

## Partus Præmaturus Imminens - screening og diagnostik

### Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Anders Atke	overlæge	Herlev
Betina Ristorp Andersen	overlæge	Hillerød
Lene Grønbech	overlæge	Rigshospitalet
Rikke Bek Helmig	overlæge	Skejby
Line Jensen	introlæge	Hvidovre
Louise Kelstrup	kursist	Hvidovre/Herlev
Aiste Kloster	kursist	Viborg/Ålborg
Birgitte Freilev Lindved	kursist	Kolding/Odense
Jens Svare	overlæge	Herlev
Hanne Trap Wolf	Ph.D. stud	Hvidovre

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

### Korrespondance:

[Rikke Bek Helmig, Skejby](#)  
[rikke.bek.helmig@dadlnet.dk](mailto:rikke.bek.helmig@dadlnet.dk)

Første udkast: December 2015. Guidelinen tager udgangspunkt i guideline fra 2010, men omhandler kun screening og diagnostik og kun singleton graviditeter.

Diskuteret af Sandbjerg dato: Januar 2016

Korrigeret udkast dato: Marts 2016

Endelig guideline dato: Maj 2016

Guideline skal revideres seneste dato: Januar 2020

### Externt review:

Guideline gennemgået af reviewere fra Odense: Kamilla Karlsen og Stinne Bergholt forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 22.01.2016.

COI for referees: Se appendiks 1

## Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side	3-4
Indledning:	side	5
Urinscreening og behandling	side	6-10
Referencer. Urinscreening og behandling	side	10-12
Tilfældigt fund af kort cervix	side	12
Cervixscreening og behandling	side	13-16
Referencer. Cervixscreening og behandling	side	17
Gravide med symptomer på præterm vandafgang (PPROM)	side	18-22
Referencer. Gravide med symptomer på præterm vandafgang (PPROM)	side	22-23
Kliniske test ved præterm veaktivitet eller hos kvinder i høj risiko for præterm fødsel uden symptomer	side	24-38
Referencer. Kliniske test ved præterm veaktivitet eller hos kvinder i høj risiko for præterm fødsel uden symptomer	side	38-42
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	side	

## Resumé af kliniske rekommandationer angående screening af urinen og behandling ved positivt resultat hos lavrisiko og højrisiko gravide

Screening af urin med D+R hos lavrisikogravide, udover hvad der angives i retningslinier for Svangreomsorgen anbefales ikke	<b>B</b>
Screening af urin med D+R hos gravide med tidligere præterm fødsel og behandling ved positiv resultat anbefales	√

## Resumé af kliniske rekommandationer ved fund af kort cervix i andet trimester blandt asymptomatiske kvinder:

Vaginal progesteron til kvinder uanset risiko for PF ved fund af cervix $\leq 25$ mm i andet trimester anbefales	<b>A</b>
Cervikalt pessar til kvinder med lav risiko for PF og fund af cervix $< 25$ mm i andet trimester anbefales ikke	<b>A</b>
Cervikalt pessar til kvinder med moderat-høj risiko for PF og fund af cervix $< 25$ mm i andet trimester anbefales	<b>A</b>
Cervikal cerclage til kvinder med høj risiko for PF og fund af cervix $< 15$ mm i andet trimester anbefales	<b>A</b>
Cervikal cerclage til kvinder med høj risiko for PF og fund af cervix mellem 15-24 mm i andet trimester anbefales	<b>A</b>

## Resumé af kliniske rekommandationer for diagnostik af PPROM:

GU inspektion 1. Siven af fostervand/pooling af fostervand 2. Mikroskopi mhp ferning (krystallisation) (falsk pos. ved cervikal sekret, falsk negativ v.vaginal fluor, blødning) 3. Nitrazine test - pH omkring 7 tyder på vandafgang (falsk pos. ved urin, blødning, sæd, antiseptika)	<b>B</b>
Biomarkører vagina : Ved tvivl om diagnosen kan AmniSure (PAMG-1) med stor sikkerhed udelukke PPROM. Kræver ikke spekulumundersøgelse. AmniSure kan dog ikke anvendes ved blødning eller explorationscreme i vagina. Testen er usikker hvis der er gået $> 12$ timer siden formodet vandafgang. Evt. Actim Prom (IGFBP-1) - mere upræcis end Amnisure, kræver spekulumundersøgelse	<b>B</b>
UL scanning - kun til konfirmation af diagnosen AFI $< 5$ DVP $< 2$	<b>B</b>
Kemiske vandafgangstest kan ikke erstatte klinisk undersøgelse og er overflødige ved klinisk påvist vandafgang	<b>B</b>
Ved negativ Amnisure test og GA $< 34$ uger kan man undlade antibiotika, lungemodning, evt. tocolytisk behandling og evt. overflytning til tertiært center	<b>B</b>

**Resumé af kliniske rekommandationer for diagnostik af præterme veer:**

Brugen af Præterme test eller (Actim/fFn/Partosure test) kan i nogen grad prædiktere risikoen for præterm fødsel ved kontraktioner	<b>B</b>
Brugen af præterme test kan med høj sikkerhed udelukke præterm fødsel hos både høj og lavrisikopatienter ved kontraktioner	<b>B</b>
Brugen af Actim/fFn/Partosure testen kan i nogen grad prædiktere risikoen for præterm fødsel hos asymptomatiske højrisikopatienter	<b>B</b>
Brugen af Actim/fFN/Partosure test kan muligvis reducere forbruget af antenatal corticosteroider	<b>B</b>
Ved veer og cervix mellem 15 og 25 mm bør en præterm udføres før der evt gives celeston og Tocolyse	<b>B</b>

**Forkortelser:**

AFI	amniotic fluid index
AFP	alpha føto protein
ASB	asymptomatisk bakteriuri
D+R	dyrkning og resistens
DVP	dybeste vertikale sø af fostervand
fFN	Føtalt fibronektin
GA	gestationsalder
GU	gynækologisk undersøgelse
IGFBP-1	insulin-like growth factor binding protein- 1
OR	odds ratio
PAMG-1	Placental Alpha Microglobulin-1
pHIGFBP-1	Phosphoryleret insulin-like growth factor binding protein-1
PPI	partus præmaturus imminens
PROM	primær vandafgang
PPROM	præterm, primær vandafgang
RCT	randomiserede kliniske undersøgelser
RR	relativ risiko
sPF	spontan præterm fødsel
UL	ultral lyd skanning

## **Indledning:**

Præterm fødsel defineres som fødsel inden uge 37+0. Hyppigheden af præterm fødsel er 5,6% i Danmark (2013), og har været let faldende de seneste år. Truende præterm fødsel er alle situationer, hvor man mistænker, at kvinden kan risikere at føde før uge 37+0. Det er en klinisk situation, som man dagligt skal forholde sig til i en obstetrisk afdeling.

Denne guideline handler om screening og diagnostik hos singleton gravide for at forebygge præterm fødsel.

Vi beskæftiger os ikke med behandling i guidelinen.

Vi har valgt at skelne imellem screening og diagnostik af asymptomatiske gravide med risiko for at føde for tidligt og symptomatiske gravide, som henvender sig med præterme kontraktioner eller PPRM. For begge grupper skelner vi i vores anbefalinger, når det er muligt, imellem lavrisikogravide og højrisikogravide.

Vi definerer lavrisiko gravide som gravide med singletons, ingen anamnestisk cervixinsufficiens og højrisikogravide som gravide med gemelli, tidligere præterm fødsel, uterusmalformation, og conusopererede.

Vi tager i guidelinen udgangspunkt i fokuserede spørgsmål ( PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome : for tidlig fødsel), og der er anvendt Oxford gradering af evidensen.

Behandling af kvinder med symptomer på præterm fødsel er fortsat en stor klinisk udfordring, da præterm fødsel er den ledende årsag til neonatal mortalitet og morbiditet (1). Mindre end 10 % af singleton gravide med præterme kontraktioner føder indenfor 7 dage, uanset om de behandles med tokolytika eller ej (2,3) og mere end 40% vil føde til terminen. Det er således vigtigt at kunne skelne mellem gravide i henholdsvis sand og falsk truende for tidlig fødsel, for at kunne målrette behandling med steroid og tokolytika til gravide med størst risiko for præterm fødsel.

## **Diagnosekoder:**

DO422 (PPROM),  
DO470 (Plukkeveer før 37 uger),  
DO472 (truende for tidlig fødsel),  
DO343A (klinisk cervixinsufficiens),  
DO348G (Ultralydpåvist kort cervix)

## **Evidensgradering:**

Oxford gradering af evidens.

## **Urinscreening og behandling. Asymptomatisk, lavrisiko, højrisiko, singleton.**

Formålet med dette afsnit var at besvare følgende 2 fokuserede spørgsmål

- Vil screening af urinen (i form af urinstix og urin til D+R) hos lavrisikogravide og behandling, såfremt positivt resultat, reducere forekomst af spontan præterm fødsel ?
- Vil screening af urinen (i form af urinstix og urin til D+R) hos højrisikogravide og behandling, såfremt positivt resultat, reducere forekomst af spontan præterm fødsel ?

### **Litteratur søgningsmetode:**

Søgestrategi: Vi valgte at fokusere på de nyeste studier, hvorfor vi begyndte søgningen indenfor de sidste fem år. Der er søgt på pubmed med følgende søgestrategi: ((preterm birth OR preterm labor OR preterm labour)) AND (urinary tract infection OR urinary tract infections) Filters: published in the last 5 years. Herved fremkom 91 hits, og relevante artikler blev udvalgt på titel.

Vi søgte desuden på ((positive urine culture OR positive urine dip stick)) AND (preterm birth OR preterm labor OR preterm labour) Filters: published in the last 5 years, hvilket gav 19 hits.

For at få større randomiserede studier med, udvidede vi søgningen til (((preterm birth OR preterm labor OR preterm labour)) AND (urinary tract infection OR urinary tract infections)) AND (rct OR randomized controlled trial OR review) AND ("last 10 years"[PDat]) Resultaterne af de tre søgninger blev sammenholdt, og 25 relevante artikler blev udvalgt på titel.

Ud fra gennemlæsning af abstracts blev 10 relevante artikler valgt ud og gennemlæst, hvorefter antallet blev reduceret til 7 relevante artikler. Efter gennemlæsning af Cunningham et al. (6), tilføjede vi yderligere to artikler, som ikke var fundet ved egen søgning.

### **Problemstilling:**

Asymptomatisk bakteriuri (ASB) defineres som signifikant vækst af bakterier i urinen, hos kvinder uden urinvejssymptomer. I denne population defineres signifikant bakteriuri som vækst af > 100.000 bakterier/ml. Det første bevis for, at ASB var korreleret til problemer i graviditeten blev publiceret af Kass i 1960 (4). Han fandt en incidens af ASB hos gravide på 10%. I et RCT viste han, at antibiotika behandling eliminerede bakteriuri, mens 42% blandt de gravide, som ikke blev behandlet udviklede pyelonefritis. I lande, hvor man har indført screening af gravide for ASB og behandling ved fund af ASB, udvikler kun meget få pyelonefritis (5). Ubehandlet pyelonefritis er en kendt risikofaktor for præterm fødsel (6).

