

## Polyhydramnios in singleton pregnancies

DSOG (Danish Society of Obstetrics and Gynecology)

Approved on January 21<sup>st</sup>, 2016 by the participants at the National DSOG-guideline-meeting.

### Introduction:

Hydramnios or polyhydramnios complicates 0.5-2.0% of all pregnancies.

Polyhydramnios is defined as DVP > 8 cm or AFI ≥ 25 cm.

Polyhydramnios can be due to a pathological condition in the fetus, but it is also a fetal and neonatal risk factor. Polyhydramnios is among other things associated with malformations, aneuploidy, immunization, diabetes, infections, placenta anomalies and multiple pregnancies. Idiopathic cases, which count for 43 to 67% of all cases, are by themselves a risk factor for obstetrical and neonatal complications.

The diagnosis is a combination of clinical examination and an ultrasonic verification and graduation of the amnion volume. Various diagnostic approaches can be taken to search for evidence of a pathological condition in the fetus or pregnant woman. A control program is then initiated to see if the amnion volume increases, if the fetus is affected or if the pregnant woman gets symptoms.

To avoid pregnancy and birth related complications such as preterm birth, PPRM, placental abruption, fetal distress, cord prolapse, dystocia, and postpartum hemorrhage, it is important to have a plan to control the pregnant woman with polyhydramnios during pregnancy and delivery.

The purpose of these guidelines is to suggest recommendations for the management of polyhydramnios in singleton pregnancies.

## Guidelines:

1. An ultrasound should be performed in the following situations: 1) when there is clinical suspicion of polyhydramnios or 2) when there are conditions known to be predisposed to polyhydramnios, such as: pregestational diabetes, GDM, misuse of medicine or narcotics, rhesus immunization, malformations and fetal infections. EVIDENCE A
2. The two ultrasonic methods AFI (amniotic fluid index) and DVP (deepest vertical pocket) are semi quantitative methods, correlating poorly to the factual volume, but performing equally. There is no evidence to advise against one of these methods. EVIDENCE A
3. Polyhydramnios is defined as DVP > 8 cm or AFI  $\geq$  25 cm. AFI can be further graduated into mild 25-29 cm, moderate 30-34 cm and severe  $\geq$  35 cm. EVIDENCE C
4. Polyhydramnios is correlated to an increased occurrence of malformations, aneuploidy, syndromes and infections in the fetus, as well as to an increased occurrence of obstetrical complications both in the pregnancy and during the delivery. EVIDENCE A
5. The risk of finding a neonatal cause of polyhydramnios is correlated to the severity and the time in which the polyhydramnios developed and is significantly increased in severe polyhydramnios. EVIDENCE A
6. The risk of obstetrical complications is correlated to the severity of the polyhydramnios and is increased in severe polyhydramnios. EVIDENCE A
7. When polyhydramnios is diagnosed, further investigations are recommended to search for possible causes. EVIDENCE A
8. The basic investigations should be:
  - a. Malformation scan including weight and flow (including MCA-PSV)
  - b. OGTT
  - c. A test for blood type antibodies
  - d. Infection screening (CMV, toxoplasmosis, parvovirus B19)
  - e. If ultrasound detected malformations  $\rightarrow$  karyotype and array-CGH should be performed
9. Treatment is indicated in cases of severe polyhydramnios, or those of moderate polyhydramnios and severe maternal symptoms (dyspnea, abdominal pain, movement limitations) in order to decrease the maternal symptoms. There is no convincing evidence that amnion drainage can prevent preterm birth. EVIDENCE B

10. The strategy for the treatment (therapeutic amnion drainage, indomethacin or controlled delivery) will depend on the gestational age, the severity of the polyhydramnios and the maternal symptoms. EVIDENCE C
11. Therapeutic amnion drainage is a safe method with a low frequency for side effects. EVIDENCE B
12. Treatment with indomethacin is controversial because of the fetal side effects, especially reversible preterm closure of ductus arteriosus. There is documented good effect on polyhydramnios (normalizing the volume of amnion fluid). (Dose: T. indomethacin 25 mg x 4 is described as effective). EVIDENCE B
- a. In severe symptomatic polyhydramnios and GA < 32 weeks, amnion drainage and treatment with indomethacin should be considered. EVIDENCE C
  - b. With indomethacin treatment for more than two days, it is recommended to perform fetal echocardiography first after 24 hours and the weekly during treatment to recognize closure of the ductus arteriosus, and measure AFI weekly to titrate / stop indomethacin according to changes in the amnion fluid. Treatment after 32 weeks is NOT recommended. If ductus arteriosus is shown to be closed, treatment is to be stopped. EVIDENCE B
  - c. In severe symptomatic polyhydramnios after 32 weeks of gestation, therapeutic amnion drainage should be considered. EVIDENCE B
  - d. Betamethasone should be considered prior to therapeutic amnion drainage. There is no consensus about whether to give tocolysis prior to therapeutic amnion drainage.
13. There is no evidence to recommend a particularly tight or less tight control schedule. On the basis of possible causes and complications, we suggest the following control schedule until the condition eventually normalizes:
- a. GA < 34 weeks: Amnion fluid and cervix measurements x 1 weekly in severe polyhydramnios. Measure growth and flow every other week. In mild and moderate polyhydramnios amnion fluid, measure weight and the cervix every 2-3 weeks.
  - b. GA > 34 weeks: Amnion fluid x 1 weekly in severe polyhydramnios. Measure weight and flow every other week. In mild and moderate polyhydramnios, measure amnion fluid and weight every 2-3 weeks. EVIDENCE C
14. The correct time of delivery is not documented. There is evidence that controlled delivery (including breaking the water and prophylactic oxytocin drip postpartum) decreases the risk of obstetrical complications. EVIDENCE B
-

The Danish version of these guidelines is given below

---

# Polyhydramnios i singleton graviditeter

---

**Nøgleord:** Der er søgt i Cochrane Library, Medline og Pubmed for relevante studier. Der er anvendt relevante Mesh-terms og disse blev kombineret med følgende søgeord:

amniotic fluid, amniotic fluid index, ultrasonographic, polyhydramnios, hydramnios, etiology, causes, risk factors, amnioreduction, amniodrainage, treatment, therapeutic amniocentesis.

**Arbejdsgruppens medlemmer 2003:** Kirsten Jochumsen, Morten Lebech (tovholder), Tom Lytzen, Carsten Nickelsen, Olav Bjørn Petersen, Kirsten Søgaaard.

**Arbejdsgruppens medlemmer 2016:** Axelina Eriksson, Richard Farlie, Ida Sejersdahl Kirkegaard, Marie Søgaaard (tovholder), Ida Thagaard

Kontaktperson/Tovholder: Marie Søgaaard ([mariesoegaard@dadlnet.dk](mailto:mariesoegaard@dadlnet.dk))

Guidelinen er diskuteret og godkendt på Sandbjerg januar 2016 med rettelser.

## Relevante koder:

DO409 – Graviditet med for meget fostervand

## Anvendte forkortelser:

AFI: Amniotic fluid index

CCAM: Congenital cystic adenomatoid malformation

CGH: Comparativ genomisk hybridisering

CMV: Cytomegalovirus

CNS: Centralnervesystemet

CTG: Cardiotocografi

DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects

DM: Diabetes mellitus

DVP: Deepest vertical pocket

GA: Gestations alder

GDM: Gestationel diabetes mellitus

GFR: Glomerulær filtrationsrate

GI: Gastrointestinal

HFUPR: Hourly fetal urine production rate  
HSP: Hindesprængning  
IUGR: Intra uterine growth retardation  
LGA: Large for gestationel age  
NEC: Nekrotiserende enterocolit  
NS: Navlesnor  
OGTT: Oral glucose tolerance test  
OR: Odds ratio  
PPROM: Preterm primary rupture of membranes  
RR: Relativ risiko  
SDP: Single deepest pocket  
SDVP: Single deepest vertical pocket  
SF: Symfysefundus  
UL: Ultralyd

## **Indholdsfortegnelse:**

<b>Nøgleord:</b>	<b>1</b>
<b>Indledning:</b>	<b>1</b>
<b>Arbejdsgruppens medlemmer:</b>	<b>1</b>
<b>Relevante koder:</b>	<b>1</b>
<b>Anvendte forkortelser:</b>	<b>1</b>
<b>Indledning:</b>	<b>5</b>
<b>Guideline:</b>	<b>6</b>
<b>Definition:</b>	<b>9</b>
<b>Diagnostik/målemetoder:</b>	<b>9</b>
<b>Klinisk vurdering:</b>	<b>9</b>
<b>Fostervandsvolumen i forhold til GA:</b>	<b>9</b>
<b>Metodevalg:</b>	<b>10</b>
<b>Grænser for AFI og DVP:</b>	<b>13</b>
<b>Fysiologi vedrørende fostervandets volumen:</b>	<b>14</b>
<b>Amnionvæskens dannelse og eliminering:</b>	<b>14</b>
<b>Føtal urinproduktion:</b>	<b>14</b>
<b>Sekretion fra fosterets lunger:</b>	<b>14</b>
<b>Fosteret orale indtagelse af fostervand:</b>	<b>15</b>
<b>Absorption af fostervand fra den føtale overflade på placenta:</b>	<b>15</b>
<b>Transmembranøs passage til maternel blodbane:</b>	<b>15</b>
<b>Sekretion fra fosterets mund og næse:</b>	<b>15</b>
<b>Årsager til polyhydramnios:</b>	<b>16</b>
<b>Maternelle årsager:</b>	<b>16</b>
<b>Føtale årsager:</b>	<b>16</b>

Idiotpatisk polyhydramnios:	18
Føtal urinproduktion:	18
<b>Komplikationer og risici under graviditeten og fødsel:</b>	<b>19</b>
Føtale komplikationer:	20
Maternelle komplikationer:	21
Fødselskomplikationer:	21
<b>Behandlingsmuligheder:</b>	<b>22</b>
Indomethacin:	22
Terapeutisk Amniocentese:	23
Volumen:	24
Potentielle terapimuligheder i fremtiden:	25
Behandling og kontrol ved polyhydramnios ved fødslen:	25
Polyhydramnios i efterfølgende graviditeter:	25
<b>Referencer:</b>	<b>26</b>



## Indledning:

Hydramnios eller polyhydramnios komplicerer 0,5-2,0 % af graviditeter.

Polyhydramnios kan skyldes en patologisk tilstand hos fosteret men udgør også en føtal og neonatal risikofaktor. Polyhydramnios er bla. associeret med misdannelser, aneuploidier, immunisering, diabetes, infektioner, placenta anomalier og flerfold graviditeter. Idiopatiske tilfælde, som udgør mellem 43 og 67% af tilfældene, er dog også i sig selv en risiko for obstetriske og neonatale komplikationer..

Diagnostikken består af en kombination af klinisk undersøgelse og en ultrasonisk verifikation og gradering af amnionmængden. En udredning af årsagerne gøres for at finde eventuelle bagvedliggende patologiske lidelser hos den gravide eller fosteret, og et videre kontrolprogram for at afsløre en forværring i amnionmængden, påvirket tilstand hos fosteret, eller gener/symptomer hos den gravide.

For at forebygge både graviditets og fødselsrelaterede komplikationer bla. præterm fødsel, PPRM, abruptio, føtal distress, navlesnorsfremfald, dystoci og atoniblødning postpartum er det vigtigt at have en plan for kontrollen af den videre graviditet og for fødselsforløbet.

Mulige behandlinger i graviditeten er indomethacin, og terapeutisk amniondrænage.

Da genesen og problemstillingen ved polyhydramnios hos flerfold graviditeter oftest involverer andre problemstillinger, er disse udeladt i denne guideline.

Arbejdsgruppen har ikke forholdt sig til oligohydramnios, da det er en anden problemstilling med en allerede eksisterende guideline

<http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/120401%20FV%20maaling%20endelig.pdf>

Formålet med denne guideline er at foreslå rekommandationer for håndteringen af polyhydramnios hos singleton graviditeter hvad angår:

- 1) Valg af diagnostisk metode
- 2) Et relevant udredningsprogram, der dækker mulige årsager
- 3) Et videre kontrolprogram for graviditeten, der tager højde for mulige komplikationer og indikation for behandling

Polyhydramnios defineres som DVP > 8 cm og AFI  $\geq$  25 cm.

## Guideline:

---

- 1) Ved klinisk mistanke om polyhydramnios eller ved kendte lidelser, der disponerer for dannelsen af polyhydramnios, bør ultralyd undersøgelse foretages. Lidelser der disponerer til polyhydramnios: Prægestationel DM, GDM, medicin- eller narkotikamisbrug, rhesusimmunisering, misdannelser og føtale infektioner.

EVIDENS A

- 2) De to ultrasoniske metoder AFI (Amniotic Fluid Index) og dybeste vertikale lomme (DVP) er semikvantitative metoder, der korrelerer dårligt til det faktuelle volumen, men performer ens. Der er ikke evidens for at fraråde en af metoderne.

