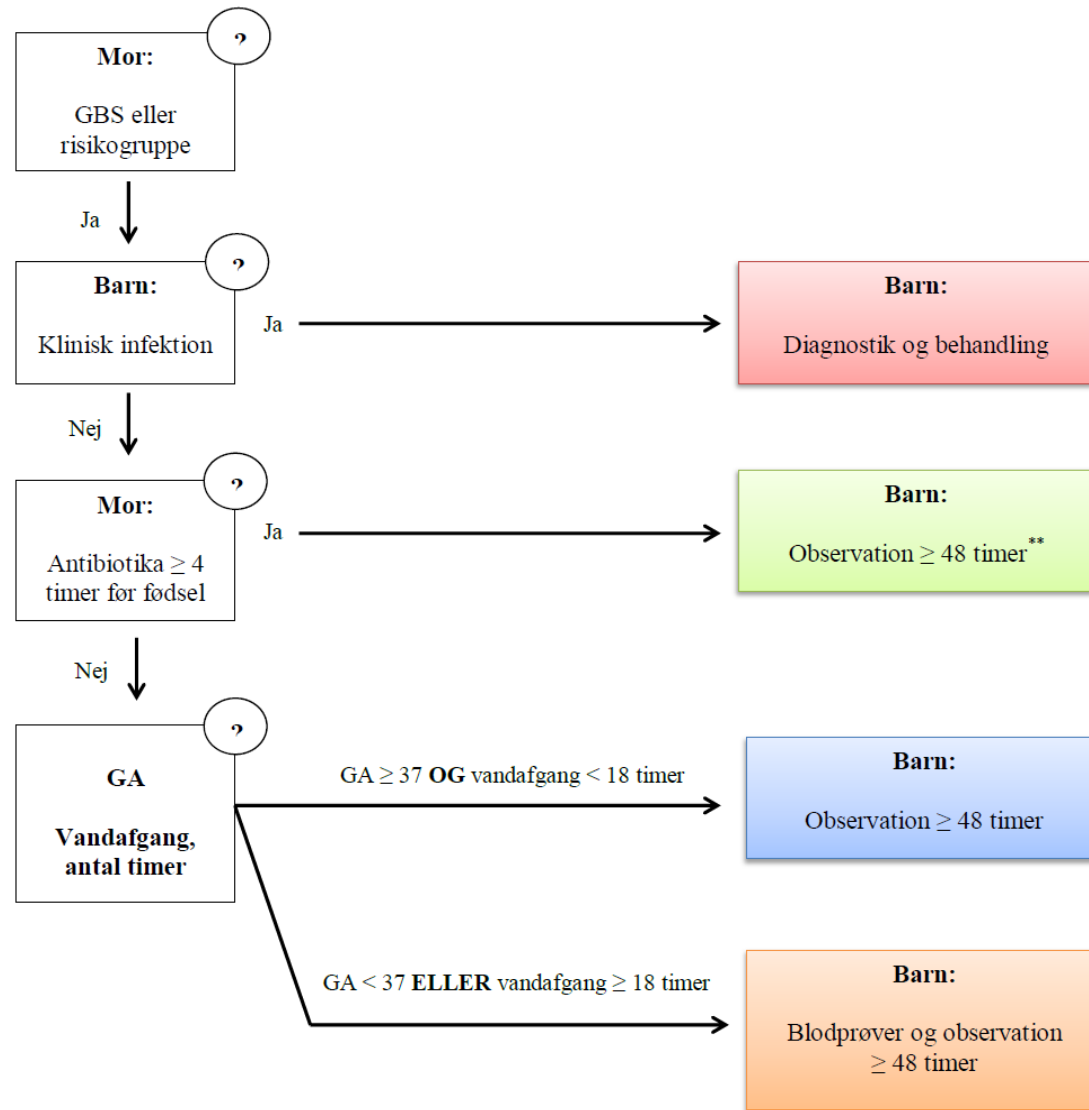
ClinicalTrials.gov Search Results 08/23/2017