Globalt set er der meget stor variation i forekomsten af ASB (3-35%) (5) og i incidensen af præterm fødsel .

### **Diagnose asymptomatisk bakteriuri**

Til undersøgelse for ASB anvendes primært stixundersøgelse for leukocytter og nitrit. Stixundersøgelsen har relativt lav sensitivitet, men høj specificitet. Ved positiv stix ( 4+ leukocytter og/eller positiv nitrit) foretages urindyrkning på midtstråleurin. Hos asymptomatiske defineres signifikant bakteriuri som vækst af > 100.000 bakterier/ml ved 2 undersøgelser med 24 timer imellem (7). I nyere litteratur gøres opmærksom på, at vores tidligere forestilling om, at blæren er steril, ikke er sand (8). I forbindelse med det humane mikrobiom projekt (HMP)(9, 10) har man anvendt metoder til undersøgelse for mikroorganismer, som er DNA-baseret. Og 2 nye metoder, udvidet kvantitativ urin dyrkning og 16S ribosomal RNA gen sekventering, kan detektere mikroorganismer, som hidtil har været udiagnostiseret. Disse nye metoder kan måske ændre vores syn på sammenhæng imellem ASB og UVI og præterm fødsel. Ved detektion af nye organismer, er det muligt, at den antibiotiske behandling skal ændres. Det er muligt at tilfælde af sPF, som tidligere har været klassificeret med ukendt årsag er associeret med ikke tidligere detekterede organismer. Ved fund af gruppe B streptokokker (GBS) henvises til særskilt guideline.

### **Evidens**

Fælles for de anvendte studier er, at der ikke er differentieret mellem lav-risiko gravide og høj-risiko gravide. Ingen studier har data på cervixlængde.

Reviews: Cochrane review fra 2015 inkluderer 2 mindre randomiserede studier, hvor kvinder med asymptomatisk bakteriuri randomiseres til "Behandling vs. placebo/no treatment". Begge studier konkluderer, at der er **positiv effekt af antibiotisk** behandling ved asymptomatisk bakteriuri, idet signifikant færre i den behandlede gruppe føder præterm. Studierne er imidlertid meget små hhv. N= 69 og N= 173. (11).

#### **Evidens niveau 1a**

Der er fundet ét RCT (12), hvor kvinder med ASB randomiseres til enten én dags eller 7 dages behandling med nitrofurantoin og follow-up til fødsel. Man finder højere incidens af sPF i gruppen med én dags behandling end i gruppen med 7 dages behandling, men forskellen er ikke statistisk signifikant. **Evidens niveau 1b.**

Et RCT fra 2015 (13) inkluderer 248 singletongravide med asymptomatisk bakteriuri (5,8%) ved GA 16-22 ud af en kohorte på 4283 kvinder. 40 kvinder blev randomiseret til nitrofurantoin og 45 til placebobehandling, de øvrige 163 blev fulgt uden behandling. Det konkluderes, at blandt kvinder med ukompliceret singleton graviditet, er asymptomatisk bakteriuri **ikke** associeret til præterm fødsel. Asymptomatisk bakteriuri var signifikant associeret til pyelonefritis. **Evidens niveau 1b**

Et systematisk review (6) konkluderer, at der er inkonsistens i de randomiserede studier, og at der derfor ikke er basis for at rekommandere screening og behandling ved positivt fund. **Evidens niveau 3a**

Tre prospektive kohortestudier finder alle sammenhæng mellem ASB og sPF. Ullah (14) finder en relativ risiko for sPF på 1.83 (1.18-2.83) ved fund af ASB i andet trimester. Jain (15) finder en relativ risiko for sPF på 3.27 (1.38-7.72) ved ASB i GA 32-34, men ingen statistisk signifikant forskel ved ASB i første og andet trimester. Marahatta (16) beskriver kun en øget incidens af sPF ved ASB. **Evidens niveau 2b**

I et norsk studie fra 2011 (17) inkluderedes 60689 kvinder, der alle havde født præterm (GA 22+0-36+6). Ved spørgeskema blev de spurgt, om de havde haft infektioner i graviditeten. Man fandt ingen sammenhæng med urinvejsinfektioner og præterm fødsel. **Evidens niveau 2b**

Et studie fra USA (378 kvinder med asymptomatisk bakteriuri vs. 378 kvinder med negativ dyrkning) og Taiwan (42742 kvinder med asymptomatisk bakteriuri vs. 42742 kvinder med negativ dyrkning) finder heller ikke øget risiko for præterm fødsel ved asymptomatisk bakteriuri. (18, 19). **Evidens niveau 2b**

Et Israelsk retrospektiv kohorte studie fra 2009, som inkluderer 199093 fødsler, finder en justeret odds ratio for sPF på 1.6 (1.5-1.7) ved forekomst af ASB i GA 12 uger (20) **Evidens niveau 2b**

### Besvarelse af PICO

- Vil screening af urinen (i form af urinstix og urin til D+R) hos lavrisikogravide og behandling, såfremt positiv resultat, reducere forekomst af spontan præterm fødsel ?  
*Screening af urin med D+R hos lavrisikogravide, udover hvad der angives i retningslinier for Svangreomsorgen anbefales ikke, da det ikke forventes at reducere forekomsten af spontan præterm fødsel*
- Vil screening af urinen (i form af urinstix og urin til D+R) hos højrisikogravide og behandling, såfremt positivt resultat, reducere forekomst af spontan præterm fødsel ?  
*Der findes ikke studier, der besvarer dette spørgsmål, idet der ikke er differentieret mellem lav-risiko gravide og høj-risiko gravide. Ingen studier har data på cervixlængde.*

### Resume af inkluderede studier:

(Studie, år)	Design, antal deltagere	Sted	Høj/lav risiko	Cervix-mål	Intervention	Effekt mål (95% CI) Statistisk metode



Smaill FM, Vazquez Cochrane 2015 (11) A) Thomsen 1987 B) Wren 1969	RCT og metaanalyse A) N= 69 B) N= 173	A) DK B) Australien	Screening: for asymptomatisk bakteriuri	Ingen data	Antibiotika vs placebo  A: 2/37 beh vs 12/32 placbo  B: 5/83 beh vs 15/90 ingen beh	RR 0,27 (0,11-0,62)
Lumbiganon et al. 2009 (12)	RCT, 24430 asymptomatiske kvinder	Thailand, Filippinerne, Vietnam, Argentina	GA 12-32 uger Asymptomatiske		Nitrofurantoin 1 eller 7 dages behandling	Præterm fødsel (GA<37 uger) RR 1.24 (0.79-1.94)
Kazemier BM,Lancet infect dis 2015 (13)	RCT 4283 kohorte, 248 ASB (5,8%)	Holland	Screening GA 16-22 For asymptomatisk bakteriuri	Ingen data	Nitrofurantoin 100 mg vs placebo eller ingen behandling	OR Ingen forskel
Cunnington Curr Opin Infect Dis 2013 (6)	Systematisk review	Multi- national		Ingen data	De RCT der er lavet om behandling af asymptomatisk genitourinary tract infections er for inkonsistente og det er ikke muligt at komme med en samlet anbefaling.	
Ullah et al. 2007 (14)	Prospektivt kohortestudie, 1800	Bangladesh	Andet trimester		Præterm fødsel 1.83 (1.18-2.83) RR	
Marahatta et al. 2011 (16)	Prospektivt kohortestudie, 600	Nepal	Alle tidspunkter i graviditeten		Højere incidens af præterm fødsel ved ASB sammenlignet med kvinder uden bakteriuri Deskriptivt	
Jain et al.2011 (15)	Prospektivt kohortestudie, 645	Indien	Indtil GA 20 uger eller GA 32-34 uger		Bakteriuri i GA 32-34 sammenlignet med ingen bakteriuri RR 3.27 (1.38-7.72)	
Morken NH Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011	Kohorte N= 60689	Norge	Kvinder der fødte GA: 22- 36+6	Ingen data	Spørgeskemaer udsendt til kvinder der fødte	Ingen signifikant sammenhæng mellem urinvejsinfektion og

(17)					præterm	præterm fødsel
Naresh A Am J Perinatol. 2011 (18)	Kohorte 378 kvinder med positiv D+R vs 375 med negativ D+R	USA	Screening: urin D+R i 20 graviditets uge	Ingen data	Journal gennemgang	Ingen signifikant øget risiko for præterm fødslen blandt kvinder med UVI vs negativ D+R Præterm fødsel før uge 37: 16,8% vs- 16% (p = 0.76). Præterm fødsel før uge 34: 5,5% vs. 4,5% (p = 0.53).
Chen YK Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 (19)	Kohorte 42742 kvinder med positiv D+R vs 42742 med negativ D+R	Taiwan	UVI behandling	Ingen data	Journal gennemgang	Ingen signifikant øget risiko for præterm fødslen blandt kvinder med UVI vs negativ D+R
Sheiner E. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 (20)	Retrospektiv Kohorte studie N=199093 fødende, 4890 med asymptomatisk bakteriuri.	Israel	Screening: pos fund af asympto-matisk bakteriuri	Ingen data	Journal gennemgang	Øget risiko for præterm fødsel 13,3% vs 7,9%, OR 1,8 (1,6-2,0).

### Referenceliste:

1. Tsoi E., Akmal S., Rane S., Otigbah C., Nicolaidis K. H. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003;21(6):552-555. Evidens IIb
2. Tsoi E., Akmal S., Geerts L., Jeffery B., Nicolaidis K.H. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;27: 368-372. Evidens IIb
3. Fuchs I.B., Henrich W., Osthues K., Dudenhausen J.W. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004;24: 554- 557. Evidens IIb
4. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy.. Urinary tract infection as a preventable cause of pregnancy complications: opportunities, challenges, and a global call to action. *Arch Intern Med.* 1960 Feb;105:194-8

5. Gilbert NM, O'Brien VP, Hultgren S, Macones G, Lewis WG, Lewis AL. Urinary tract infection as a preventable cause of pregnancy complications: opportunities, challenges, and a global call to action. *Glob Adv Health Med*. 2013 Sep;2(5):59-69. doi: 10.7453/gahmj.2013.061
6. Cunnington M, Kortsalioudaki C, Heath P. "Genitourinary pathogens and preterm birth". *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Jun;26(3):219-30.
7. Fekete T, Hooton TM. Approach to the adult with asymptomatic bacteriuria. *UpToDate*, last updated July 15, 2008.[UpToDate](#)
8. Brubaker L, Wolfe AJ. The new world of the urinary microbiota in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 May 21. pii: S0002-9378(15)00508-6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.032. [Epub ahead of print]
9. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215-21
10. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *FASEB J* 2013;27: 1012-22.
11. Smaill FM, Vazquez JC: "Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.". *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 7;8.
12. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G, Duc Vy N, Mignini L, Festin M, Prasertcharoensuk W, Limpongsanurak S, Liabsuetrakul T, Sirivatanapa P; World Health Organization Asymptomatic Bacteriuria Trial Group. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009 Feb;113(2 Pt 1):339-45. doi: 10.1097/AOG.0b013e318195c2a2.
13. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, Vogelvang TE, Verhoeven CJ, Langenveld J, Woiski M, Oudijk MA, van der Ven JE, Vlegels MT, Kuiper PN, Feiertag N, Pajkrt E, de Groot CJ, Mol BW, Geerlings SE. "Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial". *Lancet Infect Dis*. 2015 Nov;15(11):1324-33. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5. Epub 2015 Aug 5. PubMed PMID: 26255208.
14. Ullah MA<sup>1</sup>, Barman A, Siddique MA, Haque AK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and its consequences in pregnancy in a rural community of Bangladesh. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2007 Aug;33(2):60-4.
15. Jain V, Das V, Agarwal A, Pandey A. Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. *Indian J Med Res*. 2013 Apr;137(4):753-8.
16. Marahatta R, Dhungel BA, Pradhan P, Rai SK, Choudhury DR. Asymptomatic bacteriurea among pregnant women visiting Nepal Medical College Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal. *Nepal Med Coll J*. 2011 Jun;13(2):107-10.
17. Morken NH et al. "Risk of spontaneous preterm delivery in a low-risk population: the impact of maternal febrile episodes, urinary tract infection, pneumonia and ear-nose-throat infections". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Dec;159(2):310-4.
18. Naresh A, Simhan HN. Association of polymicrobial growth from urine culture with adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol*. 2011 Aug;28(7):537-42.