EVIDENS A

- 3) Polyhydramnios defineres som DVP > 8 cm og AFI  $\geq$  25 cm. AFI kan yderligere inddeles i LET 25-29 cm, MODERAT 30-34 cm og SVÆR  $\geq$  35 cm.

EVIDENS C

- 4) Polyhydramnios er korreleret til en øget forekomst af misdannelser, aneuploidier, syndromer og infektioner hos fosteret, samt til en øget forekomst af obstetriske komplikationer både under graviditeten og fødslen.

EVIDENS A

Risikoen for at finde neonatal årsag (sygdom/misdannelse/infektion etc.) som årsag til polyhydramnios er korreleret til sværhedsgraden af og hastigheden hvormed polyhydramnios har udviklet sig, og er betydelig øget ved polyhydramnios i svær grad.

EVIDENS A

- 5) Risikoen for obstetriske komplikationer (bla. præterm fødsel, PPRM og abruptio) er korreleret til sværhedsgraden af polyhydramnios, og øget ved polyhydramnios i svær grad.

EVIDENS A

- 6) Ved diagnosticeret polyhydramnios anbefales udredning for at påvise eventuelle bagvedliggende årsager.

EVIDENS A

Den basale udredning bør bestå af:

- 1) misdannelsesscanning inkl. vægt og flow, herunder MCA-PSV
- 2) OGGT
- 3) Blodtypeantistof screening
- 4) Infektionsscreening
  - CMV

- Toxoplasmose
- Parvovirus B19.

Ved UL-påviste misdannelser  
Karyotype og array-CGH

EVIDENS A

- 7) Behandling er indiceret ved svær polyhydramnios, eller ved moderat polyhydramnios og svære maternelle symptomer (dyspnø, abdominalsmerter, bevægeindskrænkning) for at afhjælpe de maternelle symptomer. Der er derimod ikke sikker evidens for, at amniondrænage i form af terapeutisk amniocentese kan forebygge præterm fødsel.

EVIDENS B

- 8) Behandlingsstrategien (terapeutisk amniocentese, behandling med indomethacin eller kontrolleret forløsning) vil afhænge af gestationsalderen, sværhedsgraden af hydramnios og de maternelle symptomer.

EVIDENS C

- 9) Terapeutisk amniocentese er en sikker metode med lille bivirkningsfrekvens.

EVIDENS B

- 10) Behandling med indomethacin er kontroversiel grundet de føtale bivirkninger, specielt reversibel præterm lukning af ductus arteriosus. Der er dokumenteret god effekt på behandling af polyhydramnios (normalisering af amnionmængde). (Dosis: Tbl. Indomethacin 25 mg x 4 er beskrevet som effektiv).

EVIDENS B

Ved svær symptomatisk polyhydramnios og GA < 32 uger, overvejes amnionreduktion (for at normalisere fostervandsmængden) og behandling med indomethacin for at opretholde normal fostervandsmængde.

EVIDENS C

Ved Indomethacin behandling over 2 dage anbefales føtal ekkokardiografi efter 24 t og ugentligt under behandling med henblik på at opdage begyndende lukning af ductus arteriosus. AFI måling ugentlig for at titrere/seponere indomethacin efter ændringer i fostervandsmængde. Behandling efter 32 uge kan ikke anbefales. Ved påvist lukning af ductus seponering af medicinen.

EVIDENS B

Ved svær symptomatisk polyhydramnios efter GA 32 uger, overvejes terapeutisk amniocentese.

EVIDENS B

Celeston kan overvejes forud for terapeutisk amniocentese. Der er ikke

konsensus omkring hvorvidt, der skal gives tocolytica inden terapeutisk amniocentese. Det må være op til den enkelte afdeling at beslutte dette.

- 11) Der er ikke evidens for, at et specielt tæt eller mindre tæt kontrolprogram kan anbefales. På basis af mulige årsager og mulige komplikationer, foreslås følgende kontrolprogram til tilstanden eventuelt er normaliseret:

GA < 34 uger: Fostervand og cervix måling x 1 ugentligt ved svær polyhydramnios. Tilvækst og flow hver anden uge. Ved let og moderat polyhydramnios fostervand, tilvækst og cervix hver 2-3 uge.

GA > 34 uger: Fostervand x 1 ugentligt ved svær polyhydramnios. Tilvækst og flow hver anden uge. Ved let og moderat polyhydramnios fostervand og tilvækst hver 2-3 uge.

EVIDENS C

- 12) Det korrekte forløsnings tidspunkt er ikke dokumenteret. Der er evidens for, at kontrolleret fødsel (bla. HSP og forebyggende koncentreret syntocinon drop postpartum) nedsætter risikoen for obstetriske komplikationer.

EVIDENS B

## Definition:

Polyhydramnios – hydramnios defineres som en øget mængde fostervand. Der er ikke enighed om den egentlige definition, da den afhænger af GA, og den målemetode der bliver brugt til at estimere fostervandsmængden.

Ved brug af dye-dilutions metoder med injektion af PAH i fostervandet kan man via måling af fortyndingsgraden få det mest nøjagtige mål for amnionmængden (1,2). Til trods for, at det er en indirekte målemetode, har metoden fået status af ”golden standard”, men da denne er en invasiv og tidskrævende procedure, egner den sig ikke til klinisk anvendelse (2). Derfor anvendes i dag i praksis ultralyd til at estimere fostervandsmængden.

De oftest anvendte definitioner af polyhydramnios er derfor følgende:

1. Amnion Fluid index (AFI) > 95 percentile eller > 97,5 percentile (i forhold til GA) (1–3)
2. Amnion Fluid index (AFI) > 20 cm, AFI  $\geq$ 24 cm eller AFI  $\geq$ 25 cm (fast cut off) (4,5)
3. Dybeste lomme (DVP/SDVP/SDP) > 8 cm (fast cut off) (6)
4. Subjektiv vurdering af øget mængde fostervand estimeret ved hjælp af ultralyd (7)

De mange definitioner er et resultat af uenighed om den egentlige fordeling af fostervand i forhold til GA, men også den mest optimale metode til at estimere fostervand.

## Diagnostik/målemetoder:

### Klinisk vurdering:

Klinisk mistænkes polyhydramnios ved stor uterus for GA, stort SF mål eller ved en subjektiv fornemmelse af for meget fostervand, når uterus føles spændt, og det er svært at mærke foster enkeltheder og høre fosterhertelyd. Ved klinisk mistanke om polyhydramnios bør der henvises til ultralyd-undersøgelse.

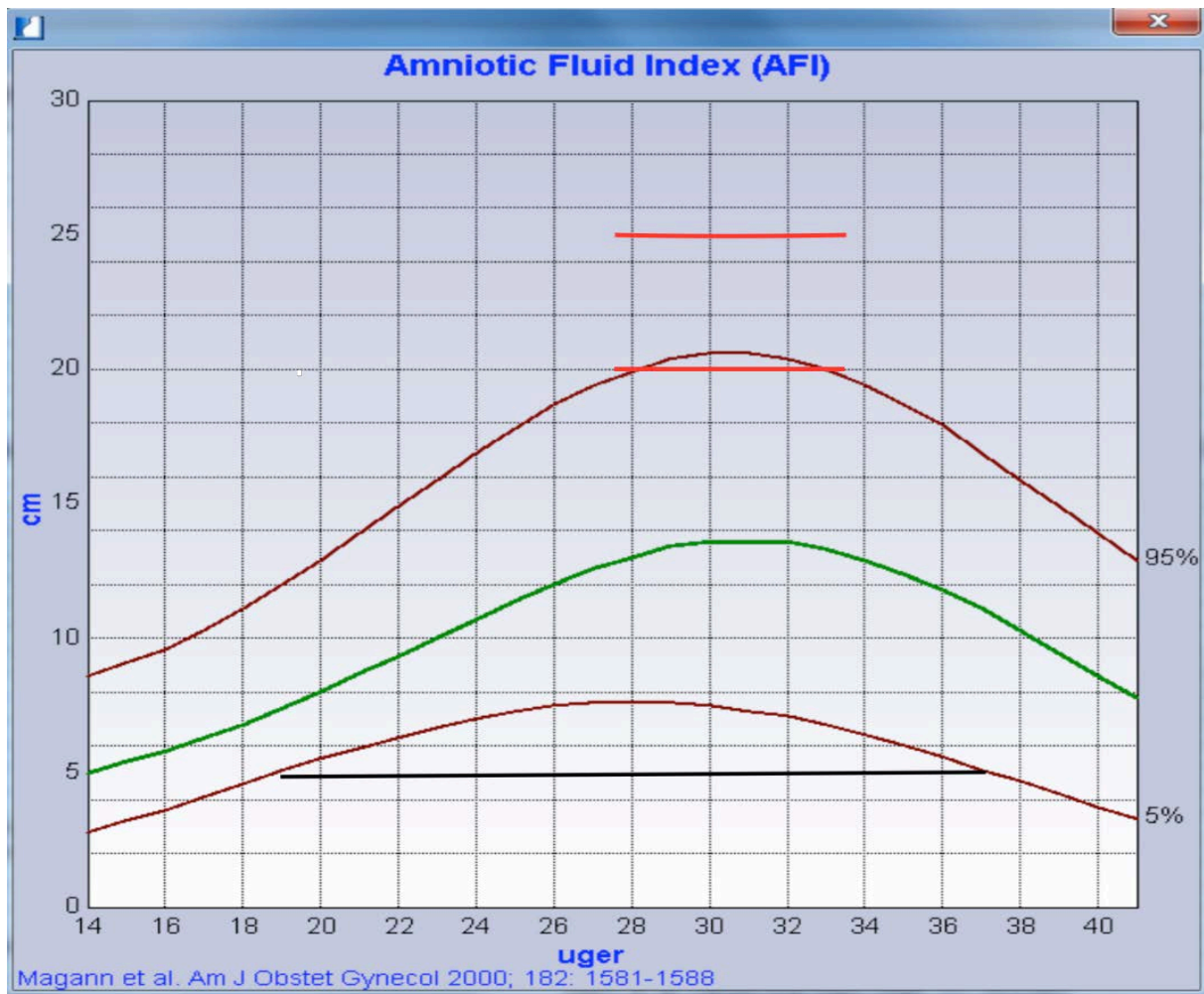
### Fostervandsvolumen i forhold til GA:

Der er uklart, hvorvidt fostervandsmængden mindskes i slutningen af graviditeten, er konstant igennem tredje trimester eller øges igennem hele graviditeten. Til trods for flere studier, hvor der er anvendt dye-dilutionsteknik til at estimere fostervandsmængde, har normalfordelingen af fostervand i forhold til GA ikke med sikkerhed kunne defineres. (2,8–10). Se oligohydramnios guidelinen:

<http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/120401%20FV%20maaling%20endelig.pdf>

I forhold til hvis der skal bruges GA-afhængige percentiler (<95 eller 97,5 percentiler) eller fast cut-off værdi (AFI >18, 20 eller 21cm eller DVP >8 cm), er der ikke bevis for, at den ene metode er bedre end den anden. (1,11). Magann et al. har i to studier, det ene med dye-dilutionsteknik af 291 kvinder (hvor grænsen for polyhydramnios var AFI > 18) og det andet med 2597 kvinder (hvor grænsen for polyhydramnios var AFI > 20 eller 21), ikke kunne

bevise, at der er forskel i brug af gestationsaldersspecifikke percentiler i forhold til at definere faste cut-off værdier for at definere polyhydramnios. Der er derfor stadig ikke indikation for at bruge gestationsalders-afhængige normalområder (11). I Astraia anvendes "Magann et al 2000" som reference for såvel AFI som DVP. Normalområdet er her gestationsalder-afhængigt, og vil derfor afvige fra anbefalingen om faste cut-off værdier (3). Se nedenstående billede på Maganns kurve med rødt indtegnede grænseområder for polyhydramnios i rødt (AFI=20, AFI=25) og oligohydramnios i sort (AFI=5).



## Metodevalg:

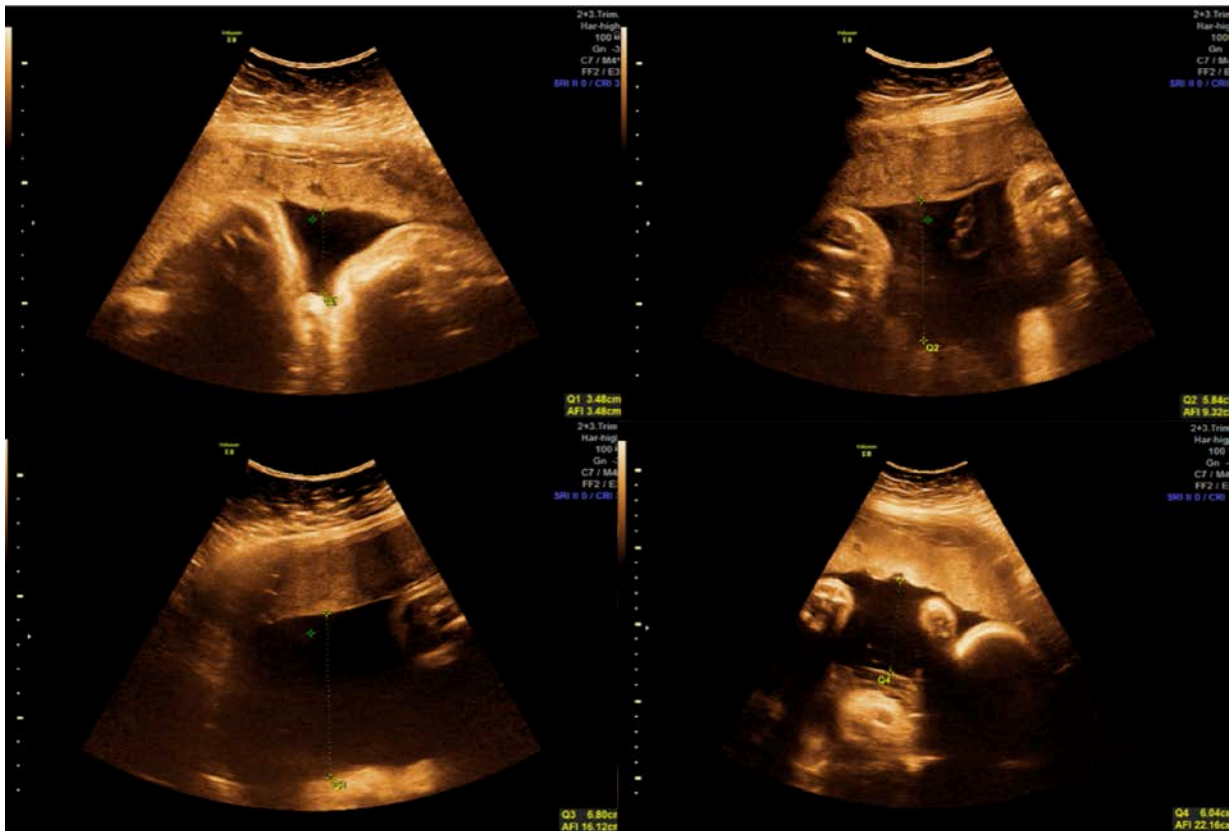
Klinisk vurderes polyhydramnios ved hjælp af ultralyd enten som en subjektiv vurdering eller ved hjælp af ultralydsmål. De to mest anvendte ultralydsmål er AFI og DVP. Selve teknikken i at udføre målene kan ses i oligohydramnios guideline.

(<http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/120401%20FV%20maaling%20endelig.pdf>)

Amnion fluid index (AFI):

- Uterus inddeles i 4 kvadranter lodret ud fra linie alba og en horisontal midtlinje fra fundus uteri til symfysen.

- Der måles parasagittalt vinkelret på gulvplan og parallelt med kvindens columna (transducere holdes lodret).
- Der anvendes ikke colour doppler.
- Den dybeste lomme måles i hver kvadrant, hvor der undgås at måle igennem føtale strukturer eller navlestreng.  $AFI = \sum$  SVP i de 4 kvadranter

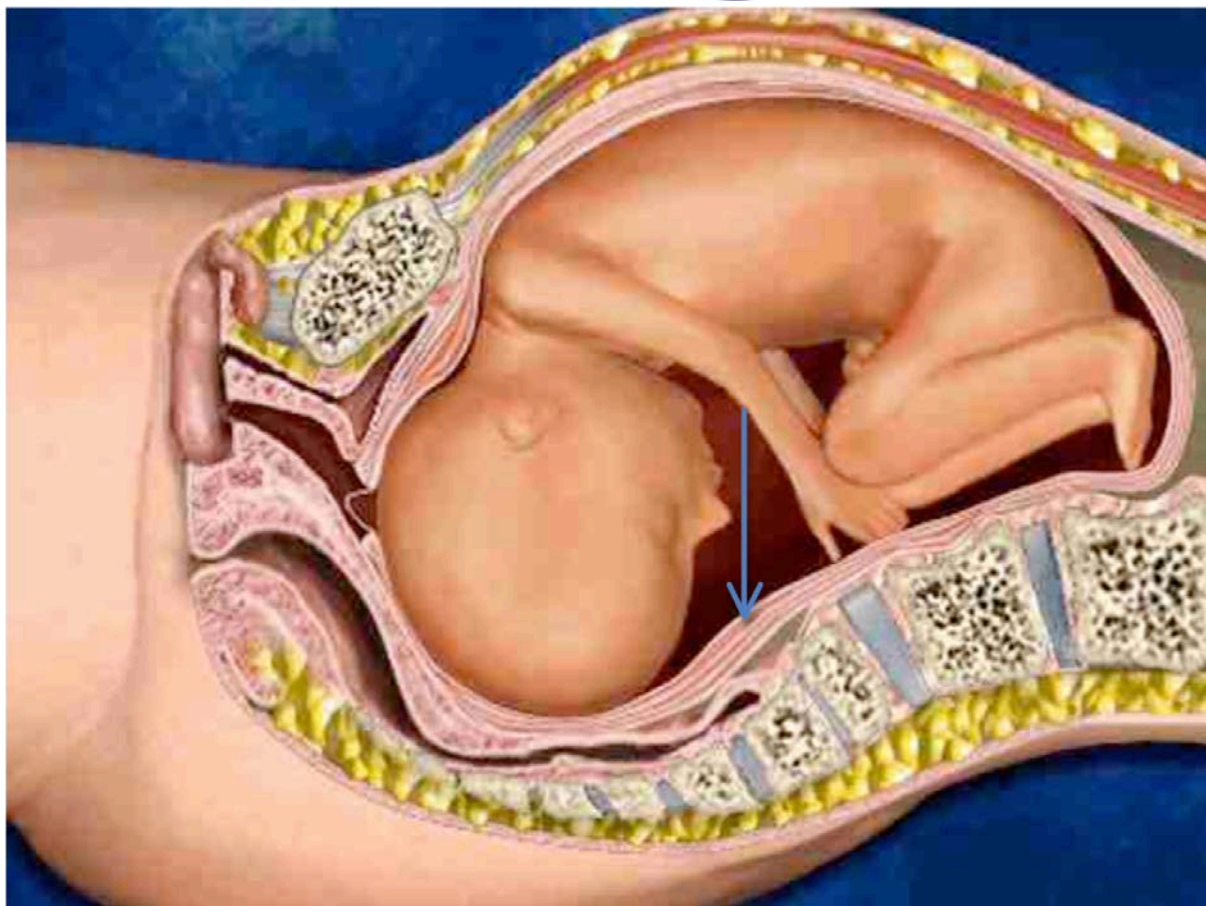


FIGUR 1  
AFI i de fire kvadranter.

Dybste lomme (DVP):

- Der måles parasagittalt vinkelret på gulvplan og parallelt med kvindens columna (transducere holdes lodret).
- Der anvendes ikke colour doppler.

Dybste lomme lokaliseres, hvor der undgås at måle igennem føtale strukturer eller navlestreng.



**FIGUR 2**  
**Illustration af sagittalsnit af uterus og transducerens placering**

Desværre har de sonografiske mål (AFI/DVP) ikke vist sig at være særligt præcise i at forudsige den endelige fostervandsmængde, både når det gælder oligohydramnios og polyhydramnios. Magann et al fandt, at AFI og DVP har en sensitivitet på 23-29 % ved brug af faste cut-off værdier (DVP>8 cm og AFI>18 cm) (11).

Der er tre systematiske reviews og metaanalyser, der har undersøgt, hvorvidt AFI eller DVP er bedst til at forudse graviditetskomplikationer, perinatal morbiditet og mortalitet (12–14).

Magann et al har i en review fra 2007 konkluderet, at der ikke findes nogen objektiv grund til at anbefale AFI i forhold til DVP, men at ved diagnosticering af oligohydramnios bør DVP foretrækkes, da AFI øger antallet af obstetriske interventioner uden nogen dokumenteret



forbedret effekt af perinatal outcome (12). En metaanalyse af Nabahan et al med 5 randomiserede studier opnår samme konklusion og fortrækker DVP på samme grundlag som sidstnævnte studie. Ingen af studierne belyser, hvilken metode der bedst forudsiger polyhydramnios eller for den sags skyld hvilken grænse, der skal bruges for at definere polyhydramnios (13).

Det nyeste systematiske review og metaanalyse af Morris et al identificerede 43 studier og 244 493 børn med henblik på at fastsætte den prædiktive værdi af AFI/DVP til at evaluere perinatal morbiditet og mortalitet. Konklusionen vedrørende metodevalg var ingen signifikant forskel mellem AFV og DVP. Forfatterne anbefaler dog DVP, da den er lettere at udføre og at den igen nedsætter obstetriske interventioner i forhold til definitionen af oligohydramnios (14).

### Grænser for AFI og DVP:

Polyhydramnios defineret ved

1. Dybeste vertikale lomme (DVP) > 8 cm
2. Amnion Fluid index: AFI  $\geq$  25 cm

AFI inddeles oftest i intervaller; LET grad (AFI 25-29.9 cm), MODERAT grad (AFI 30-34.9 cm) og SVÆR grad (AFI  $\geq$  35 cm), siden der er øget forekomst af komplikationer med stigende sværhedsgrad (15).

Der er to nytilkomne studier, der argumenterer for, at definitionen for polyhydramnios bør sættes ved AFI > 20 cm (4,5). Magann et al finder i et studie med 950 gravide, at en grænse for AFI > 20 cm korrelerede bedre til > 95 percentilen af den egentlige fostvandsmængde målt ved dye-dilutionsteknik i forhold til en tærskel på AFI > 24 (4).

Harlev et al. viser i et retrospektivt studie af 14 813 graviditeter øget signifikant risiko for præterm fødsel (OR: 1.3), APGAR under 7 (OR: 1.4) og perinatal mortalitet (OR: 2.5) ved AFI > 20 i forhold til AFI < 20, og at alle risici efterfølgende stiger i et dosis respons maner med stigende AFI. Derfor anbefales der at inddele AFI yderligere i 20–23 cm, 24–27 cm, 28–31 cm og  $\geq$  32 cm. Nedenstående figur viser sammenhængen mellem risici og AFI (5).

Table 4. The association between polyhydramnios and adverse perinatal outcome: results from multiple logistic regression models.

	Model 1			Model 2			Model 3		
	Preterm labor < 37 weeks			Apgar < 7 at 5 min			Perinatal mortality		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
AFI < 20		1 (ref.)			1 (ref.)			1 (ref.)	
20 < AFI < 23	1.3	1.1–1.6	<0.001	1.4	1.1–1.9	0.004	2.5	1.8–3.4	<0.001
24 < AFI < 27	1.8	1.4–2.2	<0.001	1.8	1.3–2.5	<0.001	2.9	1.9–4.2	<0.001
28 < AFI < 31	2.5	1.7–3.5	<0.001	3.2	2.1–4.7	<0.001	6.4	4.1–9.9	<0.001
AFI > 32	4.1	2.6–6.3	<0.001	4.6	3.0–7.0	<0.001	9.1	5.8–14.3	<0.001

### FIGUR 3

#### Sammenhæng mellem risici for komplikationer og størrelsen af AFI

Harlev A, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Aug 1;27(12):1199–203.

## **Fysiologi vedrørende fostervandets volumen:**

Fostervandet omgiver fosteret som et værn mod fysiske traumer, og har antibakterielle egenskaber som beskytter mod infektioner. Desuden fungerer fostervandet som et korttidsreservoir for væske og næringsstoffer for fosteret, og tilstedeværelsen er nødvendig for normal muskuloskeletal, gastrointestinal og pulmonal udvikling. Fostervandets volumen varierer gennem graviditeten og specielt i midten af tredje trimester er den interindividuelle variation betydelig.

## **Amnionvæskens dannelse og eliminering:**

Der beskrives 6 ruter for væskepassage ind i og ud af amnionhulen:

- 1: Fosterets urinproduktion
- 2: Sekretion fra fosterets lunger.
- 3: Fosterets orale indtagelse af fostervand med efterfølgende optagelse gennem tarmene.
- 4: Intramembranøs passage af fostervand gennem den føtale overflade på placenta ind i fosterets blodbane.
- 5: Transmembranøs passage af fostervand gennem uterinvæggen til maternel blodbane.
- 6: Sekretion fra fosterets næse og mund.

Ved terminen er fostervandsmængden ca. 800 ml. Der tilføres dagligt ca. 1000 ml (ca. 800 ml urin og ca. 200 ml lungesekret) og tilsvarende fjernes ca. 1000 ml (ca. 700 ml sluges af fosteret og ca. 300 ml absorberes intramembranøst). Til trods for den store daglige omsætning holdes fostervandsmængden under normale forhold konstant. De fire vigtige transportveje er nøje regulerede, via en lang række kontrol mekanismer. Hvordan dette reguleres er dog til stor del ukendt.

## **Føtal urinproduktion:**

Den føtale urinproduktion har i mange år været anerkendt som en væsentlig andel af den daglige tilførsel af væske til fostervandet. Fostre med manglende urinproduktion på grund af obstruktion af urinveje eller agenesi af nyrer har i tredje trimester anhydramnios eller svær oligohydramnios. Der har været foretaget studier, hvor urinproduktionen har været forsøgt bedømt ved UL af blærefyldningen hos fosteret (16,17) og undersøgelser hos kronisk kateteriserede fårefostre, som anslår den daglige urinproduktion i tredje trimester til 30 % af fostervægten (18), eller 600-1200 ml/dag (19). Urinproduktionen er observeret at være nedsat ved misdannelser der fører til polyhydramnios og ved nedsat flow i nyrearterierne samtidigt med, at der er observeret øget urinproduktion ved idiopatisk polyhydramnios (20-22).

## **Sekretion fra fosterets lunger:**

Fosterlungen udskiller dagligt store mængder væske (23). Dyreundersøgelser med ligatur af trachea medfører voldsom dilatation af lungerne, og kun ca. 1 % af sekretionen er nødvendig for lungeudvikling. Halvdelen af lungesekretionen sluges af fosteret, og en del udskilles gennem mund og svælg til fostervandet. Der foreligger ikke målinger af lungesekretionen fra

humane fostre, men på fårefostre er den daglige sekretion bedømt til 10 % af fostervægten (23). Sekretionen skyldes aktiv transport af cloridioner, medførende passiv transport af natriumioner og vand. Den aktive transport supprimeres af katecholaminer og cortisol. Kort før fødselstidspunktet udvikles en modsat rettet transport af væske ind i lungevævet ved en aktiv transport af natriumioner. Det anslås, at kun ca. halvdelen af lungesekretionen udskilles til fostervandet dvs. dagligt ca. 5 % af fostervægten (24).

### **Fosteret orale indtagelse af fostervand:**

Det har været kendt gennem mange år at fosteret sluger fostervand dagligt, idet mekonium indeholder rester af afstødt epidermis med hår. Udover fostervandet sluger fosteret en stor del af væsken fra lungesekretionen. Det anslås, at fosteret i tredje trimester indtager amnionvæske svarende til 20-25 % af sin vægt (18). Ved malformationer i gastrointestinalkanalen er der observeret polyhydramnios i 52-73% af tilfældene (25,26). I et studie med fårefostre kunne det orale indtag øges i 1-2 dage ved udvikling af mild polyhydramnios. Herefter går det orale indtag tilbage til steady-state (27).

### **Absorption af fostervand fra den føtale overflade på placenta:**

Undersøgelser som anslår størrelsen af dette intramembranøse flow er foretaget på fårefostre, og anslår 200-500 ml absorption dagligt mod termin (28-31). Ved undersøgelser af kateteriserede fårefostre, hvor trachea og oesofagus er ligeret og urinmængden kontrolleret, udvikledes ikke polyhydramnios, heller ikke når der infunderes ringeropløsning i amnionhulen. Under normale forhold kan det intramembranøse flow øges betydeligt. Absorptionen sker hovedsagelig på grund af den osmotiske gradient, men da vævet indeholder store mængder prostaglandiner, vil antiprostaglandiner antagelig påvirke flowet. Genekspression af aquaporiner i membranerne regulerer absorptionen, men en større mængde faktorer tros at have indvirkning på dette (fx hormoner, osmotisk tryk, temperatur, iltmængde og cytokiner) (32,33).

### **Transmembranøs passage til maternal blodbane:**

Undersøgelser af den transmembranøse passage i tredje trimester, tyder på at kun ca. 10 ml væske passerer dagligt transmembranøst ved terminen (19,34).

### **Sekretion fra fosterets mund og næse:**

Der foreligger kun meget få undersøgelser vedrørende sekretionen, som bedømmes som minimal.

Passagen af væske over placenta fra moder til barn påvirker fostervandsmængden, idet dehydrering af moderen medfører nedsat fostervandsmængde. Under normale forhold vil en øget urinproduktion hos fosteret medføre nedsat osmolaritet i fostervandet, og derved en øget absorption intramembranøst. Udskillelse af hormoner (f.eks. steroider) i urinen vil påvirke den intramembranøse absorption og dermed medføre volumenændringer i fostervandet. (35)

## Årsager til polyhydramnios:

Polyhydramnios kan skyldes materielle eller føtale faktorer, eller en kombination heraf. Dog findes der ikke nogen årsag til polyhydramnios i 43-67% af tilfældene – disse kaldes for idiopatiske (36-39) . Ved mild polyhydramnios (AFI 25-30) findes kun en årsag i 17% af tilfældene, mens ved svær polyhydramnios (AFI > 35) findes der en årsag i op til 91% af tilfældene (40).

### Maternelle årsager:

**Pregestational diabetes mellitus og gestational diabetes (GDM)** er velkendte årsager til polyhydramnios, formentlig på baggrund af føtal osmotisk diurese, som følge af føtal hyperglykæmi. Diabetes som årsag til polyhydramnios er angivet fra 5 -26% (37-39,41-46), hvoraf hovedparten er ikke-insulin-krævende GDM (70%) (38). De fleste tilfælde af polyhydramnios i denne gruppe tilhører den milde gruppe af polyhydramnios (AFI 25-30). Generelt er graden af polyhydramnios associeret til dårlig glykæmisk kontrol (45). Meget interessant er det at Biggio et al har fundet at risikoen for perinatal død ved polyhydramnios var signifikant mindre ved non-diabetikere, sammenlignet med diabetikere (44), og Shoham et al fandt at der ikke ses en øget risiko for perinatal død og morbiditet ved GDM kompliceret af polyhydramnios versus GDM med normal mængde fostervand (47).

**Medicin- eller narkotikamisbrug** er en anden maternel årsag til polyhydramnios, der ses hos op til 44 % af gravide kokainmisbrugere, og hos hhv 14 og 24 % af misbrugere af opiat og marihuana (48). Mekanismen menes at være medikamentelt fremkaldt føtal CNS depression, medførende nedsat hyppighed af fosterbevægelser – herunder synkebevægelser. Regulær medicinsk behandling med en række farmaka, bl.a. litium er associeret med øget risiko for polyhydramnios (49).

**Rhesusimmunisering** – og anden isoimmunisering er velkendte, men i den vestlige verden efterhånden sjældne årsager til polyhydramnios, bidragende til under 2 % af tilfældene (39,50). Dyreforsøg tyder på hypoksi-induceret eller laktat-induceret diurese, eller en kombination af disse (44,51).

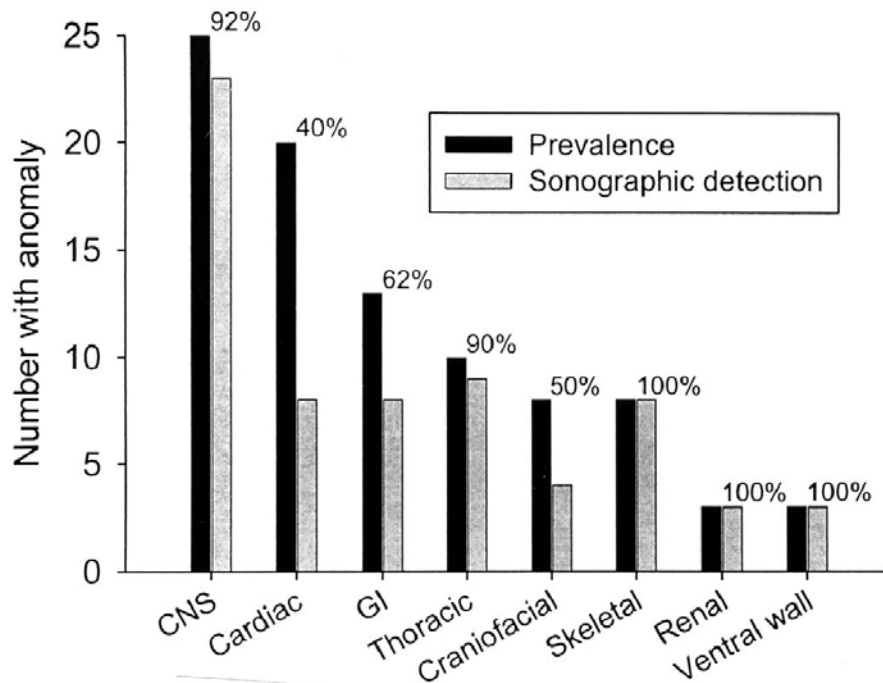
**Føtal anæmi** af anden årsag, f.eks føtomaternel blødning, parvovirus B19-infektion kan ligeledes forårsage polyhydramnios (52).

### Føtale årsager:

**Misdannelser** er med 8 til 45 % formentlig den hyppigste årsag til polyhydramnios (37,38,41,44,53,54), og ses særligt ved moderat og svær polyhydramnios (AFI > 30/35) (38)

Fig. 1 viser fordelingen af misdannelser fundet i sammenhæng med polyhydramnios – samt den antenatale detektionsrate af disse (44). Disse tal skal dog tages med forbehold, idet den antenatale detektionsrate formentlig er væsentlig højere i dag end den var i 2000. De hyppigste misdannelser er CNS-misdannelser (neuralrørsdefekter som anencefali, encefalocele og spina bifida samt hydrocephalus), hjertemisdannelser (41), gastrointestinale

misdannelser (oesofagus- og tarmatresi, omfalocele/gastroschisis) samt intrathorakale misdannelser (CCAM, diagfragmahernie, pleuraeksudat) (41,44,55-59).



FIGUR 4.

**Sammenhængen mellem hyppighed, detektionsrate ved ultralyd – og type af misdannelse.**

(Dashe JS et al. *Obstet Gynecol* 2000; 100: 134-139.)

**Aneuploidi** ses hyppigere, hvis der er påvist misdannelser. Risikoen for aneuploidi øges med stigende antal ul-påviste abnormiteter (60). I et studie med 2730 kvinder fandt Barnhard et al øget forekomst af aneuploidi (4,1 %) ved polyhydramnios mod 0,12 % i kontrolgruppen (61). I to større studier med næsten 170.000 gravide har man undersøgt sammenhængen mellem polyhydramnios, misdannelser og aneuploidi; Dashe et al fandt mindst en misdannelse hos 11 % af gravide med polyhydramnios, hvoraf 79 % fik påvist misdannelserne antenatalt. 10 % af fostrene med ul-påviste misdannelser havde aneuploidi, hvorimod kun 5 tilfælde (1 %) af dem med idiopatisk mild til moderat polyhydramnios (AFI < 35) viste sig at have aneuploidi, og af disse 5 var 4 trisomi 21, som sandsynligvis ville være fundet med 1.trimester risikovurderingen i dag (41).

Biggio et al fandt føtale misdannelser hos 8,4 % af kvinderne med polyhydramnios mod 0,3 % i kontrolgruppen (x 25 øget risiko), men fandt ikke øget risiko for aneuploidi ved idiopatisk polyhydramnios (44). I begge disse store studier konkluderes det, at det ikke er nødvendigt med karyotypebestemmelse ved idiopatisk polyhydramnios.

Hovedparten af aneuploidier associeret med polyhydramnios er trisomi 13, 18 og 21 (62).

**Syndromer** som DiGeorge (63), Apert syndrom (64), VATER association (65) og Beare-Stevenson cutis gyrata (66) er sjældne årsager til polyhydramnios.

**Føtale infektioner**, især CMV, parvovirus B19 og toxoplasmose er en anden årsag til polyhydramnios (38,67,68). I en stor undersøgelse med over 76.000 fødende var infektioner imidlertid en sjælden årsag til polyhydramnios (44).

**Hyperdynamisk føtalt kredsløb** er også associeret til udvikling af polyhydramnios – dette ses bla ved chorioangiom (69) og sacrococcygealt teratom (70).

### **Idiotpatisk polyhydramnios:**

Diagnosen *idiopatisk* polyhydramnios er en udelukkelsesdiagnose og kræver grundig udredning inkl. kvalificeret ul-skanning med fosterekkokardiografi. Hovedparten af tilfældene af idiopatisk polyhydramnios er milde tilfælde (AFI 25-30) (71). Postnatalet er der 10% af de idiopatiske tilfælde, der viser sig med misdannelser (37).

Der er formentlig flere maternelle disponerende faktorer tilknyttet idiopatisk polyhydramnios, da tilstanden ses i serielle graviditeter hos visse kvinder (72).

**Rygning:** I et stort populationsbaseret case-control studie af 557 tilfælde af polyhydramnios og 1671 kontroller fandtes signifikant flere rygere blandt cases versus kontroller (33.3% vs 23.6% - RR 1.7, 95%CI 1.5-2.1) (73). Diagnosen polyhydramnios udgør dog en stor bias i dette studie, idet den stilles ved en subjektiv vurdering af den jordemoder der leder fødslen.

**Maternel alder:** I samme studie fandtes også en øget risiko for polyhydramnios ved maternel alder > 35 år (RR 1.3) (73). Dog har et nyere retrospektivt kohortestudie af 295 tilfælde med polyhydramnios ikke fundet nogen øget risiko, hverken ved rygning eller maternel alder > 35 år (74).

**Paritet:** Risikoen for polyhydramnios var også stigende ved stigende paritet, særligt ved 2 eller flere tidligere fødsler (RR 1.8-1.9) (73).

**Køn:** Et retrospektivt studie af 295 tilfælde af polyhydramnios finder en større andel af drenge (72.9%) versus piger (37.1%), og desuden fandtes større AFI hos drengene i forhold til pigerne (74).

### **Føtal urinproduktion:**

Årsagen til idiopatisk polyhydramnios er ikke klar. Det kan være en øget produktion af amnionvæske eller en mindsket absorption, eller en kombination af de to. Øget produktion vil primært være pga excessiv føtal urin produktion, da den primære kilde til amnion væske er fosterets urinproduktion. Der har været forsøg på at kvantificere den føtale urinproduktion, ved at lave serielle målinger med 3D UL af fosterets blære (mindst 3 målinger med 2-5 minutter mellem hver), og hermed etablere *hourly fetal urine production rate* (HFUPR), som ml/time (75). Denne måling kan potentielt bidrage til at finde årsagen til polyhydramnios, idet HFUPR fandtes normal blandt foster med polyhydramnios pga GI anomalier, til gengæld var

HFUPR signifikant øget ved forhøjet AFI og positivt korreleret med idiopatisk polyhydramnios (76). HFUPR kan bidrage til prognosen ved idiopatisk polyhydramnios. Et studie med 30 tilfælde af idiopatisk polyhydramnios, har vist at blandt dem med normal HFUPR havde et godt outcome ved opfølgning efter 2 år, mens blandt dem med HFUPR < 95-percentilen havde ≈ 30 % dårligt outcome efter 2 år, defineret som diagnose eller persisterende patologi vurderet ved pædiater efter 2 år (77).

HFUPR har en høj interobserver variabilitet (75) og er en tidskrævende undersøgelse. Da studierne om HFUPR er små og få, synes der ikke på nuværende tidspunkt at være evidens for at måle HFUPR hos alle med polyhydramnios.

Man kan overveje at måle HFUPR ved idiopatisk polyhydramnios, og så evt følge op med en undersøgelse af barnet ved pædiater efter fødslen ved HFUPR > 95-percentilen.

## **Komplikationer og risici under graviditeten og fødsel:**

Polyhydramnios er forbundet med både materielle og føtale risici og komplikationer, både i form af øget maternel morbiditet samt øget perinatal morbiditet og mortalitet (78,79,80,81).

Polyhydramnios er en uafhængig prädiktor/årsag til perinatal mortalitet og intrapartum morbiditet. Efter justering for andre velkendte risikofaktorer fandtes polyhydramnios at øge risikoen for perinatal fosterdød (OR 5.8; 95% CI 3.68-9.11) og for intrapartum morbiditet (OR 2.8; 95% CI 1.94-4.03) (82).

Forekomsten af komplikationer under fødslen og perinatal død ved polyhydramnios til terminen (>37 uge) er undersøgt i et stort studie inkluderende 60.702 singleton fødsler. Incidensen af polyhydramnios var 2% (1211/60.702), og patienter med polyhydramnios havde signifikant højere forekomst af komplikationer sammenlignet med fødende uden polyhydramnios.

*Sectio* (22.8 vs. 8.5%, P<0.01)

*Stort barn (LGA)* (23.8 vs. 8.1%, P<0.01)

*Mekonium-farvet fostervand* (17.8 vs.15%, P<0.001)

*Antepartum død* (0.6 vs. 0.2%, P<0.005)

*Postpartum død* (2.8 vs. 0.4%, P<0.01)

*Fetal distress* (6.1 vs. 3.65%, P<0.0015)

*Lav Apgar score / 5 min* (2.95 vs. 1%, P<0.01)

*Malpræsentationer* (6.8 vs. 2.9%, P<0.01)

*Navlesnorsfremfald* (2.2 vs. 0.3%), P<0.01)

*Abruptio placenta* (0.9 vs. 0.3% P<0.001)

*Klinisk chorioamnionitis* (0.3 vs. 0.1%, P<0.05)

Samlet var der for fødende med polyhydramnios en klar sammenhæng med perinatal mortalitet (OR 5.5 (95% CI 3.2-9.3)), neonatal morbiditet (OR 2.1 (CI 1.1-3.7) og maternel morbiditet 2.3 (CI 1.9-2.7) efter justering for confounders (83).

### **Føtale komplikationer:**

1. **Intrauterin fosterdød** kan optræde ved idiopatisk polyhydramnios, men er oftest relateret til evt. tilgrundliggende årsag (84).
2. **Anæmi hos fostret.** Dette er en sjælden, men ofte overset årsag til polyhydramnios og kan bl.a. være forårsaget af blodtypeimmunisering og føtal virusinfektion (fx Parvovirus B19) (85,86).
3. **Misdannelser** hos fostret. Som det fremgår af tidligere er misdannelser en hyppig årsag. I et materiale på 672 fostre med polyhydramnios, havde således 72 af disse (sv. til 11 %) misdannelser (87). Jo højere AFI, jo højere risiko for misdannelser. Disse kan være letale, idet der kan forekomme CNS misdannelser, kardielle malformationer, tarmatresier, bugvægsdefekter mm. (88). Således havde 60 % af de intrauterint døde polyhydramnios fostre medfølgende misdannelser.
4. **IUGR** Nedsat fødselsvægt relateret til polyhydramnios kan være relateret til præterm fødsel, eller regulær væksthæmning som følge af sygdom hos fostret som er den primære årsag til polyhydramnios. Ingen studier beskriver forekomsten af IUGR ved idiopatisk polyhydramnios. Teoretisk kunne et øget intrauterint tryk hæmme den utero-placentare perfusion, medførende både føtal distress, og på sigt IUGR (89). Sammenhængen med en overdistenderet uterus og et påvirket uterin flow er blevet påvist med Doppler ultralyd i flere undersøgelser, som finder at dette falder efter amniondrænage (89-91). Herskovitz fandt dog ved Doppler us. af 72 gravide med idiopatisk polyhydramnios dog ingen forskel i uterin arterie PI sammenlignet med en kontrolgruppe med normalt amnionmængde (92). Forskellene kunne muligvis delvis forklares ved at det i disse tilfælde er en mere kronisk situation, der har givet mulighed for kompensatoriske foranstaltninger i det uteroplacentare kredsløb.
5. **Navlesnorskomplikationer.** Den øgede bevægelse for fostret i forbindelse med polyhydramnios øger risikoen for knudedannelse på navlesnoren, hvilket i sig selv udgør en risiko i form af øget føtal distress, mekonium-farvet fostervand med deraf følgende føtal risiko og en øget indgrebsfrekvens. Fostre med en ægte knude på NS er fundet at have en øget risiko (faktor 4) for intrauterin fosterdød. I forbindelse med vandafgang og fødsel er der desuden en øget forekomst af NS fremfald, med deraf væsentlig føtal risiko (93,94).
6. **Kromosomanomalier.** Der er vist en klart øget risiko for kromosomanomalier i graviditeter med polyhydramnios, hvis der er påvist misdannelser ved ultralyd, men ikke ved polyhydramnios uden påviste misdannelser (41,44,60,61,95).
7. **Respiratorisk distress.** Der er øget risiko for neonatal problemer ved polyhydramnios,



ofte relateret til den grundlæggende årsag. Det er dog vist øget forekomst af RDS ved idiopatisk polyhydramnios (81).

### **Maternelle komplikationer:**

1. **Diabetes mellitus (DM).** Er polyhydramnios et element i dårlig kontrol/regulation af prægestationel DM og graviditet, eller gestationel diabetes (GDM), er der øget risiko for komplikationer, herunder også intrauterin fosterdød. Det er dog påvist, at polyhydramnios hos en velreguleret DM ikke i sig selv giver øget risiko for fosteret (96).
2. **Abruptio placenta.** En af de hyppigste og alvorligste komplikationer til polyhydramnios for både mor og barn er abruptio. Polyhydramnios fordobler baggrundsrisikoen for abruptio (97,98).
3. **Maternelle komplikationer og risici.** Hyppigst smerter, dyspnø / vejrtrækningsbesvær, hydronefrose og blæretømningsbesvær. Klagerne er oftest ikke så alvorlige at de udgør en egentlig sundhedsrisiko, men de kan være så voldsomme, at det nødvendiggør symptomatisk behandling eller forløsning, hvis gestationsalderen tillader det (79,97).
4. **Præterm fødsel og PPRM.** Pga. den udspilede uterus er risikoen for præterm fødsel og vandafgang øget. Årsagen kunne være tryk betinget lokal påvirkning af cervix, eller aktivering af trykfølsomme uterin receptorer, der initierer fødsel. Risikoen for præterm fødsel og for abruptio er specielt øget i tilfælde af akut polyhydramnios, hvor der sker en hurtig og kraftig ekspansion af uterinmuskulaturen. Man fandt i en gruppe af 340 singleton gravide med polyhydramnios en risiko på 19% for at føde prætermt ved en AFI>24cm, men også at denne primært var relateret til den underliggende årsag frem for hydramnios i sig selv; ved IDDM (27,7%, p<0,02), ved misdannelser (36%, p<0,001) og ved idiopatisk/ uforklaret årsag kun (14,1%) (99). Hershkovitz fandt hos 72 med idiopatisk polyhydramnios en signifikant lavere gestationel alder ved fødslen (34,9 +/- 2,1 mod 39,1 +/- 1,2) end i en matchende kontrolgruppe. Et studie af 4211 singleton graviditeter med præterm fødsel (< 37 uge) uden primær vandafgang, fandt en prævalens af polyhydramnios på 5% (210/4211) inklusive og 3.7% (142/3818) eksklusive tilfælde med medfødte misdannelser (54). Cervix afkorttes ved polyhydramnios ved tiltagende gestationsalder, men er relateret til AFI. Cervix afkortning øger risikoen for præterm fødsel (100).

### **Fødselskomplikationer:**

1. **Igangsættelse af fødslen.** Polyhydramnios øger risikoen for fødselsinduktion, både pga den tilgrundlæggende årsag, men også i idiopatiske tilfælde (81).
2. **Protraheret fødsel.** Der er øget risiko for dystoci under fødslen; dette kan både skyldes øget forekomst af abnorme/uhensigtsmæssige fosterpræsentationer, samt dysfunktion af uterus pga. den kraftige distension. Problemerne med manglende progression og deraf følgende øget indgrebsfrekvens ses både under første og andet stadium af fødslen (81,101,102).

3. **CTG forandringer under fødslen.** De ovenfor nævnte komplikationer (NS problemer mm.) øger risikoen for føtal distress og forekomsten af føtal acidose under fødslen, og deraf følgende øget forekomst af patologiske CTG. Indgrebs frekvensen, derunder sectio, er desuden øget (81,103).
4. **Sectio.** Risikoen for sectio øges ved polyhydramnios ofte som resultat af andre komplikationer som dystoci, abruptio, NS fremfald eller CTG påvirkning (81).
5. **Skulderdystoci.** Der er øget risiko for skulderdystoci ved polyhydramnios (81).
6. **Komplikationer postpartum.** På samme måde som den stærkt udspilede uterus udgør en risiko for dysfunktion under fødslen, medvirker det også til en øget forekomst af atoni og blødning postpartum (83).

## Behandlingsmuligheder:

Behandlingsmulighederne er terapeutisk amniocentese eller medicinsk behandling med indomethacin (104-108).

Ingen randomiserede studier har direkte sammenlignet ekspekterende behandling med amnionreduktion. Amnionreduktion tilbydes kun ved svær polyhydramnios og udtalte maternelle symptomer.

Formålet med behandling er at lindre svære maternelle symptomer relateret til uterus distentionen og at forebygge præterm fødsel. Dog konkluderer et systematisk review fra 2013, at vi stadig mangler et randomiseret kontrolleret studie for at besvare, om amnionreduktion faktisk forebygger præterm fødsel. De mener ikke, der er grundlag i den eksisterende litteratur til at konkludere dette (109).

### Indomethacin:

Indomethacin nedsætter fosterets urinproduktin (110) og kan dermed nedsætte fostervandsmængden. Cabrol et al var de første, der rapporterede om kvinder med symptomatisk polyhydramnios, som blev behandlet med indomethacin over længere tid med en signifikant reduktion i amnionmængde til følge (111). Siden da er der rapporteret mange cases med det samme fund (105,112-114). Mamopoulos rapporterede om 15 kvinder, der blev behandlet i 4 uger med indomethacin og fandt at største delen af amnionreduktionen fandt sted inden for den første uge (112). Den optimale behandlingsdosis kendes ikke, men mest benyttet er 25 mg oralt x 4 dagligt (112-114) eller 2-3 mg/kg/dag (105,111-113). Føtal ekkokardiografi anbefales indenfor det første døgn efter opstart af behandling og derefter 1 x ugentligt (113,114).

Baggrunden for anbefaling af fosterekkokardiografi ved indomethacin behandling er at selv efter kortvarig behandling, kan det medføre påvirkning af fosteret, såsom en ikke ubetydelig risiko for forbigående lukning af ductus arteriosus og mulig tricuspidal insufficiens. Incidensen er rapporteret til 28-50% med en tiltagende risiko efter 31 gestationsuge (115-117)

eller med et længerevarende behandlingsregime (115,116,118). Såfremt der påvises lukning af ductus eller tricuspidal insufficiens, skal behandlingen seponeres (lukningen er oftest forbigående og forsvinder, når behandlingen seponeres).

En anden bivirkning ved indomethacin behandling – omend omdiskuteret – er, at det kan nedsætte ductus sensitivitet for indomethacin, medførende mindre effektivitet postnalt i tilfælde med persisterende ductus (119).

Virkningsmekanismen bag den nedsatte urinproduktion ved indomethacinbehandling er formentligt nedsat føtal GFR sekundært til øget nyrearterie modstand, og dermed nedsat flow (120,121).

Det er veldokumenteret, og i forlængelse af ovenstående heller ikke særligt mærkværdigt, at intrauterin eksposition for NSAID-præparater kan medføre postnatal nyreinsufficiens, der dog oftest er reversibel (120,122,123). Denne bivirkning er særligt udtalt hos præmature (120).

Det er derimod bekymrende, at der er publiceret en række ”case reports” om svær, irreversibel, eller kun delvist reversibel neonatal nyreinsufficiens, det gælder både eksposition for Indomethacin og Ibuprofen (122,124,125) samt Cox-2 hæmmeren Nimesulide (126,127).

Selvom andre har rapporteret om brug af Indomethacin (128-130) og Celecoxib (131) uden neonatale renale bivirkninger, virker det veldokumenteret at der ved behandling af gravide med NSAID-præparater kan være en risiko for reversibel – og i sjældne tilfælde irreversibel neonatal nyreinsufficiens (120). Langt de fleste data vedr. NSAID og gravide stammer fra brugen af NSAID som tokolytikum, dvs. med kort behandlingstid. Der foreligger kun få data vedr. neonatale bivirkninger efter længerevarende behandling.

Det er stærkt omdiskuteret, hvorvidt indomethacin behandling spiller en rolle i patogenesen ved hjerneskrader (IVH, periventriculær echogenicitet eller periventriculær leukomalaci); komplikationer som primært ses hos prætermte børn (132); noget klart svar er ikke fundet.

Ligeledes stærkt omdiskuteret er, hvorvidt der findes en association mellem indomethacin behandling og necrotizing enterocolitis (NEC) (132). En mulig postuleret mekanisme for dette, er nedsat mesenterielt blodflow og ændringer i forsvarsmekanismerne i den neonatale GI-kanal (133,134) To metaanalyser er dog enige i, at indomethacin behandling før 34 gestationsuge ikke er en direkte risikofaktor for udviklingen af NEC (135,136).

Se i øvrigt guideline for NSAID-behandling:

<http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/100411%20samlet%20indometacin%20med%20referencer%202009.pdf>

### **Terapeutisk Amniocentese:**

Der er ikke consensus om hvor meget væske man skal drænere, hvor hurtigt det skal dræneres, og om der skal bruges tocolyse eller antibiotika i forbindelse med amniondræningen.

Proceduren er den samme som ved diagnostisk amniocentese under aseptiske forhold. Nogle

anvender brug af plastickateter over en 18G nål (angiocath), der efter at nålen er fjernet via et iv-sæt kobles til en opsamlingspose. Man kan også anvende vægsug koblet til amnioncentesenålen, da den hurtige dræneringsmetode er fundet lige så sikker som den konventionelle (se venligst litteraturen nedenfor).

Der er ikke undersøgelser der viser i hvilken grad den gravide bør være immobiliseret efter indgrebet.

Barnets tilstand og reaktion på indgrebet kan kontrolleres ved at lytte hjertelyd <26 uge, eller med CTG >= 26 uge.

### **Volumen:**

Der er en signifikant lineær sammenhæng mellem ændring i AFI før og efter amnionreduktion og det udtagne amnionvolumen (137,138).

Det er diskuteret om der er en begrænsning i det volumen der maksimalt bør udtømmes per gang, samt om hastigheden for udtømmelsen er afgørende for at reducere komplikationer til indgrebet. Sikkerheden af terapeutisk amniocentese blev vurderet i et studie af 200 indgreb hos 94 gravide med symptomatisk polyhydramnios, hvor opnåelse af et normalt AFI <25 var afgørende for størrelsen af den samlede volumentapning. Der blev i gennemsnit udtømt 1500 ml (350-10.000 ml), med en hastighed på (mean 54 +/-22ml/min), med en komplikationsrate på kun 1,5% ( 1 tilfælde med hhv. chorioamnionitis, PPRM, og abruptio (sidstnævnte ved volumen på 10.000 ml hos et anencephalt foster) (139). Et andet studie taler for, at hurtigere amniondrænage er sikkert (140). De har i gennemsnit dræneret 2352 +/- 1255 ml med en middel tid for proceduren på 28.2 +/- 15.1 min. Det var et prospektivt studie, hvor 70 konsekutive kvinder med svær polyhydramnios fik foretaget i alt 134 procedurer med hurtig amniondrænage (37 var gemelli graviditeter). I alt var der 4 procedurerelaterede komplikationer (3.1%), hvoraf de 3 var i TTTS-gruppen. Det samme genfindes i et studie hvor man som behandling af TTTS har sammenlignet amniondrænage foretaget med forskellige hastighed (55 vs. 143 ml/min) og volumen (2,2 vs. 3,3 l) og fundet "the rapid & radical" metode mindst lige så sikker som den konventionelle (141).

Et nyt retrospektivt studie evaluerede amnionreduktions rolle i håndteringen af symptomatisk polyhydramnios i singleton graviditeter (142). 138 kvinder med polyhydramnios fik foretaget 271 amnionreduktioner. Median GA ved første drænage var 31.4 uge (28.4-34 uge). 63 kvinder (45.6%) fik > 1 amnionreduktion. Median volumen fjernet pr graviditet var 2100 ml. Median varighed fra 1 amnionreduktion til fødsel var 26 dage (15-52.5). Der var ingen signifikant association mellem GA ved fødsel og volumen pr procedure eller det totale drænerede volumen. I 4.1 % af procedurerne (11/271) var der uplanlagt præterm fødsel indenfor 48 timer. Median GA ved fødsel var 36.4 uger (34-38 uger). Konklusionen på studiet er, at amnionreduktion har en plads i håndteringen af symptomatisk polyhydramnios hos singleton gravide; komplikationer er sjældne samt fødsel typisk er nær termin.

Komplikationer til selve indgrebet er vandafgang, præterme veer og fødsel, abruptio og infektion (139,140,142). Som ovenfor anført er disse komplikationer dog sjældne.

På kasuistisk basis har man observeret, at ved den sjældne tilstand, hvor der findes akut tilbagevendende polyhydramnios uden kendt årsag (1 ud af 12.000-20.000 graviditeter) kan en kombination af amniocentese og NSAID være kurativ (143)

### **Potentielle terapimuligheder i fremtiden:**

Da den føtale urinproduktion udgør hovedkilden til fostervandet, kan ændringer heri signifikant påvirke volumen af fostervandet. Man har derfor undersøgt effekten af intra-amniontisk administration af arginin vasopressin. Dette absorberes i det føtale plasma fra fostervandet. Denne effekt er undersøgt i et studie af 6 fåregraviditeter. Man fandt at intraamniontisk administration af deamino-vasopressin resulterede i persisterende føtal antidiurese uden kardiovaskulære effekt og ingen ændring i synkemekanismen (144). Der kan selvfølgelig ikke drages nogen konklusion fra disse data, men måske ligger der en potentiel terapimulighed her.

En anden potentiel terapi baseres på mRNA ekspression i chorion og amnionceller af aquaporin (AQP), som er forhøjet ved polyhydramnios. AQP ekspression kunne repræsentere et kompensatorisk respons til polyhydramnios. Man kunne undersøge effekten af at reducere dette protein ved polyhydramnios (145,146).

Sidst blev der i 2013 i Chinese Medical Sciences Journal publiceret en metaanalyse og et systematisk review omhandlende 'Chinese Herbal Medicine in Treatment of Polyhydramnios' (147). Artiklen imødekommer faktisk DARE kriterierne og er at finde i Cochrane.. Metaanalysen inkluderede 5 prospektive studier, hvoraf de 3 var randomiserede og alle af kinesisk oprindelse. Studiet blev opdelt i 2 alt efter interventionen: 1) Traditionel kinesisk medicin vs indomethacin og 2) Traditionel kinesisk medicin OG indomethacin vs indomethacin alene. Outcome var forbedring i symptomer, AFI, DVP og graden af ductal konstriktion. Ingen forskel i 1 fraset mindre konstruktion af ductus ved den traditionelle kinesiske medicin. Derimod var der signifikant bedring i symptomer og AFI ved traditionel medicin og indomethacin sammen vs indomethacin alene. Dog er der betragtelige bekymringer omkring kvaliteten af de inkluderede studier, selektionsbias, manglende styrkeberegning, geografiske bias, compliance etc. Desuden er det ikke klart beskrevet, hvad traditionel kinesisk medicin består af. Umiddelbart er det nok ikke en behandlingsmulighed i den nærmeste fremtid.

### **Behandling og kontrol ved polyhydramnios ved fødslen:**

Relateres til forebyggelse af mulige komplikationer (se dette kapitel), og involverer: Kontrolleret HSP (forebygge navlesnorsfremfald, og abruptio), Syntocinon-drop under fødslen og postpartum (dystoci hhv. atoniblødning). Overvågning af den føtale tilstand med CTG kan overvejes.

### **Polyhydramnios I Efterfølgende Graviditeter:**

Risikoen for nyt tilfælde af polyhydramnios i efterfølgende graviditeter er bla. relateret til en bestående grundlidelse (eks: diabetes) eller risikoen for nye misdannelser. I et australsk studie

havde 1 af 1,720 kvinder (0,05%) en graviditet med gentagen polyhydramnios, og af 36 tilfælde hos 30 kvinder var mere end halvdelen relateret til en kendt lidelse disponerende for hydramnios, baggrundsincidensen af polyhydramnios er ikke oplyst(148).

Kasuistisk er der bla. rapporteret et tilfælde hvor indomethacinbehandling og amniondrænage blev institueret i 3. graviditet med akut polyhydramnios, og efter 2 tilfælde af dødt barn, da endte med levende raskt barn (149).

## Referencer:

1. Magann EF, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magann MI, Chauhan SP, Morrison JC. Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: A prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Apr 1;36(2):268–77.
2. Magann EF, Bass JD, Chauhan SP, Young RA, Whitworth NS, Morrison JC. Amniotic fluid volume in normal singleton pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1997 Oct;90(4, Part 1):524–8.
3. Sandlin AT, Ounpraseuth ST, Spencer HJ, Sick CL, Lang PM, Magann EF. Amniotic fluid volume in normal singleton pregnancies: modeling with quantile regression. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Nov 17;289(5):967–72.
4. Magann EF, Ounpraseuth S, Chauhan SP, Ranganathan AS, Dajani NK, Bergstrom J, et al. Correlation of Ultrasound Estimated with Dye-Determined or Directly Measured Amniotic Fluid Volume Revisited. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(1):46–9.
5. Harlev A, Sheiner E, Friger M, Hershkovitz R. Polyhydramnios and adverse perinatal outcome – what is the actual cutoff? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Aug 1;27(12):1199–203.
6. Manning FA, Harman CR, Morrison I, Menticoglou SM, Lange IR, Johnson JM. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Mar;162(3):703–9.
7. Magann EF, Perry KG, Chauhan SP, Anfanger PJ, Whitworth NS, Morrison JC. The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: The effect of operator experience and ultrasound interpretative technique. *J Clin Ultrasound.* 1997 Jun 1;25(5):249–53.
8. Queenan JT, Thompson W, Whitfield CR, Shah SI. Amniotic fluid volumes in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1972 Sep 1;114(1):34–8.
9. Brace RA, Wolf EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Aug;161(2):382–8.
10. Sandlin AT, Ounpraseuth ST, Spencer HJ, Sick CL, Lang PM, Magann EF. Amniotic fluid volume in normal singleton pregnancies: modeling with quantile regression. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Nov 17;289(5):967–72.
11. Magann EF. How well do the amniotic fluid index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):164–9.
12. Magann E, Chauhan S, Doherty D, Magann M, Morrison J. The Evidence for Abandoning the Amniotic Fluid Index in Favor of the Single Deepest Pocket. *Am J Perinatol.* 2007 Sep;24(9):549–55.
13. Nabhan AF. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(3):184–8.
14. Morris R, Meller C, Tamblyn J, Malin G, Riley R, Kilby M, et al. Association and prediction of amniotic fluid measurements for adverse pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 May 1;121(6):686–99.
15. Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL. Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet*

Gynecol. 201

16. Wladimiroff JW, Campbell S. Fetal urine-production rates in normal and complicated pregnancy. *Lancet* 1974;1:151-4.
17. Hedriana HL, Moore TR. Ultrasonographic evaluation of human fetal urinary flow rate: accuracy limits of bladder volume estimations. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1250-4.
18. Brace RA. Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:280-9.
19. Gilbert VM, Brace RA. Amniotic fluid volume and normal flows to and from the amniotic cavity. *Semin Perinatol* 1993;17:150-157.
20. Benzer N, Pekin AT, Yilmaz SA, et al. Predictive value of second and third trimester fetal renal artery Doppler indices in idiopathic oligohydramnios and polyhydramnios in low-risk pregnancies: a longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:523-8.
21. Touboul C, Picone O, Levailant JM, et al. Clinical application of fetal urine production rate in unexplained polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:521-5.
22. Lee SM, Jul JK, Lee EJ, et al. Measurement of fetal urine production to differentiate causes of increased amniotic fluid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:191-5.
23. Harding R. Development of the respiratory system. In: Thurnburn GD, Harding R, editors. *Textbook of fetal physiology*. Oxford: Oxford University Press, 1994:140-167
24. Brace RA, Wlodek ME, Cock ML, et al. Swallowing of lung liquid and amniotic fluid by the ovine fetus under normoxic and hypoxic conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:764-770.
25. Kunisaki SM, Bruch SW, Hirchkl RB, et al. The diagnosis of fetal esophageal atresia and its implications on perinatal outcome. *Pediatr Surg Int* 2014;10:971-7.
26. Spaggiari E, Faure G, Rosseau V, et al. Performance of prenatal diagnosis in esophageal atresia. *Prenat Diagn* 2015;35:888-93.
27. Brace RA, Anderson DF, Cheung CY. Fetal swallowing as a protective mechanism against oligohydramnios and polyhydramnios in late gestation sheep. *Reprod Sci* 2013;20:326-30
28. Gilbert WM, Brace RA. The missing link in amniotic fluid volume regulation: intramembranous absorption. *Obstet Gynecol* 1989;74:748-754.
29. Jang PR, Brace RA. Amniotic fluid composition changes during urine drainage and tracheoesophageal occlusion in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1732-1741.
30. Gilbert WM, Newman PS, Eby-Wilkens E et al. Technetium-99 m rapidly crosses the ovine placenta and intramembranous pathway. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1557-62.
31. Wintour EM, Shandley L. Effects of fetal fluid balance on amniotic fluid volume. *Semin Perinatol* 1993;17:158-72.
32. Bednar AD, Beardall MK, Brace RA et al. Differential expression and regional distribution of aquaporins in amnion of normal and gestational diabetic pregnancies. *Physiol Rep* 2015;3:e12320.

33. Zhang Y, Ding S, Shen Q, et al. The expression and regulation of aquaporins in placenta and fetal membranes. *Front Biosci* 2012;17:2371-82.
34. Brace RA. Progress toward understanding the regulation of amniotic fluid volume: water and solute fluxes in and through the fetal membranes. *Placenta* 1995;16:1-18
35. Mann SE, Nijland MJ & Ross MG. Ovine fetal adaptations to chronically reduced urine flow: preservation of amniotic fluid volume. *J Appl Physiol* 1996;81:2588-94.
36. Sandlin AT, Chauhan SP, Magann EF. Clinical relevance of sonographically estimated amniotic fluid volume: polyhydramnios. *J Ultrasound Med* 2013 May;32(5):851-863.
37. Abele H, Starz S, Hoopmann M, Yazdi B, Rall K, Kagan KO. Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2012;32(4):251-255.
38. Kollmann M, Voetsch J, Koidl C, Schest E, Haeusler M, Lang U, et al. Etiology and perinatal outcome of polyhydramnios. *Ultraschall Med* 2014 Aug;35(4):350-356.
39. Golan A, Wolman I, Saller Y, David MP. Hydramnios in singleton pregnancy: sonographic prevalence and etiology. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35(2):91-93.
40. Hill LM, Breckle R, Thomas ML, Fries JK. Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1987 Jan;69(1):21-25.
41. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 2002 Jul;100(1):134-139.
42. Lazebnik N, Hill LM, Guzick D, Martin JG, Many A. Severity of polyhydramnios does not affect the prevalence of large-for-gestational-age newborn infants. *J Ultrasound Med* 1996 May;15(5):385-388.
43. Panting-Kemp A, Nguyen T, Chang E, Quillen E, Castro L. Idiopathic polyhydramnios and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1079-1082.
44. Biggio JR, Jr, Wenstrom KD, Dubard MB, Cliver SP. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1999 Nov;94(5 Pt 1):773-777.
45. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Sep;36(3):338-343.
46. Mathew M, Saquib S, Rizvi SG. Polyhydramnios. Risk factors and outcome. *Saudi Med J* 2008 Feb;29(2):256-260.
47. Shoham I, Wiznitzer A, Silberstein T, Fraser D, Holcberg G, Katz M, et al. Gestational diabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 Dec 10;100(1):46-49.
48. Panting-Kemp A, Nguyen T, Castro L. Substance abuse and polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Sep;187(3):602-605.
49. Ang MS, Thorp JA, Parisi VM. Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990 Sep;76(3 Pt 2):517-519.
50. Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Mehalek K, Berkowitz RL. The role of sonography in assessing severity of fetal anemia in Rh- and Kell-immunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1988 Mar;71(3 Pt 1):393-398.



51. Sohl BD, Brace RA. Relationship between graded degrees of anemia and amniotic fluid volume in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Dec;181(6):1552-1559.
52. Zelop C, Benacerraf BR. The causes and natural history of fetal ascites. *Prenat Diagn* 1994 Oct;14(10):941-946.
53. Ben-Chetrit A, Hochner-Celnikier D, Ron M, Yagel S. Hydramnios in the third trimester of pregnancy: a change in the distribution of accompanying fetal anomalies as a result of early ultrasonographic prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990 May;162(5):1344-1345.
54. Kouame N, N'goan-Domoua AM, Nikiema Z, Konan AN, N'guessan KE, Setcheou A, et al. Polyhydramnios: a warning sign in the prenatal ultrasound diagnosis of foetal malformation? *Diagn Interv Imaging* 2013 Apr;94(4):433-437.
55. Bagolan P, Bilancioni E, Spina V, Nahom A, Trucchi A, Gambuzza G, et al. Fetal tachycardia and chylous ascites. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 Apr;106(4):376-378.
56. Bunduki V, Ruano R, da Silva MM, Miguelez J, Miyadahira S, Maksoud JG, et al. Prognostic factors associated with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Prenat Diagn* 2000 Jun;20(6):459-464.
57. Lawrence MJ, Ford WD, Furness ME, Hayward T, Wilson T. Congenital duodenal obstruction: early antenatal ultrasound diagnosis. *Pediatr Surg Int* 2000;16(5-6):342-345.
58. Manni M, Heydanus R, Den Hollander NS, Stewart PA, De Vogelaere C, Wladimiroff JW. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: a retrospective analysis of 28 cases. *Prenat Diagn* 1994 Mar;14(3):187-190.
59. Monni G, Paladini D, Ibba RM, Teodoro A, Zoppi MA, Lamberti A, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a report of 26 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 Aug;16(2):159-162.
60. Snijders RJM NK. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects.* : Parthenon Publishing; 1996.
61. Barnhard Y, Bar-Hava I, Divon MY. Is polyhydramnios in an ultrasonographically normal fetus an indication for genetic evaluation? *Am J Obstet Gynecol* 1995 Nov;173(5):1523-1527.
62. Landy HJ, Isada NB, Larsen JW, Jr. Genetic implications of idiopathic hydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Jul;157(1):114-117.
63. Devriendt K, Van Schoubroeck D, Eyskens B, Vantrappen G, Swillen A, Gewillig M, et al. Polyhydramnios as a prenatal symptom of the digeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Prenat Diagn* 1998 Jan;18(1):68-72.
64. Filkins K, Russo JF, Boehmer S, Camous M, Przylepa KA, Jiang W, et al. Prenatal ultrasonographic and molecular diagnosis of Apert syndrome. *Prenat Diagn* 1997 Nov;17(11):1081-1084.
65. Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sudasana J. Prenatal sonographic diagnosis of VATER association. *J Clin Ultrasound* 1999 Sep;27(7):378-384.
66. Hsu TY, Chang SY, Wang TJ, Ou CY, Chen ZH, Hsu PH. Prenatal sonographic appearance of Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome: two- and three-dimensional ultrasonographic findings. *Prenat Diagn* 2001 Aug;21(8):665-667.
67. Bondagji N, Manning FA, Martel J, Harman CR, Morrison I. Complete resolution of CMV-associated acute hydramnios by single large volume reduction amniocentesis and maternal indomethacin. A case report. *Fetal Diagn Ther* 1996 Sep-Oct;11(5):345-347.

68. Fowler M, Dow R, White TA, Greer CH. Congenital hydrocephalus-hydrancephaly in five siblings, with autopsy studies: a new disease. *Dev Med Child Neurol* 1972 Apr;14(2):173-188.
69. Panaccione JL, Esposito WJ, Haller JO. Acute polyhydramnios associated with chorioangioma. A case report. *J Reprod Med* 1991 Mar;36(3):210-212.
70. Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sudasana J. Prenatal sonographic features of sacrococcygeal teratoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Nov;67(2):95-101.
71. Hara K, Kikuchi A, Miyachi K, Sunagawa S, Takagi K. Clinical features of polyhydramnios associated with fetal anomalies. *Congenit Anom (Kyoto)* 2006 Dec;46(4):177-179.
72. Harman CR. Amniotic fluid abnormalities. *Semin Perinatol* 2008 Aug;32(4):288-294.
73. Myhra W, Davis M, Mueller BA, Hickok D. Maternal smoking and the risk of polyhydramnios. *Am J Public Health* 1992 Feb;82(2):176-179.
74. Stanescu AD, Banica R, Olaru G, Ghinda E, Birdir C. Idiopathic polyhydramnios and fetal gender. *Arch Gynecol Obstet* 2015 May;291(5):987-991.
75. Touboul C, Boulvain M, Picone O, Levailant JM, Frydman R, Senat MV. Normal fetal urine production rate estimated with 3-dimensional ultrasonography using the rotational technique (virtual organ computer-aided analysis). *Am J Obstet Gynecol* 2008 Jul;199(1):57.e1-57.e5.
76. Lee SM, Jun JK, Lee EJ, Lee JH, Park CW, Park JS, et al. Measurement of fetal urine production to differentiate causes of increased amniotic fluid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Aug;36(2):191-195.
77. Touboul C, Picone O, Levailant JM, Boithias C, Frydman R, Boulvain M, et al. Clinical application of fetal urine production rate in unexplained polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Nov;34(5):521-525.
78. Boylan P, Parisi V. An overview of hydramnios. *Semin Perinatol* 1986; 10(2):136-141.
79. Moise KJ, Jr. Polyhydramnios: problems and treatment. *Semin Perinatol* 1993; 17(3):197-209.
80. Moise KJ, Jr. Polyhydramnios. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40(2):266-279.
81. Aviram A, Salzer L, Hirsch L, Ashwal E, Lonal G, Pardo J, Wiznitzer A, Yogev Y. Association of isolated polyhydramnios at or beyond 34 weeks of gestation and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2015; 5(12): 868-873.
82. Mazor M, Ghezzi F, Maymon E, Shoham-Vardi I, Vardi H, Hershkowitz R et al. Polyhydramnios is an independent risk factor for perinatal mortality and intrapartum morbidity in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70(1):41-47.
83. Maymon E, Ghezzi F, Shoham-Vardi I, Franchi M, Silberstein T, Wiznitzer A et al. Isolated hydramnios at term gestation and the occurrence of peripartum complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77(2):157-161.
84. Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magann MI, Morrison JC. A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(12):795-802.
85. Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Mehalek K, Berkowitz RL. The role of sonography in assessing severity of fetal anemia in Rh- and Kell-isoimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1988; 71(3 Pt 1):393-398.
86. Kishore J, Misra R, Paisal A, Pradeep Y. Adverse reproductive outcome induced by Parvovirus B19 and TORCH infections in women with high-risk pregnancy *J Infect Dev Ctries* 2011; 20(4):347-348.
87. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 2002; 100(1):134-139.
88. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Risk factors in congenital abdominal wall defects (omphalocele and

- gastroschisi): a study in a series of 265,858 consecutive births. *Ann Genet* 2001; 44(4):201-208.
89. Fisk NM, Tannirandorn Y, Nicolini U, Talbert DG, Rodeck CH. Amniotic pressure in disorders of amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol* 1990; 76(2):210-214.
90. Bower SJ, Flack NJ, Sepulveda W, Talbert DG, Fisk NM. Uterine artery blood flow response to correction of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2):502-507.
91. Guzman ER, Vintzileos A, Benito C, Houlihan C, Waldron R, Egan S. Effects of therapeutic amniocentesis on uterine and umbilical artery velocimetry in cases of severe symptomatic polyhydramnios. *J Matern Fetal Med* 1996; 5(6):299-304.
92. Hershkovitz R, Sheiner E, Furman B, Smolin A, Hallak M, Mazor M. Uterine artery Doppler velocimetry in patients with idiopathic hydramnios. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17(1):48-51.
93. Hershkovitz R, Furman B, Bashiri A, Hallak M, Sheiner E, Smolin A et al. Evidence for abnormal middle cerebral artery values in patients with idiopathic hydramnios. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(6):404-408.
94. Räisänen S, Georgiadis L, Harju M, Keski-Nisula L, Heinonen S. True umbilical cord knot and obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 122(1):18-21.
95. Beischer N, Desmedt E, Ratten G, Sheedy M. The significance of recurrent polyhydramnios. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33(1):25-30.
96. Desmedt EJ, Henry OA, Beischer NA. Polyhydramnios and associated maternal and fetal complications in singleton pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(12):1115-1122.
97. Diseases and Abnormalities of the Fetal Membranes. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant N, Leveno KJ, Gilstrap III LG, editors. *Williams Obstetrics*, 20th Ed. edn. London: Prentice Hall International, INC., 1997:657-667.
98. Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol* 2001; 153(8):771-778.
99. Many A, Lazebnik N, Hill LM. The underlying cause of polyhydramnios determines prematurity. *Prenat Diagn* 1996; 16(1):55-57.
100. Hershkovitz R, Sheiner E, Maymon E, Erez O, Mazor M. Cervical length assessment in women with idiopathic polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(6):775-8.
101. Feinstein U, Sheiner E, Levy A, Hallak M, Mazor M. Risk factors for arrest of descent during the second stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77(1):7-14.
102. Sheiner E, Levy A, Feinstein U, Hershkovitz R, Hallak M, Mazor M. Obstetric risk factors for failure to progress in the first versus the second stage of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11(6):409-413.
103. Hadar A, Sheiner E, Hallak M, Katz M, Mazor M, Shoham-Vardi I. Abnormal fetal heart rate tracing patterns during the first stage of labor: effect on perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4):863-868.
104. Dickinson J, Tjioe Y, Jude E et al. Amnionreduction in the management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 434.e1-7
105. Cabrol D, Jannet D, Pannier E. Treatment of symptomatic polyhydramnios with indomethacin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66(1):11-15.
106. Kirshon B, Mari G, Moise Jr KJ. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 202-205.
107. Elliott JP, Sawyer AT, Radin TG, Strong RE. Large-volume therapeutic amniocentesis in the treatment of hydramnios. *Obstet Gynecol* 1994; 84(6):1025-1027.
108. Piantelli G, Bedocchi L, Cavicchioni O et al. Amnionreduction for treatment of severe polyhydramnios. *Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense* 75(suppl 1):56-58.
109. Thompson A, Mone F, McComiskey M, Ong S. Amnioreduction in a singleton pregnancy: A systematic

review. *Obstet Gynecol Surv.* 1987 Oct;42(10):612-7.

110. Kirshon B, Moise Jr KJ, Mari G, Willis R. Long-term indomethacin therapy decreases fetal urine output and results in oligohydramnios. *Am J Perinatol* 1991; 8: 86-88.

111. Cabrol D, Landesman R, Muller J et al. Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin). *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Aug;157(2):422-6

112. Mamopoulos M, Assimakopoulos E, Reece EA, Andreou A, Zheng XZ, Mantalenakis S. Maternal indomethacin therapy in the treatment of polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(5):1225-1229

113. Moise KJ, Jr. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(2):310-318

114. Vigil-de Gracia PE, Campos-Rivera P, Lasso-de la Vega J. Pregnancy complicated with symptomatic polyhydramnios: treatment with indomethacin

115. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 256-259.

116. Moise Jr KJ. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1350-1353

117. Moise Jr KJ, Khuta JC, Sharif DS et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319:327-331.

118. Doyle NM, Gardner MO, Wells L et al. Outcome of very low birthweight infants exposed to antenatal indomethacin for tocolysis. *J Perinatol* 2005; 25: 336-340

119. Kirshon B, Mari G, Moise KJ, Jr., Wasserstrum N. Effect of indomethacin on the fetal ductus arteriosus during treatment of symptomatic polyhydramnios. *J Reprod Med* 1990; 35(5):529-532.

120. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(2):175-182

121. Kang NS, Yoo KH, Cheon H, Choi BM, Hong YS, Lee JW et al. Indomethacin treatment decreases renal blood flow velocity in human neonates. *Biol Neonate* 1999; 76(5):261-265.

122. Butler-O'Hara M, D'Angio CT. Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J Perinatol* 2002; 22(7):541-546.

123. van den Anker JN, Hop WC, de Groot R, van der Heijden BJ, Broerse HM, Lindemans J et al. Effects of prenatal exposure to betamethasone and indomethacin on the glomerular filtration rate in the preterm infant. *Pediatr Res* 1994; 36(5):578-581.

124. Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(6):700-704.

125. Gloor JM, Muchant DG, Norling LL. Prenatal maternal indomethacin use resulting in prolonged neonatal renal insufficiency. *J Perinatol* 1993; 13(6):425-427.

126. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet* 1999; 354(9190):1615.

127. Balasubramaniam J. Nimesulide and neonatal renal failure. *Lancet* 2000; 355(9203):575.

128. Shen O, Rabinowitz R, Lavie O, Aboulafia Y, Diamant YZ. Good fetal outcome following prolonged indomethacin induced anhydramnios. Case report. *J Perinat Med* 1995; 23(3):233-236.

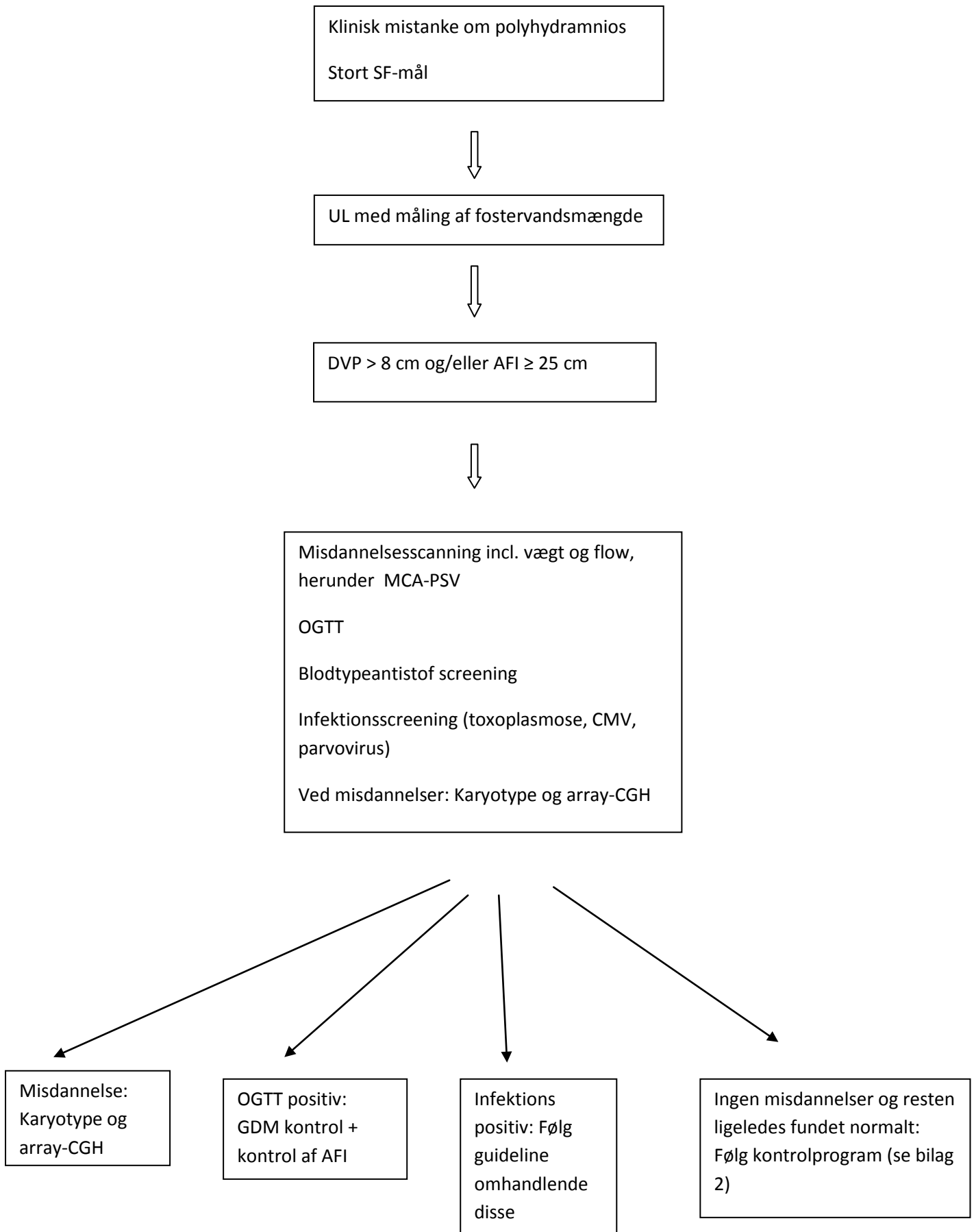
129. Vermillion ST, Newman RB. Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1):1083-1086.

130. Gardner MO, Owen J, Skelly S, Hauth JC. Preterm delivery after indomethacin. A risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med* 1996; 41(12):903-906.

131. Stika CS, Gross GA, Leguizamón G, Gerber S, Levy R, Mathur A et al. A prospective randomized safety

- trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(3):653-660.
132. Abou-Ghannam G, Usta IM, Nassar AH. Indomethacin in pregnancy: Applications and Safety. *Amer J Perinatol* 2012; 29(03): 175-186.
133. Wallace JL, Cohen MM. Gastric mucosal protection with chronic mild restraint: role of endogenous prostaglandins. *Am J Physiol* 1984; 247: G127-G132
134. Meyers RL, Alpan G, Lin E, Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res* 1991; 29:569-574
135. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 173-179.
136. Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 486, e1-e10.
137. Denbow ML, Sepulveda W, Ridout D, Fisk NM. Relationship between change in amniotic fluid index and volume of fluid removed at amnioreduction. *Obstet Gynecol* 1997; 90(4 Pt 1):529-532.
138. Abdel-Fattah SA, Carroll SG, Kyle PM, Soothill PW. Amnioreduction: how much to drain? *Fetal Diagn Ther* 1999; 14(5):279-282.
139. Elliott JP, Sawyer AT, Radin TG, Strong RE. Large-volume therapeutic amniocentesis in the treatment of hydramnios. *Obstet Gynecol* 1994; 84(6):1025-1027.
140. Leung WC, Jouannic JM, Hyett J et al. Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 154-158.
141. Jauniaux E, Holmes A, Hyett J, Yates R, Rodeck C. Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2001; 21(6):471-476.
142. Dickinson JE, Tjioe YY, Jude E et al. Amnioreduction in the management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 434.e1-7
143. Rode L, Bundgaard A, Skibsted L et al. Acute recurrent polyhydramnios: a combination of amniocenteses and NSAID may be curative rather than palliative. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(3): 186-9.
144. Kullame LK, Nijland MJ, Ervin MG, Ross MG. Intraamniotic deamino(D-Arg8)-vasopressin: prolonged effects on ovine fetal urine flow and swallowing. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 78-84.
145. Mann SE, Dvorak N, Gilbert H et al. Steady-state levels of aquaporin 1 mRNA expression are increased in idiopathic polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 884.
146. Zhu X, Jiang S, Hu Y et al. The expression of aquaporin 8 and aquaporin 9 in fetal membranes and placenta in term pregnancies complicated by idiopathic polyhydramnios. *Early Hum Dev*. 2010; 86:657.
147. Zhou F, Yu-fang H, Chen Y, Wang T. Chinese herbal medicine in treatment of polyhydramnios: a meta-analysis and systematic review. *Chin Med Sci J* 2013; 28: 72-81.
148. Beischer N, Desmedt E, Ratten G, Sheedy M. The significance of recurrent polyhydramnios. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33(1):25-30.
149. De Santis M, Cavaliere AF, Noia G, Masini L, Menini E, Caruso A. Acute recurrent polyhydramnios and amniotic prolactin. *Prenat Diagn* 2000; 20(4):347-348.

## Bilag 1. Forslag til flowchart for håndtering af gravide med polyhydramnios.



**Bilag 2. Forslag til kontrolprogram for idiopatisk polyhydramnios.**