	Title	Recruitment	Study Results	Conditions	Interventions
	 The Effects of Intermittent Epidural Bolus on Fever During Labor Analgesia	Unknown status	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Labor Pain •Pain •Neurologic Manifestations •Signs and Symptoms •Pathological Conditions, Signs and Symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> •Procedure: Epidural analgesia •Procedure: Combined spinal-epidural analgesia •Procedure: Continuous epidural infusion •Procedure: Intermittent epidural bolus
2	Maternal Epidural Steroids and Hyperthermia	Terminated	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Fever •Labor Pain •Complication of Anesthesia During Pregnancy, Unspecified 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: Methylprednisolone •Drug: Normal saline
	 Evaluation of Fever Occurring in Labor in Patients Receiving Epidural Anesthesia	Unknown status	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Fever 	
	 Does Maternal Fever During Labor Analgesia Has Any Relationship With Maternal Ventilation?	Unknown status	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Pregnancy 	<ul style="list-style-type: none"> •Other: Maternal ventilation
5	Combined Anesthesia for Labor and Maternal Temperature	Completed	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Pyrexia •Abdominal Delivery 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: Combined epidural and spinal anesthesia
6	The Effects of Combined Spinal Epidurals on Fever During Labor of First-Time Mothers	Withdrawn	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Vaginal Delivery 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: saline •Drug: fentanyl/ bupivacaine/ epinephrine

	IDIS Project Work Package 2: Establishing a Biobank at ITM and Collaborating Centres	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Salmonella Septicemia •Salmonella Infections •Fever •Blood Stream Infections •Parasitic Infections 	•Other: Blood sampling
	Reduction of Intrapartum Fever With Intravenous Acetaminophen	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Fever •Oxidative Stress 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: Intravenous Acetaminophen •Drug: Oral Acetaminophen
9	Acetaminophen for Fetal Tachycardia: a Randomized Pilot Trial	Terminated	Has Results	<ul style="list-style-type: none"> •Fever •Heart Rate, Fetal (FHR) 	•Drug: Acetaminophen 975 mg
10	Fever After Misoprostol Administration for the Treatment of Primary Postpartum Hemorrhage	Completed	No Results Available	•Postpartum Hemorrhage	•Drug: Misoprostol
11	Treatment of Postpartum Hemorrhage With Misoprostol: Fever Study	Completed	No Results Available	•Postpartum Hemorrhage	•Drug: Misoprostol
	Intrapartum Fever: Antibiotics Versus no Treatment	Not yet recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> •Chorioamnionitis •Intrapartum Fever •Intra-amniotic Infection 	<ul style="list-style-type: none"> •Drug: Standard Antibiotic Treatment •Other: No Antibiotic Treatment

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services

appendix 7 - Dansk Pædiatrisk Selskabs algoritme for observation af barnet ”Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS syndrom”
 ALGORITME FOR FOREBYGGELSE AF TIDLIGT INDSÆTTENDE NEONATAL GBS SYGDOM



Klinisk infektion hos barn

Diagnostik Bloddyrkning, CRP, L+D, Hgb, trombocytter, BS
Lumbalpunktur efter skøn
Røntgen af thorax efter skøn

Behandling Antibiotika (se skema nedenfor)

÷ **klinisk infektion**, antibiotika > 4 timer præpartum

Observation ≥ 48 t

Hvis kliniske tegn på infektion opstår, da diagnostik og behandling som ovenfor i rød boks

** Hvis GA ≥ 37 , og andre kriterier for udskrivelse er opfyldt, da kan udskrivelse til observation i hjemmet overvejes efter 24 timer. Det kræver at forældrene fuldt forstår instruktionerne for observation i hjemmet. Hvis ikke ovenstående kriterier er opfyldt, da observation på hospital ≥ 48 timer.

÷ **klinisk infektion**, antibiotika < 4 timer præpartum, GA ≥ 37 **OG** vandafgang < 18 t

Observation ≥ 48 t

Hvis kliniske tegn på infektion opstår, da diagnostik og behandling som i rød boks

÷ **klinisk infektion**, antibiotika < 4 timer præpartum, GA ≤ 37 **ELLER** vandafgang ≥ 18 t

Observation ≥ 48 t

Diagnostik CRP x1 i tidsrummet 18-24 timer partum

Tolkning Ved CRP 35-50 mg/l: klinisk vurdering. Overvej antibiotika og/eller gentagelse af CRP efter 6-12 timer
CRP > 50 mg/l tyder på bakteriel infektion

Hvis kliniske tegn på infektion opstår, da diagnostik og behandling som i rød boks

ⁱ UpToDate. Intrapartum Fever. Jun 06, 2017. UpToDate. Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I). July 05, 2017.

ⁱⁱ WHO. WHO recommendations for the prevention and treatment of maternal peripartum infections. Geneva: World Health Organization, 2015.

ⁱⁱⁱ RCOG. Intrapartum care for healthy women and babies. February 2017. RCOG. The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease (Green-top Guideline No. 36). July 2012. RCOG.

^{iv} Norsk Gynekologisk Forening (NGF). Veileder i fødselshjelp. 2014.

^v The American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection – ACOG Committee Opinion. Number 712, 2017.