19. Chen SF, Li HC, Lin HC No increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with urinary tract infections: a nationwide population-based study. Chen YK,. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 Jul;89(7):882-8.
20. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 May;22(5):423-7.

### **"Tilfældigt fund" af kort cervix (f.eks. ved undersøgelse for placentas placering)**

Vil undersøgelse (urin stix og D+R) af urinen ved *tilfældigt fund af kort cervix* < 25 mm og behandling ved positivt resultat reducere forekomsten af spontan præterm fødsel?

#### **Litteratur søgningsmetode:**

##### Søgestrategi:

PubMed søgning med følgende søgeord:

- (((("preterm birth") OR preterm labour)) AND (((("urinary tract infections") OR "Urinary Tract Infections"[Mesh]) OR "urinary tract infection"), 262 hits (30.09.15)
- ("bacteriuria"[MeSH Terms] OR "bacteriuria"[All Fields]) AND ("neck"[MeSH Terms] OR "neck"[All Fields] OR "cervical"[All Fields]) AND length[All Fields], 5 hits (30.09.2015)
- ("bacteriuria"[MeSH Terms] OR "bacteriuria"[All Fields]) AND ("delivery, obstetric"[MeSH Terms] OR ("delivery"[All Fields] AND "obstetric"[All Fields]) OR "obstetric delivery"[All Fields] OR "delivery"[All Fields]) AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields]) 43 hits, (30.09.2015).

De identificerede artikler blev vurderet på titel og herefter på abstrakt. Relevante artikler blev vurderet i fuld længde. Der blev *ikke identificeret studier, hvor kvinder med tilfældigt fund af kort cervix udgjorde den studerede population.*

##### Definitioner:

Tilfældigt fund af kort cervix: kvinder der ved UL får konstateret kort cervix i forbindelse med f.eks. skanning for placentas placering.  
Lavrisiko: gravide med singletons, ingen anamnestisk cervixinsufficiens.

## **Cervixscreening og behandling. Asymptomatisk, lavrisiko, højrisko, singleton.**

Formålet med dette afsnit var at besvare følgende 2 fokuserede spørgsmål

- Vil ultralyd undersøgelse med mål af cervix (screening) hos lavrisikogravide (og intervention) reducere forekomst af spontan præterm fødsel?
- Vil ultralyd undersøgelse med mål af cervix (screening) hos højriskogravide (og intervention) reducere forekomst af spontan præterm fødsel?

### **Litteratur søgningsmetode:**

Søgestrategi: ((short cervix OR cervical length) AND (rct OR randomized controlled trial OR review) AND preterm birth). Afgrænset til "humans". 100 hits (20. oktober, 2015). Vi ekskluderede studier og reviews, der ikke anvendte en sand placebogruppe samt studier der kun involverede tvillingegraviditeter.

### **Definitioner:**

Lavrisiko: gravide med singletons, ingen anamnestic cervixinsufficiens

Højrisko: gravide med gemelli, tidl. præterm fødsel, uterusmalformation, conusopererede

Præterm fødsel: fødsel < GA 37 uger

Kort cervix: cervix < 25 mm

### **Evidens:**

Reviews: Et systematisk review og metaanalyse fra 2012 finder, at der blandt kvinder både med og uden risikofaktorer (gemelli dog ekskluderet) er signifikant nedsat risiko for præterm fødsel (PF) før GA (gestationsalder) 35 efter behandling med vaginal progesteron til asymptomatiske singleton-gravide med et cervixmål mellem 10-20 mm (1). Der er ikke signifikant effekt på risikoen for PF før uge 37. Number needed to treat er 11 (95%CI 7-28) for PF før GA 35 (2). For kvinder med tidligere PF findes en metaanalyse af Bergdella (3), hvori indgår fem studier (504 kvinder). Her finder man, at anlæggelse af cerclage ved fund af kort cervix

Reviews: Et systematisk review og metaanalyse fra 2012 finder, at der blandt kvinder både med og uden risikofaktorer (gemelli dog ekskluderet) er signifikant nedsat risiko for præterm fødsel (PF) før GA (gestationsalder) 35 efter behandling med vaginal progesteron til

asymptomatiske singleton-gravide med et cervixmål på  $\leq 25$  mm (1). Der er ikke signifikant effekt på risikoen for PF før uge 37. Number needed to treat er 11 (95% CI, 7-28) for PF før GA 35 (2). **Evidens niveau 1a**

Der blev ikke fundet nogle relevante reviews omhandlende cerclagebehandling versus ingen behandling til asymptomatiske kvinder med kort cervix. For kvinder med tidligere præterm fødsel findes en metaanalyse af Berghella (12), hvori indgår 5 studier (504 kvinder). Her finder man at anlæggelse af cerclage ved fund af kort cervix  $<25$  mm før uge 24 signifikant reducerer forekomsten af PF før uge 35 (RR 0,7; 95% CI 0,55-0,89) og komposit neonatal morbiditet og mortalitet. **Evidens niveau 1a**

Lavrisiko: Kun et enkelt RCT inkluderede udelukkende asymptomatiske lavrisiko kvinder (3). Man screenede 4438 kvinder, 203 (4,6%) havde cervix  $<25$  mm, og 108 deltog i RCT. Man fandt her, at kvinder kort cervix ( $<25$  mm) havde en uændret risiko for PF før uge 34 trods behandling med cervikalt pessar. **Evidens niveau 1b**

Høj- og lavrisiko: Fire RCTs inkluderede både lav- og højrisiko gravide (4–7). I to af disse studier undersøgte man effekten af behandling med progesteron og fandt i begge tilfælde en signifikant effekt (5,7). Dog fandt Hassan et al. kun en signifikant effekt for kvinder uden tidligere PF (5). De to øvrige studier undersøgte effekten af henholdsvis cerclage- og pessarbehandling. Der var en signifikant effekt ved brugen af cervikalt pessar (6), men ikke ved brug af cerclage (4). **Evidens niveau 1b**

Højrisiko: Fire RCTs har undersøgt kvinder med høj risiko for PF (8–11). To af disse intervenserer med progesteron. Ét finder ingen reduktion i PF (8), mens det andet finder en signifikant reduceret risiko for PF (9). De øvrige to studier, der undersøger asymptomatiske kvinder med høj risiko for PF, viser modstridende resultater. Således finder Owen et al., at cerclage nedsætter risikoen for PF (11), mens Berghella et al. ikke finder en nedsat risiko (10). **Evidens niveau 1b**

## Besvarelse af PICO

- Vil ultralyd undersøgelse med mål af cervix (screening) hos lavrisikogravide (og intervention) reducere forekomst af spontan præterm fødsel?

*Ved fund af kort cervix  $< 25$  mm hos gravide uanset risiko for spontan præterm fødsel vil behandling med progesteron reducere forekomsten af sPF*

- Vil ultralyd undersøgelse med mål af cervix (screening) hos højrisikogravide (og intervention) reducere forekomst af spontan præterm fødsel?

*Hos kvinder i høj risiko for præterm fødsel vil behandling med cerclage pessar ved fund af kort cervix < 25 mm reducere forekomsten af præterm fødsel. Ligeledes vil behandling med cervikal cerclage ved fund af kort cervix <25 mm i 2 trimester reducere forekomsten af præterm fødsel.*

### Resume af inkluderede studier:

Studie, år	Design, antal deltagere	Sted	Høj/lav risiko	Cervixmål	Intervention	Præterm fødsel (GA <37 uger)  OR/ARR/RR (95% CI)
Romero, 2012 (1)	Systematisk review og metaanalyse	-	Blandet (men eksklusion af gemelli)	≤20 mm	Vaginalt progesteron eller placebo	RR 0,91 (0,75-1,10)RR 0,67 (0,51-0,87)*
Berghella, 2004 (10)	RCT, 61 asymptomatiske kvinder mellem GA	USA	Høj (tidl. spontan, gemelli, ≥2 evacuatio uteri, conusoperation)	cervix (<25 mm) or > 25% funneling	Vaginal cerclage og sengeleje eller sengeleje alene	RR 0,94 (0,34-2,58)*
O'Brien, 2007 (8)	RCT, 659 kvinder ml. GA 18+0 og 22+6 uger, asymptomatiske	Multinational	Høj (tidl. spontan PF)	Ingen inklusionskriterier	Crinone 8% progesterongel (90 mg) x1 dagl., vag. supp. eller placebo	OR 1,08 (0,76-1,52)
Cetingoz, 2011 (9)	RCT, 150 asymptomatiske kvinder ml. GA 24-34 uger	Tyrkiet	Høj (tidl. spontan PF, gemelli, uterus malformation)	Ingen inklusionskriterier	Micronized progesterone 100 mg, vag. supp eller placebo	OR 0,50 (0,26-0,96)
Fonseca, 2007 (7)	RCT, 413 asymptomatiske	UK	Blandet	≤15 mm	Micronized progesterone 200	ARR 0,60 (0,35-0,94)

	kvinder mellem GA 20-25				mg, vag. supp eller placebo	
Owen, 2009 (11)	RCT, 302 asymptomatiske kvinder ml. GA 17+0-33+6 uger	USA	Høj (tidl. PF)	<25 mm	Cervical cerclage (McDonald procedure) eller ingen behandling	OR (cervix<15 mm): 0,23 (0,08-0,66)*  OR (cervix ≥15-24 mm): 0,84 (0,49-1,4)*
Goya, 2012 (6)	RCT, 385 asymptomatiske kvinder ml. GA 18-22 uger	Spanien	Blandet (men eksklusion af conusopererede)	≤25 mm	Cervikalt pessar eller ingen behandling	OR 0,19 (0,12-0,30)
To, 2004 (4)	RCT, 253 asymptomatiske kvinder ml. GA 22-24 uger	UK	Blandet	≤15 mm	Cervical cerclage eller ingen behandling	RR 0,84 (0,54-1,31)
Hassan, 2011(5)	RCT, 465 asymptomatiske kvinder ml. GA 19+0-23+6 uger	USA	Blandet (men eksklusion af gemelli)	≤20 mm	Crinone 8% progesterongel (90 mg) x1 dagl., vag. supp. eller placebo	ARR 0,54 (0,33-0,89)**  RR (ikke tidl. PF) 0,50 (0,27-0,90)**  RR (tidl. PF) 0,77 (0,29-2,06)**
Hui, 2013 (3)	RCT, 108 asymptomatiske kvinder ml. 20-24 uger	Hongkong	Lav (singletons, ingen anamnese med cervixinsufficiens)	<25 mm	Cervikalt pessar eller ingen behandling	RR 0,96 (0,81-1,14)
Berghella, 2011 (12)	Metaanalyse, 5 studier, 504 kvinder		Høj (tidl PF)	<25 mm	Cerclage eller ingen behandling	RR 0,7 (0,55-0,89) PF før uge 35

GA gestational age, OR odds ratio, (A)RR (adjusted) relative risk, RCT randomised controlled trial

\*Fødsel før GA 35 uger

\*\* Fødsel før GA 33 uger



## Referenceliste:

1. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):124.e1–19.
2. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal Progesterone to Prevent Preterm Birth in Pregnant Women with a Sonographic Short Cervix: Clinical and Public Health Implications. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct 5;
3. Hui SYA, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2013 Apr;30(4):283–8.
4. To MS, Alfirevic Z, Heath VCF, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004 Jun 5;363(9424):1849–53.
5. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jul;38(1):18–31.
6. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2012 May 12;379(9828):1800–6.
7. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):462–9.
8. O'Brien JM, Defranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, How H, et al. Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Dec;34(6):653–9.
9. Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Mar;283(3):423–9.
10. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1311–7.
11. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201(4):375.e1–8.
12. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):663-71.

