

- duced polycythemia on maximal aerobic power in individuals with high and low haemoglobin concentration. *Acta Physiol Scand* 1987;129:47-54.
7. Damsgaard R, Munch T, Morkeberg J et al. Effects of blood withdrawal and reinfusion on biomarkers of erythropoiesis in humans: implications for anti-doping strategies. *Haematol Hematol J* 2006;91:1006-8.
8. Malcovati L, Pascutto C, Cazzola M. Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study. *Haematol* 2003;88:570-81.

9. Sharpe K, Ashenden MJ, Schumacher YO. A third generation approach to detect erythropoietin abuse in athletes. *Haematol* 2006;91:356-63.
10. Weight LM, Darge BL, Jacobs P. Athletes' pseudoanemia. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:358-62.
11. Schmidt W, Prommer N. The optimized CO-rebreathing method: a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. *Eur J Appl Physiol* 2005;95:486-95.

## Tidlig eller sen afnavling af det mature, det præmature og det meget præmature barn

Overlæge Nini Katja Møller & overlæge Tom Weber

Nordsjællands Hospital i Hillerød, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, og  
Hvidovre Hospital, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling

Efter fødslen afbrydes forbindelsen mellem barnet og moderkagen ved afnavlingen, som sker ved afklemning af navlesnoren med klemmer eller péaner før overklipping (**Figur 1**). Vi har fundet det vigtigt at gøre opmærksom på en række nyere randomiserede studier og metaanalyser, hvori man belyser fordelene for barnet ved sen afnavling.

Der har hersket uvished om, hvad der var den mest hensigtsmæssige metode til afnavling, og hvor hurtigt afnavling skulle ske for at få det bedste udkomme for mor og barn. I ældre fysiologiske studier har man påvist, at sen afnavling medførte øgning af blodvolumen hos den nyfødte med ca. 30 ml pr. kilo fødselsvægt. Med denne autotransfusion kunne man forvente, at barnet opnåede bedre iltning og større jerndepoter. Men efter at sen afnavling havde været rutine i en periode, blev proceduren forladt, da der fremkom studier, hvis resultater pegede på mulige bivirkninger i form af polycytæmi og hyperbilirubinæmi. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi har som kvalitetssikring af fødslerne i Danmark siden 2006 anbefalet at måle syre-base-status ved navlearterie-pH på alle børn, og denne procedure kan også have medvirket til, at afnavling foretages umiddelbart. Endelig har det i senere tid været brugt at afnavle hurtigt som led i *active management of third stage*, som tidligere bestod af de tre komponenter: indgift af profylaktisk oxytocin inden for to minutter efter barnets fødsel, afnavling umiddelbart efter fødslen og herefter *cord traction* (let træk i navlestrengen). Denne procedure er ved randomiserede undersøgelser [1] fundet at medføre en signifikant mindre maternel blødning, men de enkelte elementer af proceduren er kun sporadisk undersøgt hver for

sig. På baggrund af nyere studier anbefaler International Confederation of Midwives (ICM) og International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) en ny definition af *active management of third stage*, som ikke længere indeholder tidlig afnavling, men nu består af de tre komponenter:

- Administration af uterotikum (oxytocin er *the drug of choice*).
- Kontrolleret let træk i navlesnoren
- Kugling af uterus efter placentas fødsel

For de præmature børn kunne fordelene ved sen afnavling være et mindre behov for volumen, herunder blodtransfusion, som ikke er ualmindelig hos denne gruppe, mens ulemperne kunne være langsommere adgang til genoplivningsudstyr, ligesom effekten af det øgede volumen og deraf øgede blodtryk har været uvis. Særlige forhold kunne gælde for det meget præmature barn, som kunne være mere vulnerabelt for pludselig større volumentilførsel, hvilket teoretisk kunne udgøre en risiko for intraventrikulær blødning.



Figur 1. Afnavling af et barn, der er født vaginalt. Blodtilførslen afbrydes først med péaner, hvorefter navlesnoren overklippes.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Der er fortsat ingen international definition på tidlig og sen afnavling.

### Det præmature barn

På baggrund af en Cochrane-analyse af afnavling af det for tidligt fødte barn [2] blev rekommandationen, at »afnavling hos børn født før 37 uger bør søges udsat til 30-120 sekunder efter fødslen, medmindre andre forhold taler for det modsatte« [3]. Cochrane-analysen er siden fulgt op af et *review* publiceret online på baggrund af struktureret litteratursøgning i EMBASE, PubMed, CINAHL og Cochrane Library. Søgekriterierne var børn født før 37 gestationsuger, inkluderet i randomiserede studier af sen afnavling (30 sekunder eller mere) versus umiddelbar afnavling (mindre end 20 sekunder). Forfatterne fandt data for 454 præterme børn og fordele ved sen afnavling i form af højere cirkulerende blodvolumen i de første 24 timer post partum, mindre behov for blodtransfusioner ( $p=0,004$ ) og mindre forekomst af intraventrikulær blødning ( $p=0,002$ ). (4) I *review'et* indgår også nedenstående undersøgelse, der gælder for det meget præmature barn.

### Det meget præmature barn

Siden Cochrane-analysen er der publiceret yderligere en undersøgelse af tidlig versus sen afnavling af det meget for tidligt fødte barn med gestationsalder  $<32$  uger. I undersøgelsen indgik i alt 72 mor-barn-par, der blev randomiseret til afnavling øjeblikkeligt (5-10 sekunder efter barnets fødsel) eller sent (30-45 sekunder efter barnets fødsel) [5]. Det var først og fremmest hensigten at undersøge, om der var forskel på forekomsten af bronkopulmonal dysplasi (lungeforandringer) og nekrotiserende enterokolitis. Der blev ikke fundet nogen forskel i disse to variable. Derimod blev der fundet signifikant forskel i forekomst af sekundære mål hos specielt drengbørn, idet otte ud af 19 drengbørn fik intraventrikulær blødning efter tidlig afnavling versus to ud af 23 drengbørn efter sen afnavling. Forfatterne søger at forklare dette med en mulig sammenhæng mellem nedsat blodvolumen og deraf nedsat cerebral blodgennemstrømning. Et andet resultat var, at der ikke var tilfælde af sepsis hos de 23 drengbørn, der blev sent afnavlet, mod sepsis hos seks ud af 19 drengbørn i gruppen,

der blev tidligt afnavlet. Undersøgelsen kan kritiseres for numerisk at være forholdsvis lille (jf. dog gestationsalderen), samt at der er målt på intraventrikulær blødning generelt og ikke grad III- og IV-blødning specielt, som det er påpeget i en efterfølgende kommentar [6]. Undersøgelsen viser dog også, at der ikke er skadelig effekt af den sene afnavling. Det er derfor nærliggende at anbefale at vente med afnavling af det meget præmature barn til efter 30-45 sekunder og indrette sit genoplivningsudstyr herefter. Alternativt kan man hos det meget præmature barn foretage malkning af navlesnoren. I et randomiseret studie har man undersøgt effekten af malkning versus ingen malkning for afnavling af 40 børn med gestationsalder  $<29$  uger. Der var signifikant mindre behov for blodtransfusion ( $p=0,02$ ), hvis der var foretaget malkning af navlesnoren før afnavling, og andre positive effekter var signifikant mindre vægttab og mindre iltbehov ( $p=0,01$ ). Malkning medførte ikke øget forekomst af intraventrikulær blødning, men tallene var små (hhv. to ud af 20 i interventionsgruppen og fire ud af 20 i kontrolgruppen fik grad III-blødning,  $p=0,38$ ) [7].

### Det mature barn

Der er i 2006 publiceret to studier om tidlig versus sen afnavling af det mature barn [8, 9]. I de to studier bruger man hver sin definition på tidlig og sen afnavling. I *Cernadas* undersøgelse indgik der 276 mor-barn-par, og afnavling skete randomiseret efter hhv.  $<15$  sekunder (gruppe 1), et minut (gruppe 2) og tre minutter (gruppe 3). Der blev målt på neonatal hæmatokrit og klinisk udcome samt på maternel blødning. Undersøgelsens resultater blev analyseret efter *intention to treat*. Der var hos de nyfødte signifikant lavere venøs hæmatokrit både seks timer post partum (gennemsnit var hhv. 53,5%, 57,0% og 59,4% i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3) og 24-48 timer post partum (gennemsnit var hhv. 51,5%, 53,6% og 56,4% i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3). Forekomsten af anæmi seks timer post partum defineret som hæmatokrit  $<45\%$  var hhv. 8,9%, 1% og 0% i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3, og efter 24-48 timer hhv. 16,9%, 2,3% og 3,3%, hvilket giver en relativ risiko på 0,20 (95% konfidensinterval: 0,06-0,61) mellem gruppe 1 og gruppe 3). Man fandt ingen signifikante forskelle i maternel blødning (målt på opsamlet blod, hhv. 265 ml, 250 ml og 300 ml i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 og maternel hæmatokrit 24 timer post partum, hhv. 29,9%, 30,9% og 30,6% i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3) eller neonatale komplikationer, som kunne relateres til polycytæmi (ikterus, hyperbilirubinæmi, takypnø og iltbehov  $>24$  timer).

I *Chaparras* undersøgelse indgik (og gennemførte) 358 mor-barn-par og afnavling skete efter hhv. ti sekunder og to minutter. Der blev målt på børnenes hæmatologiske status (kappillærblodprøve 4-8 timer efter fødslen og veneblod ved seks månedersalderen for hæmoglobin, middelcellevolumen, middelcellehæmoglobinkoncentration og ferritin samt estimeret jerndepot (total *body iron*)). En ammevejleder samlede

### Faktaboks

Nyfødtes blodvolumen øges med sen afnavling. Fordelene for de præmature børn er mindre behov for blodtransfusion ( $p = 0,004$ ) og reduceret forekomst af intraventrikulær blødning ( $p = 0,002$ ). For de mature børn er fordelene øget hæmatokrit ( $p = 0,003$ ) og hæmoglobin ( $0,007$ ) hos den nyfødte og større jerndepoter ved seks månedersalderen ( $p = 0,002$ ). Polycytæmi kunne ikke påvises at have klinisk betydning

