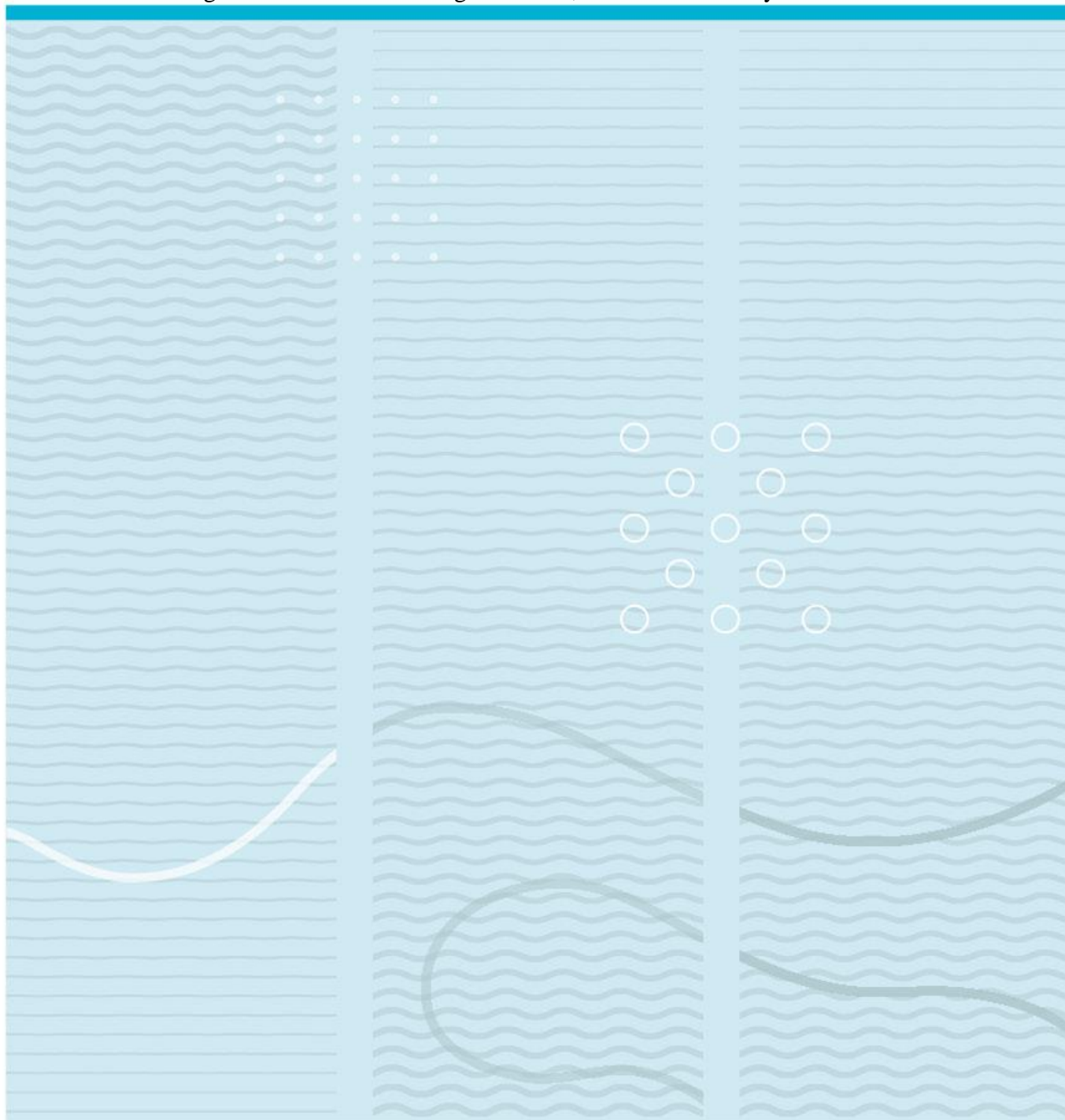


Kristin Bøhn og Siv Merethe Amundsen

Intrapartum feber og antibiotikabruk

- en kvalitetssikringsstudie ved fødeavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus.



Innholdsfortegnelse

Artikkel	2
Vedlegg	22
Fordypningsdel	25
1 Introduksjon	25
1.1 Oppbygging av oppgaven	25
1.2 Bakgrunn	26
1.3 Hensikt og problemstilling	26
2 Sammendrag av artikkelmanuskript	27
3 Teoretisk rammeverk	28
3.1 Intrapartum feber	28
3.2 Fysiologisk temperaturøkning i fødsel	30
3.3 Mekanismer bak epiduralfeber	30
3.4 Forebyggende medikamenter ved epiduralrelatert feber	31
4 Diskusjon	32
4.1 Oppsummering av studiens hovedfunn	32
4.2 Maternelle karakteristika og risikofaktorer	33
4.3 Avveininger ved tilbud om epiduralanestesi	34
4.4 Betragtninger rundt medikamentell behandling og antibiotikabruk ved intrapartum feber	35
4.5 Etterlevelse av prosedyren	37
4.6 Dokumentasjon og medisinske diagnoser	37
4.7 Metodediskusjon	38
5 Kliniske implikasjoner	40
5.1 Konklusjon	41
Referanser	42

Artikkel

Tittel:

Intrapartum feber og antibiotikabruk - en kvalitetssikringsstudie ved fødeavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus.

Forfattere:

Kristin Bøhn, Fagutviklingsjordmor, Fødeavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus.

Siv Merethe Amundsen, Jordmor, Fødeavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus.

Aase Serine Devold Pay, Førsteamanuensis ved Jordmorutdanningen OsloMet og assisterende avdelingsleder, Fødeavdelingen, Oslo universitetssykehus.

Katariina Laine, Førsteamanuensis Universitetet i Oslo og avdelingsleder, Fødeavdelingen, Oslo universitetssykehus.

Dorte Hvidtjørn, Førsteamanuensis II, Institutt for sykepleie- og helsevitenskap, Campus Vestfold.

Kontaktperson: Kristin Bøhn, Fødeavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus, Postboks 4950 Nydalen, 0424 Oslo. E-postadresse: UXKRBH@ous-hf.no.

Antall ord: 2973

Antall figurer/tabeller: 5 (3 figurer og 2 tabeller)

Sammendrag

Bakgrunn:

Feber i fødsel (intrapartum feber) er klassifisert som kroppstemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og gir økt risiko for maternell og neonatal morbiditet og mortalitet. Intrapartum feber forekommer ved 1-6 % av fødsler uten epiduralanestesi og ved 10-23 % av fødsler med epiduralanestesi. Korrekt bruk av antibiotika kan redusere forekomsten av alvorlige utfall for mor og barn.

Hensikt: Å kartlegge forekomst av intrapartum feber og bruk av antibiotika med denne indikasjonen ved Fødeavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus, samt vurdere om bruken av antibiotika var i henhold til klinikkens prosedyre.

Metode: Retrospektiv studie av journaler til pasienter som var innlagt på fødeavdelingen i perioden 1.-30. april 2018. Pasienter med fødsel til termin og feber under fødsel ble identifisert ved søk i det elektroniske fødejournalssystemet Partus® (CSAM).

Resultat: Forekomsten av intrapartum feber var 67/552 (12%), mens 99/552 (18%) mottok medikamentell behandling i forbindelse med forhøyet kroppstemperatur. Penicillin ble gitt til 53/99 (54%) grunnet mistanke om infeksjon. Av disse møtte 38/53 pasienter (72%) kriteriene etter gjeldende prosedyre for profylaktisk antibiotikabehandling. Penicillin i kombinasjon med gentamicin ble gitt til 21/99 pasienter (21%) med indikasjon klinisk chorioamnionitt. Av disse var det 15/21 (71%) som oppfylte kriteriene for behandling.

Konklusjon: Vi fant en høyere forekomst av intrapartum feber enn generelt beskrevet i litteraturen. Forskjeller mellom studier kan blant annet skyldes ulik bruk av diagnostiske kriterier, variasjoner i registreringspraksis eller populasjoner med forskjellig risikoprofil. Våre funn indikerer at antibiotikabehandling ble benyttet oftere enn retningslinjene tilsier. I tillegg ble det avdekket til dels mangelfull og ukorrekt bruk av prosedyrekoder og medisinske diagnoser.

Introduksjon

Feber i fødsel (intrapartum feber) defineres som kroppstemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og er assosiert med uheldige konsekvenser for mor og barns helse (1-4). Forekomsten av intrapartum feber varierer på tvers av studier avhengig av studiedesign, studiepopulasjon, forekomst av risikofaktorer samt obstetrisk praksis (eg. bruk av intrapartum antibiotika og epiduralanestesi). Nyere kohortstudier viser en forekomst rundt 7% ved fødsler til termin (1, 3).

Risikofaktorer for intrapartum feber inkluderer langvarig vannavgang, protrauert fødselsforløp, primipara, gjentatte vaginalundersøkelser (spesielt etter vannavgang), skalpelektrode og epiduralanestesi (1, 4-6). Intrapartum feber er ikke ensbetydende med infeksjon. Typiske ikke-patogene årsaker er sekundær effekt av epiduralanestesi, fysisk kroppsarbeid, dehydrering og for varme fødestuer (4, 5, 7-9). De vanligste årsakene til feber er bruk av epiduralanestesi og chorioamnionitt (2).

Epiduralanestesi

En Cochrane meta-analyse (2018) viste en signifikant assosiasjon mellom epiduralanestesi og maternell feber (RR 2.51, 95% CI 1.67-3.77) og beskriver epiduralanestesi som den ledende årsaken til feber i fødsel ved termin (5). Etiologien er uavklart, men forskning støtter aktivering av inflammasjonsprosesser i placenta og epiduralrommet som den primære årsaken. Forekomsten av epiduralrelatert feber ligger mellom 10 og 23%, mot 1,6 - 6% hos fødende som ikke har epiduralanestesi (2, 9-12).

Feber ved ikke-infeksiøse tilstander er assosiert med uheldige utfall både for mor og barn, inklusivt økt forekomst av operativ vaginal forløsning og keisersnitt (2, 3, 13), Apgar skår <7 ved 5 minutters alder, behov for resuscitering, kramper, samt 4 ganger økt risiko for encefalopati (14, 15). Forhøyet temperatur øker både temperatur og oksygenbehov hos barnet, noe som igjen øker risikoen for hypoksi (16). Risikoen for komplikasjoner øker med høyere feber, især over 39°C (4). På bakgrunn av dette er det vesentlig å etterstrebe normal temperatur hos mor.

Chorioamnionitt

Chorioamnionitt refererer til inflammasjon av fosterhinner, placenta og/eller decidua og diagnostiseres ved enten histologisk undersøkelse av placenta (histologisk chorioamnionitt)

eller kliniske funn (klinisk chorioamnionitt) (8, 12, 13). Ved påvist histologisk chorioamnionitt er kliniske tegn til infeksjon ikke nødvendigvis til stede. Forekomst av histologisk chorioamnionitt er cirka 20% ved fødsler til termin (16). Riley et al. (2011) fant at epiduralrelatert feber var assosiert med histologisk chorioamnionitt, men at det i disse tilfellene sjelden var reell infeksjon (10).

Klinisk chorioamnionitt forekommer ved 1-2% av fødsler til termin og antas å være av infeksjøs årsak, oftest forårsaket av oppadstigende mikroorganismer fra vagina (17). Infeksjøs feber gir ytterligere økt risiko for protrauert fødselsforløp med ineffektive rier, keisersnitt, operativ vaginal forløsning, atoniblødning, endometritt og sepsis (1) samt økt risiko for infeksjon hos barnet, forsinket utvikling av nervesystemet og cerebral parese (13, 14, 18).

Intrapartum feber er det viktigste kliniske tegnet på intrauterin infeksjon, og ingen konkrete laboriefunn eller kliniske tegn skiller pålitelig mellom intrauterin infeksjon og epiduralrelatert feber. Den lave terskelen for diagnostisering og antibiotikabehandling av klinisk chorioamnionitt fører til overbehandling siden mange av disse pasientene senere viser seg å ikke ha bakterievekst i placenta (1, 2, 8, 13). For best mulig fødselsutfall er det viktig å følge nasjonale retningslinjer (19) for behandling av feber og chorioamnionitt.

Lokal prosedyre

OUS prosedyre «Feber under fødsel og chorioamnionitt» samsvarer med Nasjonale retningslinjer (19) og er en faglig anbefaling utformet av et ekspertpanel.

Tabell 1 - Lokal prosedyre om feber under fødsel og chorioamnionitt

	Kriterier	Intervensjon
1) Intrapartum feber	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Generell behandling: Paracetamol 1 G, 1000 Ringer Acetat®, Senke romtemperatur.
2) Mistanke om infeksjon	Manglende respons på 1) etter 20-30 minutter	Penicillin G 1,2 g x 4 IV, oppstart minst 1 time før fødsel
3) Klinisk chorioamnionitt	Manglende respons på 1) og minst to av følgende tilleggskriterier: - Maternell tachykardi ≥ 100 slag pr. minutt - Føtal tachykardi ≥ 160 slag pr. minutt - Maternell leukocytose $\geq 15 \times 10^9/l$ - Ømhet over uterus - Illeluktende fostervann	Penicillin G 1,2 g x 6 IV og gentamicin 5 mg/kg x 1 IV

Antibiotika i fødsel

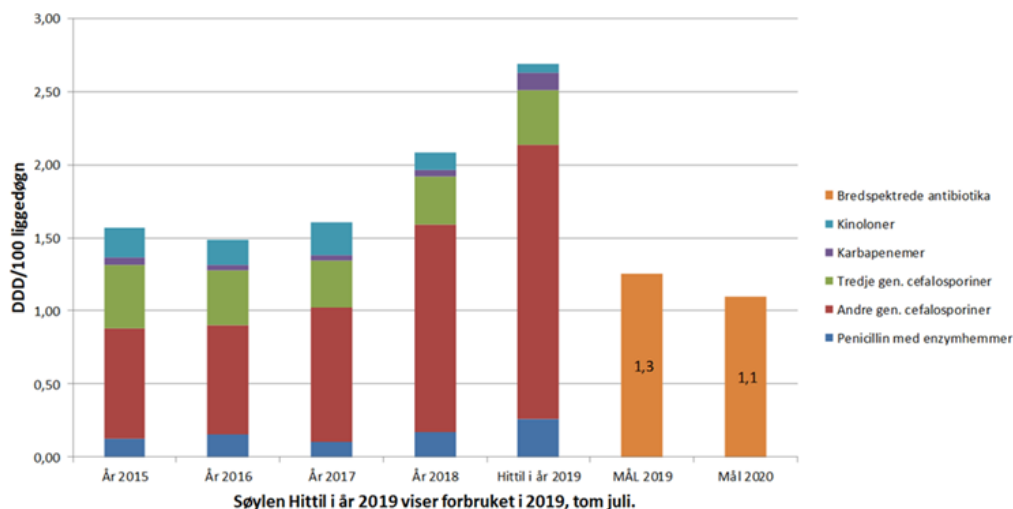
De siste tiår har bruk av antibiotika i fødsel resultert i en betydelig nedgang i neonatal mortalitet og morbiditet forårsaket av patogene faktorer, eksempelvis gruppe B streptokokker (GBS) (8, 20). Parallelt øker bekymringen for negative bivirkninger av antibiotikabruk, både for den enkelte pasienten, men også av hensyn til økende resistensutvikling. Høyt forbruk av antibiotika vil på sikt øke antallet resistente bakterier (21). Forskning viser at antibiotika gitt intrapartum påvirker barnets tarmflora (mikrobiota), og disse barna har høyere grad av resistente bakteriestammer enn barn hvis mor ikke har fått antibiotika (21, 22). Etablering og utvikling av en normal tarmflora i tidlig neonatal periode har betydning for senere helsetilstand (20).

Det anbefales en restriktiv bruk av antibiotika etter klare kriterier. I nasjonal handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten settes et konkret mål om 30% reduksjon i bruken av bredspektrede antibiotika i norske sykehus innen utgangen av 2020 (23). Fødeavdelingen

Oslo universitetssykehus (OUS) har tradisjonelt hatt et lavt forbruk av antibiotika, men gjennom de siste fem årene har det skjedd en glidning mot høyere totalforbruk og mer utbredt bruk av bredspektrede antibiotika på kvinneklinikken (Figur 1). Reseptregisteret dokumenterer all antibiotika som utleveres i Norge, brutt ned på avdelingsnivå. Informasjon på individnivå er tilgjengelig som fritekst i pasientjournalene, men det finnes foreløpig ingen verktøy for automatisk aggregering av disse numeriske verdiene ved fødeavdelingen OUS. I denne studien har relevante måltall blitt hentet ut manuelt. Innsatsen for å optimalisere antibiotikabruken må ta utgangspunkt i grundige analyser av forbruksdata.

Hensikten med studien var å identifisere omfanget av intrapartum feber og kartlegge bruk av antibiotika med denne indikasjonen i en gitt tidsperiode. Studien har i tillegg et kvalitetssikringsperspektiv da vi undersøkte i hvilken grad retningslinjene for antibiotikabehandling etterleves ved klinikken. Etterlevelse av prosedyrer er et viktig ledd i å kvalitetssikre den helsehjelpen som tilbys.

Figur 1. Forbruk av utvalgte bredspektrede midler for Kvinneklubnikken, OUS HF



Gentamicin er klassifisert som mindre resistensgivende og er derfor ikke inkludert i denne oversikten (Kilde: Avdeling for smittevern. Forbruk av antiinfektiva ved Kvinneklubnikken ved Oslo universitetssykehus. 2015-2018. <http://intranett.ous-hf.no>).

Metode

Design og utvalg

Studien er en deskriptiv tverrsnittstudie med en retrospektiv journalgjennomgang av alle fødsler i perioden 1. til 30. april 2018, ved Fødeavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus (OUS).

Antall vaginale fødsler og akutte keisersnitt etter oppstart aktiv fødsel fra svangerskapsuke 37+0 ble benyttet til å beregne forekomst av intrapartum feber og antibiotikabehandling med denne indikasjonen.

Detaljerte opplysninger ble innhentet fra fødejournalen Partus®, DIPS® og fosterovervåkningsystemet STAN Viewer® (Neovanta). Maternelle, obstetriske og neonatale karakteristika, utfall og behandlingsmetoder (inkludert feber og infeksjonsdiagnoser) ble registrert hos alle pasientene som møtte inklusjonskriteriene. Vi hadde ikke tilgang til informasjon om antall reinnleggelser forårsaket av infeksjon etter utskrivning fra fødeavdelingen.

Dataene ble kvalitetssikret ved manuell gjennomgang av alle journalene uten hensyn til prosedyrekoder eller medisinske diagnoser relatert til feber, infeksjon og antibiotikabehandling i aktiv fødsel.

Statistisk analyse

Dataanalyse-programmet SPSS Statistics® 25 (IBM) ble brukt til den statistiske analysen. Materialet ble strukturert og deskriptivt analysert. Resultatene er presentert med median og variasjonsbredde for kontinuerlige data og med frekvens og prosentandel for kategoriske data.

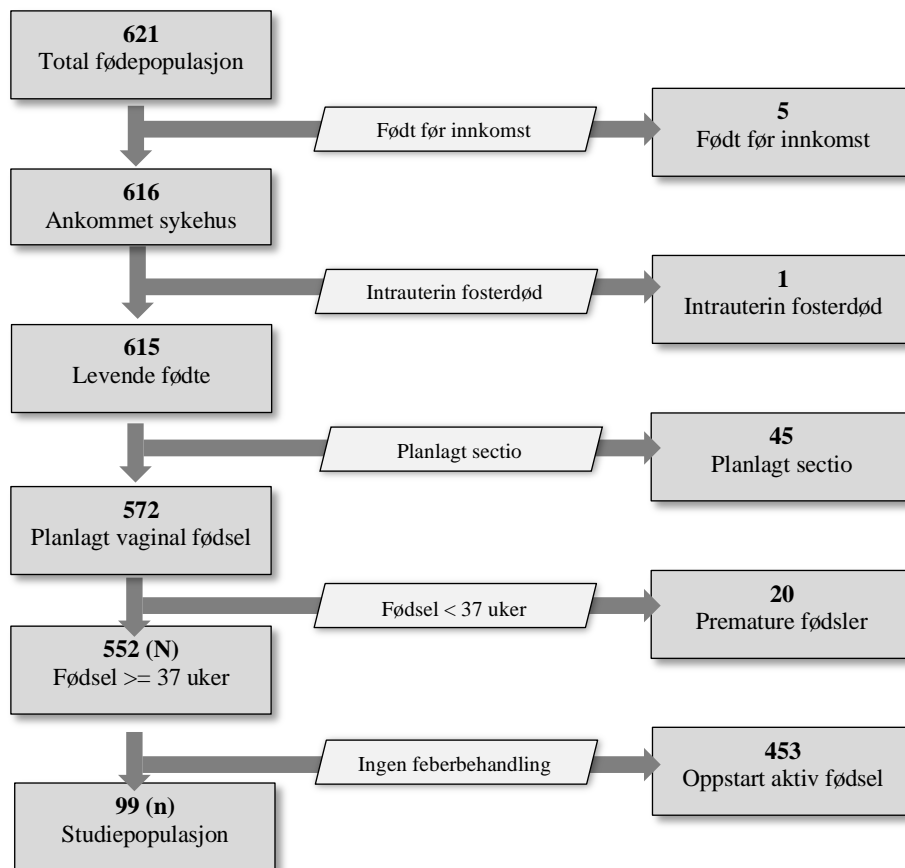
Etiske overveielser

Studien er godkjent av Personvernombudet ved OUS 05.02.2019 (saksnummer: 19/03137). Dataene ble registrert og analysert anonymisert. Det var ingen koblingsnøkkel eller registrering av personnummer eller navn. Da studien er en kvalitetssikringsstudie, var den ikke fremleggingspliktig for Regional etisk komite.

Resultater

I 2018 var fødselsantallet ved Ullevål sykehus 6861, noe som utgjør ca. 13 % av alle fødsler i Norge (54 432) (24). Av totalt 621 fødsler i studieperioden ble 69 fødsler ekskludert (Figur 2). De resterende 552 hadde ved oppstart aktiv fødsel passert uke 37+0. Undersøkelsen viste at 99/522 kvinner (18%) mottok generell febersenkende medikamentell behandling og/eller antibiotika grunnet mistanke om infeksjon i fødsel eller klinisk chorioamnionitt. En dokumentert temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ble funnet hos 67/552 fødsler (12%).

Figur 2. Seleksjonsprosess



Karakteristika og utfall

Maternelle, obstetriske og neonatale karakteristika og utfall for studiepopulasjonen (n=99) er presentert i tabell 2.

Tabell 2 – Maternelle, obstetriske og neonatale karakteristika

Maternelle faktorer	n=99
Alder, median / intervall	32 / [22 - 43]
Førstegangsfødende, antall (%)	86 (87%)
Svangerskapsvarighet i dager, median / intervall	283 / [261 - 294]
Obstetriske faktorer	
Fødselstart, spontan (%) / induisert (%)	52 (53%) / 47 (47%)
Fødselsvarighet stadium 1, median / intervall	7 / [1 - 17]
Fødselsvarighet stadium 1 + 2, median / intervall	9 / [1 - 19]
Vannavgang, antall timer, median / intervall	13 / [0 - 88]
Misfarget fostervann, antall (%)	26 (26%)
Epiduralanestesi, antall (%)	89 (90%)
Epiduralanestesi, antall timer, median / intervall	9 / [2 - 30]
Epiduralanestesi, varighet, antall <7 timer (%) / ≥7 timer (%)	20 (22%) / 69 (78%)
Antall vaginalundersøkelser etter innkomst, median / intervall	11 / [3 - 22]
Antall vaginalundersøkelser før tempintervensjon, median / intervall	6 / [0 - 16]
Oksytocinstimulert, antall (%)	86 (87%)
Vaginal fødsel spontan, antall (%)	52 (53%)
Operativ vaginal fødsel, antall (%)	32 (32%)
Akutt keisersnitt, antall (%)	15 (15%)
Blødning >1000 ml, antall (%)	19 (19%)
Antibiotikabehandling postpartum, antall (%)	2 (2%)
Neonatale faktorer	
Apgar < 7 etter 5 minutter, antall (%)	2 (2%)
Overflyttet nyfødteintensiv, antall (%)	3 (3%)
Antibiotikabehandling på nyfødteintensiv, antall (%)	2 (2%)

Feber og generell behandling av feber

Generell medikamentell behandling av feber består av paracetamol kombinert med intravenøs væske, og ble gitt til 92 av 99 kvinner (93%). Hos de resterende syv kvinnene var det dokumentert at fem fikk intravenøs væske med feber som indikasjon uten at paracetamol var dokumentert. I to tilfeller ble penicillin gitt på bakgrunn av feber uten at det var dokumentert generell behandling først. Ved oppstart generell behandling hadde 44 kvinner temperatur mellom 37,1°C og 37,9°C, mens 48 hadde temperatur mellom 38,0°C og 38,7°C. Hos én av

kvinnene var ikke temperatur registrert før paracetamol og intravenøs væske ble administrert, men jordmor begrunnet tiltaket med feber (Figur 3).

Mistanke om infeksjon og profylaktisk antibiotikabehandling

Penicillin ble gitt til 53/99 pasienter (54%) på mistanke infeksjon. Av disse oppfylte 38/53 (72%) kriteriene. Av 15 pasientene som ikke oppfylte kriteriene ble det hos fem startet med penicillin før effekten av generell behandling ble vurdert, åtte pasienter hadde temperatur $<38^{\circ}\text{C}$ mens to ikke hadde registrert temperatur. Høyeste temperatur målt under fødsel hos disse pasientene var $38,1^{\circ}\text{C}$. Tre av pasientene som fikk feber over 38°C var dekket med profylaktisk penicillin grunnet gruppe B streptokokker (GBS) i urinen; disse er inkludert blant de 38 som oppfylte kriteriene. Tre pasienter oppfylte krav til penicillin, men fikk det ikke (Figur 3).

Klinisk chorioamnionitt og behandling med penicillin og gentamicin

Penicillin i kombinasjon med gentamicin ble gitt til 21/53 pasienter (40%). Av disse var det 15/21 (71%) som fikk behandling i tråd med retningslinjene. Av de seks pasientene som ikke møtte kriteriene hadde to temperatur på $37,6^{\circ}\text{C}$ og $37,8^{\circ}\text{C}$. De tre andre hadde temperatur $38,0-38,1^{\circ}\text{C}$ og null eller én tilleggsfaktor. Hos én var ikke temperatur registrert. Alle pasienter som skulle ha behandling, fikk det. En av pasientene med kjent GBS i urinen fikk klinisk chorioamnionitt (Figur 3).

Diagnostiske verdier og risikofaktorer

Alle fødslene hadde kontinuerlig CTG-overvåkning, og føtal takykardi ble registrert hos 21 kvinner. Mors puls var i 44 tilfeller ≥ 100 mens hos ni kvinner ble pulsen ikke målt. Leukocytter $\geq 15 \times 10^9/l$ ble målt hos 45 pasienter. Illeluktende fostervann var dokumentert hos én pasient, mens ømhet over uterus ikke ble beskrevet i noen av journalene (Figur 3).

Registrering av medisinske diagnoser

Medisinske diagnoser relatert til feber eller infeksjon ble dokumentert hos totalt 23 pasienter (Figur 3).

Figur 3. Behandlingsregime og diagnostiske faktorer

Generell behandling vs. Annen behandling, n=99				
92/99 (93%) Generell behandling: Paracetamol 1 g + Intravenøs væske, Ringer Acetat® (RA)			5/99 (5%) RA	2/99 (2%) Ukjent
48/92 (52%) Oppfylte kriterier for generell behandling. Temperatur ved oppstart [38,0°C - 38,7°C]		44/92 (48%) Oppfylte ikke kriterier for generell behandling. Temperatur ved oppstart [37,1°C - 37,9°C]		1 (1%) Ukjent
Profylaktisk antibiotikabehandling med penicillin, n=99				
53/99 (54%) Penicillin, 1,2 g x 4		46/99 (46%) Ingen antibiotika		
38/53 (72%) Oppfylte kriterier for behandling. Temperatur ved oppstart [38,0°C - 38,9°C]	15/53 (28%) Oppfylte ikke kriterier for behandling. [37,2°C - 38,1°C]	43/46 (93%) Korrekt behandling. Effekt av generell behandling eller/og temp <38°C		3/46 (7%) Oppfylte kriterier, men fikk ikke PC
Antibiotikabehandling for klinisk chorioamnionitt, n=53				
21 (40%) Penicillin + gentamicin 5mg/kg		32 (60%) Ikke behandlet for klinisk chorioamnionitt.		
15/21 (71%) Oppfylte kriterier for behandling. Temperatur ved oppstart [38,0°C - 38,6°C]	5/21 (24%) Oppfylte ikke kriterier. Temperatur ved oppstart [37,6°C - 38,1°C]	1/21 (5%) Ukjent	32 (100%) Korrekt behandling.	
Høyeste målte temperatur i fødsel, n=99				
4/99 (4%) ≤37,5°C	27/99 (27%) <37,5°C - 38,0°C>	67/99 (68%) [38,0°C - 39,1°C]		1/99 ukjent
Andre diagnostiske faktorer, n=99				
44/99 (44%) Maternell takykardi > 100 9 = ikke registrert	21/99 (21%) Føtal takykardi >160	45/99 (45%) Leukocytose >15x10 ⁹ /l 32= ikke tatt blodprøver	1/99 Illeluktende fostervann	0 Ømhet over uterus
ICD – Kvinner med medisinske diagnoser, n=23				
16/23 (70%) 075.2 – Feber i fødsel		4/23 (17%) 075.3 - Annen infeksjon	7/23 (30%) 041.1 - Infeksjon i amnion og fosterhinner	

Antallet diagnoser overstiger antallet pasienter fordi tre pasienter hadde en kombinasjon av to diagnoser mens en hadde alle tre.

Diskusjon

Intrapartum feber

I studieperioden (april 2018) fødte 552 kvinner til termin på Ullevål sykehus, og herav utviklet 67 kvinner (12%) feber med temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i aktiv fødsel. Totalt 99 kvinner (18%) ble behandlet for intrapartum feber, mens 53/552 (9,6%) fikk penicillinbehandling og 21/552 (3,8%) fikk penicillin i kombinasjon med gentamicin for klinisk chorioamnionitt. Over halvparten (52%) oppfylte kriteriene for generell behandling ved temperaturer $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Kun 38/53 (72%) oppfylte kravene til penicillinbehandling mens 15/21 (71%) oppfylte kravene til behandling for klinisk chorioamnionitt.

Andelen kvinner med intrapartum feber var noe høyere enn hva tilsvarende studier viser, hvor samlet forekomst ligger rundt 7% (1, 3). Forskjeller mellom studier kan blant annet skyldes ulik bruk av diagnostiske kriterier, variasjoner i registreringspraksis eller populasjoner med forskjellig risikoprofil.

I vår studie var majoriteten av kvinnene førstegangsfødende (87%) og behandlet med epiduralanestesi (90%). Studier viser at paritet og epiduralbruk er forbundet med feber i fødsel (6, 11, 12). En systematisk litteraturoversikt beskriver epiduralanestesi som den vanligste årsaken til intrapartum feber til termin (5), og det er sannsynlig at den høye forekomsten av feber i vår populasjon delvis kan forklares ut fra høy bruk av epiduralanestesi og høy andel førstegangsfødende. Epiduralrelatert feber rapporteres med forekomst mellom 13 og 33% hos førstegangsfødende, og ses i sammenheng med lengre varighet av fødsel, flere intervensjoner og mer utstrakt bruk av epiduralanestesi (6, 11, 12).

I tillegg til paritet og epiduralbruk er følgende risikofaktorer assosiert med intrapartum feber til termin (2, 3, 13): langvarig vannavgang, induksjon, protrauert fødselsforløp og hyppige vaginalundersøkelser. I vår deskriptive studie var omtrent halvparten av fødslene indusert (47%), hvorav en tredjedel på indikasjon langvarig vannavgang. Nesten to tredjedeler ble oxytocin-stimulert grunnet protrauert fødselsforløp, og antall vaginalundersøkelser var høy med et gjennomsnitt på 11 [3 – 22]. Flere studier konkluderer med at gjentatte vaginalundersøkelser er en selvstendig risikofaktor for intrapartum feber og chorioamnionitt, og finner at antall vaginale undersøkelser korrelerer med prosentvis økning i andel chorioamnionitt (25, 26). Cahill et al. (2012) mener dette ikke skyldes kausalitet, men kun at begge faktorene korrelerte med langvarige fødsler (27).

I studiepopulasjon ble en betydelig andel pasienter forløst med vakuumpompe, tang (32%) eller akutt keisersnitt (15%). Dette samsvarer med studier som viser at intrapartum feber gir økt risiko for obstetriske intervensjoner (4, 13). Feber og intrauterin inflammasjon kan være årsak til dysfunksjonelle kontraksjoner, protraisert fødselsforløp og atoniblødninger. Samtidig medfører feber en økt risiko for neonatal hypoksi som kan øke risikoen for operative forløsninger. Fødselsutfallene kan tilskrives både langvarige forløp, mange intervensjoner og feber. Den store andelen førstegangsfødende med induksjon gir også i seg selv høyere risiko for overnevnte fødselsutfall.

To av kvinnene fikk antibiotika på barselavdelingen. Disse hadde klare tegn til infeksjon i etterkant av fødsel, med høye infeksjonsverdier og dårlig allmenntilstand.

Neonatale utfall var gode med få barn med Apgar <7 ved fem minutters alder (2/99) og/eller behov for antibiotikabehandling (2/99). Den lave andelen av neonatal sepsis i febergruppen var ikke overraskende, og samsvarer med flere studier som finner at klinisk chorioamnionitt ofte er et resultat av inflammasjonsprosess med fravær av positive bakteriekulturer (1, 2, 8, 13). Vi kontrollerte fødeavdelingens datamateriale opp mot ankomstregisteret på nyfødtafdelingen for å verifisere studiens funn.

Profylaktisk antibiotikabehandling blir også gitt til pasienter med funn av GBS i urinen eller GBS-infeksjon hos tidligere fødte barn og langvarig vannavgang med gjentatte vaginalundersøkelser (28). Tre pasienter med profylaktisk antibiotikabehandling for GBS-infeksjon fikk intrapartum feber, hvorav én fikk behandling for klinisk chorioamnionitt. Vi kan anta at antibiotikaproylakse har bidratt til at fødende med disse kjente risikofaktorene ikke har utviklet tegn til infeksjon i fødsel.

Etterlevelse av prosedyre

Etterlevelse av prosedyrer er en viktig forutsetning for pasientbehandling av høy kvalitet. Hvis jordmor eller lege velger å avvike fra prosedyrer grunnet kliniske forhold, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Nesten halvparten av pasientene fikk generell behandling med paracetamol og intravenøs væske uten å ha rektaltemp $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Flere fikk behandling ved temperaturer rundt 37.6°C , og i de fleste tilfellene ble rektaltemperatur først målt etter en økning i barnets basalfrekvens. I én av journalene ble tiltaket begrunnet å være forebyggende da jordmor registrerte en stigende

temperatur. Dette kan være hovedårsaken til at så mange velger å gi paracetamol og intravenøs væske ved lavere temperaturer enn retningslinjene tilsier.

Et hovedfunn var at hos over 70% av kvinnene ble antibiotikabehandling initiert etter kriterier i samsvar med klinikkens prosedyrer. Med indikasjon intrapartum feber fra svangerskapsuke 37+0 fikk 53/552 (9,6%) penicillin og 21/552 (3,8%) fikk penicillin i kombinasjon med gentamicin. Imidlertid var det nærmere 1/3 av disse som ikke møtte kriteriene for behandling og unødvendig ble eksponert for antibiotika. Av studiepopulasjonen var det tre pasienter som skulle hatt penicillin etter gjeldende prosedyrer, men som ikke fikk dette. Oppsummert klassifiserte da 41 pasienter (7,4%), for penicillinbehandling, og 15 (2,7%) for diagnosen klinisk chorioamnionitt, med kombinasjon av penicillin og gentamicinbehandling. Til sammenligning viser de fleste studier en forekomst av klinisk chorioamnionitt på 1-2% (17).

I to journaler var det begrunnet hvorfor jordmor eller lege valgte å avvike fra prosedyren. Av tre pasienter som oppfylte kriterier for penicillin, men hvor dette ikke ble gitt, ble det i ett tilfelle begrunnet med samtidighetskonflikter i avdelingen. Hos de to andre var fødsel nært forestående. For én pasient ble det dokumentert at generell behandling og penicillin ble gitt til tross for lav temperatur grunnet pasientens subjektive opplevelse av dårlig allmenntilstand og at hun vanligvis hadde en lav kroppstemperatur på 36°C.

Retningslinjene anbefaler oppstart antibiotika minst én time før barnet er forløst. Majoriteten av pasientene fikk antibiotika i siste del av stadium 1, med en gjennomsnittstid til fødsel på 2,5 timer. Oppstart penicillin var hos ni pasienter under 1 time før fødselstidspunktet, hvorav fem under 30 minutter og aktiv trykking var initiert. Gentamicin ble gitt til ni i løpet av den siste timen. I ettertid kan man si at dette ikke var i henhold til prosedyren, med siden fødselsvarighet er vanskelig å forutse kan dette vanskelig karakteriseres som avvik per se, men snarere forklares med en prosedyre som er lite håndgripelig. Tidsaspektet er derfor ikke inkludert i våre vurderinger.

En svensk studie (2014) om etterlevelse av evidensbaserte retningslinjer ved antibiotikaforeskrivning konkluderte med at brudd på prosedyrene i stor grad gikk i retning av overbehandling (29). Årsaken var til dels mistillit til evidensbaserte retningslinjer og at pasientsikkerheten var viktigere enn anbefalingene (29). Overbehandling samsvarer med våre funn, og det er rimelig å anta at årsaken til den omfattende antibiotikabruken ved OUS også skyldes redsel for å overse en alvorlig infeksjon, heller enn manglende kjennskap til prosedyren.

Meldeordningen i Helsedirektoratet konkluderer at 226/692 (33%) uønskede hendelser i forbindelse med svangerskap, fødsel og barseltid i spesialisthelsetjenesten (1.7. 2012 - 31.12. 2013), var knyttet opp til brudd på retningslinjer, prosedyrer eller veileder, hovedsakelig at disse ikke var fulgt og at faglig begrunnelse ikke var gitt (30). I hovedsak blir uønskede hendelser knyttet opp til mangelfull oppfølging eller behandling, ikke i forhold til overbehandling.

Medisinske diagnoser var underrapportert i vår studie, og kun 23 kvinner hadde diagnoser knyttet til feber og infeksjon kodet i journalen. Vi fant i tillegg at flere pasienter manglet utfyllende fødejournaler, samt epikriser hvor komplikasjoner under fødsel ikke var registrert. Dette kan ha sammenheng med betydelig tidspress og uklar ansvarsfordeling når flere fagpersoner har vært involvert.

Styrker og svakheter ved studien

Studien gir en oversikt over gjeldende praksis ved Norges største fødeklinikk. Ved gjennomgang av 621 journaler har vi for hvert enkelt kasus sammenstilt informasjon fra Partus®, DIPS® og STAN Viewer® for å kompensere for til dels utilstrekkelig rapportering i hvert av formatene. Det er tenkelig at det i enkelte journaler har forekommet feilaktig eller mangelfull dokumentasjon selv når alle datakilder legges til grunn.

Studien er en tverrsnittstudie. En tverrsnittstudie reflekterer klinisk praksis i en gitt tidsperiode, og resultatene må tolkes i lys av dette. Enkelte fenomener varierer erfaringsvis fra måned til måned, og selv om antall datapunkter er forholdsvis stort, kan disse likevel være et utvalg som ikke er representativt for generell drift.

Studien kunne utvides ved bruk av kasus-kontroll design for å besvare sammenhenger mellom feber og de ulike risikofaktorene. Vi valgte et rent deskriptivt design for å kartlegge praksis og undersøke etterlevelse av prosedyre for ved fødeavdelingen Ullevål.

Konklusjon

Resultatene avdekker en høyere forekomst av intrapartum feber enn beskrevet i litteraturen. Forskjeller mellom studier kan blant annet skyldes ulik bruk av diagnostiske kriterier, variasjoner i registreringspraksis eller populasjoner med forskjellig risikoprofil. Våre funn indikerer at antibiotikabehandling ble benyttet oftere enn retningslinjene tilsier. I tillegg ble det avdekket til dels mangelfull og ukorrekt bruk av prosedyrekoder og medisinske diagnoser.

Det er viktig at avdelingen kjenner til i hvilken grad prosedyren etterleves for å kunne utarbeide forbedringstiltak og senere vurdere effekten av tiltak som iverksettes.

Resultatene avdekker to områder med forbedringspotensiale: 1) journalføring og koding av medisinske diagnoser, samt 2) etterlevelse av retningslinjene for behandling av intrapartum feber, for slik å begrense generell bruk av antibiotika i tråd med de nasjonale måltallene om 30% reduksjon av bredspektrede antibiotika innen utgangen av 2020.

Referanser

1. Towers CV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Juni;216(6):596.e1-e5.
2. Chen KT. Intrapartum fever [Internett]. UpToDate; 2019 Juli [sist oppdatert 2019-11;hentet 2019-10-20] Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/intrapartum-fever?search>.
3. Ashwal E, Salman L, Tzur Y, Aviram A, Bashi TB-M, Yogev Y, et al. Intrapartum fever and the risk for perinatal complications - the effect of fever duration and positive cultures. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jun; 31(11):1418-1425.
4. Greenwell EA, Wyshak G, Ringer SA, Johnson LC, Rivkin MJ, Lieberman E. Intrapartum Temperature Elevation, Epidural Use, and Adverse Outcome in Term Infants. *Obstet Gynecol Surv*. 2012 Mai; 67(5):275-277.
5. Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Am J Obstet Gynecol* [elektronisk artikkel]. 2017 Juni [Hentet 2019-09-20]; 216(6):[596.e1-e5 .]. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000331.pub4/information>.
6. Curtin WM, Katzman PJ, Florescue H, Metlay LA, Ural SH. Intrapartum fever, epidural analgesia and histologic chorioamnionitis. *J Perinatol*. 2015 feb;35(6):396-400.
7. Randis TM, Polin RA, Saade G. Chorioamnionitis : time for a new approach. *Curr Opin Pediatr* [elektronisk artikkel]. 2017 Apr [hentet 2019-10-15] ;29(2):159-164. Tilgjengelig fra: https://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2017/04000/Chorioamnionitis___time_for_a_new_approach.7.aspx.
8. Sharpe EE, Arendt KW. Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Juni;60(2):365-374.
9. Apantaku O, Mulik V. Maternal intra-partum fever. *J Obstet Gynaecol*. 2007;27(1):12-15.
10. 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 Mar;117(3):588-595.
11. Goetzl L. Epidural analgesia and maternal fever: a clinical and research update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Jun;25(3):292-299.
12. Sultan P, David AL, Fernando R, Ackland GL. Inflammation and Epidural-Related Maternal Fever: Proposed Mechanisms. *Anesth Analg*. 2016 Mai;122(5):1546-1553.

13. Tita ATN. Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I) [Internett]. UpToDate; 2019 [sist oppdatert 2019-09-03;hentet 2019-09-09]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/intra-amniotic-infection-clinical-chorioamnionitis-or-triple-I>.
14. Impey L, Greenwood C, Macquillan K, Reynolds M, Sheil O. Fever in labour and neonatal encephalopathy: A prospective cohort study. *BJOG*. 2001 Jun;108(6):594-597.
15. Palanisamy A, Hepner DL, Segal S. Fever, epidurals, and inflammation: a burning issue. *J Clin Anesth*. 2007 Mai;19(3):165-167.
16. Arpi M, Bjørnholt S, Boetius Hertz F, Buchvald M, Clausen Dalsgaard T, Greve T, et al. Feber under fødslen: [Guideline] Hillerød: Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi; 2017 Des [sist oppdatert 2019-07-08]. Tilgjengelig fra: <https://www.dsog.dk/obstetrik>.
17. Chapman E, Reveiz L, Illanes E, Bonfill Cosp X. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection [Internett] : Medline/ Pubmed; 2014 [Hentet 2019-08-01]. Tilgjengelig fra: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/25526426>
18. Shatrov JG, Birch SCM, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and Cerebral Palsy: A Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2010;116(2):387-392.
19. Yli BM, Ellingsen L, Johansen LT, Rosenberg M. Feber under fødsel og chorioamnionitt [Internett]. Oslo:Den norske legeforening; 2014 [sist oppdatert 2018-02-14;hentet 2019-05-05]. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselskjelp-2014/Feber-under-fodselskjelp-og-chorioamnionitt/>
20. Nogacka A, Salazar N, Arboleya S, Suárez M, Fernández N, Solís G, et al. Early microbiota, antibiotics and health. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Jan;75(1):83-91.
21. Antibiotika.no. Hva er antibiotikaresistens? Oslo : Antibiotika.no 2019 okt [Hentet 22.10.2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/hva-er-antibiotikaresistens/>
22. Seedat F, Stinton C, Patterson J, Geppert J, Tan B, Robinson ER, et al. Adverse events in women and children who have received intrapartum antibiotic prophylaxis treatment: a systematic review.(Report). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Juli;17(1):247.
23. Antibiotikastyring i sykehus Bergen [Internett]. Bergen : Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS); 2019 [Hentet 2019-08-05]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/antibiotikastyringsprogram-2/>

24. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister for 2018 [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019 [Hentet 2019-09-15]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/mfr/>
25. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International Multicentre Term Prelabor Rupture of Membranes Study: Evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(5):1024-1029.
26. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Shor S, Golan A, Bar J. Intrapartum fever at term: clinical characteristics and placental pathology. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1273-1277.
27. Cahill GA, Duffy RC, Odibo OA, Roehl AK, Zhao AQ, Macones AG. Number of Cervical Examinations and Risk of Intrapartum Maternal Fever. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1096-1101.
28. Hordnes, K, Stray-Pedersen, B, Øian, P, Brigsten, AK. Gruppe B streptokokker hosgravide og fødende [Internett]. Oslo:Den norske legeforening; 2014 [sist oppdatert 2018-02-24;hentet 2019-05-05]. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels hjelp-2014/Gruppe-B-streptokokker-hos-gravide-og-fodende/>
29. Milos V, Westerlund T, Midløv P. Swedish general practionioners attitudes toward treatment guidelines- a qualitative study. *BMF Fam pract.* 2014;15(1):199.
30. Saastad E, Kirschner R, Flesland Ø. Uønskede hendelser under svangerskap, fødsel og barseltid: Folkehelseinstituttet; 2014 [Hentet 2019-09-15]. Tilgjengelig fra: <https://fhi.no/publ/2014/uonskede-hendelser-under-svangerskap-fodsel-og-barseltid/>

Vedlegg



PERSONVERNOMBUDETS TILRÅDING

Til: Kristin Bøhn og Siv Merethe Amundsen,
fødeavdelingen.

Kopi: Avdelingsleder Katariina Laine og assisterende
avdelingsleder Aase Pay

Fra: Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus

Saksbehandler: Annika Mortensen

Dato: 05.02.2019

Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet

Sak: Personvernombudets tilråding til behandling av
personopplysninger

Saksnummer: [19/03137](#)

Oslo universitetssykehus HF

Postadresse:
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Sentralbord:
02770

Org.nr:
NO 993 467 049 MVA

www.oslo-universitetssykehus.no

Personvernombudets tilråding til behandling av personopplysninger for:

«Hvor stor andel fødende kvinner får intrapartum feber, og i hvilken grad følges prosedyren for antibiotikabehandling ved en ved fødeavdelingen på OUS?»

Formål: Kartlegge omfanget av feber i fødsel og bruk av profylaktisk og/eller behandlende antibiotika, samt på hvilken indikasjon AB er administrert. Resultatene brukes til å få oversikt over forekomsten av feber i fødsel og antibiotikabruk ved fødeavdelingen OUS.

Tidsrom: februar 2019 – desember 2019

Vi viser til innsendt melding om behandling av personopplysninger.

Med hjemmel i forordning (EU) nr. 2016/679 (generell personvernforordning) artikkel 37, er det oppnevnt personvernombud ved Oslo Universitetssykehus (OUS).

Den dataansvarlige skal sikre at personvernombudet på riktig måte og i rett tid involveres i alle spørsmål som gjelder vern av personopplysninger, jf. artikkel 38. Artikkel 30 pålegger OUS å føre oversikt over hvilke behandlinger av personopplysninger virksomheten har. Behandling av personopplysninger meldes derfor til sykehusets personvernombud.

Før det foretas behandling av helseopplysninger, skal den dataansvarlige rådføre seg med personvernombudet, jf. personopplysningsloven § 10. Ved rådføringen skal det vurderes om behandlingen vil oppfylle kravene i personvernforordningen og øvrige bestemmelser fastsatt i eller med hjemmel i loven her. Rådføringsplikten gjelder likevel ikke dersom det er utført en vurdering av personvernkonsekvenser etter personvernforordningen artikkel 35.

Databehandlingen tilfredsstillende forutsetningene for melding etter forordning (EU) nr. 2016/679 (generell personvernforordning) artikkel 30.

Personvernombudet tilrår at databehandlingen gjennomføres under forutsetning av følgende:

1. Oslo universitetssykehus HF ved adm. dir. er dataansvarlig virksomhet.
2. Avdelingsleder eller klinikkleder ved OUS har godkjent databehandlingen.
3. Databehandlingen skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen.
4. Data lagres som oppgitt i meldingen og i samsvar med sykehusets retningslinjer.
5. Oppslag i journal med formål å identifisere potensielle deltagere til studien gjøres av ansatte ved sykehuset som har selvstendig lovlig grunnlag for oppslaget. Se <http://ehandboken.ous-hf.no/>.

6. Det benyttes kun anonymiserte data, og opplysningene kodes ikke tilbake til pasient.
7. Eventuelle fremtidige endringer som berører formålet, utvalget inkluderte eller databehandlingen må forevises personvernombudet før de tas i bruk.
8. Den dataansvarlige har rådført seg med personvernombudet, jf. personopplysningsloven § 10.
9. Publisering i tidsskrift forutsettes å skje uten at deltagerne kan gjenkjennes, hverken direkte eller indirekte.
10. Eventuelle krav fra tidsskrift om at grunnlagsdataene utleveres, skal behandles som en utlevering av helse- og personopplysninger, jf. sykehusets eHåndbok og dokumentet «Utlevering av personopplysninger», dokumentID 15408. Se <http://ehandboken.ous-hf.no/>. Denne tilråding dekker ikke slik utlevering.
11. Data slettes ved prosjektslutt 31.12.2019. Når formålet med registeret er oppfylt sendes melding om bekreftet sletting til personvernombudet.

Prosjektet er registrert i sykehusets offentlig tilgjengelig database over forsknings- og kvalitetsstudier.

Med hilsen

Annika Mortensen
Personvernrådgiver

Oslo universitetssykehus HF
Stab fag, pasientsikkerhet og samhandling
Avdeling for informasjonssikkerhet og personvern

E-post: personvern@oslo-universitetssykehus.no

Web: www.oslo-universitetssykehus.no/personvern

Fordypningsdel

1 Introduksjon

1.1 Oppbygging av oppgaven

Masteroppgaven består av to deler, en vitenskapelig artikkel og en kappe.

Artikkelen (del 1) ønskes publisert i Sykepleien Forskning, og forfatterveiledningen til tidsskriftet er benyttet i fremstillingen (se: <https://sykepleien.no/forfatterveiledning>). For leservennlighetens skyld har vi inkludert tabeller og figurer der de fremkommer i artikkelen i stedet for å legge dem som vedlegg etter referanselisten. Dette vil bli reformatert ved innsending av artikkelmanus til forlaget.

Kappen (del 2) er en fordypning av selve artikkelen hvor vi har valgt å legge hovedvekt på feber som oppstår etter oppstart av fødeepidural. Epiduralrelatert feber er et tema vi har begrenset kunnskap om, og verken etiologien bak eller hva som er optimal håndtering av tilstanden er endelig avklart. I moderne fødselsomsorg er bruk av epiduralanestesi vanlig, og økt kunnskap om feber blant jordmødre og fødselsleger er essensielt for å optimalisere omsorg og behandling for fødende kvinner.

Kappen er inndelt i fem kapitler. Kapittel én presenterer bakgrunn, hensikt med studien og problemstilling slik det fremkommer i artikkelen. Kapittel to viser artikkelens sammendrag. Kapittel tre redegjør for det vitenskapsteoretiske rammeverket, og presenterer forskningslitteratur på intrapartum feber relatert til epiduralanestesi. Kapittel fire beskriver først artikkelens resultater i lys av eksisterende forskning, for deretter å diskutere metode, design, datamateriale, gjennomføring av studien, studiens kvalitet, etiske overveielser og statistiske analyser. Kapittel fem presenterer artikkelen og kappens implikasjoner for praksis og forslag til videre forskning. Avslutningsvis fremkommer en oppsummering og konklusjon.

1.2 Bakgrunn

Feber i fødsel (intrapartum feber, definert som kroppstemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) er en klinisk diagnose som krever nøye håndtering og behandling for å forebygge alvorlige komplikasjoner for mor og barns helse (1, 2). Feber er det viktigste tegnet på intrauterin infeksjon, og korrekt antibiotikabehandling kan begrense uønskede utfall. Antibiotika, også gitt profylaktisk ved kjente risikofaktorer som Gruppe B streptokokker (GBS), har bidratt til redusert neonatal morbiditet og mortalitet siden 90-tallet (3, 4). Intrapartum feber kan også ha andre underliggende og ikke-bakterielle årsaker, hvorav det vanligste er feber relatert til epiduralanestesi (3-5).

Det foreligger i dag mangelfull oversikt over andel kvinner som får intrapartum feber og antibiotikabehandling med denne indikasjonen i aktiv fødsel ved Fødeavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus (OUS). Klinisk erfaring tilsier at det har vært en økende tendens de siste årene. Det er uklart om dette skyldes at risikoen for feber har økt (for eksempel som en konsekvens av økt medikalisering og inngrep i fødsel (6), eller om økt oppmerksomhet omkring konsekvensene av feber og infeksjon har bidratt til mer overvåkning av mor og barn og bedre etterlevelse av prosedyrer. Lokal prosedyre ved OUS for behandling av feber og klinisk chorioamnionitt samsvarer med nasjonale retningslinjer i Norge (7) og beskriver de ulike kriteriene som skal ligge til grunn for behandling av intrapartum feber.

Den nasjonale handlingsplanen for antibiotikaresistens i helsetjenesten har et overordnet mål om å redusere både totalforbruket og bruk av bredspektrede antibiotika med 30% innen utgangen av 2020 (8). I tillegg er lokale antibiotika-styringsprogram opprettet på sykehusene for å sikre optimal behandling med minst mulig bivirkninger, for eksempel resistensutvikling og påvirkning på pasientens bakterieflora i tarmen.

I den kliniske hverdagen skal hver enkelt pasient behandles utfra individuelt klinisk skjønn, uten å skjele til tidligere eller senere pasienter i en gitt rapporteringsperiode. Samtidig er det viktig med statistiske analyser på avdelingsnivå for å vurdere praksis opp mot lokale retningslinjer og nasjonale måltall for å fortløpende optimalisere gjeldende prosedyrer og måten disse blir fulgt.

1.3 Hensikt og problemstilling

Hensikten med studien var å identifisere omfanget av intrapartum feber til termin og kartlegge bruk av antibiotika med denne indikasjonen ved Fødeavdelingen Ullevål, Oslo

universitetssykehus. Studien hadde i tillegg et kvalitetssikringsperspektiv da vi undersøkte i hvilken grad prosedyren for feber under fødsel og chorioamnionitt etterleves i praksis.

Følgende problemstilling ble formulert:

Hvor stor andel kvinner får intrapartum feber ved terminsvangerskap, og i hvilken grad er antibiotikabruk med denne indikasjonen i henhold til klinikkens prosedyre for antibiotikabehandling under fødsel?

2 Sammendrag av artikkelmanuskript

Bakgrunn: Feber i fødsel (intrapartum feber) er klassifisert som kroppstemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og gir økt risiko for maternell og neonatal morbiditet og mortalitet. Intrapartum feber forekommer ved 1-6 % av fødsler uten epiduralanestesi og ved 10-23 % av fødsler med epiduralanestesi. Korrekt bruk av antibiotika kan redusere forekomsten av alvorlige komplikasjoner for mor og barn.

Hensikt: Å kartlegge forekomst av intrapartum feber og bruk av antibiotika med denne indikasjonen ved Fødeavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus, samt vurdere om bruken av antibiotika var i henhold til klinikkens prosedyre.

Metode: Retrospektiv studie av journaler til pasienter som var innlagt på fødeavdelingen i perioden 1.-30. april 2018. Pasienter med fødsel til termin og feber under fødsel ble identifisert ved søk i det elektroniske fødejournalssystemet Partus® (CSAM).

Resultat: Forekomsten av intrapartum feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ var 67/552 pasienter (12%), mens 99/552 (18%) mottok medikamentell behandling i forbindelse med forhøyet kroppstemperatur. Penicillin ble gitt til 53/99 (54%) grunnet mistanke om infeksjon. Av disse møtte 38/53 (72%) kriteriene etter gjeldende prosedyre for profylaktisk antibiotikabehandling. Penicillin i kombinasjon med gentamicin ble gitt til 21/99 (21%) med indikasjon klinisk chorioamnionitt. Av disse var det 15/21 (71%) som oppfylte kriteriene for behandling.

Konklusjon: Vi fant en høyere forekomst av intrapartum feber enn beskrevet i litteraturen. Forskjeller mellom studier kan blant annet skyldes ulik bruk av diagnostiske kriterier, variasjoner i registreringspraksis eller populasjoner med forskjellig risikoprofil. Våre funn indikerer at antibiotikabehandling ble benyttet oftere enn retningslinjene tilsier. I tillegg ble det avdekket til dels mangelfull og ukorrekt bruk av prosedyrekoder og medisinske diagnoser.

Nøkkelord: Intrapartum feber, chorioamnionitt, epiduralanestesi, antibiotikaresistens, etterlevelse av prosedyrer.

3 Teoretisk rammeverk

Kapittel tre redegjør for det vitenskapsteoretiske rammeverket, og presenterer forskningslitteratur på intrapartum feber relatert til epiduralanestesi.

Kvantitativ forskning har som formål å forklare, forutsi og kontrollere hendelser ved å avdekke årsakssammenhenger (9, 10). Den mest utbredte tilnærmingen er ved hypotetisk-deduktive metode, hvor studiens funn trekker slutning som bekrefter eller avkrefter hypotesen. Kvantitative studier bygger på naturvitenskaplig forståelse inspirert av positivisme og kritisk rasjonalisme (9, 10). Utgangspunktet for et forskningsprosjekt er den allerede eksisterende forskningen på området, «State of the art», som danner grunnlag for nye hypoteser som testes og resultatene diskuteres opp mot tidligere funn (9, 10). Det teoretiske rammeverket er basert på aktuell litteratur og nyere forskning om epiduralrelatert feber, herunder bakenforliggende fysiologiske mekanismer og forebyggelses- og behandlingsmuligheter. I studieperioden er det utført litteratursøk i databasene: Cochrane Library, Oria, PubMed, Medline, Helsebibloteket og UpToDate. Vi brukte følgende søkeord: Intrapartum feber, chorioamnionitis, epidural related fever, antibiotic resistance, compliance to guidelines.

3.1 Intrapartum feber

Nasjonale retningslinjer definerer intrapartum feber som rektal temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (7). Dette samsvarer med de fleste internasjonale studier, selv om målemetodene kan variere (1, 2). Nylig har American Collage of Obstetricians and Gynecologists (11) kommet med en anbefalt endring av definisjonen til 1) oral temperatur mellom $38,0 - 38,9^{\circ}\text{C}$ målt to ganger med 30 minutters mellomrom, eller 2) enhver oral temperatur $\geq 39^{\circ}\text{C}$. Den siste definisjonen nevnes også i UpToDate (2).

Intrapartum feber kan forekomme isolert, i kombinasjon med infeksjon eller være utløst av andre årsaker som aktiverer inflammasjonsprosesser. Isolert intrapartum feber referer til feber sekundært til epiduralanestesi, dehydrering, overopphetede omgivelser og lignende (12).

Klinisk chorioamnionitt forekommer i 1-2% av fødsler til termin og diagnostiseres ved følgende funn: Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i tillegg til minst to tilleggskriterier (maternell puls $\geq 100/\text{min}$, føtal takykardi $\geq 160/\text{min}$, leukocytose $\geq 15 \times 10^9/\text{l}$, illeluktende fostervann og/eller

ømhet over uterus (12, 13). Tilstanden karakteriseres av akutt inflammasjon i uterinhulen (placenta, hinner, fostervann) oftest som en konsekvens av oppadstigende mikroorganismer (noe som spesielt forekommer etter vannavgang og multiple vaginalundersøkelser (1, 12)). Intrauterin infeksjon kan i sjeldne tilfeller være utløst hematogent, for eksempel av bakterien *Listeria monocytogenes*, eller iatrogen ved amniocentese/chorion villus biopsi (11).

Assosiasjonen mellom feber og intrauterin infeksjon er sterk, men uspesifikk. En amerikansk retrospektiv tverrsnittstudie (2016) fant at de fem tilleggskriteriene for klinisk chorioamnionitt har lav prediktiv verdi og presisjon, med en diagnostisk nøyaktighet for hvert kriterium mellom 47% og 58% (14). Antall tilleggskriterier økte ikke den diagnostiske nøyaktigheten, og positive bakteriekulturer fra fostervannet kunne påvises hos 54% (14). Flere studier finner lav forekomst (5-10%) av positive bakteriekulturer fra placentaer hos kvinner med klinisk chorioamnionitt (12, 13). Dette antyder at mange kvinner med antatt infeksjon ikke nødvendigvis har infeksjons feber.

Histologisk chorioamnionitt forekommer ved ca. 20% av fødsler til termin og referer til en intrauterin inflammasjonsprosess, uten at det nødvendigvis gjøres kliniske og mikrobiologiske funn assosiert med infeksjon (15). Det er stor enighet om at histologisk chorioamnionitt kan være et resultat av en steril inflammatorisk prosess, som avhengig av alvorlighetsgrad, kan ha negative konsekvenser for mor og barn (16, 17).

Av ekstrauterine infeksjoner kan nevnes pyelonefritt, cystitt, appendisitt og luftveisinfeksjoner. Dette er gjerne tilstander som kan bekreftes og behandles før aktiv fødsel (1).

Flere studier viser en samlet forekomst av intrapartum feber på rundt 7% i fødsler til termin, hvorav de vanligste årsakene til feberutvikling er epiduralanestesi og chorioamnionitt (1, 16, 18). Sammenhengen mellom epiduralanestesi og feberutvikling i fødsel var beskrevet så tidlig som i 1989 (19) og er siden beskrevet i flere andre studier (1, 2, 5). Risikoen for feber er vesentlig høyere hos kvinner med epiduralanestesi enn hos kvinner som føder uten. Samlet forekomst ligger mellom 10 og 23%, hvorav førstegangsfødende med epiduralanestesi har en høyere risiko for epiduralrelatert feber enn flergangsfødende (20). Variasjoner innen studiedesign, studiepopulasjon, forekomst av risikofaktorer samt obstetrisk praksis kan ha vært avgjørende for forekomstberegning mellom de ulike studiene.

Intrapartum feber, uavhengig av årsak, øker forekomsten av intervensjoner i fødsel og alvorlige neonatale utfall. Infeksiøs feber øker ytterligere risikoen for alvorlige komplikasjoner (1, 2). Uansett årsak krever feber nøye observasjon og behandling for å begrense uheldige utfall både for mor og barn.

3.2 Fysiologisk temperaturøkning i fødsel

Få studier beskriver forventet temperaturøkning ved normal, ukomplisert fødselsforløp. Dette er best beskrevet i studier som har undersøkt temperaturforandringer i forbindelse med epiduralanestesi, hvor kontrollgruppen var kvinner uten epiduralanestesi. Disse studiene rapporterer 1-6% forekomst av intrapartum feber hos kvinner uten epiduralanestesi (5, 17).

En svensk kohortstudie publisert i 2017 (21) fant en lineær temperaturstigning hos både mor (målt aksillært) og barn (skalp-temperatur) i takt med fødselsprogresjon. Maternell temperaturøkning på 0.1 °C/time var lik hos både første- og flergangsfødende og beskrives som en konsekvens av inflammasjonsprosesser som aktiveres ved fødselsarbeid. Fødende med epiduralanestesi fikk en signifikant høyere/raskere temperaturøkning enn kvinner uten epiduralanestesi, noe som samsvarer med funn fra flere andre RCT studier. En Cochrane meta-analyse (2018) beskriver at epiduralrelatert feber er den vanligste årsaken til intrapartum feber da epiduralanestesi er en vanlig intervensjon i den moderne fødselsomsorg (22).

Majoriteten av kvinner med epiduralanestesi utvikler ikke intrapartum feber, men lengre varighet av epiduralanestesi er assosiert med høyere forekomst av feber (19, 20). En amerikansk kohort (2007) demonstrerte at hos kvinner som utvikler epiduralrelatert feber, skjer temperaturstigningen umiddelbart etter innsetting av epidural og med en gjennomsnittlig økning på 0.33 °C/time med utvikling av feber ≥ 38 °C etter 4 timer (20).

Temperaturstigningen korrelerer positivt med antall timer med epiduralanestesi, men prosentvis økning varierer mellom ulike studier. En engelsk studie (1989) fant en vaginal temperaturøkning på 1°C per 7 timer hos kvinner med epiduralanestesi (19). Førstegangsfødende har lengre fødselsvarighet og får oftere feber enn flergangsfødende, som vist i en amerikansk oversiktsartikkel (2012) hvor forekomsten av intrapartum feber hos førstegangsfødende var 13-33% og hvor risikoen økte med antall timer i fødsel (23).

3.3 Mekanismer bak epiduralrelatert feber

Etiologien bak epiduralrelatert feber er ikke endelig avklart. Det er flere mulige hypoteser hvorav den mest sannsynlige forklaringen er at det skjer en primær, steril

inflammasjonsrespons i placenta, eller ved punksjonspunktet i epiduralrommet, med økte nivåer av interleukiner og cytokiner (5, 16, 22, 24). Proinflammatoriske endogene pyrogener som trigger feberutvikling er observert hos både mor og barn etter epiduralanestesi (5). Flere studier konkluderer at epiduralrelatert feber er assosiert med ikke-infeksiøs placental inflammasjon da det sjeldent forekommer positive bakteriekulturer fra placenta (24, 25).

En amerikansk observasjonsanalyse (2011) fant at de kvinnene som fikk epiduralrelatert feber hadde et høyere nivå av proinflammatoriske cytokiner (interleukin -6 og -8) før epidural enn de som ikke fikk feber, og at bupivakain (medikament i epiduralanestesi) i seg selv kan være cytokinfrigjørende og derved kan utløse eller forsterke en inflammasjonsprosess. Samtidig kan det ikke utelukkes at korrelasjonen skyldes bakenforliggende faktorer (24).

En amerikansk oversiktsartikkel (2016) viste til at oppsamling av bupivakain i placentavev gir mitokondrieskader med utslipp av alarminmolekyler, som igjen provoserer feberproduserende cytokiner (5). En retrospektiv sekundæranalyse (2015) fant at både epiduralanestesi og histologisk chorioamnionitt var selvstendige faktorer assosiert med feber (26), mens andre studier har viste en klar sammenheng mellom disse to faktorene (24, 25).

Selve punksjonsstedet kan også være en medvirkende årsak. Epiduralrommet hos en høygravid kvinne er spesielt vaskulærisert (5, 27). Når kateteret innsettes kan dette forårsake en vevsskade som frigjør inflammasjonsaktiverende cytokiner (5).

Andre mulige forklaringer er endret termoregulering hos kvinner med epiduralanestesi. Epiduralanestesi gir en sympatetisk nerveblokkade som reduserer kroppens evne til å kvitte seg med varme ved nedsatt svetteproduksjon, perspirasjon og smerte-indusert hyperventilasjon; dette til tross for økt vasodilatasjon som isolert sett ville gitt større varmetap. Summen av dette er at varmen som produseres ved uteruskontraksjoner eller fra barnet selv i mindre grad blir avgitt gjennom de vanlige mekanismene (17).

3.4 Forebyggende medikamenter ved epiduralrelatert feber

Siden epiduralanestesi i seg selv er assosiert med økt forekomst av intrapartum feber har flere forskere forsøkt å finne frem til mulige forebyggelses- eller behandlingsmetoder for å redusere maternelle og neonatale komplikasjoner. En randomisert kontrollstudie (2014) (28) fant ingen forskjell i feberforekomst hos dem som fikk intermitterende (bolus én gang i timen) versus kontinuerlig epiduralanestesi, og studier som har sett på kombinert epidural- og spinalanestesi eller kontinuerlig spinalanestesi finner heller ingen forskjell (29, 30).

Antibiotika gitt forebyggende ved oppstart av epiduralanestesi har også vist å ha manglende preventiv effekt på feber og forekomst av inflammasjon i placenta (31). Grunnet de overveiende holdepunktene for at epiduralrelatert feber har ikke-infeksiøse årsaker er det usannsynlig at antibiotika vil ha noe effekt.

Randomiserte kontrollerte studier har vurdert den febernedsettende eller anti-inflammatoriske effekten av profylaktisk paracetamol eller lavdose metylprednisolon, uten å påvise effekt på maternell feber (32, 33). En svensk RCT (2012) konkluderte at paracetamol (1000 mg per oralt) ved feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ikke reduserte eksisterende feber hos mor eller barn, men likevel avbrøt en økende temperatortrend hos fosteret og stabiliserte temperaturen (21).

Høydose kortikosteroider har vist seg å ha effekt på epiduralrelatert feber og interleukin-nivåer i navlesnor, men var assosiert med økt risiko for asymptomatisk bakteriemi hos nyfødte (33).

4 Diskusjon

I dette kapitlet diskuteres først artikkelens resultater i lys av eksisterende forskning, for deretter å diskutere metode, design, datamateriale, gjennomføring av studien, studiens kvalitet, etiske overveielser og statistiske analyser.

4.1 Oppsummering av studiens hovedfunn

Artikkelens hovedfunn var at intrapartum feber kompliserte nesten én av åtte fødsler til termin, da 67/552 kvinner (12%) hadde en temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i aktiv fødsel. Totalt mottok 99/552 (18%) kvinner en eller annen form for medisinsk behandling på bakgrunn av forhøyet temperatur.

Generell behandling med paracetamol og intravenøs væske ble gitt til 92/99 (93%) til tross for at bare omtrent halvparten (48/92, 52%) oppfylte kravene til dette etter klinikkens prosedyrer.

Penicillin ble gitt til 53/99 (54%). Her var det 38/53 (72%) som oppfylte kriteriene. Tre pasienter fikk ikke penicillin selv om de oppfylte kriteriene. Behandling for klinisk chorioamnionitt (kombinasjon av penicillin og gentamicin) ble gitt til 21/53 (40%), hvorav 15/21 (71%) oppfylte kriteriene for behandling. Alle som oppfylte kravene til chorioamnionitt fikk behandling.

Samlet sett fikk 23/99 (23%) kvinner journalført medisinske diagnoser relatert til feber, infeksjon eller klinisk chorioamnionitt. Enkelte av disse var ikke korrekt kodet.

4.2 Maternelle karakteristika og risikofaktorer

I litteraturen fremkommer det at førstegangsfødende har økt risiko for feber og at epiduralanestesi isolert sett også er en risikofaktor (26, 34). I vår studie var nesten alle kvinnene som utviklet feber under fødsel (87/99, 87%) førstegangsfødende, og de fleste (89/99, 90%) hadde epiduralanestesi.

Gjennomsnittlig hadde kvinnene epiduralanestesi i ni timer i intervallet 2-30 timer. Eksponeringstid med epiduralanestesi før feberintervensjon var i vår populasjon fire timer i intervallet null til ti, men det er ikke justert for andre medvirkende faktorer. Dette samsvarer med studien som viste en forhøyet risiko for feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ etter fire timers epiduralbruk (20). Andre studier finner tilsvarende tendenser, men i varierende tidsintervall fra 4-6 timer (5, 27). Stigningen korrelerer positivt med varigheten av epiduralanestesi.

Nesten halvparten av kvinnene i vår studie (47/99, 47%) var indusert, hvorav 15/47 (32%) ble indusert på bakgrunn av langvarig vannavgang. Langvarig vannavgang og multiple vaginalundersøkelser er kjente risikofaktor for infeksjons feber (35, 36). I vår studie har vi ikke inkludert kvinner som har mottatt profylaktisk antibiotika grunnet økt risiko for infeksjon (for eksempel GBS i urinen eller langvarig vannavgang i kombinasjon med flere vaginale undersøkelser) med mindre de faktisk har fått påvist feber. Det kan tenkes at antall febertilfeller ville vært høyere hvis profylakse ikke var blitt gitt.

Kvinner som ble indusert ble oftere vaginalundersøkt enn de som gikk spontant i fødsel. I vår studie fant vi at det var utført gjennomsnittlig 11 vaginalundersøkelser per kvinne, i intervallet 3-22. Reelt antall vurderes å være høyere, da praksis er at det ofte kan være flere undersøkelser på samme rapporteringspunkt (spesielt ved veiledning av studenter, mistanke om feilinnstillinger, langvarige fødsler eller patologisk fosterlyd). Flere studier konkluderer at vaginalundersøkelser er en selvstendig risikofaktor for chorioamnionitt (35, 36).

Langvarig fødsel er en annen risikofaktor for intrapartum feber (1). I vår studie fikk 86/99 kvinner (87%) riestimulerende midler, hvorav 22/86 (26%) ble indusert med oksytocin og 64/86 (84%) ble stimulert grunnet langvarig fødselsforløp.

Langvarig vannavgang, protraisert fødselsforløp og mange vaginalundersøkelser synes å være de viktigste risikofaktorene assosiert med intrauterin infeksjon. Andre relevante obstetriske faktorer er primipara, mekoniumtilblandet fostervann, skalpelektrode, tilstedeværelse av genitale patogener (som seksuelt overførbare sykdommer, GBS og bakteriell vaginose), samt

tidligere gjennomgått infeksjon (1, 2). I vårt materiale var det dokumentert funn av patogener hos tre kvinner, som hadde påvist GBS i urinen.

Alle kvinnene hadde skalpelektrode for overvåkning av barnet og 23 hadde misfarget fostervann. Av 99 barn fikk to Apgar <7 etter 5 minutter, tre ble overflyttet nyfødtintensiv hvorav to fikk antibiotika. Ingen av disse barna hadde mor med klinisk chorioamnionitt, men to fikk penicillin i fødsel og én kvalifiserte for penicillin, men fikk det ikke. Nyere forskning viser en lav forekomst av neonatal sepsis hos kvinner med klinisk chorioamnionitt, i intervallet 0,47 til 1,24% (4).

Det forekommer gjerne et samspill mellom flere virkningsmekanismer som fører til feber. Risikofaktorene for intrapartum feber er ofte de samme som indikatorene for epiduralanestesi, inkludert å være førstegangsfødende, fødselsinduksjon, langvarig vannavgang og protrahert fødselsforløp. I tillegg viser litteraturen at kvinner som får epiduralanestesi ofte har høyere temperaturer ved innkomst, høyere nivåer av inflammasjonsmarkører og flere vaginalundersøkelser (17, 26). Dette kan tyde på at inflammasjonsprosessen allerede har vært aktivert og at bruken av epiduralanestesi videre har forsert prosessen.

Det ser ut som om vår studiepopulasjon av intrapartum feber gjenspeiler de risikofaktorene man finner i litteraturen. Det valgte studiedesignet og det resulterende datamaterialet, er ikke egnet til å beskrive sammenhenger mellom risikofaktorer og kliniske utfall.

4.3 Avveininger ved tilbud om epiduralanestesi

Epiduralanestesi er lett tilgjengelig og er den mest effektive smertelindringsmetoden i fødsel (22). Bruk av epiduralanestesi er hyppigst hos førstegangsfødende, noe som kan ha sammenheng med de øvrige faktorene som eksempelvis større grad av induksjoner, lengre varighet av fødsel og behov for oxytocinstimulering. Epiduralanestesi er et tilbud til fødekvinnen som sikrer hennes autonomitet og spesifikke behov for smertelindring. Spesielt hos kvinner med fødselsangst eller forlenget fødselsforløp kan epiduralanestesi være helt avgjørende for gjennomføring av en vaginal fødsel med god fødselsopplevelse (22, 37, 38). I tillegg kan det være spesielle risikofaktorer hos den enkelte kvinne som medfører fødselshjelperens (jordmor eller lege) anbefaling om bruk av epiduralanestesi, eksempelvis ved vaginal seteforløsning, tvillingfødsler og hos kvinner med hypertensjon (39).

Selv om epiduralanestesi er et uunnværlig tilbud til fødende er det essensielt at jordmødre og leger er klar over mekanismene bak og de påfølgende potensielt negative bivirkningene. I

tillegg skal fødselsomsorgen baseres på autonomitet og tilrettelegger for kvalifiserte valg. Dette forutsetter at best tilgjengelig informasjon er lagt frem på en saklig og informativ måte for pasienten.

4.4 Betraktninger rundt medikamentell behandling og antibiotikabruk ved intrapartum feber

Nesten alle kvinnene (92/99, 93%) fikk paracetamol og Ringer Acetat®, hvorav nesten halvparten (48%) fikk dette uten å ha temperatur på 38°C. Flere jordmødre initierte tiltak ved temperaturer rundt 37,6 og økt basal hjerterefrekvens hos barnet. Den positive korrelasjonen mellom maternell kroppstemperatur og føtal hjerterefrekvens er godt dokumentert i litteraturen (21).

I ett av tilfellene ble tiltaket begrunnet å være forebyggende da jordmor registrerte en stigende temperatur, og det antas at dette er hovedårsaken til at så mange fikk behandling utenfor retningslinjene. Effekten av paracetamol er ikke godt nok dokumentert i litteraturen. En amerikansk RCT (2004) fant at behandling med paracetamol (650mg per oralt) ikke hadde en preventiv effekt på epiduralrelatert feber (32). En svensk studie fant at paracetamol (1000 mg per oralt) gitt ved temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$, ikke ga temperaturreduserende effekt på hverken mor eller barn, men at det stabiliserte temperaturstigningen hos barnet, og derfor kunne ha en viss antipyretisk effekt (21).

I vårt datamateriale anvendes paracetamol i stor grad selv ved temperaturer under 38°C. Det kan diskuteres om det å anvende tiltak som ikke ser ut til å ha evidens i litteraturen kan være problematisk. Effekten av paracetamol i fødsel bør undersøkes i fremtidige studier.

Paracetamol er et vanlig smertestillende og antipyretisk medikament med effekt etter 30-60 minutter, halveringstid på to timer og med åtte timers varighet (40). Det er fremdeles manglende grunnlag for å si at medikamentet ikke har noe effekt på intrapartum feber, og det kan tenkes at paracetamol kan maskere en infeksjon og utsette antibiotikabehandling. Danske retningslinjer (2018) anbefaler derfor ikke paracetamol før oppstart av antibiotika (34).

Siden epiduralrelatert feber sannsynlig er utløst av en inflammasjonsprosess, og paracetamol hverken forebygger eller i særlig grad behandler feber, kan dette forklares i den svake anti-inflammatoriske effekten av paracetamol. Det kan også tenkes at høygravide kvinner ikke får terapeutisk effekt grunnet dårligere opptak og distribusjon av medikamenter (41).

I vår studie var det 38 av 53 kvinner som oppfylte kriteriene for penicillinbehandling, og 15 av 21 som oppfylte kriteriene for klinisk chorioamnionitt etter gjeldende prosedyre. Median temperatur hos de som oppfylte kriteriene for behandling med penicillin var 38,2°C (intervall, 38,0-38,9°C). Alle med unntak av én hadde epiduralanestesi. Hvis prosedyren vår samsvarte med danske retningslinjer (34) ville langt færre kvinner fått profylaktisk penicillin i fødsel.

Norske retningslinjer anbefaler forebyggende penicillinbehandling ved vedvarende temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ etter 30 minutter, uten tilleggskriterier, siden 12-35% av fødende har vist seg å være positive ved GBS screening (42, 43).

Danske retningslinjer tar hensyn til den nye forskningen rundt epiduralrelatert feber og anbefaler å avvente antibiotikabehandling til temperaturer (målt med 30 minutters mellomrom) er $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ hos kvinner med epiduralanestesi uten andre tegn til infeksjon. Ved fravær av epiduralanestesi anbefaler de GBS-profylakse (penicillin) i kombinasjon med paracetamol fra 38,0 til 39,0°C. Ved temperaturer $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og kliniske tegn til infeksjon eller temperatur $\geq 39^{\circ}\text{C}$ eller stigende temperaturer til tross for penicillin, anbefales i tillegg bredspektret gentamicin (34).

Det kan være vanskelig å differensiere epiduralrelatert feber fra andre underliggende årsaker, spesielt der det er en klinisk mistanke om chorioamnionitt eller annen type infeksjon. En metaanalyse fra 2014 viste at normalverdier hos ikke-infiserte kortvarige fødsler kan overlape de verdiene for puls og leukocytter som defineres innenfor verdiene til klinisk chorioamnionitt (44). Det kan hende at nasjonale retningslinjer ikke gir rom for individuelle hensyn eller elementer som påvirker pasientens utgangstatus. Eksempelvis kan tackycardi hos mor skyldes anemi, overvekt eller medikamentbruk (14). Enkelte medikamenter ofte brukt i fødsel kan i seg selv også ha pyretisk effekt (eksempelvis antihypertensiv medikasjon labetalol) (40).

Å finne en differensialdiagnose mellom klinisk chorioamnionitt og epiduralrelatert feber har vist seg å være utfordrende. Uansett årsak er intrapartum feber assosiert med uheldige komplikasjoner for mor og barn, og krever nøye observasjon og behandling (14). Det mangler gode forebyggende eller behandlende metoder ved ikke-infeksiøs feber, og dette er et område med behov for fremtidig forskning.

4.5 Etterlevelse av prosedyrer

Studiens resultater indikerer at klinikkens jordmødre og leger legger stor vekt på å identifisere intrapartum feber og relevante predikatorer i fødsel. Følgelig fikk majoriteten av pasientene korrekt behandling ved mistanke om infeksjon. Likevel initieres antibiotikabehandling tidvis unødvendig, eller på et tidligere stadium enn retningslinjene tilsier.

Det er rimelig å anta at årsaken til den utstrakte antibiotikabruken skyldes redsel for å overse en intrauterin infeksjon, snarere enn manglende kjennskap til prosedyren. En svensk studie (2014) om etterlevelse av evidensbaserte retningslinjer for antibiotikabehandling, konkluderte at brudd på prosedyrene i stor grad gikk i retning av overbehandling. Årsaken var dels mistillit til retningslinjene, og dels at pasientsikkerheten ble vurdert å være viktigere enn å følge anbefalingene (45). For begge effektene handler det om bevisstgjøring, dels av begrunnelsen for retningslinjene og dels av hvilken rolle hver enkelt spiller i den større sammenhengen.

I tillegg er kunnskapen om epiduralrelatert feber oppdatert de siste ti årene, og det kan tenkes at jordmødre og leger ved klinikken har mangelfull kjennskap til dette og derfor antar at mors temperaturøkning i større grad forklares av begynnende bakteriell infeksjon enn det som er presentert i litteraturen.

Alt tatt i betraktning avdekker resultatene et behov for gjennomgang av rutiner og bedre etterlevelse av eksisterende retningslinjer.

4.6 Dokumentasjon og medisinske diagnoser

Studien avdekket et forbedringspotensiale vedrørende korrekt dokumentasjon av behandling, og spesielt journalføring av prosedyrekoder og medisinske diagnoser. Kun 23 av de 99 kvinnene fikk medisinske diagnoser relatert til feber og antibiotikabehandling oppført i journalen.

Pasientjournalen skal fungere som et direkte arbeidsverktøy og er sentral for nøyaktig informasjonsutveksling mellom pasientansvarlig helsepersonell. I tillegg har både pasienten og tilsynsmyndighetene innsynsrett i journalen for å se hvilken behandling som er gitt. Journalføringen skal derfor gi et dekkende bilde av pasientbehandlingen, inkludert foretatte undersøkelser, observasjoner og funn, samt vise hvilke vurderinger som ligger til grunn for behandling (46).

4.7 Metodediskusjon

Studien er utformet som en deskriptiv tverrsnittstudie med kvantitativ design. Deskriptive design benyttes for å få fram en kvantifisert beskrivelse av et fenomen, herunder intrapartum feber og behandling (47). En tverrsnittstudie er hensiktsmessig ved undersøkelse av en definert populasjon på et gitt tidspunkt (48). Studien var retrospektiv, da datamaterialet allerede var tilgjengelig med direkte tilgang til opplysningene i nåtid (49).

Deskriptivt design ble valgt da hensikten var å utføre en kvalitetssikringsstudie ved Fødeavdelingen Ullevål, OUS, der vi beskriver 1) forekomst av intrapartum feber 2) hvilken behandling som ble gitt ift. målt temperatur og 3) etterlevelse av prosedyren. Kvalitetssikring av helsetjenester er nødvendig for at pasienter og brukere i størst mulig grad skal oppleve trygg og god helsehjelp. Kvalitetsmålinger for pasientsikkerhet må brukes aktivt i utformingen av tjenestetilbudet og i systematisk forbedringsarbeid (50).

Fødeavdelingen Ullevål, OUS, hadde totalt 6861 fødsler i 2018 (51), fordelt på 3 fødeavdelinger (Føde A, føde B og ABC). I valgte studieperiode (april 2018), fødte 621 kvinner ved Ullevål, OUS. April ble valgt da det i denne måneden var mindre påvirkende faktorer, eksempelvis ferieavvikling, vikarer og endrede rutiner, som kunne gjort utvalget mindre representativt. Det kan tenkes at studiens resultater ville blitt annerledes ved valg av annen studieperiode. Vi kan anta at forekomst av feber kan påvirkes eksempelvis av influensasesong i vinterhalvåret eller opphetet fødestuer i en varm sommerperiode. Innenfor rammene av denne oppgaven var det mulig å inkludere pasienter fra én måned, derimot bør det utføres flere tverrsnittstudier med samme design og metode for å si noe om trender i en populasjon (52).

Fødeavdelingen ved Ullevål, OUS, er Norges største fødeavdeling, og vi vurderer at det store datamaterialet i seg selv er representativt for forekomst og behandling av intrapartum feber ved vår klinikk. Samtlige fødeklinner i Norge skal følge de samme nasjonale retningslinjene for behandling av intrapartum feber. Hvordan disse overholder retningslinjene har vi manglende kunnskap om. I tillegg kan det tenkes at mindre fødeavdelinger har ulik pasientpopulasjon som vil påvirke omfanget av intrapartum feber. Vi kan derfor ikke si at resultatene er generaliserbare til andre fødeinstitusjoner i Norge.

Fødeavdelingen Ullevål, OUS, benytter fødejournalssystemet Partus®, som følger alle gravide gjennom svangerskap, fødsel og barseltid. Fødejournalen var utgangspunktet for studiematerialet, og all data ble kvalitetssikret ved en gjennomgang av pasientjournalen

DIPS® og fosterovervåkningssystemet STAN Viewer® hos kvinnene som møtte inklusjonskriteriene. Totalt antall kvinner med oppstart av aktiv fødsel fra uke 37+0 (N=552) ble benyttet til å beregne forekomst av intrapartum feber, generell medikamentell behandling (paracetamol 1000mg og Ringer Acetat®) og/eller antibiotikabehandling med denne indikasjonen. En seleksjonsprosess var nødvendig for å konkretisere utvalgt populasjon (Figur 2, seleksjonsprosess i artikkelen).

Av de 552 kvinnene var det 99 som møtte inklusjonskriteriene. Maternelle, obstetriske og neonatale karakteristika, utfall og behandlingsmetoder (inkludert feber og infeksjonsdiagnoser) ble registrert.

Det finnes per i dag ingen lett tilgjengelig oversikt over antall kvinner med intrapartum feber eller antibiotikabehandling ved Fødeavdelingen ved OUS, og det finnes foreløpig ingen verktøy for automatisk aggregering av de numeriske verdiene. En lignende studie er heller ikke utført tidligere ved OUS. For å kvalitetssikre studien ble det gjort en grundig manuell gjennomgang av alt datamateriale, gjennomgått i fellesskap av første- og andreforfatter, som styrker reliabiliteten av antall datapunkter. Vi fant endel gjennomgående feil og mangler av prosedyrekoder og medisinske diagnoser relatert til feber, infeksjon og antibiotikabehandling. Manglende dokumentasjon foretatt av pasientansvarlig jordmor eller lege kan skape bias og svekke reliabiliteten. Den omfattende gjennomgangen og kontroll av hver pasients datagrunnlag tilførte i mange tilfeller relevant informasjon og økte studiens validitet.

Studien var en anonymisert kvalitetssikringsstudie gjennomført med lokal godkjenning og innsynstillatelse til fødeavdelingens database og elektroniske journal fra sykehusets Personvernombud 05.02.2019 (saknummer: 19/03137, vedlegg s.21).

Det var ingen koblingsnøkkel eller registrering av personnummer eller navn; dette i tråd med pasientjournallovens §6 om at opplysninger til kvalitetssikring skal behandles uten navn og fødselsnummer (53). Da studien var en kvalitetssikringsstudie, var den ikke fremleggingspliktig for Regional etisk komite.

I kvantitativ metode blir numerisk informasjon (tall) innhentet systematisk og analysert statistisk (54). Data ble hentet ut fra de elektroniske journalsystemene, anonymt registrert i IBM Statistical Package for the Social Sciences 25 (SPSS). SPSS ble brukt til den statistiske analysen. Det ble utført deskriptive analyser og resultatene ble presentert med median og verdi-intervall for kontinuerlige data og med frekvens og prosentandel for kategoriske data.

Studien hadde ikke til hensikt å analysere eksponeringsfaktorer eller risikofaktorer som assosieres med intrapartum feber, og er derfor ikke utformet som en case-kontrollstudie. En kartlegging av sammenhenger mellom ulike risikofaktorer for intrapartum feber med korrelasjonsanalyser, ville vært et interessant tema for videre forskning.

Kvalitetssikring kan defineres som prosjekter, undersøkelser, evalueringer og lignende som har som formål å kontrollere at diagnostikk og behandling faktisk gir ønskede resultater (55). Denne studien fant at nesten én av tre fødekvinne fikk antibiotikabehandling uten å ha oppfylt kriteriene i henhold til klinikkens prosedyrer, både for profylaktisk behandling og for klinisk chorioamnionitt. På bakgrunn av nasjonale mål om reduksjon av antibiotikabruk i helseforetakene er kvalitetssikringsstudier viktige for å belyse hva som faktisk blir praktisert.

5 Kliniske implikasjoner

I dette kapittelet presenteres artikkelen og kappens implikasjoner for praksis og forslag til videre forskning. Avslutningsvis fremkommer en oppsummering og konklusjon.

Jordmødre har et særskilt ansvar for å støtte normale prosesser, avdekke avvik og iverksette nødvendige helse- og fødselsfremmende tiltak for slik å ivareta mor og barns helse under fødsel. I henhold til helsepersonelloven har jordmødre et selvstendig ansvar for faglig forsvarlig yrkesutøvelse under en normal fødsel, og i samarbeid med lege ved kompliserte fødsler. Dette ansvaret forutsetter kunnskap om risikofaktorer, komplikasjoner og adekvat håndtering av disse (56).

Den ideelle profylaktiske behandlingen av intrapartum feber vil primært være å redusere eksponering av risikofaktorer heller enn å iverksette behandling etter at feber eller infeksjon har oppstått. Vaginalundersøkelser og overvåkning av barnets puls med skalp-elektrode er vanlige intervensjoner i fødsel, men man bør etterstrebe å holde disse på laveste påkrevde nivå for å unngå unødvendig eksponering for skadelige bakterier som kan øke risikoen for intrauterin infeksjon (1, 57). I tillegg må man påse at renhold, håndhygiene og andre aseptiske prosedyrer etterfølges og prioriteres høyt.

Nøye observasjon av fødselsprogresjon, temperaturutvikling og andre faktorer (som takykardi hos mor og barn, leukocytose, misfarget fostervann og uterusømheter) er essensielt for å avdekke infeksjonsutvikling og igangsette tiltak. God informasjonsutveksling og tverrfaglig samarbeid mellom jordmødre og leger - hvor det diskuteres funn, behandling og plan for fødsel - er avgjørende for optimal behandling av intrapartum feber.

En viktig del av kvalitetssikringsarbeid i fødselsomsorgen er å følge utviklingen og evaluere praksis (56). Vi finner at retningslinjene for antibiotikabehandling ikke etterleves optimalt. Økt innsats for å redusere og optimalisere antibiotikabruken - rett behandling til rett pasient - blir en viktig oppgave fremover for å minimere uheldige bivirkninger hos mor og barn og redusere utviklingen av resistens (58). Ved å følge anbefalte retningslinjer vil unødvendig antibiotikabruk bli redusert.

Epiduralanestesi er et vanlig tilbud til fødende kvinner i dagens fødselsomsorg. Kvinners mulighet til å ta informerte valg i forhold til bruk av smertelindring under fødsel, forutsetter at informasjonen gitt inkluderer både fordeler og ulemper ved epiduralanestesi, herunder risikoen for feber og medfølgende antibiotikabruk.

Nyere forskning støtter teorien om at epiduralanestesi i stor grad er assosiert med ikke-infeksiøs intrapartum feber (1, 22). Tatt i betraktning at antibiotika er ineffektiv ved denne type feber, bør Nasjonal veileder i fødselsomsorgen vurdere om retningslinjene for oppstart av antibiotika ved intrapartum feber hos kvinner med epiduralanestesi bør justeres.

Det trengs ytterligere forskning på utløsende mekanismer på epiduralrelatert feber samt hvilke forebyggende og behandlende tiltak som kan redusere de negative konsekvensene av feber i seg selv. Det bør også forskes på andre typer smertelindringsmetoder, eksempelvis intermitterende administrering av intravenøs fentanyl, for å se om andre alternativer oppnår tilfredsstillende smertelindring uten større bivirkninger (59).

5.1 Konklusjon

Denne studien har kartlagt forekomsten av intrapartum feber og etterlevelse av prosedyrer for feber og chorioamnionitt ved Norges største fødeavdeling.

Resultatene avdekket en høyere forekomst av intrapartum feber enn beskrevet i litteraturen. Behandling av feber ble i stor grad utført i tråd med retningslinjene, men det ble avdekket enkelte tilfeller av avvik.

Antibiotikabehandling ble benyttet i større grad enn anbefalt og det ble funnet til dels mangelfull og ukorrekt bruk av prosedyrekoder og medisinske diagnoser. Det er viktig at fødeavdelingen kjenner til i hvilken grad prosedyrene etterleves for å kunne utarbeide forbedringstiltak og senere vurdere effekten av disse. Økt fokus og innsats for å redusere unødvendig antibiotikabruk vil minimere uheldige bivirkninger for den enkelte og bidra til å nå nasjonale måltall.

Referanser

1. Chen KT. Intrapartum feber [Internett]. UpToDate; 2019 Juli [sist oppdatert 2019-11; hentet 2019-08-20]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/intrapartum-feber?search>.
2. Tita ATN. Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I) [Internett]. UpToDate;2019 [sist oppdatert 2019-09-03; hentet 2019-09-09]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/intra-amniotic-infection-clinical-chorioamnionitis-or-triple-1>
3. Nogacka A, Salazar N, Arboleya S, Suárez M, Fernández N, Solís G, et al. Early microbiota, antibiotics and health. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Jan;75(1):83-91.
4. Randis TM, Polin RA, Saade G. Chorioamnionitis : time for a new approach. *Curr Opin Pediatr* [elektronisk artikkel]. 2017 Apr [hentet 2019-10-15]; 29(2):159-164. Tilgjengelig fra: https://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2017/04000/Chorioamnionitis___time_for_a_new_approach.7.aspx
5. Sultan P, David AL, Fernando R, Ackland GL. Inflammation and Epidural-Related Maternal Fever: Proposed Mechanisms. *Anesth Analg*. 2016 Mai;122(5):1546-1553.
6. Hals E. Hva er normal fødsel, og hvor ofte forekommer det ? [Masteroppgave i klinisk sykepleie]. Gjøvik: Høgskolen i Gjøvik; 2015.
7. Yli BM, Ellingsen L, Johansen LT, Rosenberg M. Feber under fødsel og chorioamnionitt [Internett]. Oslo: Den norske legeforening; 2014 [sist oppdatert 2018-02-14; hentet 2019-05-05]. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselskjelp-2014/Feber-under-fodselskjelp-og-chorioamnionitt/>
8. Antibiotikastyring i sykehus Bergen [Internett]. Bergen :Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS); 2019 [hentet 2019-08-05]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/antibiotikastyringsprogram-2/>
9. Drageset S, Ellingsen S, Lindstrøm TC. Sykepleieforskning : kvantitativ tilnærming - en diskusjon og oversikt. *Norsk tidsskrift for sykepleieforskning*. 2008;10(3):28-40.
10. Johannessen A, Tufte PA, Christoffersen L. Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode. 2. utg. Oslo: Abstrakt forl.; 2004.
11. Heine, RP, Puopolo, KM, Beigi, R, Silvermann, NS, El-Sayed, Y. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol*, 2017;130(2):95-101.
12. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):339-54.

13. Burke C, Chin EG. Chorioamnionitis at Term: Definition, Diagnosis, and Implications for Practice. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing journal*. 2016 Jun;30(2):106-114.
14. Romero R, Chaemsaihong 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 Jan;44(1):23-32.
15. Chapman E, Reveiz L, Illanes E, Bonfill Cosp X. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection [Internet] : Medline/ Pubmed; 2014 [Hentet 2019-08-01]. Tilgjengelig fra: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/25526426>.
16. Ashwal E, Salman L, Tzur Y, Aviram A, Bashi TB-M, Yogev Y, et al. Intrapartum fever and the risk for perinatal complications- the effect of fever duration and positive cultures. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jun; 31(11):1418-1425.
17. Segal S. Labor Epidural Analgesia and Maternal Fever. *Anesth Analg*. 2010 Des;111(6):1467-1475.
18. Towers CV, Yates A, Zite N, Smith C, Chernicky L, Howard B. Incidence of fever in labor and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Juni;216(6):596.e1-.e5.
19. Fusi L, Maresh MA, Steer P, Beard R. Maternal Pyrexia Associated with the Use of Epidural Analgesia in Labour. *The Lancet*. 1989 Jun;333(8649):1250-1252.
20. Goetzl L, Rivers J, Zigelboim I, Wali A, Badell M, Suresh M. Intrapartum Epidural Analgesia and Maternal Temperature Regulation. *Obstet Gynecol*. 2007 Mar;109(3):687-690.
21. Lavesson T, Källén K, Olofsson P. Fetal and maternal temperatures during labor and delivery: a prospective descriptive study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Mai;31(12):1533-1541.
22. Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Am J Obstet Gynecol* [elektronisk artikkel]. 2017 Juni [Hentet 2019-09-20]; 216(6):596.e1-.e5. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000331.pub4/information>
23. Goetzl L. Epidural analgesia and maternal fever: a clinical and research update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Jun;25(3):292-299.
24. 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 Mar;117(3):588-595.
25. Roberts DJ, Celi AC, Riley LE, Onderdonk AB, Boyd TK, Johnson LC, et al. Acute Histologic Chorioamnionitis at Term: Nearly Always Noninfectious (Noninfectious

Histologic Chorioamnionitis) [Internett] : PLoS One; 2012 [sist oppdatert 2012-03-07, hentet 2019-08-10]. Tilgjengelig fra:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0031819>

26. Curtin WM, Katzman PJ, Florescue H, Metlay LA, Ural SH. Intrapartum fever, epidural analgesia and histologic chorioamnionitis. *J Perinatol*. 2015 feb;35(6):396-400.
27. Sharpe EE, Arendt KW. Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Juni;60(2):365-374.
28. Feng S, Xu S, Ma L, Li C, Wang X, Yuan H, et al. Regular intermittent bolus provides similar incidence of maternal fever compared with continuous infusion during epidural labor analgesia. *Saudi Med J*. 2014;35(10):1237-1242.
29. de Orange FA, Passini R, Jr., Amorim MM, Almeida T, Barros A. Combined spinal and epidural anaesthesia and maternal intrapartum temperature during vaginal delivery: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2011 Nov;107(5):762-768.
30. Tian F, Wang K, Hu J, Xie Y, Sun S, Zou Z, et al. Continuous spinal anesthesia with sufentanil in labor analgesia can induce maternal febrile responses in puerperas. *Int J Clin Exp Med*. 2013 Mai;6(5):334-341.
31. Sharma SK, Rogers BB, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. A Randomized Trial of the Effects of Antibiotic Prophylaxis on Epidural-Related Fever in Labor. *Anesth Analg*. 2014 Mar;118(3):604-610.
32. Goetzl L, Rivers J, Evans T, Citron R, Deborah., Richardson E, Barbara., Lieberman E, et al. Prophylactic Acetaminophen Does Not Prevent Epidural Fever in Nulliparous Women: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Perinatol*. 2004 Mai;24(8):471.
33. Goetzl L, Zigelboim I, Badell M, Rivers J, Mastrangèlo MA, Tweardy D, et al. Maternal corticosteroids to prevent intrauterine exposure to hyperthermia and inflammation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Okt;195(4):1031-1037.
34. Arpi M, Bjørnholt S, Boetius Hertz F, Buchvald M, Clausen Dalsgaard T, Greve T, et al. Feber under fødslen: [Guideline] Hillerød: Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi; 2017 Des [sist oppdatert 2019-07-08]. Tilgjengelig fra: <https://www.dsog.dk/obstetrik>.
35. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Shor S, Golan A, Bar J. Intrapartum fever at term: clinical characteristics and placental pathology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(8):1273-1277.
36. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International Multicentre Term Prelabor Rupture of Membranes Study: Evaluation of

predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1024-1029.

37. Haines H, Rubertsson C, Pallant J, Hildingsson I. Womens' attitudes and beliefs of childbirth and association with birth preference: a comparison of a Swedish and an Australian sample in mid-pregnancy. *Midwifery.* 2012 Dec;28(6):850-856.

38. Waldenström U, Rudman A, Hildingsson I. Intrapartum and postpartum care in Sweden: women's opinions and risk factors for not being satisfied. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006 Mai;85(5):551-560.

39. Veileder i fødselshjelp 2014 [Internett]. Oslo : Den norske legeforening; 2014 [sist oppdatert 2019; hentet 2019-08-08]. Tilgjengelig fra:
<https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodselshjelp-2014/>

40. Felleskatalogen 2019 [Internett]. Tilgjengelig fra:
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/>

41. Westin AA, Reimers A, Spigset O. Should pregnant women receive lower or higher medication doses? *Tidsskr Nor Legeforen.* 2018 Okt;138(17).

42. Khalil MR, Uldbjerg N, Thorsen PB, Henriksen B, Moller JK. 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.

43. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(3):260-271.

44. Bauer EM, Bauer TS, Rajala PB, Maceachern SM, Polley ML, Childers MD, et al. Maternal Physiologic Parameters in Relationship to Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014 Sept;124(3):535-541.

45. Milos V, Westerlund T, Midlöv P. Swedish general practitioners attitudes toward treatment guidelines- a qualitative study. *BMJ Fam Pract.* 2014;15(1):199.

46. Helsepersonelloven. Lov om helsepersonell m.v [Internett]
Helse og omsorgsdepartementet 2001. Tilgjengelig fra :
<https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-64>

47. Sander K. Deskriptivt design [Internett]. *estudie.no*; 2019-09-15 [hentet 2019-01-10]. Tilgjengelig fra: <https://estudie.no/deskriptivt-design/>

48. Magnus P, Bakketeig L. *Epidemiologi: Gyldendal akademisk*; 2013.

49. Laake P, Hjartåker A, Thelle D, Veierød M. Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder 1. utgave: Gyldendal akademiske; 2007.
50. Helse og omsorgsdepartementet. Kvalitet og pasientsikkerhet [Internett] Regjeringen.no, 2019 [sist oppdatert 2019-05-21; hentet 2019-09-01]. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/tema/helse-og-omsorg/sykehus/innsikt/kvalitet/id536789/>
51. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister for 2018 [Internett]. Oslo : folkehelseinstituttet; 2019. [Hentet 2019-09-15]. Tilgjengelig fra: [https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/mfr/.](https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/mfr/)
52. Ringdal K. Enhet og mangfold 4. utgave. Oslo: Fagbokforlaget; 2018.
53. Pasientjournalloven. Lov om behandling av helseopplysninger ved ytelse av helsehjelp [Internett] Helse og omsorgsdepartementet,2014.
Tilgjengelig fra : <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2014-06-20-42>
54. Polit DF, Beck CT. Nursing Research : generating and assessing evidence for nursing practice. 10th ed. utg. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
55. Regjeringen. Endringer i helseregisterloven og helsepersonelloven (nasjonalt register over hjerte- og karlidelser, adgang til å gi dispensasjon fra taushetsplikt for kvalitetssikring, administrasjon, planlegging og styring av helsetjenesten) [Internett]. Oslo: Helse og omsorgsdepartementet, 2019 [Hentet 2019-10-01]. Tilgjengelig fra : <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/prop-23-l-2009-2010/id581963/>
56. Helsedirektoratet. Et trygt fødetilbud. Kvalitetskrav til fødeselsomsorgen [Internett]. Oslo : Helsedirektoratet, 2019 Des [Hentet 2019-10-01]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/et-trygt-fodetilbud-kvalitetskrav-til-fodselsomsorgen>.
57. Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. American Journal of Maternal/Child Nursing. 2017 Des;42(6):318-325.
58. Antibiotika.no. Hva er antibiotikaresistens? [Internett] Oslo : Antibiotika.no 2019 okt [Hentet 2019-10-22]. Tilgjengelig fra: <https://www.antibiotika.no/hva-er-antibiotikaresistens/>
59. Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE, van der Linden PD, Stienstra R. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl and fentanyl in labour. Br J Anaesth. 2010 Feb;104(2):209-215.