## Gravide med symptomer på præterm vandafgang (PPROM).

Formålet med dette afsnit var at besvare følgende to fokuserede spørgsmål (PICO):

- Kan brug af supplerende test øge sikkerhed for diagnosen PPRM sammenlignet med klinisk undersøgelse ?
- Kan brug af test erstatte den kliniske undersøgelse ?

### Litteratur søgningsmetode:

Der blev søgt på Pub Med og i Cochrane database of systematic reviews. med følgende søgeord: PPRM OR PROM AND DIAGNOSIS. Der blev inkluderet 11 prospektive (Kohorte) studier, to case-kontrol studier og to systematiske reviews/meta-analyser (tabel). Kun gravide med usikkerhed om diagnosen blev inkluderet. Endvidere anvendte vi guidelines fra www.uptodate.com, RCOG samt DSOG guidelines om PPRM og oligohydramnios. Vi søgte ligeledes efter guidelines fra NICE og ACOG, men fandt ikke noget relevant.

### Problemstilling:

PPROM forekommer i ca. 3% af graviditeter og er årsag til ca. 1/3 af præterme fødsler (1). PPRM er forbundet med øget maternel og perinatal morbiditet (chorioamnionitis, endometritis, navlesnorsfremfald, abruptio placentae, RDS, asfyxi, neonatal infektion, lungehypoplasi mm).

Diagnosen PPRM kan være meget simpel at stille, men i en del tilfælde er diagnosen mere usikker. Udover simpel klinisk undersøgelse er der udviklet en del supplerende diagnostiske tests. Der er usikkerhed om deres nytte.

### Evidens.

**Diagnosen PPRM.** Anamnesen kan give oplysning om afgang af en større skylle vand eller langsom siven af fostervand, men dette kan forveksles med urininkontinens. Ved indlæggelsen kan trusser/bind inspiceres, og ved **vaginalinspektion med sterile instrumenter** kan evt. ses siven af fostervand fra orificium og/eller **pooling af fostervand i fornix posterior** (1,2). Dette kan også observeres under hoste og tryk på fundus uteri. Differentialdiagnoser er urininkontinens, tynd fluor vaginalis, sæd.

I tvivlstilfælde kan man lade kvinden gå rundt med et sterilt bind i nogle timer eller indlægge hende til observation. **Evidens niveau 3b-4**

Ved fortsat tvivl om vandafgang kan vaginalvæsken undersøges med forskellige konfirmatoriske tests, som **krystallisering (ferning)** (mikroskopi af tørret udstryk af væske - se foto) eller **måling af pH (nitrazin, bromtymoltest)** (pH indikatorstrimmel -se foto). Disse tests

har dog relativt høje falsk positive og falsk negative rater, specielt ved tilstedeværelse af cervikalsekret, urin, blod, sæd, antiseptika samt ved vaginal infektion (fluor vaginalis) (1,2,3). **Evidens niveau 3b**

Der er beskrevet flere tests med brug af bind- Amniotic leak detector (ALD) (4), Amniosense (5), samt alfa-fetoprotein (AFP)(6). Deres performance fremgår af tabel. **Evidens niveau 2b**

Et enkelt studie (7) har beskrevet en invasiv test med installation af indigo-carmin ved amniocentese og efterfølgende observation af lækage fra vagina (Indigocarmin Dye test). **Evidens niveau 2b**

Forskellige biomarkører i vaginalsekret har været anvendt til diagnostik af PPRM. Lactat (8), HCG (9), frit T3/frit T4, ASAT (10,11), Fibronectin (12), alfa-fetoprotein (6) og de nyere test baseret på antigen-antistof reaktion med påvisning af IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein- 1 (Actim PROM) (8,13,14,15) og PAMG-1 (Placental Alpha Microglobulin-1) (Amnisure)(13,14,15,16,17).(Tabel).

For ActimProm angives sensitivitet på 60-97% og specificitet på 89-98%. For AmniSure angives sensitivitet på 94-97% og specificitet på 87-98%. (Tabel) **Evidens niveau 2b-3b**

To meta-analyser har sammenlignet diagnostisk performance for de to nyeste tests (18,3). Ved bekræftet vandafgang har begge metoder ens diagnostisk sikkerhed, men i situationer hvor der er tvivl om diagnosen PPRM, synes Amnisure dog at performe bedre end Actim PROM (18,3). AmniSure har høj specificitet (98%) og NPV (96%)(3). AmniSure kan dog ikke anvendes ved blødning eller explorationscreme i vagina. Testen er usikker, hvis der er gået  $\geq 12$  timer siden formodet vandafgang (20). ActimProm har lavere specificitet (77-90%) og NPV (93%)(18,3). Imidlertid har man i flere af studierne ekskluderet gravide med vaginalblødning, som kan interferere med Amnisure test (3). Der anbefales yderligere studier (3), **Evidens niveau 3a**

I de fleste studier er den endelige diagnose PPRM stillet ved vurdering af de kliniske undersøgelser (GU pooling, ferning, nitrazine, UL mm.) (tabel) samt gennemgang af forløbet fra suspekt PPRM til fødslen (16,17). Mange studier angiver dog ikke golden standard. (tabel).

**Ultralydsscanning** med påvisning af oligohydramnios kan medvirke til at konfirmere diagnosen PROM (2,1), men er ikke diagnostisk. Sandbjerg guideline om oligohydramnios angiver følgende definitioner af oligohydramnios AFI < 5, DVP < 2 .(19)

**Evidens niveau 2a-2b**

## Besvarelse af PICO

- Kan brug af supplerende test øge sikkerhed for diagnosen PPRM sammenlignet med klinisk us ?  
(undersøges for de forskellige test)

*Ved tvivl om diagnosen kan AmniSure med stor sikkerhed udelukke PPRM.*

*AmniSure kan dog ikke anvendes ved blødning eller explorationscreme i vagina. Testen er usikker hvis der er gået  $\geq 12$  timer siden formodet vandafgang.*

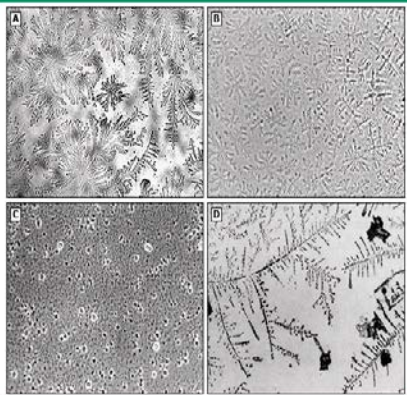
- Kan brug af test erstatte den kliniske us ?

*Kemiske vandafgangstest kan ikke erstatte klinisk undersøgelse og er overflødige ved klinisk påvist vandafgang.*

Studie	N	Diagnose	Test 1	Test 2	Golden standard	Sensitivitet %	Specificitet %	Positiv PV %	Negativ PV %	Accuracy %	Evidens Niveau
Ray (4)	5	?	ALD bind		spekulum	97			96		
Mulhair (5)	139	PPROM/ PROM?	AmnioSense bind		spekulum	98	65				2b
Mor (6)	52	Veer?	AFP bind		?	96	100				2b
Wiberg-Itzel (8)	200	PROM	Lactat		Spekulum	86	92	92	87	78 (kappa)	2b
	100			ActimProm		60	98	97	71	59 (kappa)	2b
Cooper (9)	24	PPROM	HCG		Spekulum Nitrazine, ferning	79	96	95	84		3b
Faraq (10)		PPROM	Frit T3		Spekulum	88	70	75	85		3b
			Frit T4		-	86	72	75	84		3b
			ASAT		-	56	70	65	61		3b
Asqharnia (11)	74	PPROM	ASAT		?	82	64	69	78		3b

Abdelazim 14 (12)	220	PPROM	Amnisure		Spekulum, UL	97	98	98	97	98	2b
				Fibronectin	-	94	89	89	94	92	2b
Abdelazim 13 (13)	150	PROM	Amnisure		?	97	98	98	97	98	2b
				ActimProm		89	82	83	88	86	2b
Lecerf (14)	85	PPROM	ActimProm		?	68	89	65	90		2b
				Amnisure	?	?	?	?	?		2b
Marcellin (15)		PPROM/ PROM	Amnisure		?	95	94	95	94		2b
				ActimProm		97	97	97	97		2b
Lee 2007 (16)	184	PROM	Amnisure	spekulum	Kliniske forløb	98	87	98	91		2b
Birkenmaier (17)	199	PROM	Amnisure	Spekulum UL -AFI	Kliniske forløb	94	98	96	98		2b
Ramsauer (18)	12 stu dier	PPROM	Amnisure		forskellige	96	98				3a
				ActimProm	forskellige	73	77				3a
Palacio (3)	17 stu dier	PROM	Amnisure		forskellige	96	98	98	96		3a
				ActimProm	forskellige	92	90	87	93		3a

#### Ferning of amniotic fluid



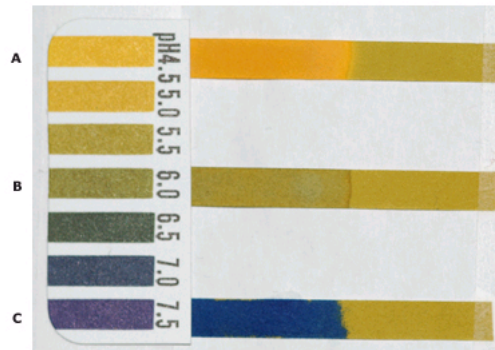
(A) Typical ferning pattern of dried amniotic fluid (400).  
 (B, C) Urine and amniotic fluid can be distinguished by microscopic examination of a droplet of the fluid spread and dried on a microscope slide. The proteins in amniotic fluid give the appearance of ferning (B) that is not observed with urine (C).  
 (D) Ferning pattern from amniotic fluid.  
 Reproduced with permission from:  
 (A) Courtesy of Dr. Dwight Rouse.  
 (B) McClatchey KD. Clinical Laboratory Medicine, 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.  
 (C) McClatchey KD. Clinical Laboratory Medicine, 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.  
 (D) Beckmann CRB, Ling FW, Smith RP, et al. Obstetrics and Gynecology, 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

UpToDate®

Copyrights apply

Copyrights apply

#### pH of vaginal discharge using nitrazine paper



(A) normal, (B) bacterial vaginosis, (C) pregnant woman with premature rupture of membranes.  
 Reproduced with permission from Aron Schuftan, MD. Copyright © Aron Schuftan, MD.