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

data på børnene tre og fjorten dage post partum, og hospitalet samlede data ved undersøgelse eller telefoninterview to, fire og seks måneder post partum. Børnenes jernstatus ved seks-månedersalderen blev beregnet som summen af jern i hæmoglobindepoter, myoglobin og enzymer. Anæmi blev defineret ud fra normen, justeret iht. at Mexico City ligger i 2.240 meters højde. Ferritin indgik kun som parameter, hvis niveauet af C-reaktivt protein var normalt. Maternel blødning blev estimeret klinisk. Der var højsignifikant forskel i hæmatokrit- og hæmoglobinniveauer hos børnene lige efter fødslen med højere værdier ved den sene afnavling ( $p=0,003$  for hæmatokrit,  $p=0,007$  for hæmoglobinværdier), og ved seksmånedersalderen højsignifikant forskel i jerndepoter ( $p=0,0003$  for *body iron* - forfatterne har anslået, at sen afnavling medfører stigning i jerndepoter ved seksmånedersalderen på 27-47 mg), hvorimod der ikke sås signifikant forskel i hæmoglobinniveau. Der sås ej heller forskel i klinisk gulsot hos barnet eller i mængden af maternel blødning klassificeret klinisk i de tre grupper: normal, høj eller betydelig (*severe*).

For begge undersøgelser gælder det, at mål af hæmoglobin eller jerndepoters størrelse ikke i sig selv er klinisk betydende. Undersøgelserne skulle omfatte langt flere mor-barn-par, hvis det skulle være muligt at måle på morbiditet og mortalitet, da der specifikt er undersøgt på raske kvinder, der har født til termin. Men da man i de to undersøgelser ikke har kunnet bekræfte tidligere oplysninger om, at der er skadelig effekt af den sene afnavling, er det nærliggende at anbefale udsættelse af afnavlingen i 30-120 sekunder, også for det sunde mature barn. Det er da også konklusionen på en metaanalyse fra marts 2007, der omhandler sen versus tidlig afnavling af børn født til termin [10]. I denne har man i november 2006 søgt på databaserne Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trials register, the Cochrane Neonatal Group trials register, the Cochrane library, MEDLINE, EMBASE og CINHALL på ordene (*early*, *immediate*, *late* og *delay*) samt (*umbilical-cord clamp* eller *placentaltransfusion*) og (*term* eller *full-term* eller *infant*) og dertil lavet en håndøgning. I metaanalysen indgår der otte randomiserede og syv ikke-randomiserede studier med i alt 1.001 børn, der blev afnavlet efter to minutter. Heller ikke i denne metaanalyse kan der påvises klinisk betydende ulemper ved den sene afnavling.

Resultaterne af ovenstående undersøgelser sætter spørgsmålstegn ved den praksis, der i stigende omfang indføres på mange danske fødeafdelinger, hvor der med henblik på kvalitetssikring af fødslerne anvendes tidlig afnavling med udtagning af en navlesnorsblodprøve til syre-base-bestemmelse fra navlesnorsarterien og evt. også fra navlesnorsvenen. Det er muligt at tage prøverne uden forudgående afnavling, hvilket bruges som rutine ved fødslerne på Lund Universitetshospital med samme udstyr, som der anvendes i Danmark. Afnavling efter fødsel af det mature barn kan derfor vente i 30-120 sekunder uden at mulighed for nævnte kvalitets-sikring mistes.

### Rekommandationer

Afnavling bør tidligst ske 30-120 sekunder efter fødslen af både det meget præmature, det præmature og det mature barn. Alternativt kan hos det meget præmature barn anbefales malkning af navlesnoren.

Det anbefales, at man i forbindelse med ændring af proceduren sikrer sig, at prøver af navlesnorsarterie- og -veneblood kan tages inden påsætning af pæaner.

Korrespondance: Nini Katja Møller, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Nord-sjællands Hospital i Hillerød, DK-3400 Hillerød. E-mail: nimol@noh.regionh.dk

Antaget: 10. december 2007

Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Jane Rogers, Juliet Wood, Rona McCandlish et al. Active versus expectant management of third stage of labour: the Hinchingsbrooke randomised controlled trial. *The Lancet* 1998;351:693-9.
2. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rosello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD003248.
3. Hornnes P. Tidlig eller sen afnavling efter præterm fødsel. *Ugeskr Læger* 2006;168:901-3.
4. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rosello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology* 2008;93:138-44.
5. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM et al. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:1235-42.
6. Philip AGS. Delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:1434-5.
7. Hosono S, Mugishima H, Fujita H et al. Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born less than 29 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Jan 29(epub ahead of print).
8. Cernadas JMC, Carroli G, Pellegrini L et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:779-86.
9. Chaparro CM, Neufeld LM, Alavez GT et al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1997-2004.
10. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates. *JAMA* 2007;297:1241-52.