

Intrauterin fosterdød, epidemiologi

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

Johanne Kolvik Iversen, OUS, Ullevål

Julie Victoria Holm Tveit, OUS, Rikshospitalet

Ashi Sarfraz Ahmad, OUS, Rikshospitalet

Revidert februar 2024; Publiseres: mars 2024

Nytt:

- Tilføyet oversikt over risikofaktorer samt risikoindeks ved multiple risikofaktorer
- Epidemiologi er oppdatert

Søkestrategi

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

Søkeord: stillbirth; fetal death; intrauterine fetal death; risk factors.

Evidensgrunnlag

Kapittelets kunnskapsgrunnlag er hovedsakelig observasjonelle studier, systematiske oversiktsartikler og meta-analyser, samt data fra Medisinsk fødselsregister Norge, og rapporter fra perinataalkomiteene i Norge.

Definisjon

Kapittelet handler om intrauterin fosterdød (IUFD, dødfødsel, stillbirth), som inkluderer både antepartum og intrapartum fosterdød.

Kapittelets formål

Oppsummere risikofaktorene for IUFD fra andre kapitler i Veilederen, for enling-svangerskap. For risikoer ved flerlingsvangerskap, vennligst se kapittel «Tvillinger».

Epidemiologi

Forekomst av intrauterin fosterdød etter svangerskapsvarighet $\geq 22+0$ uker er kraftig redusert over tid i Norge (1).

I 1999 var forekomsten 5,4 per 1000 fødsler og i 2022 var forekomsten 2,7 per 1000. Forekomsten har vært stabil siden 2017 (2).

Over 60% av IUFD skjer før uke 37.

I Norge forekommer de fleste intrauterine dødsfall før fødselen. Andelen intrapartum død er også kraftig redusert og utgjør under 5% av IUFD, dvs 0,16 promille av alle fødsler (3,4).

Risiko for IUFD øker gradvis med økende svangerskapsvarighet, kalkulert av pågående svangerskap (fetus at risk; ongoing pregnancy) (5,6).

Forekomsten av IUFD i Norge er lavere enn i de fleste andre land (7). Dette gjenspeiles også når man studerer enkelte risikofaktorer. Studier fra andre land kan rapportere høyere forekomst av IUFD ved enkelt risikofaktorer enn i Norge. Derfor bør man tolke studier og resultater fra andre land med forsiktighet.

Risikofaktorer

Risikofaktorene for IUFD kan være pregravide maternelle faktorer eller svangerskapsrelaterte faktorer.

Ved å kombinere maternelle faktorer og svangerskapsrelaterte faktorer kan man identifisere gravide med høyest risiko (8–11). Individualisert fødselsomsorg og identifisering av risikofaktorer kan redusere IUFD i høy-inntektsland (8,12).

Maternell alder og kroppsmasseindeks (KMI) er kontinuerlige variabler og risikoen for IUFD øker med økende alder og KMI. Ulike studier bruker ulike cut-off i analysene, (for eksempel 35 år eller 40 år; eller ulike grader av overvekt og fedme), noe absolutt og entydig grense kan dermed ikke fastslås.

Mors opplevelse av reduserte fosterbevegelser/lite liv er assosiert med økt risiko for IUFD, ved sammenlikning med kvinner som ikke har opplevd/rapportert lite liv, (OR 2.36-5.53) (12–14). Gjentakende episoder med reduserte fosterbevegelser/lite liv er også assosiert med økt risiko for IUFD (OR 2.51-5.11) (14,15). Kombinasjon av lite liv med andre risikofaktorer for IUFD kan øke risikoen ytterligere, vennligst se kapittel «Lite liv». Perinataalkomiteene i Norge har observert sammenheng mellom mors opplevelse av lite liv og IUFD.

Perinataalkomiteene i Norge rapporterer også at suboptimal svangerskaps- og fødselsomsorg kan være medvirkende til IUFD.

Risikofaktorene med referanselitteratur:

Maternelle pre-gravid risikofaktorer:

Lav sosioøkonomisk status/ lav utdanning (16–18)

Mors fødeland i sør Asia eller Afrika sør for Sahara (19,20)

Innvandrere med kort botid i Norge (19)

Høy/økende alder (6,16,18,21)

Ung alder <20 (21)

Overvekt og adipositas (18)

Diabetes type 1 (4,10, 20)

Kronisk hypertensjon (18)

Autoimmune sykdommer (lupus, RA, thyroidea) (6)

Obstetrisk anamnese (komplikasjoner ved tidligere svangerskap):

Intrauterin fosterdød (18,23)

Preterm fødsel (9,16)
Placentaløsning (24)
Multiple spontanaborter (16)
SGA (6,9,16,18)

Svangerskapsrelaterte

Placentaløsning (6,16,18,25)
Overtidig svangerskap (21)
Assistert befruktning (18)
Velamentøs festet navlesnor (26,27)
Single umbilical artery (28)

Føtale:

Føtal veksthemming (6,16,18,29)
Mors opplevelse av reduserte fosterbevegelser (lite liv)(12–15)
Medfødte misdannelser (16,25,30)
Tvillingsvangerskap (6)

Maternelle:

Preeklampsi, svangerskapshypertensjon (6,16)
Intrahepatisk kolestase (31)
Røyking (16,18)
Narkotikabruk (18)
Hemokonsentrasjon med høy Hb-nivå under svangerskapet (32)
Alvorlige maternelle infeksjoner i svangerskapet (pneumoni, sepsis, primær malaria, Covid-19), korionamnionitt (33)

Organisatoriske faktorer

Suboptimal fødselsomsorg (11,34,35)
Manglende svangerskapskontroller (12)

Sammenlikning av risikofaktorer for IUFD i Norge

Tabell 1 gir en oversikt over risikoen (beskrevet i ujustert odds ratio og konfidensintervaller) knyttet til ulike faktorer. Odds ratio som er oppgitt i tabell 3 for de enkelte risikofaktorer må fortolkes i kontekst. For enkelte risikofaktorer er det allerede etablert forebyggende tiltak (f.eks diabetes mellitus type 1, mors alder), mens noen av faktorene ikke er inkludert i anbefalingene om tiltak i Veilederen, for eksempel mors fødeland (19).

Tabell 1. Risikofaktorer for IUFD ved enlingsvangerskap, basert på data fra Medisinsk fødselsregister.

Risikofaktor for IUFD	Crude OR (95% CI)
Veksthemming	

Veksthemming 3-perc	11,83 (11,08-12,64)
Veksthemming 5-perc	9,08 (8,52-9,67)
Veksthemming 10-perc	5,59 (5,28-5,93)
Oligohydramnion	5,16 (4,73-5,63)
Obstetrisk anamnese	
Tidligere dødfødsel	3,61 (3,00-4,34)
Tidligere preterm fødsel	2,09 (1,90-2,30)
Tidligere senabort (1 eller flere)	2,05 (1,79-2,35)
Tidligere 3 senaborter	4,93 (2,71-8,95)
Mors fødeland:	
Sør Asia	1,80 (1,54-2,10)
Afrika sør for Sahara	1,76 (1,54-2,02)
Ukjent fødeland	1,83 (1,50-2,22)
Lav utdanning/ manglende utdanning	1,48 (1,38-1,60)
Mors alder, referanse 25-29 år	
Mors alder <20	1,50 (1,23-1,83)
Mors alder 35-39	1,48 (1,35-1,62)
Mors alder ≥38	1,74 (1,56-1,94)
Mors alder ≥40	1,75 (1,50-2,04)
Paritet, para 1 en som referanse	
Para 4 eller mere	1,82 (1,25-2,52)
Para 5	2,39 (1,71-3,33)
Para 6	2,77 (1,98-3,89)
Overvekt / adipositas; normal vekt som referanse	
KMI 25-29.9	1,29 (1,12-1,49)
KMI ≥30	1,70 (1,46-1,97)
KMI ≥35	2,18 (1,73-2,75)
Røyking, daglig	1,64 (1,50-1,79)
Hypertensive komplikasjoner	
Kronisk hypertensjon	1,63 (1,18-2,24)
Preeklampsi	1,54 (1,34-1,78)
Svangerskapshypertensjon	1,30 (1,06-1,59)
Diabetes	
Diabetes type 1	2,83 (2,16-3,72)
Diabetes type 2	1,97 (1,34-2,91)
IVF/ART	1,42 (1,20-1,68)
Diskrepans 14-20 dager mellom UL og SM termin	1,61 (1,18-2,18)
Navlesnor	
Single umbilical artery (28)	5,62 (4,69-6,73)
Velamentøs festet navlesnor, termin svangerskap (26)	3,3 (2,5-4,3)
Ikke-signifikante risikofaktorer	
Svangerskapsdiabetes	1,03 (0,84-1,26)
Revmatoid artritt	1,21 (0,76-1,93)
Thyroidea sykdom	0,92 (0,71-1,18)

Risikoindeks

Kombinasjon av flere risikofaktorer hos en gravid øker risikoen for IUFD. Vi bør derfor ha en individuelt tilpasset tilnærming, holdt opp mot tilgjengelige ressurser.

Tabell 2. Eksempel på risikoindeks basert forekomst av IUFD ved følgende tilstander: mors fødeland Afrika sør for Sahara eller Sør Asia, lav utdanning, mors alder >39 år, diabetes type 1 eller 2, IVF-svangerskap, tidligere IUFD, tidligere senabort, røyking i svangerskapet. Alle enlingfødsler i Norge 1999-2018 (N= 1 133 749), etter uke 21+6.

Antall risikofaktorer	Forekomst av IUFD, per 1000 (N) Hele populasjon 3,74 (4 236)	Forekomst av IUFD per 1000, Blant fostre med SGA (5-prosentil) 22,82 (1 495)	Levende fødte Hele populasjon 1 129 513
0	2,99 (1 891)	19,2 (604)	631 323
1	3,90 (1 290)	23,80 (484)	329 678
2	5,52 (684)	27,14 (271)	123 317
3	7,54 (264)	36,00 (104)	34 737
4	10,00 (83)	33,95 (24)	8 249
≥ 5	10,63 (24)	40,81 (7)	2233

Konsekvensanalyse

NOU-rapporten «Tid for handling» peker på nødvendigheten av å konsekvensutrede foreslåtte tiltak i helsevesenet (36). En fullstendig konsekvensanalyse er svært ressurskrevende, men man kan midlertid gjøre en forenklet konsekvensanalyse med tall fra Medisinsk fødselsregister. Tabell 3 presenterer en slik forenklet konsekvensanalyse.

Tabell 3. Eksempel på konsekvensanalyse for ressursbruk. Antall gravide med flere/multiple risikofaktorer (fra risikokalkulator over) på ett år (2018), hele Norge:

Antall risikofaktorer	Hele populasjon % (N=53 892)	≥ 40 uker N=28 785	≥ 40 uker % (N=7 100) indusert	≥ 41 % (N=13 166)	≥ 41 % (N=4 666) indusert
0	56.5 (30438)	59.1 (17002)	22.9 (3885)	59.9 (7893)	33.7 (2656)
1	30.1 (16230)	29.5 (8483)	25.6 (2172)	28.8 (3788)	36.3 (1376)
2	9.9 (5309)	8.7 (2505)	30.7 (770)	8.6 (1138)	42.7 (486)
3	2.8 (1507)	2.3 (650)	34.0 (221)	2.2 (294)	42.2 (124)
4	0.6 (316)	0.4 (114)	35.1 (40)	0.3 (38)	44.7 (17)
≥ 5	0.17 (92)	0.1 (31)	41.4 (12)	0.1 (15)	50 (7)

Referanser

1. Sarfraz AA, Samuelsen SO, Eskild A. Changes in fetal death during 40 years-different trends for different gestational ages: A population-based study in Norway. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2011;118(4).
2. The Medical Birth Registry Norway M. The Medical Birth Registry, Norwegian Institute of Public Health [Internet]. Oslo, Norway; Available from: <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>

3. Laine K, Pay AD, Yli BM. Time trends in caesarean section rates and associations with perinatal and neonatal health: a population-based cohort study of 1 153 789 births in Norway. *BMJ Open* [Internet]. 2023 Feb 1;13(2):e069562. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/13/2/e069562.abstract>
4. Murzakanova G, Räisänen S, Jacobsen AF, Yli BM, Tingleff T, Laine K. Trends in Term Intrapartum Stillbirth in Norway. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9).
5. Yudkin PL, Wood L, Redman CWG. RISK OF UNEXPLAINED STILLBIRTH AT DIFFERENT GESTATIONAL AGES. *Lancet*. 1987;329(8543).
6. Helgadottir LBR, Skjeldestad FE, Jacobsen AF, Sandset PM, Jacobsen EM. Incidence and risk factors of fetal death in Norway: A case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(4).
7. Gender data, stillbirth [Internet]. The World Bank. 2021. Available from: <https://genderdata.worldbank.org/indicators/sh-dyn-stlb/>
8. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, et al. Stillbirths: The way forward in high-income countries. Vol. 377, *The Lancet*. 2011.
9. Malacova E, Regan A, Nassar N, Raynes-Greenow C, Leonard H, Srinivasjois R, et al. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(2).
10. Malacova E, Tippaya S, Bailey HD, Chai K, Farrant BM, Gebremedhin AT, et al. Stillbirth risk prediction using machine learning for a large cohort of births from Western Australia, 1980–2015. *Sci Rep*. 2020;10(1).
11. Sterpu I, Bolk J, Perers Öberg S, Hulthén Varli I, Wiberg Itzel E. Could a multidisciplinary regional audit identify avoidable factors and delays that contribute to stillbirths? A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):1–12.
12. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, et al. Stillbirths: Recall to action in high-income countries. Vol. 387, *The Lancet*. 2016.
13. Sterpu I, Pilo C, Koistinen IS, Lindqvist PG, Gemzell-Danielsson K, Itzel EW. Risk factors for poor neonatal outcome in pregnancies with decreased fetal movements. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(8):1014–21.
14. Heazell AEP, Budd J, Li M, Cronin R, Bradford B, McCowan LME, et al. Alterations in maternally perceived fetal movement and their association with late stillbirth: Findings from the Midland and North of England stillbirth case-control study. *BMJ Open*. 2018 Jul 1;8(7).
15. Scala C, Bhide A, Familiari A, Pagani G, Khalil A, Papageorghiou A, et al. Number of episodes of reduced fetal movement at term: Association with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(5):678.e1-678.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.015>
16. Räisänen S, Hogue CJR, Laine K, Kramer MR, Gissler M, Heinonen S. A population-based study of the effect of pregnancy history on risk of stillbirth. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;140(1).
17. Jørgensen T, Mortensen LH, Andersen AM. Social inequality in fetal and perinatal mortality in the Nordic countries. *Scand J Public Health*. 2008 Aug;36(6):635–49.
18. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377(9774).
19. Vik ES, Aasheim V, Schytt E, Small R, Moster D, Nilsen RM. Stillbirth in relation to maternal country of birth and other migration related factors: a population-based study in Norway. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Jan;19(1):3–5.
20. Ravelli ACJ, Tromp M, Eskes M, Droog JC, van der Post JAM, Jager KJ, et al. Ethnic differences in stillbirth and early neonatal mortality in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(8).
21. Haavaldsen C, Sarfraz AA, Samuelsen SO, Eskild A. The impact of maternal age on fetal death: does length of gestation matter? *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Dec;203(6):554.e1-554.e8.

22. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, Vollset SE, Henriksen T, Joner G, et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(11).
23. Lamont K, Scott NW, Jones GT, Bhattacharya S. Risk of recurrent stillbirth: Systematic review and meta-analysis. Vol. 70, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2015.
24. Lamont K, Scott NW, Gissler M, Gatt M, Bhattacharya S. Risk of Recurrent Stillbirth in Subsequent Pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2022;139(1):31–40.
25. Pacora P, Romero R, Jaiman S, Erez O, Bhatti G, Panaitescu B, et al. Mechanisms of death in structurally normal stillbirths. Vol. 47, *Journal of Perinatal Medicine*. 2019.
26. Ebbing C, Kiserud T, Johnsen SL, Albrechtsen S, Rasmussen S. Prevalence, Risk Factors and Outcomes of Velamentous and Marginal Cord Insertions: A Population-Based Study of 634,741 Pregnancies. *PLoS One*. 2013;8(7).
27. Dagklis T, Siargkas A, Apostolopoulou A, Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, et al. Adverse perinatal outcomes following the prenatal diagnosis of isolated single umbilical artery in singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. Vol. 50, *Journal of Perinatal Medicine*. 2022.
28. Ebbing C, Kessler J, Moster D, Rasmussen S. Isolated single umbilical artery and the risk of adverse perinatal outcome and third stage of labor complications: A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(3):374–80.
29. Pacora P, Romero R, Jung E, Gudicha DW, Hernandez-Andrade E, Musilova I, et al. Reduced fetal growth velocity precedes antepartum fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(6).
30. Flenady V, Frøen JF, Pinar H, Torabi R, Saastad E, Guyon G, et al. An evaluation of classification systems for stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9.
31. Ovidia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Illio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: Results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Vol. 74, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2019.
32. Maghsoudlou S, Cnattingius S, Stephansson O, Aarabi M, Semnani S, Montgomery SM, et al. Maternal haemoglobin concentrations before and during pregnancy and stillbirth risk: a population-based case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Jun 3;16(1):135-016-0924–x.
33. Tolockiene E, Morsing E, Holst E, Herbst A, Ljungh Å, Svenningsen N, et al. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(6).
34. Johansen LT, Braut GS, Øian P. Fødselsomsorgen kan bli bedre. *Tidsskr den Nor Laegeforening*. 2022;142(8).
35. Johansen BK, Braut B, Schou P. Adverse events related to care in obstetric units. *Tidsskr den Nor laegeforening*. 2007 Oct 18;127(20):2670–2.
36. Am BU, Se LAN. *Tid for handling*. 2023.