UpToDate®

#### Referenceliste:

1. Duff P. Preterm premature (prelabor) rupture of membranes. 2015. www.uptodate.com
2. Preterm prelabour rupture of membranes. Green Top Guideline No. 44 November 2006/2010
3. Palacio M, Kuehnert M, Berger R, Larios CL & Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. BMC Pregnancy and Childbirth 2014;14:183
4. Ray AF, Peirce SC, Wilkes AR, Carolin-Rees G. Vision amniotic leak detector (ALD) to eliminate amniotic fluid leakage as a cause of vaginal wetness in pregnancy: A NICE medical technology guidance. Appl Health Econ Health Policy 2015 Oct;13(5):445
5. Mulhair, Carter J, Poston L, Seed P, Briley A. Prospective cohort study investigating the reliability of the AmnioSense method for detection of spontaneous rupture of membranes. BJOG 2009;116(2):313
6. Mor A, Tal R, Haberman S, McCalla S, Irani M, Periman J, Seifer DB, Minkoff H. Alpha-fetoprotein as a tool to distinguish amniotic fluid from urine, vaginal discharge and semen. Obstet Gynecol 2015 feb;125(2):448-52

7. Adekola HJ, Gill N, Sakr S, Hobson D, Bryant D, Abramowicz JS, Soto E. Outcomes following intra-amniotic instillation with indigo carmine to diagnose prelabour rupture of membranes in singleton pregnancies: a single center experience. *Matern Fetal Neonatal Med* 2015 Jul 26:1-6
8. Wiberg-Itzel E, Cnattingius S, Nordstroem L. Lactate determination in vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes. *BJOG* 2005 Jun;112(6):754
9. Cooper A, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionic gonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Aug;191(2):593-6;discussion 596-7
10. Farag AH, Eighetany SS, Elkashif MS. Aspartate aminotransferase and free thyroid hormones in vaginal washing fluid as markers for preterm pre-labour rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res* 2015 sep;41(9):1352-6
11. Ashgarnia M, Mirblouk F, Salamat F, Ashrafkhani B, Dirbaz Z. Predictive value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels in vaginal fluid for the diagnosis of premature rupture of membranes. *Iran J Reprod Med* 2014 Apr;12(4):269
12. Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Al-Kadi M, Yehia AH, Abdulkareem AF. Fetal fibronectin (Quick check fFN test) versus placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) for detection of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2014 Sep;290(3):457
13. Abdelazim IA, Makhlouf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) versus insulin-like growth factor binding protein -1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res* 2013 Jun;39(6):1129
14. Lecerf M, Vardon D, Morello R, Lamendour N, Dreyfus M. Comparison of diagnostic performance of two tests of premature rupture of membranes (IGFBP-1/PAMG-1) in clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015 Jan 28. pii: S03682315(14)00285-3.
15. Marcelin , Anselem O, Guibourdenche J, De la Calle A, Deput-Rampon C, Cabrol D, Tsatsaris V. Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011 Nov;40(7):651
16. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS & Jun JK. Measurement of Placental alpha microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007;109:634
17. Birkenmaier A, Ries J-J, Kuhle J, Buerki N, Lapaire O, Hoesli I. Placental alpha microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* DOI 10.1007/s00404-011-1895-9
18. Ramsauer B. J, Vidaeff AC, Hoesli I, Park JS et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *Perinat Med* 2012 DOI 10.1515/jpm-2012-0247
19. Sandbjerg guidelines PPROM, Oligohydramnios. [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk).
20. Amnisure informationsmateriale. [www.vitaflo.net](http://www.vitaflo.net).

## Kliniske test ved præterm veaktivitet (symptomatiske kvinder) eller kvinder i høj risiko for præterm fødsel uden symptomer (asymptomatiske kvinder)

Formålet med dette afsnit var at besvare følgende fokuserede spørgsmål:

- PICO 1: Kan brug af supplerende test prædikere risikoen for sand præterm fødsel ved kontraktioner PICO 2: Kan brugen af supplerende test prædikere risikoen for præterm fødsel hos asymptomatiske høj-risiko patienter
- PICO 3: Kan brugen af præterme test reducere brugen af steroider/tocolyse uden at flere præterme ikke-celestondækkede børn fødes.

Definition:

Høj risikopatienter: Patienter med tidligere præterm fødsel, tidligere kirurgi på cervix eller uterine malformationer

Lav risiko: ingen anamnese med præterm fødsel, konesatio eller uterine malformationer

Symptomatiske patienter: gravide der henvender sig med kontraktioner

### Litteratur søgningsmetode:

Søgeord: “Preterm birth OR preterm delivery AND Fibronectin OR Actim Partus (OR phIGFBP-1) OR Partosure (OR PAMG-1)”. Der blev i alt fundet 51 artikler. Artikler sorteret på abstract i hht. PICO-spørgsmål. Tvillingestudier er efterfølgende ekskluderet samt artikler fra før år 2009. Vi har medtaget litteratur der omhandler både asymptomatiske høj risiko patienter (Tidl præterm fødsel, tidl kirurgi på cervix, uterus anomalier etc) samt symptomatiske kvinder. Vi har ikke inkluderet studier, der omhandler asymptomatiske lavrisikogravide.

### Problemstilling:

75-95% af kvinder der præsenterer sig med præterme veer føder ikke inden for 7 dage. 40 % af kvinderne føder endda til tiden. (1,2)

I de seneste år har der været fokus på bivirkninger til brugen af antenatal steroid, idet flere studier tyder på, at børn født af mødre, der i graviditeten har fået steroid pga. PPI (partus præmaturus imminens), har følger virkninger op i voksenalderen. Det drejer sig om risiko for at udvikle hjertekarsygdomme (hypertension), endokrinologiske sygdomme som diabetes, samt kognitive forstyrrelser (3,4,5)

Der er udviklet flere test, der alle har til formål at prædikere risikoen for præterm fødsel. Vi har i denne guideline valgt at se på de 3 test, der er i handel i dag, og forholder os til om kvinden enten har symptomer i form af veaktivitet eller om hun har høj anamnestisk risiko, men ikke har symptomer.



## Diagnostiske test:

### Fibronektin

Føtalt Fibronektin (fFN) er et extracellulært bindingsprotein, der produceres i decidua og chorion (den chorio-deciduale junction) og binder chorion og amnion. Fibronektin kan findes i vaginalsekret før uge 22 og efter uge 35. Mellem uge 22 og 35 er tilstedeværelsen af Fibronektin forbundet med øget risiko for præterm fødsel. Et fFN niveau større end eller lig med 50 ng/mL er associeret til spontan præterm fødsel. Der findes falsk forhøjet fFN vaginalt i op til 48 timer efter samleje. Fibronektin testen opfattes som Gold Standard blandt de præterme test.

### Procedure

Ved GU indføres steril vatpind i fornix posterior og roteres let i 10 s, hvorefter den føres ned i det medfølgende hætteglas med buffervæske. Knæk skaft på pind ved glassets top. Sæt låg på glas, så pind fæstnes i låg.

Prøven kan gemmes 8 timer ved stuetemperatur, 3 døgn i køleskab også efter 8 timer i stuetemp., eller fryses i op til 3 mdr.

Bestemmelse af fFN: 2 ml af pipetteres fra væsken i bufferglasset med speciel pipette og appliceres i kassette, der sættes i apparatet . Apparatet skal kalibreres dagligt forud for test.

Testen findes både som en kvalitativ test og en kvantitativ test

### Evidens

Symptomatiske kvinder: Et systematisk review fra 2013 har undersøgt kombinationen af fFN og måling af cervix-længde som screeningsværktøj mhp. at kunne prædiktere præterm fødsel (6). 9 studier blev inkluderet, og forfatterne fandt at kombinationen af de to undersøgelser gav højere sensitivitet og positiv prædiktiv værdi i forhold til måling af cervix-længde alene, samtidig med høj negativ prædiktiv værdi. **Evidens niveau 1a** Samme konklusion blev fundet i to andre studier: et mindre (N=133 kvinder) engelsk studie (7) samt et Hollandsk prospektivt multicenter studie fra 2014, hvor der indgik 10 centre (8). Kvinder med PPI mellem uge 24-34 blev inkluderet (N=714) og kvalitativ fFN samt cervix-måling blev udført. Forfatterne konkluderede, at kombinationen af fFN og måling af cervix-længde bedre kunne identificere kvinder med lav risiko for fødsel de efterfølgende 7 dage, såfremt cervix-længden var mellem 15-30 mm, end cervix måling alene, og dermed vil unødvendige og potentielt skadelige interventioner kunne minimeres. **Evidens niveau 2b** Samme forfattergruppe har desuden set på om andre markører kan indgå i risikovurdering /prædiktion for præterm fødsel i supplement med cervix-længde og kvalitativ fFN måling på symptomatiske kvinder. Med baggrund i samme datamateriale som ovenstående studie, undersøgte

forfatterne om en model, hvor maternelle karakteristika (kvindens alder, paritet, tidl. præterm fødsel, vaginal blødning, CRP) sammen med cervix-længden og kvalitativ fFN, bedre kunne prædiktere præterm fødsel indenfor 7 dage versus kun cervix-længden og kvalitativ fFN, og fandt at den udvidede model ikke prædikterer præterm fødsel indenfor 7 dage bedre end Fibronektin og cervix længde alene (9).

I et systematisk review som inkluderer 20 studier, heraf 5 RCT, med det formål at vurdere klinisk og cost-effectiveness, finder forfatterne en moderat evne hos fFN til at prædiktere præterm fødsel, hvorimod den høje negative prædiktive værdi har et stort potentiale i forhold til at undgå indlæggelse og intervention, hvilket er såvel ressource-besparende samt med til at minimere sygelighed og potentielle bivirkninger (10) **Evidens niveau 1a**

Sammenfattende kan siges om studierne angående fFN på kvinder med PPI, at der findes en moderat sikkerhed for at kunne forudsige præterm fødsel ved høje niveauer, mens testen er langt bedre til at forudsige hvilke kvinder, der ikke har behov for yderligere intervention (høj negativ prædiktiv værdi).

