

Intrauterin fosterdød / dødfødsel: Utredning

Katariina Laine, Nasjonalt senter for kvinnehelseforskning, OUS
(kattiksen@yahoo.no)

Johanne Kolvik Iversen, OUS, Ullevål

Ashi Sarfraz Ahmad, OUS, Rikshospitalet

Julie Victoria Holm Tveit, OUS, Rikshospitalet

Linda Björk Helgadóttir, OUS, Ullevål

Gitta Turowski (patolog), OUS

Regine Barlinn (mikrobiolog), OUS

Fagfelle-evaluert av:

Bjarke Lund Sørensen, MD, PhD, Danmark

Revisjon vår 2024; Endringer siden 2020 versjon:

- Utredning gradert til basisutredning og utredning/prøver på indikasjon
- Utredningstekst forenklet og alle tester/prøver lagt inn i tabeller
- Forslag til etterkontroll
- Psykososial støtte
- Oppfølging i neste svangerskap
- Postmortem MR er fjernet fra utredning av barnet pga manglende kompetanse og evidens
- Postmortem RTG totalskjelett på indikasjon (ikke rutinemessig)

Anbefalinger

- Vi *anbefaler* at diagnosen intrauterin fosterdød (IUFD) stilles ved ultralyd og bekreftes av to leger, eller lege og jordmor med ultralydkompetanse, der praktisk mulig (III-IV)
- Vi *anbefaler* undersøkelse av mor, foster og placenta for å identifisere mulig patologi (III-IV)
- Vi *anbefaler* obduksjon av fosteret samt undersøkelse av placenta på patologiavdelingen (III-IV)
- Vi *foreslår* at foreldre informeres om hvor viktig obduksjon og placentaundersøkelse er for å identifisere mulig patologi og for å planlegge oppfølging i neste svangerskap (III-IV)
- Vi *foreslår* basisutredning etter en liste av anbefalte undersøkelser (III-IV)
- Vi foreslår at foreldrene får psykososial støtte ved IUFD fra diagnosen stilles og under sykehusoppholdet (III-IV)
- Vi foreslår etterkontroll 3-6 måneder etter fødsel
- Vi foreslår individuell oppfølging i neste svangerskap (IV)

Søkestrategi

Ikke-systematisk litteratur søk i: PubMed, Medline, Cochrane library. Uptodate.

Søkeord: stillbirth; fetal death; intrauterine fetal death; risk factors; infection.
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG), RCOG

Evidensgrunnlag

Kapittelets referanselitteratur er hovedsakelig observasjonsstudier, fordi randomiserte, kontrollerte studier med fosterdød som utfall er utfordrende å gjennomføre.

Definisjon

Kapittelet handler om intrauterin fosterdød (IUFD, dødfødsel, stillbirth) f.o.m. $\geq 22+0$ svangerskapsuker eller fødselsvekt > 500 g som inkluderer både antepartum og intrapartum fosterdød. Definisjon fra MFR og Europeristat.

Kapittelets formål

Gi veiledning til utredning av IUFD.

Diagnostikk og utredning ved IUFD

Diagnose

Diagnosen stilles ved ultralyd og bør bekreftes av to leger, eller en lege og jordmor med ultralydkompetanse, der det er praktisk mulig.

Det foreslås vurdering av fostervannsmengde samt orienterende undersøkelse av føtal anatomi. Vurder utvidet undersøkelse dersom det er sannsynlig at foreldre ikke ønsker obduksjon.

Postnatale funn

Man kan finne makroskopiske eller mikroskopiske abnormaliteter i placenta og navlesnor, infeksjonstegn i fostervann, hinner, placenta eller fosteret, uten at man sikkert kan fastslå årsakssammenheng med IUFD.

For mikrobiologisk utredning, placentapatologi, obduksjon av fosteret, vennligst se veiledning senere i dette kapittelet.

Utredning

Noe av følgende utredning kan være utfordrende å gjennomføre i alle norske sykehus. Det kan utarbeides lokale tilpasninger til hvilken del av utredningen som er gjennomførbart i organisasjonen. Det kan være nyttig å etablere en mikrobiologisk «screeningpakke» for IUFD for mest relevante agens, i samarbeid med lokalt mikrobiologisk laboratorium.

Årsakssammenheng mellom mikrober og IUFD er vanskelig å fastslå, ettersom dette finnes også hos friske foster. Selv om kausalitet er vanskelig å fastslå, vil mikrobiologisk og virologisk utredning likevel kunne være betydningsfull for å øke

kunnskap og muliggjøre forskning. En studie fra Norge med gjennomgang av journaler fra 150 kvinner med senabort og perinatal død viste at det kun halvparten var undersøkt for parvovirus B19-infeksjon i svangerskapet (3).

Transplacentære infeksjoner og maternelle infeksjoner som kan øke risikoen for IUFD: Parvovirus B19 (3–6), cytomegalovirus (CMV), influensavirus (7) syfilis (Lues), listeria, rubella, toxoplasma gondii, primær malaria, zika-virus, covid-19, varicella zoster virus (VZV), enterovirus, HIV, leptospira, Q-feber, Lyme sykdom, lymphocytic choriomeningitis virus.

Før fødsel

Anamnese og klinisk undersøkelse

Hendelser/sykdom i svangerskapet, obstetrisk historie, familiesykdommer, utenlandsreiser, sosiale forhold, røyking, rusmisbruk, medikamentbruk, infeksjonstegn, blodtrykk, trombosetegn.

Amniocentese

Kan vurderes der det er kompetanse til gjennomføring. For mikrobiologisk undersøkelse og eventuelt DNA-analyser (se eget avsnitt om DNA-analyser).

Parvovirus, CMV, toxoplasma	PCR
-----------------------------	-----

Maternell bakteriologi, serologi og agenspåvisning ved PCR

Basispakke:	Type analyse
Parvovirus B19	Serologi og PCR
Rubella, CMV, herpes simplex virus, varicella zoster virus, toxoplasmose	Serologi
Enterovirus, syfilis	PCR
Listeria	Dyrkning, evt PCR
Urin	Dyrkning og resistens best
På indikasjon:	
Hvis mor har feber	Blodkultur
Ved PROM/ PPRM, chorionamnionitt	Cervix/vaginal/perianal bakt us til dyrkning (aerob og anaerob)
Hvis utenlandsopphold:	
Hepatitt A, B, C	Serologi
Malaria	Blod, mikroskopi, eller hurtigtest for antigen

- Prøver tatt tidlig i svangerskapet eller ved tidligere graviditeter kan undersøkes hvis tilgjengelige; mikrobiologiske avdelinger er anbefalt å arkivere screeningprøven av gravide i 5 år

- Intrauterin infeksjon kan oppstå gjennom to veier: Hematogent gjennom placenta eller oppadstigende gjennom cervix (8)
- Resultatet av mikrobiologisk diagnostikk må tolkes med forsiktighet da placenta kan ha blitt kontaminert ved vaginal fødsel. Forløsningsmetode bør dokumenteres ved rekvirering

Maternelle blodprøver og urinprøve

Blodprøve	For å diagnostisere
Hb, hematokrit, leuk med difftelling, CRP	Anemi, hemokonsentrasjon, infeksjon
Koagulasjonsstatus: INR, APTT	Preeklampsi, DIC, HELLP
ALB, fibrinogen, D-Dimer, haptoglobin, antitrombin	Alvorlig preeklampsi, HELLP
Ammoniakk, gluc	Akutt fettlever
Nyrefunksjonsprøver: Urat, Krea	Preeklampsi, HELLP, akutt fettlever
Leverfunksjonsprøver: ASAT, ALAT, LD, Bil, fastende gallesyre	Intrahepatisk kolestase, viral hepatitt, HELLP, akutt fettlever
Gluc og HbA1c	Diabetes, akutt fettlever
TSH, FT4 og FT3	Hypo -og hyperthyreose
Blodtype og antistoffanalyse	Spesielt ved hydrops fœtalis
Måling av fœtale celler i mors blod	Fœto-maternell blødning. Bør tas så tidlig som mulig etter diagnostisering og før fødselen da fœtale blodlegemer forsvinner fort ut av mors blod og de kan komme inn i mors sirkulasjon ved selve fødselen
Antifosfolipid antistoffer, antikardiolipin- og anti β 2 glykoprotein 1 antistoffer og Lupus antikoagulant	Antifosfolipid antistoff syndrom (APS)
På indikasjon	
Urin: Narkotikascreening	Ved mistanke om narkotikamisbruk Obs samtykke

Fødsel

Igangsetting ved senabort/intrauterin fosterdød

Vaginal fødsel bør foretrekkes, der mors helsetilstand og obstetrisk anamnese tillater det.

Lenke til kapittel "Induksjon/igangsettelse av fødsel – Modning av cervix/livmorhalsen før fødsel»

Etter fødsel

Barn

Ytre beskrivelse	Beskriv utseende, merk unormale funn, ved usikre funn hjelp fra barnelege. Ev fotografering, hvis mulighet til å scanne i journal Kjønn. Vekt, lengde og hodeomkrets.
Obduksjon	<ul style="list-style-type: none">• Samtykke-erklæring• Rekvisisjon til patolog• Kopi av klinisk journal
Røntgen totalskjelett	På indikasjon: Tilleggsinformasjon ved skjelettdysplasier
Mikrobiologisk dyrkning	Prøve fra munn og øre
Mikrobiolog kan vurdere hva som er mest relevant utfra en samlet vurdering av mors resultater	Blod fra navlestreng eller barnets hjerte (kan være utfordrende pga koagulasjon). For eksempel: Parvovirus B19. Toxoplasma, CMV, Listeria, Rubella

Bestemmelse av kjønn

- Det kan være utfordrende å identifisere riktig kjønn, spesielt ved ung gestasjonsalder. *Til hjelp:* Gutter har ikke vaginalåpning
Ved usikkerhet angående barnets kjønn: hurtig kromosomanalyse ved bruk av kvantitativ fluorent PCR (QF-PCR)
- Dersom kjønn ikke blir opplyst, velger fødselsregisteret automatisk gutt

Innsamling av materiale/forsendelse til patolog

Det kan ta flere døgn fra død/fødsel til fosteret ankommer patologisk avdeling. Derfor bør materiale til genetiske og mikrobiologiske undersøkelser sikres på fødeavdelingen.

Mer informasjon:

«Veileder ved obduksjon av fostre og barn»

<https://www.legeforeningen.no/om-oss/publikasjoner/veiledere/veileder-ved-obduksjon-av-fostre-og-barn-2004/>

«Nasjonal protokoll for foster- og barneobduksjon»:

<https://www.legeforeningen.no/sok/?searchPhrase=fosterobduksjon&union=86>

Placenta

Det er en fordel om placentaundersøkelsen utføres av patolog med spesialkompetanse innenfor perinatal patologi. I tilfelle manglende kapasitet eller manglende spesialkompetanse kan placenta sendes til Faggruppen Perinatal på OUS, patologisk avdeling. Placenta legges i bøtte uten formalin eller annen type væske.

Placenta	
Makroskopisk undersøkelse	Beskrivelse av placenta og navlesnor, med bruttovekt. Evt ta bilder om mulighet å scanne i journalen
Mikrobiologisk undersøkelse: Parvovirus, CMV, herpes simplex, varicella zoster, toxoplasma, enterovirus	Placentabiopsi: PCR
Aerob og anaerob dyrkning	Placentabiopsi fra både maternell og føtal side.
Morkake, hinner og hele navlestrengen	Histologisk undersøkelse; sendes fersk uten formalin eller annen væske
DNA-analyse	En bit av navlesnor (5 cm) og biopsi fra placenta. Legges i saltvann.
Føtal Hb (HbF)	Føtal blodtap kan i placenta påvises som føto-maternell transfusjon med immunfarging av Hemoglobin F (HbF)

- **Placentabiopsi:** biter på minst 1 cm tatt fra både maternell og føtal side sendes i sterilt glass med litt sterilt saltvann (helst ett glass til virologi og ett til bakteriologi); angi om placenta er forløst vaginalt eller ved keisersnitt)
- Mer informasjon i kapittelet «**Placenta**».

DNA-analyser

DNA-analyser utføres ved fem sykehus i Norge: Oslo Universitetssykehus - Ullevål, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Haukeland Universitetssjukehus, St. Olavs Hospital og Sykehuset Telemark HF. Ved IUFD isoleres DNA. Det er noe forskjellig hvilket materiale de forskjellige laboratoriene foretrekker. Fødeavdelingene kan ha egne lokale prosedyrer etter avtale med tilhørende lab.

- *Bli fosteret obdusert* foretrekker alle laboratoriene vev fra fosterets milt (sendes ikke fiksert), men kan ta imot annet vev fra fosteret. Alle indre organer gir bra DNA utbytte.
- **Placentabiopsi** til DNA-analyse (ca. 1 cm i diameter) fra den føtale siden i nærheten av navlesnorfestet for å unngå å få med maternelt vev. Legges på saltvann.
- EDTA-blodprøve fra mor til DNA-analyse for å undersøke for maternell kontaminasjon.
- Ulike sykehus foretrekker ulike prøver og transportmedium. Vi anbefaler derfor at man lager lokale retningslinjer basert på hva sykehuset man sender prøver til foretrekker.
- *Uten obduksjon* varierer det hva laboratoriene foretrekker til analyse

Preparatene må ikke fikseres. Avklar med laboratoriet hvilke prøver de ønsker og hvordan prøven oppbevares/sendes.

Diskuter med genetiker/laboratorie/fostermedisiner ved mistanke om konkrete genetiske sykdommer.

Ved multiple misdannelser, mistanke om syndromal tilstand eller positiv familiehistorie vurder henvisning til medisinskgenetisk avdeling.

Barsel

Laktasjonshemming kan vurderes med dopamin agonist (kabergolin; Dostinex®). Bromokriptin (Parlodel®) er kontraindisert. Dopaminagonister frarådes for kvinner med kjent psykose i anamnesen eller fare for postpartumpsykose, hypertensive komplikasjoner og noen andre medisinske tilstander (28). Det er også vist godt effekt av å binde opp brystene.

Psykososial støtte

For foreldre som mister et barn (IUFD) er dette en uventet traumatisk hendelse, hvor det er viktig å bli møtt med empati og psykososial støtte.

Kvinner som opplever IUFD har økt risiko for depresjon, angst og posttraumatisk stresslidelse (PTSD) (9,10). Opptil 40% rapporterer angst og/eller depresjon og 51% rapporterer PTSD symptomer 3 måneder etter fødsel. Etter 9 måneder rapporterer 24-30% angst og depresjon og 36% PTSD-symptomer (9). I en langtidsoppfølging 5-18 år etter IUFD var det ikke noen forskjeller mellom kvinner med eller uten IUFD på livskvalitet eller forekomst av depresjon (11).

Det er sprikende evidens om det å ha sett og holdt det døde barnet etter fødsel øker eller reduserer risikoen for mor eller partner når det gjelder depresjon, angst og PTSD (9,12–16).

Foreldrenes ønske om å ha eller ikke ha kontakt med det døde barnet etter fødsel skal respekteres (10,13,14).

Forløsningsstidspunkt: det er ikke en fordel å vente med induksjon med tanke på utvikling av depresjon, angst eller PTSD (10).

Viktige punkter å ha med i omsorgen for det sørgende paret:

- God og åpen kommunikasjon hvor man tar hensyn til individuelle, kulturelle og religiøse behov og ønsker.
- Informer om funn og videre håndtering. Adresser eventuell skyldfølelse. Vær åpen for spørsmål. Bruk god tid. Gjenta gjerne. Kontinuitet så langt det lar seg gjøre.
- Viktig med samvalg (shared decision-making) når det gjelder:
 - Å lage minner (bilder, fot/håndavtrykk, hårlokk): sprikende evidens av om det er en fordel eller ikke; viktigst at foreldrenes ønske respekteres (10,13)
 - Dersom foreldrene ønsker det, bør de få hjelp med å lage minner
 - Om obduksjon: gi god informasjon men ikke forsøk å overtale
- Ved behov henvis til sosionom eller psykolog/psykiater
 - Sosionom kan hjelpe med trygderettighetene

- Noen foreldre har ønske om å delta i sorggruppe (11)
- Informere om sorggruppe, der det finnes
- Informer om oppfølging postpartum og i et eventuelt senere svangerskap

Postpartum kontroll

Forslag til oppfølging postpartum (hvis mulig samme behandler):

- Samtale før hjemreise etter fødsel (lege eller jordmor)
- I samtalen bør man evaluere ytterligere oppfølgingsbehov
- Postpartum kontroll 3-6 måneder etter IUFD for gjennomgang av prøvesvar, konsekvenser av funn og oppfølging i neste svangerskap. Resultater fra obduksjon kan ta lang tid, det er en fordel om obduksjonsrapporten foreligger klar ved denne kontrollen
- Individuell vurdering om behov for flere kontroller i mellomtiden

Utredning 12 uker postpartum

Blodprøver	
HbA1c	Forslag: Rutinemessig/dersom ikke tatt under svangerskapet
Etter vurdering	Indikasjon
Antifosfolipidantistoffer: lupus antikoagulant, anticardiolipin- og anti- β 2 glykoprotein 1 antistoffer	Dersom positive ved diagnosetidspunkt
Blodplatetyping og blodplateantistoffer (alloimmun trombocytopeni hos fosteret):	
Forenklet FNAIT-utredning: Hpa1-typing og screening test for plateantistoffer	IUFD uten kjent årsak
Full FNAIT utredning	Dersom fetal intrakraniell blødning ved obduksjon, mistanke om føtal blødning på ultralyd eller obstetrisk historikk som gir mistanke om FNAIT
Fastende homocystein	Ved leppe/gane spalte, neuraltube defekter eller hjertefeil. Ved positiv prøve undersøkes det for MTHFR genmutasjon
Maternal anti-Ro og anti-La	Ved hydrops, endomyokardial fibroelastosis eller AV-node kalsifisering

	funnet ved obduksjon. Identifiserer skjult autoimmun sykdom hos mor
Både mor og far, for kromosomanalyse	Ved translokasjon hos fosteret, føtal aneuploidi, mistanke om kromosomavvik eller om kromosomanalyse fra foster var mislykket

Oppfølging ved neste svangerskap

Det er sparsomt med litteratur /evidens om oppfølging i neste svangerskap.

Følgende forslag er basert på tilgjengelig evidens og klinisk erfaring:

- Generelt vil de fleste kvinner som har opplevd intrauterin fosterdød ha behov for og et ønske om en tettere oppfølging ved et nytt svangerskap (17). De bør tilbys oppfølging i spesialisthelsetjenesten i tillegg til kontroll/oppfølging hos egen jordmor/lege.
- Oppfølgingen / intervall for kontroller vurderes individuelt:
 - Tidligere obstetrisk anamnese
 - Årsak (kjent/ukjent) til fosterdød (gjentagelsesrisiko, obduksjon og placentapatologi)
 - Vurdere behov for Albyl E (lenke til kapittel «Hypertensive svangerskapskomplikasjoner»)
 - Risikofaktorer hos mor, underliggende maternell sykdom
 - Kvinnens psykiske helse
- Tidspunkt for forløsning samt forløsningsmetode vurderes individuelt.

Referanser

1. Sarfraz AA, Samuelsen SO, Eskild A. Changes in fetal death during 40 years-different trends for different gestational ages: A population-based study in Norway. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118(4).
2. The Medical Birth Registry Norway M. The Medical Birth Registry, Norwegian Institute of Public Health [Internet]. Oslo, Norway; Available from: <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>
3. Barlinn R, Trogstad L, Rollag H, Frøen F, Magnus P, Dudman SG. Parvovirus B19 DNAemia in pregnant women in relation to perinatal death: A nested case-control study within a large population-based pregnancy cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7).
4. Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet.* 2001;357(9267).
5. Sarfraz AA, Samuelsen SO, Bruu AL, Jennum PA, Eskild A. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: A case-control study within 35 940 pregnant women. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(11).
6. Xiong Y quan, Tan J, Liu Y mei, He Q, Li L, Zou K, et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. Vol. 114, *Journal of Clinical Virology.* 2019.
7. Wang R, Yan W, Du M, Tao L, Liu J. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Vol. 105, *International Journal of Infectious Diseases.* 2021.

8. Tolockiene E, Morsing E, Holst E, Herbst A, Ljungh Å, Svenningsen N, et al. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(6).
9. Redshaw M, Hennegan JM, Henderson J. Impact of holding the baby following stillbirth on maternal mental health and well-being: Findings from a national survey. *BMJ Open*. 2016;6(8).
10. Rådestad I, Steineck G, Sjögren B, Nordin C. Psychological complications after stillbirth— influence of memories and immediate management: Population based study. *BMJ*. 1996;312(7045).
11. Gravensteen IK, Helgadottir LB, Jacobsen EM, Sandset PM, Ekeberg Ø. Long-term impact of intrauterine fetal death on quality of life and depression: A case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12.
12. Hennegan JM, Henderson J, Redshaw M. Contact with the baby following stillbirth and parental mental health and well-being: a systematic review. [cited 2024 Feb 13]; Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/listeningtoparents>
13. Sun S, Qian J, Wang F, Tian Y, Sun Y, Zheng Q, et al. Impact of contact with the baby following stillbirth on parental mental health and well-being: A systematic review and meta-analysis. Vol. 29, *International Journal of Nursing Practice*. 2023.
14. Gravensteen IK, Helgadóttir LB, Jacobsen EM, Rådestad I, Sandset PM, Ekeberg Ø. Women's experiences in relation to stillbirth and risk factors for long-term post-traumatic stress symptoms: A retrospective study. *BMJ Open*. 2013;3(10).
15. Cacciatore J, Rådestad I, Frøen JF. Effects of contact with stillborn babies on maternal anxiety and depression. *Birth*. 2008;35(4).
16. Hennegan JM, Henderson J, Redshaw M. Is partners' mental health and well-being affected by holding the baby after stillbirth? Mothers' accounts from a national survey. *J Reprod Infant Psychol*. 2018;36(2).
17. Gravensteen IK, Jacobsen EM, Sandset PM, Helgadottir LB, Rådestad I, Sandvik L, et al. Healthcare utilisation, induced labour and caesarean section in the pregnancy after stillbirth: a prospective study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(2).