Asymptomatiske kvinder: Et engelsk studie har undersøgt den diagnostiske værdi af kvantitativ fFN hos asymptomatiske kvinder med høj risiko for præterm fødsel, grundet tidligere præterm fødsel. Kvinderne (N=1572) blev testet i perioden 22+0 til 27+6, og niveauerne af fFN blev grupperet i 4 kategorier (<10, 10-49, 50-199, >200 ng/ml) og vurderet i forhold til risikoen for præterm fødsel før hhv. 30, 34 og 37 GA, og der blev fundet en positiv sammenhæng (11). Studiet var ikke designet til at kunne udtale sig om, hvilke niveauer af fFN intervention i form af cerclage og progesteron behandling var gavnlige og/eller indiceret. **Evidens niveau 2b**

Et studie har kigget på testens sikkerhed hos asymptomatiske kvinder, som har haft samleje i op til 48 timers forinden testens udførelse, og fandt en øget koncentration af fFN i vagina, hvilket bevirkede signifikant flere falsk positive svar (12). Anamnese mhp. tidspunktet for seneste samleje er derfor nødvendig forud for anvendelse af testen. Det er nærliggende, at samme forhøjelse efter samleje også vil kunne findes hos kvinder, der retter henvendelse med symptomer på PPI, hvorfor anamnese-optagelse er vigtig

### **Klinisk anbefaling:**

Fibronektin testen bør anvendes ved cervix mellem 15 og 25 mm. Ved negativ test undlades tocolyse og Celeston. Ved en positiv test må det være op til klinikerens i den enkelte situation at afgøre, om patienten skal have Celeston, Tocolyse og evt overflyttes.

### **Actim Partus**

Det phosphorylerede insulin like growth factor binding protein-1 (phIGFBP-1) produceres i decidua. Når fødslen nærmer sig nedbrydes decidua, og der frigøres phIGFBP-1, som kan måles i sekret fra orificium. Actim testen er en kvalitativ immuno-kromatografisk analyse, der bygger på monoklonale antistoffer. Testen kan anvendes fra uge 22 og uge 34-(36)

### **Procedure:**

Testen bør ifølge producenten udføres før exploration. Der er dog i flere studier beskrevet, at man vaginal scanner forud for testen uden at det ændrer prædiktionen. (13)

Ved GU indføres steril vatpind i orificium externa. Vatpinden holdes i 15 s, hvorefter den føres ned i det medfølgende hætteglas og røres rundt i 10-15 s.

Test strimlen føres ned i hætteglasset og fjernes når væsken når resultatområdet.

Test strimlen aflæses, når der er 2 blå streger, ensbetydende med positiv test eller efter 5 min.

Negativ test ved 1 synlig streg, der indikerer at testen er kørt korrekt.

Kan anvendes ved mindre blødning. Der er pHIGFBP-1 i plasma, men et negativt resultat er validt. Der er ikke pHIGFBP-1 i sæd og kan derfor anvendes efter samleje.

### **Evidens**

Symptomatiske kvinder: Fælles for de studier, der undersøger Actim Partus, er, at man hos symptomatiske kvinder finder en meget høj negativ prædiktiv værdi for præterm fødsel. For de fleste studier er den over 90 %. Den negative prædiktive værdi er på linje med det, man finder for Fibronektin testen.

Den positive prædiktive værdi svinger fra studie til studie, og man må overordnet konkludere, at testens styrke ligger i den høje negative prædiktive værdi.

Testen er oprindeligt tænkt som et nemt low-tech redskab i forhold til at beslutte, om en patient kan/skal flyttes til et tertiært sted, hvorfor de fleste studier ikke forholder sig til cervix. I de seneste år er der publiceret flere studier, hvor cervix er inkluderet.

Der er divergerende resultater. Brik et al (13) finder i deres studie, der inkluderer 276 kvinder i truende for tidlig fødsel, at Actim Partus testen har en høj negativ prædiktiv værdi for fødsel inden for 7 dage (95%) men en meget lav PPV på 22%.

Studiet finder desuden, at hvis man supplerer cervix scanning med en Actim test, øges den prædiktive værdi ikke for hverken cervixlængde under 15 eller 30 mm. **Evidens niveau 2b**

I et studie af Danti (14) finder man at ved cervix mellem 20-30 mm øges prædiktionen for præterm fødsel. UL har en lav specificitet ved cervix mellem 20-30 mm, hvorfor en Actim test kan være værdifuld i stratificering af risikopatienter ved denne cervixlængde. Ved cervix under 20 mm stiger falsk negativ raten og i dette studie finder man, at den neg prædiktive værdi falder til 83%, hvor den er 96 % ved en cervix mellem 20-30 mm. Studiet inkluderer dog kun 60 kvinder. **Evidens niveau 2b**

Det er dog i overesstemmelse med, at Eroglu (15) i sit studie finder, at ved cervix under 25 mm øger både fFN og Actim Partus test prædiktionen for præterm fødsel.

Asymptomatiske kvinder: Der foreligger få studier om asymptomatiske, højrisiko gravide. I et studie af Bittar (16) har man set på kvinder med tidligere præterm fødsel, dvs høj risiko asymptomatiske kvinder. Cervix scanning og Actim test i uge 30 er 2 uafhængige prædiktorer for præterm fødsel. ROC kurver viste, at kombinationen af cervix scanning i uge 22-24 og Actim test i uge 30 gav den bedste prædiktation og anbefales af forfatterne i et klinisk kontrol forløb af højrisikopatienter. Det er dog nede i de lave gestationsaldrer testen har højest klinisk relevans.

I et mindre studie (18) finder man høj negativ prædiktiv værdi, men meget lav positiv prædiktiv værdi. Studiet er dog et pilotstudie. GA ved inklusion er 23-24+6. Bittars studie viser som nævnt, at testen er bedst ved de højere gestationsaldrer.

Rahkonen (19) har foretaget et screeningsstudie af asymptomatiske lavrisikopatienter. I alt 5180 finske kvinder fik foretaget Actim Partus test i 1. og 2. trimester. Forhøjet phIGFBP-1 i første trimester var en uafhængig prædiktør for præterm fødsel før 32 og 37 uger, OR hhv 3,0 (95% CI 1.3–7.0) og 1.6 (95% CI 1.2–2.3). Cervikal phIGFBP-1 på mere end 10 micrograms/l i første trimester prædikterede præterm fødsel før 32 og 37 uger med sensitivitet på hhv. 53.8% og 37.0%, NPV på 99.7% og 96.8%. **Evidens niveau 2b**

Andre mindre studier (17,18) viser ret samstemmende en høj negativ prædiktiv værdi, mens der er en høj falsk pos rate.

samlet må man konkludere at den høje negative prædiktive værdi er testens styrke, men kan ikke bruges til at detektere patienter i reel truende for tidlig fødsel.

Der foreligger en helt ny metaanalyse over Actim Partus testen af Conde-Agudelo/Romero fra 2015 som inkluderer 43 studier (20). 15 studier med i alt 6583 asymptomatiske kvinder og 3620 symptomatiske kvinder. Man finder overordnet, at der ikke er nok evidens til at anbefale testen, idet en negativ test kun har en lav til moderat præcision i forhold til at identificere de kvinder, der ikke føder indenfor 48 timer. Den har lav positiv prædiktiv værdi for både asymptomatiske og symptomatiske kvinder. **Evidens niveau 1a**

I metaanalysen har man inkluderet alle studier fra 2000, også studier fra ikke-engelsk sprogede tidsskrifter, og det er derfor vanskeligt at vurdere værdien af dem.

I vores guideline har vi kun inkluderet studier tilbage til 2009 og kun engelsksprogede artikler.

I 9 af studierne, der inkluderer 1474 ptt med truende for tidlig fødsel, finder man NPV på over 90 %, specielt når man ser på fødsel indenfor 48 timer, 7 og 14 dage. 4 mindre studier fra mellemøsten med i alt 201 ptt. har ikke kunnet vise samme høje NPV.

Fælles for alle studier er, at der er en meget svingende, men generel lav falsk positiv rate (PPV)

Testen kan altså med rimelig høj sikkerhed udelukke præterm fødsel ved en negativ værdi, men det er vanskeligt at identificere ptt i truende for tidlig fødsel.

Kombineres testen med en cervix scanning finder Riboni (21), at PPV stiger til 75%, sammenlignet med enten cervix alene (22%) eller Actim partus testen alene (14%).

Sammenlignes Actim Partus testen med Fibronektin testen, finder Ting (22), at Actim testen har en bedre både PPV og NPV i forhold til fødsel inden for 48 timer, 7 og 2 uger, men Audibert (23) finder, at Fibronektin testen lidt bedre i forhold til fødsel indenfor 2 uger og før uge 34.

### **Klinisk anbefaling:**

Actim testen bør anvendes ved cervix mellem 15 og 25 mm. Ved negativ test undlades tocolyse og Celeston. Ved en positiv test må det være op til klinikerens i den enkelte situation at afgøre, om patienten skal have Celeston, tocolyse og evt overflyttes.

### **Partosure**

Testen bygger på, at der i vaginalesekret er en meget lav koncentration af Placental Alpha Microglobulin-1(PAMG-1), mens det i fostervand findes i høje koncentrationer. Når fødslen nærmer sig, sker der en transudation af PAM-1 gennem fosterhinderne, hvorved man kan måle proteinet i det vaginale sekret.

Partosure testen er en kvalitativ immuno-kromatografisk analyse.

Testen kan anvendes fra uge 20+0 til 36+6.

### **Procedure:**

Testen bør udføres før vaginal exploration.

Steril vatpind indføres i vagina uden brug af instrumenter i 30 s. Vatpinden føres herefter ned i hætteglas med fremkaldervæske og roteres i 30 s. Teststrimlen føres efterfølgende ned i hætteglasset og fjernes, efter præcis 5 min eller, når der er 2 synlige streger, da dette ensbetydende med positiv test. Negativ test ved 1 synlig streg, der indikerer, at testen er kørt korrekt.

Kan anvendes ved mindre blødning og efter samleje.

### **Evidens**

Parto Sure testen er den senest udviklede test tilgængelig på markedet. Der foreligger derfor meget sparsom litteratur om denne test.

Det eneste større studie er Nikolovas fra 2014 (24). Der indgår 101 kvinder med truende præterm fødsel ved GA 20+0 til 36+6. Her finder man meget høje både positive (78%, 87%) og negative (97%, 94%) prædiktive værdier for hhv fødsel indenfor 7 og 14 dage. **Evidens**

#### **niveau 2b**

Et andet studie af samme forfatter sammenligner Partosure testen, cervixmåling og fFn test og finder at Partosure testen har den højeste NPV på 96%, fFN på 87% og Cervixmåling 89% . (25)

Partosure testen har desuden den højeste PPV på 76% til forskel for fFn (26) og cervix (27)

Man har i dette studie inkluderet kvinder ved GA 20+0 til 36+6, hvilket ikke er et tidsinterval, hvor det anbefales at bruge fFN, idet der før uge 22 og efter uge 34-35 kan forekomme fFN i vaginal sekret.

Samlet set må man sige at Partosure testen viser lovende resultater, men bør testes i større studier.

Asymptomatiske kvinder: Ingen tilgængelige studier

### **Klinisk anbefaling:**

Partosure testen bør anvendes ved cervix mellem 15 og 25 mm. Ved negativ test undlades tocolyse og Celeston. Ved en positiv test må det være op til klinikerens i den enkelte situation at afgøre, om patienten skal have Celeston, Tocolyse og evt overflyttes.

### **Oversigt over 3 diagnostiske test mht praktiske forhold ved udførelsen, tidsramme og pris**

	Fibronektin	Actim	Partosure
GA	22-35	22 til termin	20-36 <sup>+6</sup>
GU nødvendigt	JA	JA	Nej
Mindre blødning	(+)	(+)	+
Samleje de seneste 48 timer op til testning	Nej (risiko for falsk positivt test)	Ja	Ja
Exploration/UL	Nej	Nej	Nej
TVUL	nej	måske	Nej
Lutinus	?	JA (influerer ikke på testresultat)	?
Tid	1 time (inkl kalibrering af apparat)	5 min	5 min
Pris pr. stk.	Ca. 600 kr (excl udgift til apparatur), ca 40.000?)	125 kr	Ca. 170 kr

Andre markører

Nye test er under udvikling og et studie viser lovende resultat. Ved at måle Albumin/D-vitamin bindende protein i vaginalsekret finder Liong (28) en PPV på 100 %. Dette skal dog afprøves i større kliniske studier og er ikke i kommercielt tilgængeligt endnu.

### Besvarelse af PICO

- PICO 1: Kan brug af supplerende test prædiktere risikoen for sand præterm fødsel ved kontraktioner  
*Fibronektin testen kan med moderat sikkerhed prædiktere risikoen for præterm fødsel*  
*Actim Partus testen er ikke velegnet til at detektere patienter med sand præterm fødsel*  
*Partosure testen kan muligvis med høj sikkerhed detektere patienter med sand præterm fødsel*
- PICO 2: Kan brugen af supplerende test prædiktere risikoen for præterm fødsel hos asymptomatiske høj-risiko patienter  
*Kvalitativ fFN har generelt en høj negativ prædiktiv værdi og dårligere positiv prædiktiv værdi ,hvorfor testen har begrænset værdi som screeningsredskab hos asymptomatiske kvinder.*  
*Brugen af kvantitativt fFN test kan have en plads, idet man får en højere positiv prædiktiv værdi*  
*Actim testen er ikke velegnet til at prædiktere risikoen for præterm fødsel hos asymptomatiske patienter.*  
*Partosure testen er ikke undersøgt.*
- PICO 3: Kan brugen af præterme test reducere brugen af steroider/tokolyse uden at flere præterme ikke-celestondækkede børn fødes.  
*Grundet høj negativ prædiktiv værdi ved brug af alle 3 test vil det sandsynligvis kunne føre til mindsket forbrug af prænatal steroidbehandling. Analyser af Fibronektin har vist, at det er cost-effektivt og nedsætter brugen af tocolyse, celeston, og indlæggelser*

### Forslag til klinisk rekommendation.

Hos kvinder, der retter henvendelse med præterme veer og en cervix-længde på mellem 15 og 25 mm, bør der så vidt muligt foretages en præterm test før beslutning om tocolyse og lungemodnende behandling. Ved negativ test kan dette undlades da sandsynligheden for

nært forestående fødsel er lille. Ved en positiv test må det være op til lægen i den aktuelle situation at afgøre, om patienten skal have tocolyse og lungemodnere behandling og evt overflyttes til fødested med neonatal afdeling

### Symptomatiske kvinder

Forfatter	Journal	år	N	GA	Test	cervix	outcome	Sensitivitet %	Specifitet %	Positiv PV %	Negativ PV %	kommentarer
<b>Føtalt fibronectin</b>												
Dutta (29)	Arch Gynecol Obstet	2011	88	30	fFN		Tidsmæssig længde af indlæggelse					RCT. Ingen øget forekomst af adverse outcomes i fFN-armen
Anwar (7)	Jour Obs Gyn	2014	133	25-34 (median 31)	fFN		< 10 dg <34 <37	100 50 41	83 82 86	16 16 44	100 96 84	
Van Baaren (8)	Obstetrics and gynecol	2014	714	24-34	fFN Cx fFN+Cx		< 7 dage			23 23 27	97 98 98	Cx mellem 15-30 mm kombineret med fFN øger prædiktionskraft for PPI
Abbott (30)	Am J Obst Gynecol	2013	300	22-35								Sammenligner kvalitativ vs. Kvantitativ fFN
Cheung (31)	Hong Kong Med J	2013	22		fFN		< 24 t inden fødsel <48 t <7 d <14 d					Høj negativ prædiktionskraft
<b>Actim partus test</b>												



Paternoster (32)	ACTA	2007	109	22-34	Actim Partus	-		69	91	50	96	
Altinkaya (26)	Arch gynecol obstet	2009	105	24-34	Actim Partus		<7 dage	70	87	56	93	
Rahkonen L (33)	ACTA	2009	246	22-34	Actim Partus		<34 Cx<25 mm phIGF-1 Cx,+ phIGF-1	40 50 30	94 87 100	22 14 75	97 98 97	
							<14 dage Cx<25 mm phIGF-1 Cx,+ phIGF-1	57 71 43	94 71 100	22 87 75	99 99 98	
Tanir (27)	J obstet Gynecol	2009	68	24-37	Actim			93	79	56	98	
Azlin (34)	J obstet and gynecol	2010	51	24-36	Actim Partus		phIGFP-1 Cx<25 Cx+ phIGFP-1	80 80 80	94 88 98	57 24 80	98 97 98	
Brik (13)	ACTA	2010	276	24-34	Actim Partus		<48 h 7 dage 34 uger	74 73 59	65 66 66	16 22 23	96 95 89	Cx + Actim mellem 15 og 30 mm øger ikke prædiktionen
Danti (14)	J mat fet neonat med.	2011	60	24-34	Actim Partus	CX<30 mm	<7 dage <34	50 63	70 73	11 26	95 93	TVUL før test
						Cx 20-30 mm	<7 dage <34+0	100 67	73 74	8 17	100 97	
						Cx<20 mm	<7dage <34+0	33 60	63 71	14 43	83 83	
Cooper (35)	J Perinat	2012	349	24-35	Actim Partus	-	<37 <7dage <14 dage	39 33 44	76 74 74	24 2 4	86 98 98	

Singh (36)	Indian J clin prac	2013	50	28-36	Actim partus				87	83	78	79	Høj GA ved test
Hadzi –Lega (37)	J perinatal med	2015	58	22-34	Actim Partus	19mm(pos test)/24 mm(neg)			33	36	54	75	
<b>Partosure</b>													
Nikolova (25)	J perinat. med	2014	101	20+0- 36+6	Partosure	-	<7 dage <14 dage		90 80	94 96	78 87	97 94	
Nikolova (24)	J perinat. med	2015	203	20+0- 36+6	Partosure fFN CL<25mm				80 50 57	95 72 73	76 29 30	96 87 89	GA!!!!

### Asymptomatiske kvinder

Forfatter	Journal	år	N	GA	Test	Cervix målt	outcome	Sensitivitet %	Specificitet %	Positiv PV %	Negativ PV %	Kommentarer
<b>Føtalt fibronectin</b>												
Gao (38)	Genet. Mol. Res.	2013	124	20-34	fFN		7 dage 14 dage < 34 <37	100 75 50 33,3	77,8 78,3 78,9 78,3	6,9 10,3 17,2 20,7	100 98,9 94,7 87,4	Genitale infektioner har indflydelse på pos. Pred. Værdi
Zhou (39)	J Matern Fetal Neonatal Med	2015	218	14-22	fFN  CL	Cut off 25 mm	<34 <37 <34 <37	80 58 64 53	86 87 64 77	43 51 26 35	97 90 94 88	
Abbott (11)	Obstetrics and gynecol	2015	1448	22 <sup>+0</sup> – 27 <sup>+6</sup>	Kvantitativ fibronectin	Cut off 25 mm	≥10 ng/ml ≥ 50 ng/ml ≥ 200 ng/ml ≥ 500ng/ml	73 47 29 10	72 89 97 99	17 24 38 48	97 96 95 94	kvantitativ

McLaren (12)	Am J Obst Gynecol	2015	61									Sameleje mindre end 48 t inden test med fFN medfører øget antal falsk positive
Bolt (40)	J materna-fetal neonatal medicine	2010	147									fFN som 1. Valg inden UL af cervix.
Bastek (41)	Obstetrics and gynecol	2013	124									Anamnese og cervikallængde er fFN overlegen
Kuhr (42)	J materna-fetal neonatal medicine	2014										Sammenligner betydningen af sted for sampling af biol. Mat.
<b>Actim partus test</b>												
Bittar (16)	Ultrasound Obstet Gynecol	2007	105	22-34	Actim partus	Cut off 20 mm						Højrisiko ROC kurver
Balić (17)	J materna-fetal neonatal medicine	2008	80	24-34	Actim partus	-	Uge 37	80	93	44	99	lavrisiko
Rahkonen (19)	BJOG	2010	5180		Actim Partus		<32 uger <37 uger	38 29		20 20	99,6 97	lavrisiko
Riboni (21)	Arch Gynecol Obstet	2012	491	24	Actim Partus		Præterm fødsel (GA?)	54	72	17	94	lavrisiko

## Review og metaanalyser

Forfatter	Journal	År	N (antal studier)	GA	Test	cervix	outcome	Sensitivitet %	Specificitet %	Positiv PV %	Negativ PV %	Konkl.
Leitich (44)	BJOG	2003	40		fFN		<34 <37 7 dg 14 dg 21 dg	52 53 71 67 59	85 89 89 89 92			Effektiv short-term marker i <b>symptomatiske</b> kvinder
Despande (10)	Health Technol Assess	2013	5 RCT 15 DTA				7-10 dg <34 <37	76,7 69,1 60,8	82,7 84,4 82,3			moderate accuracy for predicting PTB
Dutta (45)	J Obstet gynaecol	2010	19		fFN							Fokuserer på indlæggelseperiode, overflytninger, behand. M. tocolytica og corticosteroider, besparelser på sundhedsudgift., forudsig. ved komb. Af fFN og cervixmåling
DeFranco (6)	Am J Obstet Gynecol	2013	9									Symptomatiske kvinder. Kombination af cervikallængde og fFN giver effektiv information om behov for yderligere interv.
Conde-Agudelo	BJOG	2015	6003	?	Actim		<37	33	79			Metaanalyse

(20)			104 4984		Partus		<34 <32	83 54	87 76			Ingen PPV/NPV
Chan LR (46)	Biomed Res Int.	2014	Deskriptivt studie som gennemgår biomarkør- studier i perioden <2010									
Boots (47)	Am J Obstet Gynecol	2013	Syst. Review og metanalyse Antal studier: 72									Betydningen af cervikal længde, fõtale resp. bevægelser, og fFN som prediktive værkt.

### Studier der sammenligner to forskellige test

Forfatter	Journal	år	N	GA	Test	cervix	outcome	Sens. %	Spec. %	Positiv PV %	Negativ PV %	Konclu.
Khambay (18)	J obsterics gynecol	2012	45	23-24+6	Actim Partus  fFN	-	Uge 34	0  25	80  95	0  33	89  93	Højrisiko, asymptomatiske. Studiet sammenligner fFN og Actim, og kan ikke anbefale Actim
Audibert (23)	J obstet gynecol Can	2010	66	24-34	fFN CX Actim fFN+CX(16- 30)		<2 uger	83 50 17 80	84 52 93 61	36 10 20 17	98 91 91 97	Studiet sammenligner fFN og Actim, og anbefaler fFN

					fFN CX Actim fFN+CX(16-30)		<34	50 14 71 71	85 94 58 67	50 40 33 38	85 79 87 89	
Riboni (43)	Arch gyn obs	2011	210	24-34			<7 dage efter indlæg < 34 <37					Studiet sammenligner fFN og Actim, og finder ingen forskel, dog Actim muligvis bedst før uge 34. Symptomatiske kvinder
Ting (22)	Ann Acad Med Singapore	2007	94	24-34	Actim partus  fFN		<48 h 7 dage 14 dage  <48 h 7 dage 14 dage	100 69 72  60 56 61	74 78 80  72 76 78	18 39 46  11 32 39	100 92 92  97 89 89	Studiet sammenligner fFN og Actim, og finder ingen forskel

## Referenceliste

### Referenceliste:

1. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114: 631-40.
2. McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1325-9
3. Dudley DJ, Waters TP, Nathanielsz PW. Current status of single-course antenatal steroid therapy. *Clin Obstet Gynecol*. 2003 Mar;46(1):132-49.
4. Blanco CL, Moreira AG, McGill-Vargas LL, Anzueto DG, Nathanielsz P, Musi N. Antenatal corticosteroids alter insulin signaling pathways in fetal baboon skeletal muscle. *J Endocrinol*. 2014 Apr 22;221(2):253-60. doi: 10.1530/JOE-13-0504. Print 2014 May.
5. Asztalos E. Antenatal corticosteroids: a risk factor for the development of chronic disease. *J Nutr Metab*. 2012;2012:930591. doi: 10.1155/2012/930591. Epub 2012 Mar 5

6. DeFranco EA, Lewis DF, Odibo AO Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Mar;208(3):233.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.12.015. Epub 2012 Dec 12. Review.
7. Anwar A, Lindow SW, Greaves L, Hall S, Jha R. The use of fetal fibronectin in suspected pre-term labour. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Jan;34(1):45-7. doi: 10.3109/01443615.2013.823923.
8. van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers HC, Spaanderman ME, Bloemenkamp KW, Haak MC, Bolte AC, Bax CJ, Cornette JM, Duvekot JJ, Nij Bijvanck BW, van Eyck J, Franssen MT, Sollie KM, Vandenbussche FP, Woiski M, Grobman WA, van der Post JA, Bossuyt PM, Opmeer BC, Mol BW Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun;123(6):1185-92. doi: 10.1097/AOG.0000000000000229.
9. van Baaren GJ, Bruijn MM, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers HC, Spaanderman ME, Bloemenkamp KW, Haak MC, Bolte AC, Bax CJ, Cornette JM, Duvekot JJ, Nij Bijvanck BW, van Eijck J, Franssen MT, Sollie KM, Vandenbussche FP, Woiski M, Bossuyt PM, Opmeer BC, Mol BW. Risk factors for preterm delivery: do they add to fetal fibronectin testing and cervical length measurement in the prediction of preterm delivery in symptomatic women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Sep;192:79-85. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.05.004. Epub 2015 Jun 10
10. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, Khan K, Severens JL, Kleijnen J, Westwood ME. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess.* 2013 Sep;17(40):1-138. doi: 10.3310/hta17400.
11. Abbott DS, Hezelgrave NL, Seed PT, Norman JE, David AL, Bennett PR, Girling JC, Chandirmani M, Stock SJ, Carter J, Cate R, Kurtzman J, Tribe RM, Shennan AH Quantitative fetal fibronectin to predict preterm birth in asymptomatic women at high risk. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1168-76. doi: 10.1097/AOG.0000000000000754.
12. McLaren JS, Hezelgrave NL, Ayubi H, Seed PT, Shennan AH. Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jan;212(1):89.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.055. Epub 2014 Jun 30.
13. Brik, M., Hernández, A. I. M., Pedraz, C. C., & Perales, A. (2010). Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 89(2), 268–274. <http://doi.org/10.3109/00016340903443668>
14. Danti, L., Prefumo, F., Lojcono, A., & Corini, S. (2011). The combination of short cervical length and phIGFBP-1 in the prediction of preterm delivery in symptomatic women. *The Journal of ...*, 24(10), 1262–1266. <http://doi.org/10.3109/14767058.2010.547962>
15. Eroglu D, Yanik F, Oktem M, Zeyneloglu HB, Kuscu E. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64(2):109-16. Epub 2007 Feb 23.

16. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 May;29(5):562-7.
17. Balić D, Latifagić A, Hudić I. Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 May;21(5):297-300. doi: 10.1080/14767050802037613.
18. Khambay H, Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Filmer JE, Shennan AH. The Actim Partus test to predict pre-term birth in asymptomatic high-risk women. *J Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;32(2):132-4. doi: 10.3109/01443615.2011.637649.
19. Rahkonen, L., Rutanen, E.-M., Nuutila, M., Sainio, S., Saisto, T., & Paavonen, J. (2010). Elevated levels of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117(6), 701–710. <http://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02551.x>
20. Conde-Agudelo, A., & Romero, R. (2015). Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 0(0), 1–17. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.060>
21. Riboni F et al. Combination of biochemical markers in predicting pre-term delivery. *Arch Gynecol Obstet.* (2012) 285: 61-66.
22. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore.* 2007 Jun;36(6):399-402.
23. Audibert, F., Fortin, S., Delvin, E., Djemli, A., Brunet, S., Dubé, J., & Fraser, W. D. (2010). Contingent use of fetal fibronectin testing and cervical length measurement in women with preterm labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada : JOGC = Journal D'obstétrique Et Gynécologie Du Canada : JOGC*, 32(4), 307–312.
24. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J. Perinat. Med.* 2015; 43(4): 395–402
25. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med.* 2014 Jul;42(4):473-7. doi: 10.1515/jpm-2013-0234
26. Altinkaya O, Gungor T, Ozat M, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in prediction of preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Mar;279(3):279-83. doi: 10.1007/s00404-008-0703-7.



27. Tanir, H. M., Sener, T., & Yildiz, Z. (2009). Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 for the prediction of preterm delivery in symptomatic cases with intact membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 35(1), 66–72. <http://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00833.x>
- 28 Liong S, Di Quinzio MK, Fleming G, Permez M, Rice GE, Georgiou HM New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. *BJOG*. 2015 Feb;122(3):370-9. doi: 10.1111/1471-0528.12993. Epub 2014 Jul 24.
- 29 Dutta D, Norman JE. Pilot study into the efficacy of foetal fibronectin testing in minimising hospital admissions in women presenting with symptoms of preterm labour: a randomised controlled trial of obstetric and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Sep;284(3):559-65. doi: 10.1007/s00404-010-1712-x. Epub 2010 Oct 19.
- 30 Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Feb;208(2):122.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.890. Epub 2012 Nov 16.
31. Cheung KW, Ngu SF, Lee CP. Fetal fibronectin test on Chinese women with symptoms of preterm labour: a pilot study. *Hong Kong Med J*. 2013 Oct;19(5):424-8. doi: 10.12809/hkmj133861. Epub 2013 Apr 22
32. Paternoster DM<sup>1</sup>, Muresan D, Vitulo A, Serena A, Battagliarin G, Dell'avanzo M, Nicolini U. Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(2):151-5.
- 33 Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Nuutila M, Sainio S, Saisto T, Rutanen EM, Paavonen J Cervical length measurement and cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 testing in prediction of preterm birth in patients reporting uterine contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(8):901-8. doi: 10.1080/00016340903104281
34. Azlin MI, Bang HK, An LJ, Mohamad SN, Mansor NA, Yee BS, Zulkifli NH, Tamil AM. Role of pHIGFBP-1 and ultrasound cervical length in predicting pre-term labour. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(5):456-9. doi: 10.3109/01443615.2010.489162.
35. Cooper, S., Lange, I., Wood, S., Tang, S., Miller, L., & Ross, S. (2011). Diagnostic accuracy of rapid pHIGFBP-I assay for predicting preterm labor in symptomatic patients. *Journal of Perinatology*, 32(6), 460–465. <http://doi.org/10.1038/jp.2011.133>
36. Singh S, Chandra M, Rani R, Verma S. A study to evaluate the efficacy of actim partus (a rapid bedside test) in the prediction of preterm labor. *Indian J Clin Pract* 2013;24:260-3.
37. Hadži-Lega M, Markova AD, Stefanovic M, Tanturovski M. Correlation of cervical length, fetal fibronectin, pHIGFBP-1, and cytokines in spontaneous preterm birth up to 14 days from sampling. *J Perinat Med*. 2015 Sep;43(5):545-51. doi: 10.1515/jpm-2014-0275.
38. Gao L, Zhang JP, Chen H, Guo ZJ, Chen LB, Tan JP, Wang YH, Zhang R, Liu YL, Cai WB. Fetal fibronectin detection for preterm birth prediction. *Genet Mol Res*. 2014 Feb 28;13(1):1323-8. doi: 10.4238/2014.February.28.4.
39. Zhou MX<sup>1</sup>, Zhou J, Bao Y, Chen YQ, Cai C Evaluation of the ability of cervical length and fetal fibronectin measurement to predict preterm delivery in asymptomatic women with risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Jan;28(2):153-7. doi: 10.3109/14767058.2014.909801. Epub 2014 Apr 29.

40. Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Seed PT, Kurtzman J, Shennan AH. The value of combined cervical length measurement and fetal fibronectin testing to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Jul;24(7):928-32. doi: 10.3109/14767058.2010.535872. Epub 2010 Dec 29.
41. Bastek JA, Hirshberg A, Chandrasekaran S, Owen CM, Heiser LM, Araujo BA, McShea MA, Ryan ME, Elovitz MA. Biomarkers and cervical length to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug;122(2 Pt 1):283-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829ab714.
42. Kuhrt K, Unwin C, Hezelgrave N, Seed P, Shennan A. Endocervical and high vaginal quantitative fetal fibronectin in predicting preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Oct;27(15):1576-9. doi: 10.3109/14767058.2013.870550. Epub 2014 Jan 13.
43. Riboni, F., Vitulo, A., Dell'avano, M., Plebani, M., Battagliarin, G., & Paternoster, D. (2011). Biochemical markers predicting preterm delivery in symptomatic patients: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and fetal fibronectin. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 284(6), 1325–1329. <http://doi.org/10.1007/s00404-011-1839-4>
44. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin--how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:66-70
45. Dutta D, Norman JE. The efficacy of fetal fibronectin testing in minimising hospital admissions, length of hospital stay and cost savings in women presenting with symptoms of pre-term labour. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):768-73. doi: 10.3109/01443615.2010.518259. Review.
46. Chan RL. Biochemical markers of spontaneous preterm birth in asymptomatic women. *Biomed Res Int.* 2014;2014:164081. doi: 10.1155/2014/164081. Epub 2014 Jan 19.
47. Boots AB, Sanchez-Ramos L, Bowers DM, Kaunitz AM, Zamora J, Schlattmann P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jan;210(1):54.e1-54.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.004.

## Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere