

## Titel

# Cerclage og Cerclage (Arabin)pessar

## Forfattere:

Kirsten Riis Andreasen, Ninna Hinchely Ebdrup, Anne Cathrine Godtfredsen, Lene Grønbeck, Rikke Bek Helmig (tovholder), Louise Hennings, Lene Huusom, Lone Hvidman (tovholder), Nini Møller, Kirstine Sneider, Iben Blaabjerg Sundtoft, Rie Virkus, Camilla Bernt Wulff,

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

## Korrespondance:

Rikke Bek Helmig [rikkhelm@rm.dk](mailto:rikkhelm@rm.dk)

Lone Hvidman [lonehvid@rm.dk](mailto:lonehvid@rm.dk)

## Status

Denne guideline er en revision af tidligere guidelines; Første udgave 2004; Anden udgave 2012

Diskuteret Sandbjerg Januar 2018

Endelig guideline dato: April 2018

Guideline skal revideres senest 2021

## Indholdsfortegnelse:

Afgrænsning af emnet	side 3
Guideline	side 3
Flowskema – singleton gravide	side 4
Flowskema - gemelli gravide	side 6
Baggrund	side 7
<b>Singleton</b>	
Cerclage singleton gravide m. anamnestisk cervixinsufficiens	side 8
Cerclage ved kort cervix og anamnestisk cervixinsufficiens	side 10
Cerclage ved kort cervix – uden anamnestisk cervixinsufficiens	side 11
Cerclage ved klinisk cervixinsufficiens	side 12
Cerclage ved tidligere konisatio	side 16
Cerclage (Arabin) pessar	side 18
<b>Gemelli</b>	
Cerclage	side 21
Cerclage (Arabin) pessar	side 22
Anlæggelse af cerclage	side 25
Abdominal cerclage	side 32
Bilag 1 RCT cerclage singleton m. anamnestisk cervixinsufficiens	side 34
Bilag 2 RCT cerclage gemelli	side 36
Bilag 3 RCT cerclage pessar gemelli - afsluttede	side 37
Bilag 4 RCT cerclage pessar gemelli - igangværende	side 39
Bilag 5 RCT cerclage pessar singleton - afsluttede	side 40
Bilag 6 RCT cerclage pessar singleton - igangværende	side 41
Bilag 7 Gennemgang eksisterende internationale guidelines	side 43
Bilag 8 Illustrationer cerclageanlæggelse og cerclage pessar	side 49
Bilag 9 COI for forfattere	side 51

## Afgrænsning af emnet

Cervixinsufficiens defineres som smertefri afkorting og dilatation af livmoderhalsen med evt. prolaps eller bristning af fosterhinder førende til anden trimester senabort eller ekstrem for tidlig fødsel (gestationsalder (GA) <28+0))

Ultralydspåvist kort cervix defineres som cervix <25 mm før GA 24+0.

### Koder:

- Anamnestisk cervixinsufficiens DZ875A
- Ultralydspåvist kort cervix DO343G
- Klinisk cervixinsufficiens DO343A
  
- KMAB 00           Vaginal cerclage
- KLDD10A           Abdominal cerclage anlagt ved laparotomi
- KLDD10B           Abdominal cerclage anlagt ved laparoskopi
- BKXA6             Anvendelse af cerclage pessar

### Denne guideline omhandler

- Behandling af cervixinsufficiens med anlæggelse af **cerclage** eller **pessar**
- Behandling ved tilfældigt påvist kort cervix ved UL

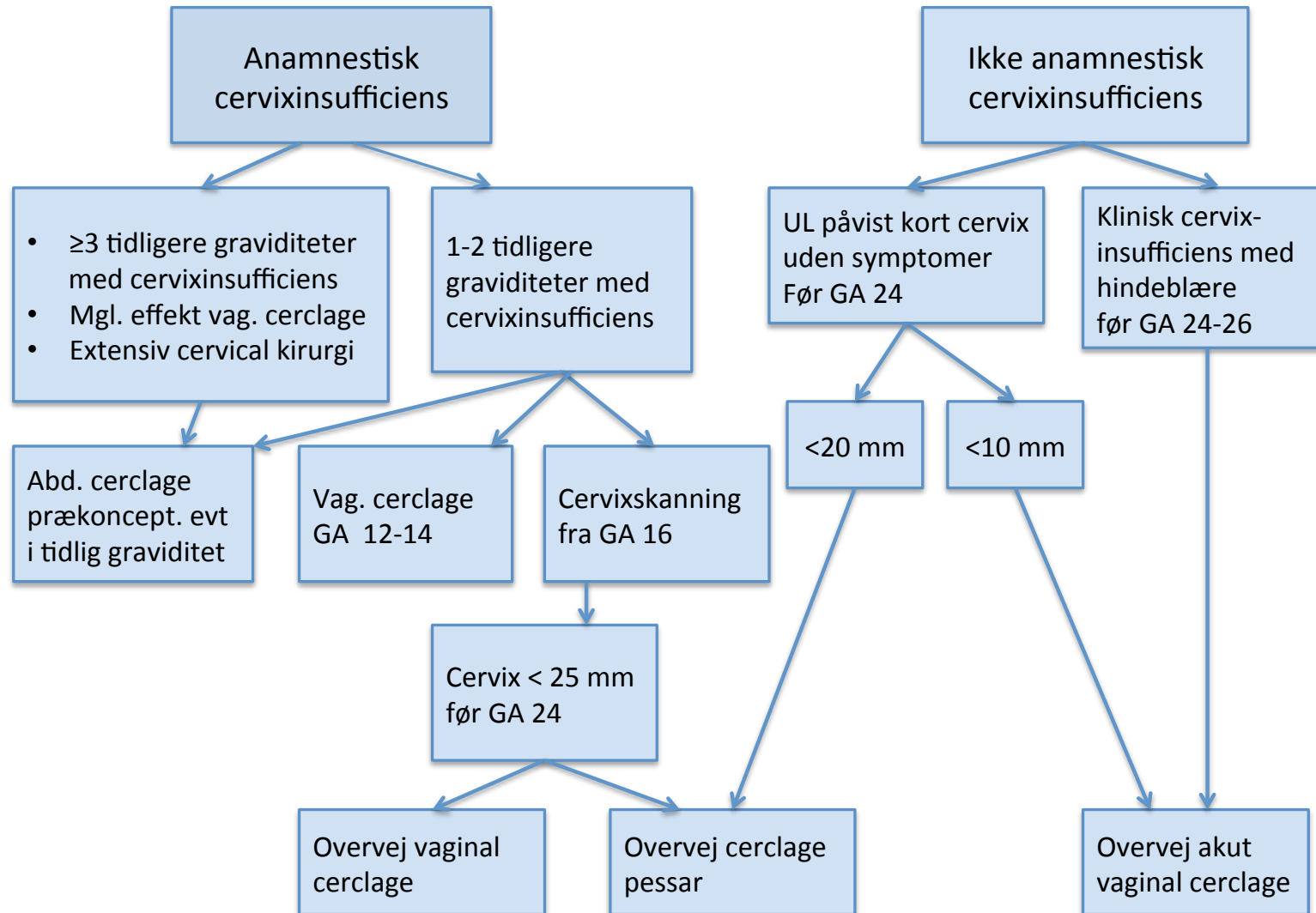
### Denne guideline omhandler ikke

- Partus præmaturus imminens
- Progesteron og præterm fødsel
- Cervixskanning med ultralyd

### Guideline

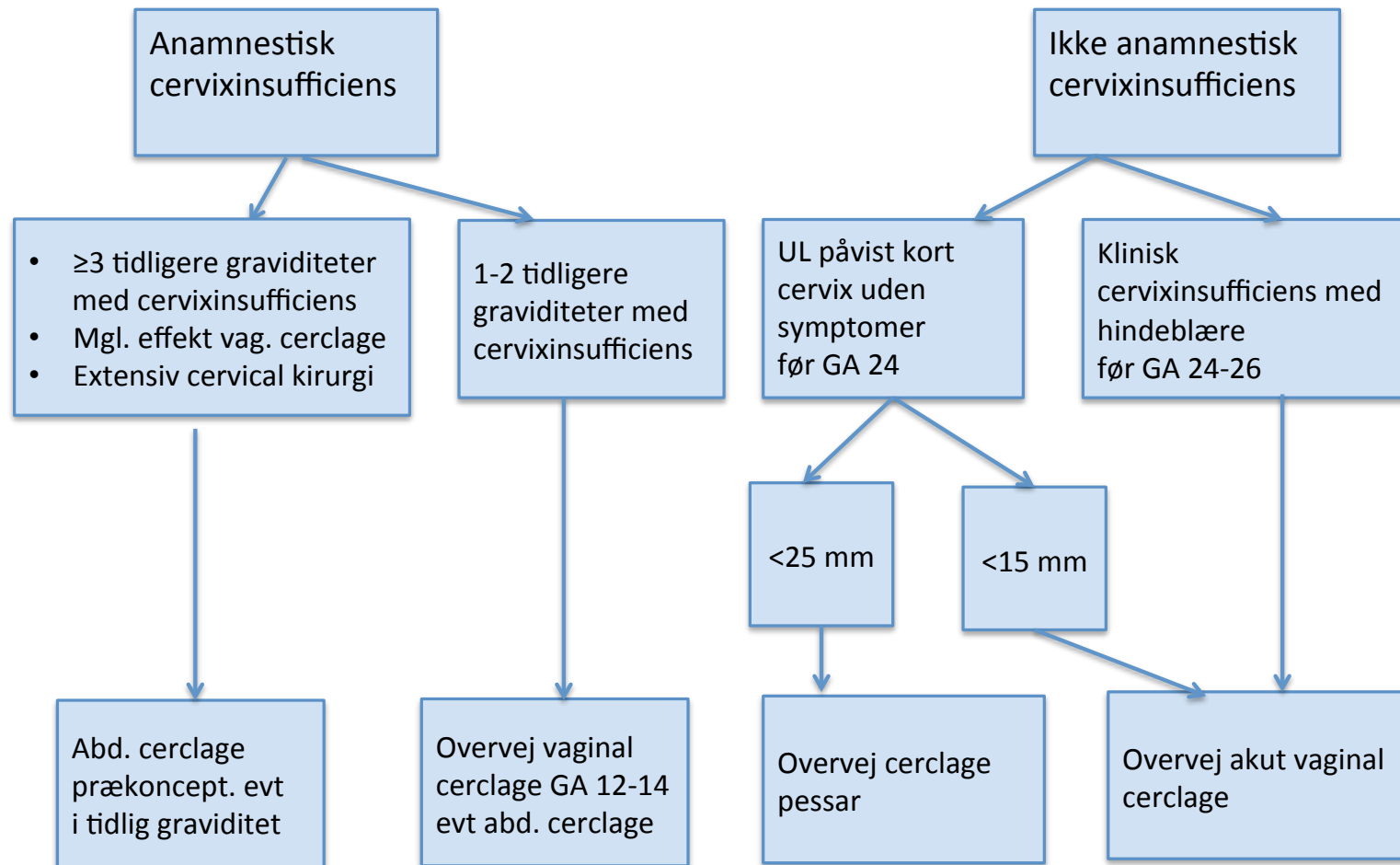
Nedenstående flowskemaer illustrerer indikation for cerclage anlæggelse eller anden behandlingsmulighed afhængig af anamnese og ultralydsfund for henholdsvis singleton og gemelli gravide.

## Flowskema- Behandling af cervixinsufficiens og kort cervix singleton gravide



- Profylaktisk cerclageanlæggelse hos kvinder med  $\geq 3$  tidligere graviditeter med cervixinsufficiens bedrer outcome i kommende eller aktuelle graviditet (evidensgrad 1.b, rekommandationsgrad A)
- Kvinder med  $\geq 1$  tidligere graviditeter med cervixinsufficiens har muligvis effekt af profylaktisk cerclage. (evidensgrad 3, rekommandationsgrad C)
- Cerclageanlæggelse hos gravide med anamnese med tidligere cervixinsufficiens og UL-påvist kort cervix  $< 25$  mm bedrer outcome af graviditeten. (evidensgrad 1.a, rekommandationsgrad A).
- Cerclageanlæggelse, hos gravide uden anamnese med cervixinsufficiens og UL-påvist kort cervix ( $< 10$  mm) i 2.trimester, nedsætter risikoen for præterm fødsel. (evidensgrad 1.b rekommandationsgrad A).
- Ved klinisk cervixinsufficiens med dilateret cervix  $< 4$  cm og hindeblære i orificium ved GA  $< 24-26+0$  kan akut cerclageanlæggelse overvejes (Evidensgrad 2, rekommandationsgrad B).
- Cerclagepessar kan anlægges ved kort cervix ( $< 20$  mm) uden anamnese - før GA  $24+0$  (evidensgrad 1.b rekommandationsgrad A).
- Cerclage pesssar kan anlægges ved afkortet cervix 15-25 mm, hos kvinde, med tidligere cervixinsufficiens (Evidensgrad 3, rekommandationsgrad C)

## Flowskema- Behandling af cervixinsufficiens og kort cervix - Gemelli



- Anlæggelse af profylaktisk vaginal cerclage hos tvillingegravide uden anamnese med cervix insufficiens kan ikke anbefales. Evidensgrad 1b.
- Ved cervix insufficiens i tidligere graviditet kan anlægges cerclage, vaginalt eller abdominalt. Der mangler evidens for dette
- Der foreligger ikke evidens for anlæggelse af vaginal cerclage ved fund af kort cervix hos tvillingegravide. Evidensgrad 1a
- Ved meget kort cervix < 15 mm kan dog overvejes vaginal cerclage. Evidensgrad 2b.
- Anlæggelse af cerclagepessar kan overvejes ved tidlig afkortning af cervix (før GA 24+0). Der er divergerende resultater af 3 randomiserede undersøgelser.
- Ved klinisk cervixinsufficiens i GA <24-26+0 med dilateret cervix (<4 cm) og synlig hindeblære kan akut cerclage overvejes hos tvillingegravide.

## Indledning:

### Baggrund - Cervixinsufficiens

Cervixinsufficiens defineres som smertefri afkortning og dilatation af livmoderhalsen med evt. prolaps eller bristning af fosterhinder førende til anden trimester senabort eller ekstrem for tidlig fødsel, (GA<28+0). Diagnosen er sædvanligvis begrænset til singleton graviditeter. Kvinder med cervixinsufficiens kan være asymptomatiske eller debutere med diskrete symptomer såsom murren eller rygsmerter, tyngdefornemmelse, ændring af vaginal udflåd eller pletblødning (1).

Incidencen er på danske tal opgjort til 1:1000 førstegangsfødende, dvs. ca. 30 per år i Danmark. Dette udgør 24 % af alle spontane senaborter og ekstremt for tidlige fødsler (2). Gentagelsesrisikoen for cervixinsufficiens er 28 % opgjort på danske registerdata (3). Ved brug af strenge kriterier for cervixinsufficiens, er der rapporteret en gentagelsesrisiko på helt op til 72 % efter ubehandlet cervixinsufficiens (2).

Patofysiologien bag cervixinsufficiens er uklar. En strukturel svaghed af vævet har været antaget at forårsage eller bidrage til patogenesen. Erhvervede risikofaktorer er tidligere fødselsskader og kirurgi på livmoderhalsen (konisering, trachelektomi) (1, 4).

Under graviditeten er en kort livmoderhals målt ved ultralydsskanning en markør for spontan præterm fødsel (5). I Danmark tilbydes cervixskanning til gemelligravide samt gravide med en anamnese med konisation, senabort eller spontan for tidlig fødsel (Se DSOG-guideline ”Cervixskanning i singletongraviditeter”).

Talrige metoder er blevet foreslået for at teste biomekaniske ændringer hos ikke-gravide og gravide kvinder (fx ved anvendelse af cervikale dilatorer, balloner eller radiografiske teknikker), men ingen af disse er blevet valideret i store kliniske studier. Der findes derfor ikke nogen test for cervixinsufficiens hos den ikke-gravide kvinde.

Der findes behandling til kvinder med cervixinsufficiens: cerclage, pessar og progesteron. Denne guideline omhandler cerclage og arabinpessar til behandling af såvel anamnestisk og akut cervixinsufficiens. Vedrørende behandling med progesteron henvises til DSOG-guidelinen ”Progesteron” under ”Præterm fødsel”).

## Referenceliste:

1. Roman A, Suhag A, Berghella V (2016) Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clinical obstetrics and gynecology* 59:237–40.
2. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J (2017) Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics* 295:859–866. doi: 10.1007/s00404-017-4315-y
3. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J (2016) Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16 – 27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 95:1383–1390. doi: 10.1111/aogs.13027
4. Brown R, Gagnon R, Delisle M-F, et al (2013) Cervical insufficiency and cervical cerclage. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC* 35:1115–27.
5. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al (1996) The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *The New England journal of medicine* 334:567–72. doi: 10.1056/NEJM199602293340904

## Indikation for cerclageanlæggelse hos singleton gravide afhængig af anamnese og ultralydsfund

### *Anamnestisk cervixinsufficiens (se definition ovenfor)*

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er evidens for, at profylaktisk cerclageanlæggelse hos kvinder med $\geq 3$ tidligere graviditeter med cervixinsufficiens bedrer outcome i kommende eller aktuelle graviditet.	Ib
Kvinder med $\geq 1$ tidligere graviditeter med cervixinsufficiens har muligvis effekt af profylaktisk cerclage.	3

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Det anbefales, at kvinder med $\geq 3$ tidligere graviditeter med cervixinsufficiens får anlagt profylaktisk cerclage, primært abdominalt, enten prækonceptionelt eller i 1. trimester.	A
Det kan overvejes, at anlægge en vaginal cerclage, og kun ved særlige tilfælde abdominal cerclage, før der kommer tegn på cervikale forandringer hos kvinder med $\geq 1$ tidligere graviditeter med cervixinsufficiens.	C



### *Definition*

Tidligere graviditeter med cervixinsufficiens, manglende effekt af vaginal cerclage og eller tidligere extensiv cervical kirurgi

### *Forekomst*

4-8 % af alle graviditeter

### *Behandling*

Cerclage anlægges primært abdominalt, enten prækonceptionelt eller i tidlig graviditet. (Se afsnit om anlæggelse af cerclage)

Det kan overvejes, at anlægge en abdominal eller vaginal cerclage før der kommer tegn på cervikale forandringer hos kvinder med  $\geq 1$  tidligere graviditeter med cervixinsufficiens

### *Evidens*

Blandt de 4 foreliggende RCT'er vedrørende effekten af profylaktisk cerclage hos kvinder med anamnese med cervixinsufficiens, (se Bilag 1a) viser kun 1 studie (MRC/RCOG 1993 - det største og bedste) en signifikant effekt af cerclage. Subgruppeanalyse viste, at effekten først var signifikant ved  $\geq 3$  tidligere tilfælde af cervixinsufficiens, hvorfor artiklens konklusion var, at forbeholde profylaktisk cerclage til kvinder med  $\geq 3$  tidligere tilfælde af cervixinsufficiens. Cochrane Review fra 2010 tilføjer intet yderligere til denne konklusion.

Der var dog en trend i retning af, at der var effekt af cerclage allerede ved 1 tidligere tilfælde. Dette underbygges af resultater fra et nyere stort dansk retrospektivt studie af Sneider et al (1). Her fandt man, at anlæggelse af profylaktisk vaginal eller abdominal cerclage reducerer risikoen for præterm fødsel før uge 28 sammenlignet med ingen cerclage blandt kvinder med anamnese med cervixinsufficiens ( $\geq 1$  spontane sene aborter eller præterm fødsel mellem GA 16+0 -27+6). Vi mener, at det hermed kan retfærdiggøres, at man også kan tilbyde profylaktisk cerclage til kvinder med 1-2 tidligere præterme fødsler/sene spontane aborter. Det er dog vigtigt at have in mente, at mindre end halvdelen af gravide med tidligere præterm fødsel får afkortet cervix (<25 mm) i næste graviditet (2), og ligeledes vil også kun ca. halvdelen af kvinder med tidligere præterm fødsel og en tidligere cerclage pga afkortet cervix have brug for en cerclage i næste graviditet. Derfor bør der altid foretages en grundig individuel vurdering ved obstetriker før anlæggelse af profylaktisk cerclage (3). Det kan nemlig være god praksis at vælge at foretage serielle UL cervixskanning (hver 2. uge, fra GA 16 -24+0) og kun anlæggelse vaginal cerclage, hvis cervix afkortes. Denne behandlingsstrategi kan hermed reducere antallet af unødvendige cerclager i forhold til, hvis cerclageanlæggelse kun foretages på anamnestisk indikation. Studier har vist, at der ikke er forskel i 'dårligt' graviditetsudfald, såsom præterm fødsel, ved sammenligning af de to behandlingsstrategier (4, 5).

Der kan være indikation for anlæggelse af abdominal cerclage hos kvinder med tidligere manglende effekt af vaginal cerclage eller større cervical kirurgi såsom trakelektomi. Evidensen bygger på talrige studier, men der foreligger endnu ingen randomiserede studier. Et systematisk review belyser effekten af abdominal cerclage, inkluderende 31 studier (n=1251). Det viste en god effekt af abdominal cerclage med en høj incidens af levedygtige børn født > 34 uge, 78,5% - 84,8% (6).

Et andet systematisk review (7) (inkl. 13 cases og et non-randomiseret studie) sammenligner abdominal cerclage vs. vaginal cerclage hos gravide med tidligere manglende effekt af vaginal cerclage. Det viste en lavere risiko for perinatal død/fødsel < GA 24+0 hos gravide (n=117), med abdominal cerclage, 6 % (95% CI, 3,8-8,2%) sammenlignet med gravide (n=40) med gentaget vaginal cerclage, 12,5% (95 % CI, 2,7-22,7%). Studiet viste dog en tendens til et større antal af alvorlige operative komplikationer som transfusions-krævende blødning, skade på blære eller a. uterina eller anæstesi-problemer ved anlæggelse af abdominale cerclage (3,4 % CI 0,01-6,8%) sammenlignet med ingen større komplikationer ved vaginal anlæggelse. Nyere studier har imidlertid vist meget få perioperative komplikationer (se afsnit om abdominal cerclage).

### Ultralydspåvist kort cervix hos singletons - med anamnese med tidligere cervixinsufficiens

#### Resume af evidens

#### Evidensgrad

Der er god evidens for at tilbyde cervixskanning til kvinder som tidligere har haft cervixinsufficiens, såfremt cervix < 25 mm før GA 24+0.	Ia
---	----

#### Kliniske rekommandationer

#### Styrke

Cerclageanlæggelse hos gravide med anamnese med tidligere cervixinsufficiens <b>og</b> UL-påvist kort cervix < 25 mm bedrer outcome af graviditeten.	A
--	---

#### Definition

Kvinder **med anamnese** med tidligere cervixinsufficiens og cervix < 25 mm i 2. trimester.

#### Forekomst

10-40 % af gravide med tidligere præterm fødsel vil få påvist cervix <25mm i 2. trimester i næste graviditet (2,8,9).

#### Behandling

At foretage serielle UL-skanninger af cervix i 2. trimester (hver 2. uge, fra GA 16+0) og ved UL-påvist **kort cervix < 25 mm**, kan det anbefales at anlægge cerclage.

#### Evidens

Der foreligger 5 randomiserede studier (9-13) (Bilag 1b). Det største af studierne fra 2009 (9), inkluderede 1044 singleton gravide med en anamnese med tidligere præterm fødsel/spontan abort (GA 17+0-33+6). Kvinderne fik foretaget serielle cervixskanninger med 2 ugers

mellemrum, mellem GA 16+0 og 22+6, og alle, hvis cervix var mellem 25-29 mm, blev skannet x 1 ugentligt. Hos 302 kvinder fandt man en cervix < 25 mm, og disse blev randomiseret til cerclage/ikke cerclage. Studiet viste, at cerclage reducerede antallet af fødsler før uge 24 (6,1% vs 14%) og perinatal død (8,8% vs 16%). Fødsel før uge 35 var ikke signifikant reduceret i cerclagegruppen, hvis cervix var < 25 mm, (OR 0,67, 95% CI 0,42-1,07), men man fandt en signifikant reduktion af fødsel før uge 35 hos dem, hvor cervix var < 15 mm (OR 0,23, 95% CI 0,08-0,66) (9).

Den nyeste metaanalyse af Berghella et al. fra 2011 (2), som inkluderer alle 5 randomiserede studier, finder dog, at der er en signifikant nedsat risiko for fødsel før uge 35 ved anlæggelse af cerclage før uge 24 hos gravide med cervix < 25 mm og anamnese med tidligere præterm fødsel (uge 16-35); 28,4% (71/250) i cerclage gruppen vs. 41,3% (105/254) i non-cerclagegruppen (RR 0.70, 95% CI 0.55– 0.89). Desuden viste subgruppeanalyser for hhv. kvinder med tidlig afkortning af cervix < 25 mm (før uge 20) og kvinder med cervix <15mm endnu bedre effekt af cerclage for fødsel før uge 35 med RR 0,61, 95%CI 0,45-0,83 og RR 0,59, 95% CI 0,42–0,83. I metaanalysen rapporteres også signifikant reduktion i ‘composite’ perinatal mortalitet og morbiditet; 15,6% i cerclagegruppen vs. 24,8% i no cerclage gruppen, RR 0,64, 95% CI 0,45– 0,91 (2).

### Ultralydspåvist kort cervix hos singletons - uden anamnese med cervix insufficiens

#### Resume af evidens

#### Evidensgrad

Cerclageanlæggelse ved kort cervix < 10 mm påvist ved UL i 2. trimester hos gravide uden anamnese med cervixinsufficiens nedsætter risikoen for præterm fødsel.	Ib
---	----

#### Kliniske rekommandationer

#### Styrke

Kvinder <b>uden anamnese</b> med cervixinsufficiens og cervix < 25 mm i 2. trimester har øget risiko for at føde præterm. Kvinder med cervix <10 mm kan tilbydes cerclage	A
---	---

#### Definition

Kvinder **uden anamnese** med tidligere graviditeter med cervixinsufficiens og cervix <25 mm i 2. trimester.

#### Forekomst

1,5 % (8)

## Behandling

Ved cervix <10 mm kan cerclageanlæggelse overvejes.

## Evidens

De tidligere 4 randomiserede studier (10-13) samt metaanalysen fra 2005 (14) har ikke fundet evidens for effekt af cerclageanlæggelse hos kvinder med en cervix < 25 mm og uden andre risikofaktorer for præterm fødsel. Det største studie er fra 2004 af To et al.(12), hvor 253 kvinder med en cervix < 15 mm blev randomiseret til anlæggelse af cerclage (n=127) (shirodkar) eller observation (n=126). Incidensen af præterm fødsel før uge 33 var ens i begge grupper (22% vs 26%), og der var ingen forskel i perinatal eller maternel morbiditet og mortalitet. Et nyt mindre studie af Otsuki et al. fra 2016 (15), hvor 106 kvinder blev randomiseret til en af tre behandlingsmuligheder; Shirodkar [n = 34], McDonald [n = 34] eller sengeleje [n = 30] fandt ligeledes ingen forskel i præterm fødsel eller neonatal outcome. En ny metaanalyse fra 2017(16), inkluderende alle 5 randomiserede studier, finder fortsat, at der ikke er signifikant effekt af cerclage for præterm fødsel før uge 35 hos kvinder med cervix <25 mm og ingen tidligere præterm fødsel. Derimod viser metaanalysen i en subgruppeanalyse, at kvinder med cervix<10 mm har en signifikant nedsat risiko for præterm fødsel før uge 35 ved anlæggelse af cerclage; 39,5% i cerclagegruppen og 58,0% i non-cerclagegruppen, RR 0,68 95% CI 0,47-0,98).

## Klinisk cervix insufficiens hos singleton gravide

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Der er evidens for, at anlæggelse af vaginal cerclage forlænger graviditeten ved klinisk cervix insufficiens med synlig hindeblære hos kvinder uden blødning, smerter, kontraktioner eller tegn på infektion	2a
Der er ingen evidens for, at udskydelse af cerclageanlæggelsen 48 timer bedrer det neonatale outcome	4
Der er ikke evidens for at forstærke cerclagen, såfremt cervix afkortes til under 25 mm efter den primære anlæggelse.	2b
Effekten af cerclage er bedst ved orificium <3cm	2b

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Kvinder med klinisk cervixinsufficiens uden andre symptomer bør tilbydes vaginal cerclage op til GA 24-26+0	B
Cerclagen kan anlægges ved diagnosetidspunktet (<48 timer)	B

Ved yderligere afkortning af cervix (<25 mm) efter den primære anlæggelse bør man ikke anlægge en forstærkende cerclage	B
---	---

**Definition**

Klinisk cervix insufficiens er traditionelt defineret ved, at cervix afkortes og orificium dilateres uden blødning eller kontraktioner i 2 trimester.

**Forekomst**

Mindre en 1% af alle graviditeter (17)

**Behandling**

Behandlingen er en akut anlæggelse af cerclage inden GA 24-26+0, såfremt kvinden ikke har symptomer såsom blødning, smerter, kontraktioner eller tegn på infektion.

**Evidens**

Der er kun et randomiseret studie på dette område, som inkluderer kun 23 patienter, hvoraf 7 var gemelli gravide (18) . Litteraturen er præget af mindre retrospektive kohorte studier af vekslende kvalitet.

Der findes 2 nyere metaanalyser. I det ene studie (19) indgår 10 studier (1 randomiseret, 2 prospektivt kohorte og 7 retrospektive kohorte studier). Denne metaanalyse omfatter 757 kvinder, hvoraf 485 (64%) fik anlagt cerclage pga klinisk cervixinsufficiens mellem GA 14 og 27. Kontrol gruppen svt 272 (36%) fik ekspekterende behandling.

Primære outcomes var neonatal overlevelse og tid fra diagnose tidspunkt til fødsel.

Cerclage anlæggelse var associeret med en øget neonatal overlevelse på 71% vs 43%; RR 1,65, 95% CI 1,19-2,28), signifikant forlængelse af graviditeten (mean diff 33,98 dage, 95 % CI 17,88-50,08 og højere GA ved fødsel (mean difference 4,62 uger, 95% CI 3,89– 5,36).

Ved anlæggelse af vaginal cerclage kan bekymringen være, at man lige nøjagtigt forlænger graviditeten så meget, at man får et ekstremt præmaturnt barn, men i denne metaanalyse er risikoen for at føde ved GA 24-28+0 signifikant reduceret (8% vs 37%)

Studiets svaghed er manglen på randomiserede studier og dermed også risikoen for bias, idet man må forvente, at de kvinder der allokeres til ekspekterende behandling formentlig er i større risiko for, at fødslen er nært forestående. Der var dog ikke signifikant forskel i dilatationen af orificium.

Det er desuden ikke alle studier, der er inkluderede i vurderingen af de forskellige outcomes.

Et nyligt Cochrane (20) bidrager ikke med nyt i forhold til evidensen for akut cerclage ved klinisk cervix insufficiens, idet der kun indgår det randomiserede studier fra Althuisius 2003(18).

Nyere studier publiceret efter Berghellas metaanalyse:

Der er publiceret flere studier efter Berghellas metaanalyse fra 2015. Fælles for dem er, at det er små retrospektive kohorte studier, men alle viser effekt af akut cerclage ved klinisk cervix insufficiens

**Dilatation af cervix:** Et enkelt retrospektivt kohorte studie uden kontrolgruppe (21) der inkluderede 158 patienter, finder forventeligt, at hvis cervix er dilateret  $<3$  cm, forlænges intervallet fra cerclage til fødsel fra 44 til 62 dage ( $P<0,001$ ), og neonatal overlevelsen øges med 15 % ( $P=0,01$ ).

Et dilateret orif på  $> 3$  cm er altså associeret med et dårligere outcome.

**Forstærkning af cerclagen:** Contag et. al. (22) har undersøgt 157 kvinder i et retrospektivt kohorte studie 1-2 uger efter den primære cerclage. 51 kvinder fik målt en cervix  $<25$  mm efter den primære cerclage og 20 fik anlagt en forstærkende cerclage. Der var ingen forskel på de 2 grupper i forhold til GA ved fødsel eller neonatalt outcome. Der er derfor ikke indikation for at anlægge en forstærkende cerclage efter den primære cerclage.

**Procedurerelaterede risiko for PPRM:** Metaanalysen fra 2015 finder, at den procedurerelaterede risiko for iatrogen PPRM er 4,1 % (10/246). Dahlke (2016) angiver en risiko for PPRM helt ned til 0,9 %. (1/117)(19).

**GA ved cerclage anlæggelse:** Der er ingen studier, der specifikt ser på GA og cerclageanlæggelse. Meget få studier inkluderer kvinder efter GA 24+0, da det traditionelt har været det tidspunkt, hvor man undlader at anlægge cerclage.

Et randomiseret studie Ragab(23) inkluderer 100 kvinder med klinisk cervix insufficiens (orif 4 cm) i uge 24+0 - 28+0 til cerclage og progesteron vs progesteron alene.

Man finder her signifikant forlængelse af intervallet fra behandling til fødsel fra 10 til 28 dage ( $P<0,001$ ) samt signifikant højere GA ved fødsel GA 32 vs 28 ( $P<0,001$ ) i gruppen, der får anlagt cerclage

Da den procedure relaterede risiko for PPRM er lav (0,9-4,1%) og cerclage signifikant forlænger graviditeten og reducerer risikoen for fødsel mellem GA 24-28, bør cerclage overvejes til udvalgte kvinder efter GA 24+0.

**Tidspunkt for cerclage anlæggelse:** et mindre fransk retrospektivt kohorte studie ( $n=32$ ) fra 2011 finder ikke forskel i det neonatale outcome ved at vente 48 timer fra diagnose til cerclage anlæggelse(24).

### Søgestrategi

Litteratursøgning afsluttet dato: 20.11.2017

Databaser, der er søgt i: PubMed

Søgetermer: cerclage, cervical, (Mesh terms), 719 hits, her efter kritisk sortering ud fra titler og abstracts)

Tidsperiode: 2007-2017.

## Referenceliste:

### Referencer

1. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(12):1383-90.
2. 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;117(3):663-71.
3. Boelig RC, Berghella V. Current options for mechanical prevention of preterm birth. *Seminars in perinatology.* 2017;41(8):452-60.
4. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):148-55.
5. Suhag A, Reina J, Sanapo L, Martinelli P, Saccone G, Simonazzi G, et al. Prior Ultrasound-Indicated Cerclage: Comparison of Cervical Length Screening or History-Indicated Cerclage in the Next Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):962-8.
6. Burger NB, Brolmann HA, Einarsson JI, Langebrette A, Huirne JA. Effectiveness of abdominal cerclage placed via laparotomy or laparoscopy: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(6):696-704.
7. Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K, Hannah M. Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):868-72.
8. Wulff C, Rode L, Rosthøj S, Hoseth E, Petersen O, Tabor A. A prospective study on transvaginal ultrasound of cervical length (CL) in the first and second trimester in a low risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;In Press.
9. 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;201(4):375.e1-8.
10. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1098-105.
11. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1106-12.
12. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9424):1849-53.
13. 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;191(4):1311-7.
14. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181-9.

15. Otsuki K, Nakai A, Matsuda Y, Shinozuka N, Kawabata I, Makino Y, et al. Randomized trial of ultrasound-indicated cerclage in singleton women without lower genital tract inflammation. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2016;42(2):148-57.
16. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, et al. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):569-77.
17. Berghella V. Every 30 seconds a baby dies of preterm birth. What are you doing about it? *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):416-7.
18. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):907-10.
19. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;126(1):125-35.
20. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:Cd008991.
21. Zhu LQ, Chen H, Chen LB, Liu YL, Tian JP, Wang YH, et al. Effects of emergency cervical cerclage on pregnancy outcome: a retrospective study of 158 cases. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:1395-401.
22. Contag SA, Woo J, Schwartz DB, Arrabal PP, O'Reilly G, Harper M. Reinforcing cerclage for a short cervix at follow-up after the primary cerclage procedure. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2423-7.
23. Ragab A, Mesbah Y. To do or not to do emergency cervical cerclage (a rescue stitch) at 24-28 weeks gestation in addition to progesterone for patients coming early in labor? A prospective randomized trial for efficacy and safety. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(6):1255-60.
24. Delabaere A, Velemir L, Ughetto S, Accoceberry M, Niro J, Vendittelli F, et al. [Emergency cervical cerclage during mid-trimester of pregnancy: Experience of Clermont-Ferrand]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2011;39(11):609-13.

### **Vaginal cerclage til gravide med tidligere konisatio.**

Koniserede kvinder har en øget risiko for præterm fødsel, og denne risiko stiger med konus højde og antal koni (1-4). Nøhr et al. angiver i et retrospektivt kohorte studie af 11.088 kvinder den præterme fødselsrate til 3,5% hos kvinder uden konus mod 6,6 % hos kvinder med konus (OR=1.8, 95 % SG 1.1-2.9) (5). Studiet påpeger yderligere, at den nær 2-fold øgede risiko for præmaturitet fordeler sig fra helt tidlig GA 25-34 til GA 35-36.

Effekten af cerclageanlæggelse til koniserede er omdiskuteret. Flere små retrospektive studier af gravide, der tidligere er koniserede, viser, at cerclage ikke nedsætter risikoen for præterm fødsel (6, 7). Rafaeli-Yehuda et al. (8) påpeger endda cerclage som værende en provokerende faktor for præterm fødsel. Et nyere retrospektivt multicenter studie af 725 tidligere koniserede gravide viser dog en gavnlig effekt af cerclage til gruppen af koniserede med cervix <25 mm. Forfatterne påpeger, at alle tidligere studier, der ikke har påvist gavnlig



effekt af cerclage, har benyttet flettede suturer og ikke monofilament. Studiet anbefaler dermed monofilament som førstevalg til denne patientgruppe, da risikoen for præmaturitet efter cerclage til koniserede er lig med baggrunds populationen (9).

Der findes ingen publicerede studier af, hvorvidt McDonald versus Shirodkar-teknik er at foretrække efter konisatio. Se også afsnittet om abdominal cerclage.

Der er konsensus om, at det er hensigtsmæssigt, at kvinder, der har fået foretaget flere konisationer, ses ved en prægravid konsultation.

Ved GU og cervixscanning vurderes, om der ved indikation for cerclage kan anbefales en abdominal- eller cervical cerclage. Alternativt bør disse kvinder vurderes i tidlig graviditet

### Søgestrategi

Litteratursøgning afsluttet dato: 20.11.2017

Databaser, der er søgt i: PubMed, UpToDate

Søgetermer: Conization, conisation, cerclage, cervical, stitch, shirodkar, McDonald, MacDonald, abdominal cerclage, transabdominal cerclage.

Tidsperiode: 2007-2017

### Referenceliste:

1. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 2;11:CD012847
2. Kyrgiou, Maria; Athanasiou, Antonios; Paraskevaidi, Maria; Mitra, Anita; Kalliala, Ilkka; Martin-Hirsch, Pierre; Arbyn, Marc; Bennett, Phillip; Paraskevaidis, Evangelos. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016; 354: i3633
3. Jakobsson M. et. al., 2009, Ortoft G. et al. 2010. [BMJ](#). 2016 Jul 28;354:i3633. doi: 10.1136/bmj.i3633
4. Ortoft G., Henriksen T., Hansen E., Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010;117:258–67
5. Nøhr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:596-603
6. Nam KH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *J Gynecol Oncol* 2010;21:225–9
7. Shin MY, Seo ES, Choi SJ, et al. The role of prophylactic cerclage in preventing preterm delivery after electrosurgical conization. *J Gynecol Oncol* 2010;21:230–6
8. Rafaeli-Yehudai T, Kessous R, Aricha-Tamir B, Sheiner E, Erez O, Meirovitz M, et al. The effect of cervical cerclage on pregnancy outcomes in women following conization. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European*

Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2014;27(15):1594–7

9. Kindinger LM, Kyrgiou M, MacIntyre DA, Cacciatore S, Yulia A, Cook J, et al. (2016) Preterm Birth Prevention Post-Conization: A Model of Cervical Length Screening with Targeted Cerclage. PLoS ONE 11(11): e0163793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163793>

## Cerclage (Arabin) pessar hos singleton gravide

### *Resume af evidens*

### *Evidensgrad*

Flere randomiserede undersøgelser har vist effekt af cerclagepessar anlagt før GA 24+0 ved tilfældigt fund af kort cervix hos gravide uden anamnese med præterm fødsel	Ib
Der er divergerende resultater i metaanalyser angående effekten af cerclage pessar ved anamnese på præterm fødsel og fund af afkortet cervix i efterfølgende graviditet	3

### *Kliniske rekommandationer*

### *Styrke*

Cerclage pessar kan anlægges ved kort cervix (<20 mm) uden anamnese - før GA 24+0	A
Cerclage pessar kan anlægges ved afkortet cervix 15-25 mm, hos kvinde, med tidligere graviditeter med cervixinsufficiens	C

En Cochrane analyse i 2010 efterlyste randomiserede undersøgelser, da flere retrospektive og case-kontrol studier havde påvist en beskyttende effekt mod spontan præterm fødsel ved anlæggelse af cerclage pessaret. Siden da er der publiceret i alt 6 randomiserede studier angående singleton graviditet og cerclage pessar anvendelse (bilag 5), og aktuelt er der 3 igangværende studier (10-12). (Bilag 6). Goya *et al* (1) fandt i sit studie inkluderende 385 singleton i 2012 en beskyttende effekt for spontan fødsel før uge 34 med en Odds ratio på 0,18 (0,08-0,37) og før uge 37; 0,19 (0,12-0,30). Man fandt ligeledes hyppigere brug af både tocolytica 0,23 (0,16-0,35) og steroidbehandling 0,41 (0,26-0,64) i den ekspekterende gruppe. Populationen var singletongravide med cervix < 25 mm fundet ved screening i forbindelse med rutinescanning i 2. trimester. Studiet havde dog såvel i kontrolgruppen som i interventionsgruppen en meget høj incidens af præterm fødsel før uge 34, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne med danske forhold. Et nyligt publiceret randomiseret studie af Saccone (3) med lignende design inkluderede i alt 300 singleton lav-risiko gravide screenet med cervixscanning i 2. trimester. Ved en cervix under 25 mm blev de gravide randomiseret til pessar eller ekspekterende behandling. Ved cervix under 20 mm blev suppleret med progesteron i begge grupper. Man fandt i interventionsgruppen signifikant lavere rate af præterm

fødsel før uge 34 med en relativ risiko på 0,48 (0,24-0,95), færre indlæggelser på neonatalafdeling 0,54 (0,30-0,96) og flere vaginal fødsler 1,88 (1,57-2,27). Et andet studie publiceret i 2013 af Hui et al (2) med et lignende set-up inkluderende 108 singletongravide fandt ingen effekt af Arabin Pessar i forhold til spontan fødsel før 34 uger. Det skal understreges, at kvinderne var henvist fra et stort optageområde til behandling på et enkelt center, og at 88,7% i interventionsgruppen og 83,3% i kontrolgruppen havde cervix under 20 mm, og henholdsvis 81,3% og 76,7% cervix under 15 mm, selv om inklusionskriteriet var cervix under 25 mm.

Nicolaidis (4) fandt heller ingen effekt af cerclage pessaret i forhold til spontan fødsel i et randomiseret multicenter studie inkluderende 932 singleton gravide, der ved screening fik påvist cervix < 25 mm. De kvinder, der havde en cervix under 15 mm, fik supplerende progesteron. De fandt en odds ratio på 1,12 (0,75-1.69) for spontan fødsel før uge 34 i gruppen, der fik anlagt pessar (12,0%) versus den ekspekterende gruppe (10,8%). Studiet kan kritiseres på flere punkter – blandt andet indgik kun 58% af de, der potentielt kunne indgå i studiet, og man fandt flere i gruppen med cervix mindre end 15 mm end forventet, hvorfor selektionsbias ikke kan udelukkes. Lignende ses i et studie sammenlignende progesteron med progesteron + pessar (5). Barinov *et al* (6) undersøgte en høj-risiko population (tidl præterm fødsel eller cervixinsufficiens diagnosticeret inden 24. uge, konus eller anden operation på cervix, moderate-til-store fibromer, IVF-graviditet eller flerfoldsgraviditeter). De gravide blev randomiseret til 1. cerclage pessar og behandling med progesteron, 2. cerclage og behandling med progesteron eller 3. behandling med progesteron alene. Studiet finder ingen signifikant fordel i gruppen behandlet med Arabin pessar og progesteron i forhold til fødsel før 34 uger. Det kan kritiseres, at definitionen af høj-risiko gravide udgør en noget broget gruppe.

Effekten af cervikalt pessar er overvejende undersøgt i populationer af lavrisikogravide, der screenes for cervixlængde. Dette bruges ikke i DK, hvor incidensen af kort cervix er lav. I nogle studier indgår også en varierende delpopulation af kvinder med anamnestic cervixinsufficiens, men det er vanskeligt at konkludere hvilke kvinder, der kan have gavn af behandlingen. Derudover er der også forskelligheder eller ikke helt klarhed over brugen af progesteron. Disse vanskeligheder afspejles også i metaanalyser og reviews; I 2013 er publiceret en Cochrane-analyse (7) inkluderende kun et randomiseret studie (Goya et al (1)) med konklusionen, at studiet viser en effekt ved brug af Arabin pessar til kvinder med en kort cervix, men at der er behov for flere randomiserede studier.

En metaanalyse fra 2017 (8) sammenligner behandling med henholdsvis 1. cerclage, 2. pessar eller 3. progesteron med kontrolgruppe og finder inkonsistens i de 3 inkluderede studier (1,2,4) og ikke sikker beskyttende effekt mod fødsel før 34 uger.

Et andet systematisk review fra 2017 (9) sammenlignende de samme 3 studier fremhæver også ovenfor nævnte problematikker og konkluderer, at anvendelsen af Arabin pessar ikke reducerer spontan præterm fødsel hos singleton gravide eller bedrer neonatalt udkomme efter graviditet med fund af cervix mindre end 25 mm.

Gruppen finder på baggrund af litteraturgennemgangen, at muligheden for en effekt ved kortere cervixlængde ikke kan udelukkes, og har derfor sat grænsen for anvendelse ved 20 mm.

## Referencer

1. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llurba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E, on behalf of the Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1800–06
2. 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;30:283–288.
3. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A et al. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(23):2317-2324. doi:10.1001/jama.2017.18956
4. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Calvo JR. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med* 2016;374:1044-52.
5. Karbasian N, Sheikh M, Pirjani R, Hazrati S, Tara F, Hantoushzadeh S. Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomised clinical trial. *Obstetrics and Gynecology Research* 2016;42:1673-1679.
6. Barinov SV, Shamina IV, Lazareva OV, Tirskaia YI, Ralko VV, Shkabarnya LL, Dikke GB, Kochev DM, Klementyeva LL. Comparative assessment of arabin pessary, cervical cerclage and medical management for preterm birth prevention in high-risk pregnancies, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017; 30:15, 1841-1846, DOI: 10.1080/14767058.2016.1228054
7. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.
8. Jarde A, McDonald SD. Effectiveness of Progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2017;124:1176-1189.
9. Saccone G, Berghella V. Cervical Pessary for Preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length. *J Ultrasound Med* 2017; 36:1535-1543.

## Igangværende studier

10. Cabrera-García L, Cruz-Melguizo S, Ruiz-Antorán B, Torres F, Velasco A, Martínez-Payo C, Avendaño-Solá C, on behalf of the PESAPRO trial Group. Evaluation of two treatment strategies for the prevention of preterm birth in women identified as at risk by ultrasound (PESAPRO Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* (2015) 16:427 DOI 10.1186/s13063-015-0964-y
11. Hezelgrave NL, Watson HA, Ridout A, Diab F, Seed PT, Chin-Smith E, Tribe RM, Shennan AH. Rationale and design of SuPPoRT: a multicentre randomised controlled trial to compare three treatments: cervical cerclage, cervical pessary and vaginal progesterone, for the prevention of preterm birth in women who develop a short cervix *BMC Pregnancy and Childbirth* (2016) 16:358 DOI 10.1186/s12884-016-1148-9

12. Koullali B et al. A multi-centre, non-inferiority, randomised controlled trial to compare a cervical pessary with a cervical cerclage in the prevention of preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth – PC study BMC Pregnancy and Childbirth (2017) 17:215 DOI 10.1186/s12884-017-1393-6

## Cerclage ved gemelli

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er ikke evidens for at anlægge profylaktisk cerclage ved gemelli graviditeter.	Ib
Et mindre retrospektivt kohorte studie finder effekt af nødcerclage ved dilateret cervix og ved meget kort cervix < 15 mm.	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Profylaktisk cerclage ved gemelli er ikke indiceret	A
Man kan overveje nødcerclage ved dilateret cervix eller meget kort cervix <15 mm	C

### *Evidens*

Der foreligger ingen nye randomiserede undersøgelser (RCT) af cerclage ved gemelli graviditeter. De 4 RCT (1-4), som findes, er alle små undersøgelser af ældre dato, og ingen af dem finder effekt af cerclage på gemelli graviditeter, uanset om cerclagen er anlagt på baggrund af kort cervix eller historisk anamnese (bilag 2). Et femte RCT fra 2001 (5) sammenligner cerclage med sengeleje. I dette studie indgår 19 kvinder i cerclage gruppen og 16 i sengeleje gruppen, men det er ikke angivet, hvor mange gemelli, som indgår. Dette studie er derfor ikke taget med i tabellen over RCT (bilag 2).

Der foreligger flere nyere reviews/metaanalyser (6-8), som alle er baseret på de foreliggende RCT. Ingen af dem finder effekt af cerclage ved gemelli graviditeter.

En række nye retrospektive kohorte studier har undersøgt cerclage versus ingen intervention ved gemelli graviditeter. Et studie fra USA (9) sammenligner kvinder med dilateret cervix (1-4,5 cm), hvor i alt 38 kvinder fik cerclage, og 38 kvinder ikke fik intervention. Man fandt signifikant færre præterme fødsler ved cerclage: Fødsel <34 uger (52,6 % vs 94,7 %), <32 uger (44,7 % vs 89,4 %), <28 uger (31,6 % vs 89,4 %), <24 uger (13,1 % vs 47,3 %). Hyppighed af dårligt neonatalt outcome var også signifikant reduceret ved cerclage. Det skal dog bemærkes, at de fleste kvinder i cerclage gruppen fik antibiotika (94 %) og indometacin (76 %), hvilket ikke blev givet i kontrolgruppen.

Samme forfatter sammenlignede retrospektivt 57 kvinder med cervix <25 mm, som fik cerclage i uge 16-24 med 83 kvinder uden intervention (10). Man fandt ingen signifikant effekt af profylaktisk cerclage på asymptomatiske gemelli graviditeter med cervix <25 mm.

En subgruppe med cervix <15 mm blev analyseret separat, 32 med cerclage og 39 kontroller. Her fandt man signifikant forlænget graviditet (4 uger) ved cerclage og 49% færre fødsler <34 uger.

Lignende fund gøres i et andet amerikansk studie fra 2016 (11). Her sammenlignes 40 kvinder med cervix på 1-24 mm som fik cerclage i uge 16-24 med 40 matchede kontroller, som ikke fik intervention. Der findes signifikant effekt af cerclage i forhold til fødsel <32 uge (20 % vs 50 %, RR 0,40 (95 % CI: 0,20-0,80), og signifikant færre fødsler <34 uger, <30 uger, <28 uger i cerclage gruppen.

## Cerclage pessar ved gemelli

### *Resume af evidens*

### *Evidensgrad*

Der er divergerende resultater i 3 RCT i forhold til effekt af cerclage pessar ved gemelli graviditeter	Ib
---	----

### *Kliniske rekommandationer*

### *Styrke*

Man kan overveje cerclage pessar ved cervix < 25 mm ved GA 16-24+0	A/B
--	-----

### *Evidens*

Der er lavet 4 RCT siden 2010, hvor cerclage pessar behandling af gemelli gravide sammenlignes med ingen intervention (12-15). Se bilag 3, hvor der gives overblik over studierne.

I tre af studierne fandt man ingen effekt af pessar behandling i forhold til fødsel før uge 34 eller neonatal tilstand. To af disse studier involverede mange projektdeltagere (12,13). Dog fandt man i det hollandske studie (12), hvor man randomiserede til pessar eller observation uanset cervixlængde, at ved en subgruppe analyse af kvinder med cervixmål under 25% percentilen (<38 mm cervix), var der signifikant effekt af pessar på neonatalt outcome og præterm fødsel. Dette gjaldt ikke for den samlede gruppe kvinder. Median cervix længde i gruppen <38 mm var 35 mm (32-36) i pessar gruppen og 34 mm (32-35) i kontrolgruppen.

Der blev efterfølgende lavet en per-protokol analyse af data fra det hollandske studie, hvor man ekskluderede de kvinder i pessargruppen, som aldrig fik anlagt pessar samt dem, som fik fjernet pessaret før 36 uge, og som ikke fødte <7 dage efter pessarfjernelse (16). Den analyserede gruppe af kvinder var således dem, som fik fjernet pessaret før 36 uge og som fødte <7 dage herefter. Årsager til fjernelse af pessar var smerter, kontraktioner, vandafgang, blødning og udflåd. Konklusionen på per-protokol analysen blev, at for den samlede gruppe kvinder var der ingen effekt af pessar ligesom i den oprindelige RCT. For gruppen af kvinder med cervix <38 mm fandt man en større reduktion i dårligt neonatalt outcome og præterm fødsel, end det man fandt i den oprindelige RCT for samme gruppe. (Neonatalt outcome: RR 0,32 (95% CI 0,13-0,78), fødsel <32 uger RR 0,41 (95% CI 0,20-0,87). Tid til fødsel var længere i pessar gruppen end i kontrol

gruppen. Man konkluderede, at pessaret bør sidde til fødslen er nært forestående. Men man angav i artiklen, at behandlingseffekten af pessaret kan være overvurderet, når man ekskluderer dem, som ikke føder indenfor 7 dage.

Et mindre multicenter studie fra Spanien (14) fandt signifikant effekt af pessar behandling i forhold til fødsel før 34 uge, 16,2 % versus 39,4 %, RR 0,41 (0,22-0,76). Der var ingen forskel i neonatal morbiditet og mortalitet.

To reviews/metaanalyser baseret på RCT finder ikke effekt af cerclage pessar ved gemelli graviditeter. Det ene review inkluderer kun Goya og Nicolaides studier, idet fokus er cervix under 25 mm (17). Der ses ingen effekt af pessar i forhold til præterm fødsel, neonatal mortalitet og morbiditet og fødselsvægt. Det andet review (18) inkluderer Goya, Nicolaides og Liems studier, og finder ingen effekt af pessar i forhold til præterm fødsel og neonatale outcomes.

Ingen af de pågældende RCT foretog subgruppe analyse på, hvorvidt der forelå tidligere præterm fødsel. I Goyas studie (14) havde 17,2 % født præterm i tidligere graviditet, mens andelen af tidligere præterm fødsel var hhv. 6,8 % og 4,5 % i Liems (12) og Nicolaides (13) undersøgelse. Det er muligt, at pessaret gør en forskel for kvinder med tidligere præterm fødsel, men de nuværende studier giver ikke svar på dette.

I Goyas studie lod man pessaret sidde efter vandafgang, mens det blev fjernet i de andre studier ved vandafgang. Dette kan muligvis forklare, at Goya fandt effekt af pessaret i modsætning til de andre.

Der er to igangværende studier om cerclage pessar (19,20), se bilag 4.

## Referenceliste:

1. Dor J, Shalev J, Mashiach S, Blankstein J, Serr DM. Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1982;13:55-60.
2. MacNaughton. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:516-23.
3. Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:830-5.
4. 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;191:1311-7.
5. Althuisius SM et AL. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial. : Emergency cerclage with bedrest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 907-10.
6. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 10;(9):CD009166. doi: 10.1002/14651858.CD009166.pub2.
7. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94:352-8. Review.

8. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Barrett J, Beyene J, Saito S, Dodd JM, Shah PS, Cook JL, Biringer AB, Giglia L, Han Z, Staub K, Mundle W, Vera C, Sabatino L, Liyanage SK, McDonald SD. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017;124:1163-1173. Review.
9. Roman A, Rochelson B, Martinelli P, Saccone G, Harris K, Zork N, Spiel M, O'Brien K, Calluzzo I, Palomares K, Rosen T, Berghella V, Fleischer A. Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:98:1-11.
10. Roman A, Rochelson B, Fox NS, Hoffman M, Berghella V, Patel V, Calluzzo I, Saccone G, Fleischer A. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:788.e1-6.
11. Houlihan C, Poon LC, Ciarlo M, Kim E, Guzman ER, Nicolaides KH. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestation with short cervix: a retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:752-756.
12. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, de Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013;19;382:1341-9.
13. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, Picciarelli G, Tul N, Celik E, Lau TK, Conturso R. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:3.e1-9.
14. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llorba E, Higuera T, Carreras E, Cabero L; PECEP-Twins Trial Group. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol*. 2016 ;214:145-152.
15. Berghella V, Dugoff L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:567-572.
16. Liem SMS, Schuit E, van Pampus MG, van Melick M, Monfrance M, Langenveld J, et al. Cervical pessaries to prevent preterm birth in women with a multiple pregnancy: a per-protocol analysis of a randomized clinical trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 444–451.
17. Thangatorai R, Lim FC, Nalliah S. Cervical pessary in the prevention of preterm births in multiple pregnancies with a short cervix: PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;7:1-8.
18. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, D'Antonio F, Boito S, Olearo E, Votino C, Maruotti GM, Rizzo G, Martinelli P, Berghella V. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:2918-2925.
19. Rodó C, Arévalo S, Lewi L, Couck I, Hollwitz B, Hecher K, Carreras E. Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in cases of twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic LASER coagulation: the PECEP LASER randomised controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2017) 17:256 DOI 10.1186/s12884-017-1435-0.
20. Hermans FJR, Schuit E, Opmeer BC, Oudijk MA, Bekker M, Woiski M, Bax CJ, Sueters M, Scheepers HCJ, Franssen MTM, Pajkrt E, Mol BWJ, Kok M. Effectiveness of a cervical pessary for women who did not deliver 48 h after threatened preterm labor (Assessment



of perinatal outcome after specific treatment in early labor: Apostel VI trial). BMC Pregnancy and Childbirth (2016) 16:154 DOI 10.1186/s12884-016-0935-7

## Anlæggelse af cerclage

### *Præoperativt*

Vaginal cerclage anlægges 12.-24. gestationsuge. Inden anlæggelse af cerclage anbefales det, at der er foretaget normal nakkefoldsscanning eller misdannelsesscanning.

Abdominal cerclage anlægges oftest prægravidt men kan også anlægges i tidlig graviditet. Ved laparoskopisk anlagt cerclage er det teknisk muligt til uge ca 10, mens for åben abdominal cerclage, kan 1. trimesterskanning afventes.

### **Amniocentese og vurdering af intraamniotisk infektion og inflammation**

Et af de nyeste områder i vores forståelse af cervixinsufficiens og for tidlig fødsel er den mulige association til en infektiøs eller inflammatorisk proces. Intraamniotisk inflammation kan forårsages af bakterier og vira, men nylige undersøgelser har vist, at steril intraamniotisk inflammation er signifikant hyppigere end mikrobiel-associeret intra-amniotisk inflammation hos asymptomatiske kvinder med en sonografisk kort livmoderhals. I en undersøgelse af 234 kvinder med en kort livmoderhals ( $\leq 25$  mm) havde 10 % steril intraamniotisk inflammation (1). En anden undersøgelse viste en forekomst af intraamniotisk inflammation hos 22,2 % af kvinder med en kort livmoderhals ( $\leq 15$  mm) (2). Både steril og ikke-steril intraamniotisk inflammation var forbundet med en signifikant højere risiko for spontan præterm fødsel ved GA  $<34$  uger sammenlignet med de kvinder uden tegn på intra-amniotisk inflammation (70,8 % vs. 31,6 %) (1). Lee et al. undersøgte 52 gravide med cervixinsufficiens og fandt, at intraamniotisk inflammation var til stede hos ca. 80 % (3). Det er blevet foreslået at målrette overvågning og behandling af en kort livmoderhals i forhold til tilstedeværelsen af enten en inflammatorisk eller en ikke-inflammatorisk subtype på baggrund af intraamniotisk inflammation. I en prospektiv undersøgelse havde asymptomatiske kvinder med en kort livmoderhals og et højt intra-amniotisk inflammatorisk indeks øget risiko for spontan præterm fødsel, men effekt af cerclage- og progesteronbehandling (4). Hos kvinder uden tegn på intraamniotisk inflammation, var der ingen effekt af interventionerne, og forfatterne antyder, at cerclage eller progesteron kan have skadelig effekt ved lav inflammatorisk index. Amniocentese er forbundet med en lav procedurerelateret abortrisiko på ca. 0,1 % (5). Idet der udelukkende er fundet en prognostisk men ikke en klinisk gevinst ved amniocentese, anbefales amniocentese ikke forud for anlæggelse af cerclage.

### *Intraoperativt*

#### **Afvaskning inden cerclage**

Der findes ingen publicerede studier vedrørende vaginal afvaskning før anlæggelse af vaginal cerclage. Det må derfor være op til den enkelte operatør, om vagina skal afvaskes inden anlæggelse af cerclagen.

### **Anæstesi**

Et retrospektivt studie har vist en højere incidens af præterm fødsel efter adnexkirurgi hos gravide opereret i spinal anæstesi sammenlignet med generel anæstesi (6). Teorien er, at anlæggelse af spinal anæstesi stimulerer de paracervikale sensoriske nerver og dermed frigivelse af oxytocin, som kan fremkalde kontraktioner. Et mindre randomiseret, kontrolleret studie har hverken kunnet vise, at anæstesiformen medfører en forskel i oxytocinniveau, kontraktioner eller forekomsten af præterm fødsel/senabort ved anlæggelse af profylaktisk cerclage (7). Et nyere retrospektivt studie viser, at både generel og spinal anæstesi er sikkert at anvende ved anlæggelse af profylaktisk cerclage. Da spinal anæstesi generelt anses for at være mindst risikabelt for den gravide, er det den foretrukne anæstesiform.

### **Tocolyse/antibiotika**

Et retrospektivt studie finder ingen signifikant forskel hos de, der fik perioperativ tocolyse sammenlignet med de, der ikke fik tocolyse (8) hos asymtomatiske kvinder med UL påvist afkortet cervix i GA 14+0-23+6. I et review fra 2015 findes der heller ikke evidens for rutinemæssig brug af tocolyse i forbindelse med anlæggelse af vaginal cerclage (9). I et andet retrospektivt studie fandtes der heller ikke forskel hos kvinder med dilateret cervix i GA 14+0-25+6 samt cervix > eller = 10 mm(10).

Ingen studier undersøger profylaktisk antibiotika alene perioperativt til cerclageanlæggelse.

Et nyere randomiseret studie peger i retning af, at kombineret tocolyse og antibiotika er gavnligt, men resultatet er ikke signifikant, formentlig fordi der kun indgik 53 kvinder i undersøgelsen (11). Et systematisk review fra 2017 konkluderer, at der er behov for flere studier (12).

Ud fra publicerede studier er der således ikke evidens for at anbefale rutinemæssig brug af perioperativ tocolyse eller antibiotika i forbindelse med anlæggelse af vaginal cerclage.

### **Membran prolaps**

Ved prolaps af hindeblæren gennem orificium externum er der risiko for iatrogen hindsprængning. Der findes ingen publicerede randomiserede studier om de forskellige metoder til reponering af hindeblære forud for anlæggelse af cerclage. Den hyppigst anvendte metode er lejring i Trendelenburg leje, men også mekanisk reponering (Foleykateter i cervicalkanalen, fylde blæren eller fugtet tampon på en tamponstav) og reduktion af fostervandsmængden ved peroperativ amniocentese (150-300 ml.) anvendes.

### **Shirodkar versus McDonald cerclage**

Talrige studier (13, 14), herunder en metaanalyse af RCT'er med 277 kvinder randomiseret til cerclage påviser ligeværdige outcome for McDonald og Shirodkar (15). McDonald er mest udbredt, fordi den er lettere at anlægge og fjerne. Derfor anbefales valg af metode efter operatør.

### **Suturtype**

Den hyppigst anvendte suturtype i Danmark er ikke-resorberbar multifilament, flettet sutur (Mersilene), men også sutur af typen ikke-resorberbar monofilament (Ethilon) anvendes. Mersilene er i tidligere studier vist at være associeret med en øget risiko for infektion

(16,17). Der findes endnu ikke publicerede randomiserede studier om suturtyper og outcome. Et studie fra 2016 bestående af dels et retrospektivt cohortestudie (n = 678) dels et prospektivt longitudinelt studie viste i den retrospektive del en øget forekomst af intrauterin fosterdød ved multifilament sutur (15% versus 5%; P = 0,0001) og præterm fødsel (28% versus 17%; P = 0,0006) sammenlignet med monofilament sutur (18). I den prospektive del af studiet undersøgte man det vaginale mikrobiom hos gravide behandlet med cerclage grundet afkortet cervix ( $\leq 25$  mm), og fandt en beskedent påvirkning af det vaginale mikrobiom hos gravide behandlet med monofilament sutur (monofilament, n = 24) modsat dysbiosis (færre Lactobacillus species og flere pathobionts) hos gravide behandlet med multifilament sutur (n = 25). Dysbiosis var associeret med inflammatoriske cytokiner og præmatur cervix modning. Resultaterne fra et pågående randomiseret studie om neonatal outcome efter anlæggelse af cerclage med henholdsvis Ethilon eller Mersilene er endnu ikke publiceret (19).

### **En versus to suturer**

Ved anlæggelse af cerclage tilstræbes placering så højt på cervix som muligt. Såfremt suturen placeres højt ses ikke et bedre outcome ved en versus to suturer, hvad angår neonatal morbiditet og mortalitet (20,21), selvom flere studier viser en højere gestationsalder ved fødslen hos kvinder, der har fået anlagt dobbelt-cerclage (22,23). I et nyere randomiseret studie undersøgte man om en sekundær okkluderende sutur, hvor man syede forreste portiolæbe til bageste, nedsatte risikoen for præterm fødsel og øgede gestationsalderen. Hypotesen var, at en okkluderende sutur ville holde på slimproppen og beskytte mod ascenderende infektioner. Studiet blev afsluttet før planlagt grundet langsom rekruttering samt en interim analyse, der ikke viste nogen effekt af en okkluderende sutur (24).

### **Cerclagehøjde**

Cerclagehøjden måles ved hjælp af transvaginal ultralyd som afstanden mellem orificium eksternum og cerclagen.

Flere studier viser nedsat incidens af præterm fødsel ved højt anlagt cerclage ved både profylaktisk anlagt cerclage, klinisk og ultralydspåvist afkortet cervix (25-28). Et nyere studie af Cook et al viser øget risiko for præterm fødsel både ved cerclagehøjde under 10 og under 15 mm, ved cerclage placeret i distale halvdel af cervix og ved uændret cervixlængde eller yderligere afkortning af cervix efter anlæggelse af cerclagen (28).

Ved anlæggelse af cerclage tilstræbes så høj en placering som muligt. Endvidere er det væsentligt, at suturen sættes dybt i det cervicale væv, således at risikoen for udrift ved kontraktioner mindskes.

### *Postoperativt*

#### **Indlæggelse versus ambulant**

Anlæggelse af profylaktisk vaginal cerclage foregår oftest ambulant. Patienten kan udskrives som vanligt efter spinal anæstesi. Der findes et enkelt studie om ambulant forløb versus indlæggelse efter anlæggelse af vaginal cerclage. Flere af de ambulante patienter oplevede plukkeveer efterfølgende, men der var ingen forskel i gestationsalder ved fødsel (29).

Derfor kan ambulat anlæggelse af cerclage generelt anbefales, dog individuel vurdering ved f.eks GA > 20 uger eller behov for anlæggelse af akut cerclage.

### **Aflastning efter vaginal cerclage**

Der findes ingen publicerede studier på effekten af aflastning efter anlæggelse af vaginal cerclage. Efter akut cerclage anbefales aktivitetsrestriktion. Der henvises i øvrigt til guidelinen ”Aflastning i graviditeten”. Trods manglende evidens for bedret neonatal outcome er der konsensus om at fraråde coitus, så længe der tilrådes maksimal aflastning, hvilket sædvanligvis ophæves GA 30 (30).

### **Postoperativ opfølgning**

Ultralydsskanning efter anlæggelse af akut cerclage kan estimere risikoen for præterm fødsel (31, 32). Imidlertid har det ingen klinisk betydning, da der ikke findes yderligere interventioner, hvis cervixlængden afkortes yderligere efter anlæggelse af cerclage. Hos gravide med ultralydspåvist afkortet cervix efter anlagt cerclage (< 25 mm ved ≤23 uger), findes en øget forekomst af præterm fødsel ved anlæggelse af yderligere en cerclage (33). Der er utilstrækkelige data til at anbefale anlæggelse af en ny cerclage, hvis den første forskyder sig (30). Sammenfattende anbefales ultralydskaninger af cervix hos kvinder med cerclage hver 4. uge til 34. graviditetsuge. Intensivering af kontroller ved symptomer på cervixinsufficiens eller præterm fødsel (smerter, kontraktioner, tyngdefornemmelse, udflåd eller blødning).

### **Fjernelse af cerclage**

Vaginal cerclage anbefales fjernet ambulat i GA 36-37 hos singletons og i GA 34-35 hos gemelli på baggrund af systematisk review fra 2015, hvor der findes større risiko for cervikale læsioner, hvis man afventer begyndende fødsel (34, 35). Såfremt patienten får smertefulde kontraktioner med cervix afkortning, kraftig vaginal blødning, smerter svarende til cerclage suturen, vandafgang eller føtal stress fjernes cerclagen (34). Ved PPRM tyder et RCT (36) på at der større risiko for chorionamnionitis ved at afvente fjernelse. Formentligt kan man anbefale cerclagefjernelse efter PPRM. På baggrund af gennemgang af 3 nationale guidelines (37) kan man overveje om CRP målinger kan bruges til at udskyde cerclagefjernelse, evt. indtil effekt af antenatal steroid (38). Et retrospektivt studie har fundet at hovedparten af patienter ikke føder inden 72 timer efter fjernelse af cerclagen (39).

### **Søgestrategi**

Litteratursøgning afsluttet dato: 29.11.2017

Databaser, der er søgt i: PubMed

Søgestreng: ((((((((((cerclage[Text Word]) OR cerclage, cervical[MeSH Terms])) AND ((((((((((outpatients[MeSH Terms]) OR antibiotics[Text Word]) OR anti-bacterial agents[MeSH Terms]) OR sutures[MeSH Terms]) OR tocolysis[MeSH Terms]) OR conization[MeSH Terms]) OR indomethacin[MeSH Terms]) OR trachelectomy[MeSH Terms]) OR ((cerclage, cervical AND removal) OR (cerclage, cervical AND (pprom AND removal)))))) NOT fetal membranes, premature rupture[MeSH Terms])

Tidsperiode: 2007-2017.

## Referenceliste:

1. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al (2014) Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 1–17. doi: 10.3109/14767058.2014.954243
2. Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, et al (2010) Efficacy of midtrimester short cervix interventions is conditional on intraamniotic inflammation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 202:433.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.007
3. Lee SE, Romero R, Park C-W, et al (2008) The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *American journal of obstetrics and gynecology* 198:633.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.047
4. Kiefer DG, Peltier MR, Keeler SM, et al (2016) Efficacy of midtrimester short cervix interventions is conditional on intraamniotic inflammation. *American journal of obstetrics and gynecology* 214:276.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.006
5. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al (2015) Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 45:16–26. doi: 10.1002/uog.14636
6. Hong J-Y. Adnexal mass surgery and anesthesia during pregnancy: a 10-year retrospective review. *Int J Obstet Anesth*, 2006; 15: 212-6
7. Yoon HJ, Hong J-Y, Kim SM. The effect of anesthetic method for prophylactic cervical cerclage on plasma oxytocin: a randomized trial. *Int J Obstet Anesth*, 2008; 17: 26-30
8. Visitine J, Airoidi J, Berghella V. Indomethacin administration at the time of ultrasound-indicated cerclage: is there an association with a reduction in spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:643. e1-3
9. Smith J, DeFranco EA. Tocolytics used as adjunctive therapy at the time of cerclage placement: a systematic review. *Journal of Perinatology* 2015, 35, 561-565
10. Berghella V, Prasertcharoensuk W, Cotter A, et al Does indomethacin prevent preterm birth in women with cervical dilation in the second trimester? *Am J Perinatol*. 2009;26:13-19
11. Miller Es, Grobman WA, Fonseca L, et al. Indomethacin and antibiotics in examination-indicated cerclage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014; 123:1311-1316
12. Berghella V, Rust O. A., To, M., Otsuki K, Althuisius S, Nicolaides K. H, Roman A, Sarccone G: Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient –level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Mar 10. 2017
13. Berghella V., Rafael T. J., Szychowski J. M. et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117:663
14. Rozenberg P., Senat M. V., Gillet A. et al. Comparison of two methods of cervical cerclage by ultrasound cervical measurement. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13:314–317
15. Odibo A. O., Berghella V., To M. S. et al. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol* 2007; 24:55

16. P. Mehta, P. Patel, J. M. Olver, Functional results and complications of Mersilene mesh use for frontalis suspension ptosis surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88:361–364
17. M. Slack, J. S. Sandhu, D. R. Staskin, R. C. Grant, In vivo comparison of suburethral sling materials. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2006;17: 106–110
18. Kindinger LM, MacIntyre DA, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, McDonald JA, Terzidou V, Cook JR, Lees C, Israfil-Bayli F, Faiza Y<sup>1</sup>, Tooze-Hobson P, Slack M, Cacciatore S, Holmes E, Nicholson JK, Teoh TG, Bennett PR. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage. *Sci Transl Med.* 2016 Aug 3;8(350):350ra102
19. Israfil-Bayli F, Tooze-Hobson P, Lees C, Slack M, Ismail K. Cerclage outcome by the type of suture material (COTS): study protocol for a pilot and feasibility randomised controlled trial. *Trials.* 2014 Oct 27;15:415. doi: 10.1186/1745-6215-15-415
20. Giraldo-Isaza MA, Fried GP, Hegarty SE, Suescum-Diaz MA, Cohen AW, Berhella V. Comparison of 2 stitches vs 1 stitch for transvaginal cervical cerclage for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 208: 209.e1-9
21. Park JM, Tuuli MG, Wong M, Carbone JF, Ismail M, Mascones GA, Odibo AO. Cervical Cerclage: One Stitch or Two? *Am J Perinatol*, 2012; 29: 477-82
22. Tsai Y-L, Yu-Hung L, Kian-Mei C, Huang L-W, Hwang J-L, Seow K-M. Effectiveness of double cervical cerclage in women with at least one previous pregnancy loss in the second trimester: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynecol Res.* 2009; 35(4): 666-71
23. Pergialiotis V, Vlachos DG, Prodromidou A, Perrea D, Gkioka E, Vlachos GD. Double versus single cervical cerclage for the prevention of preterm births. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015; 28(4): 379-85
24. Brix N, Secher NJ, McCormack CD, Helmig RB, Hein M, Weber T, Mittal S, Kurdi W, Palacio M, Henriksen TB, the CERVO group. Randomised trial of cervical cerclage, with and without occlusion, for the prevention of preterm birth in women suspected for cervical insufficiency. *BJOG* 2013; 120: 613
25. Miroshnichenko G, Visintine J, Suhag A, Gerson, A, Berghella V. Is cerclage height associated with the incidence of preterm birth in women with a history-indicated cerclage? *Am J Perinatol* 2011; 28(1): 83-6
26. Sheib S, Visintine J, Miroshnichenko G, Harvey C, Rychlak K, Berghella V. Is cerclage height associated with the incidence of preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage? *Am J Obstet Gynecol*, 2009; 200(5): e12-5
27. Tsai Y-L, Lin Y-H, Chong K-M, Huang L-W, Hwang J-L, Seow K-M. Effectiveness of double cervical cerclage in women with at least one previous pregnancy loss in the second trimester: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009; 35(4): 666-71
28. Cook JR, Chatfield S, Chandiramani M, Kindinger L, Cacciatore S, Sykes L, Teoh T, Shennan A, Terzidou V, Bennett P. Cerclage position, cervical length and preterm delivery in women undergoing ultrasound indicated cervical cerclage: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2017 Jun 1;12(6):e0178072. doi: 10.1371/journal.pone.0178072. eCollection 2017
29. Blair O, Fletcher H, Kulkarni S. A randomized controlled trial of outpatient versus inpatient cervical cerclage; *J Obstet. Gynaecol.* 2002;22: 493-497
30. Berghella V, Ludmir J, Simonazzi G, Owen J (2013) Transvaginal cervical cerclage: evidence for perioperative management strategies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 209:181–192. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.020

31. Rust OA, Atlas RO, Meyn J, et al (2003) Does cerclage location influence perinatal outcome? American Journal of Obstetrics and Gynecology 189:1688–1691. doi: 10.1016/S0002-9378(03)00779-8
32. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Hummel P (1999) The effect of therapeutic McDonald cerclage on cervical length as assessed by transvaginal ultrasonography. American Journal of Obstetrics and Gynecology 180:366–370. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70215-2
33. Baxter JK, Airoidi J, Berghella V (2005) Short cervical length after history-indicated cerclage: Is a reinforcing cerclage beneficial? American Journal of Obstetrics and Gynecology 193:1204–1207. doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.076
34. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 142: cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstet Gynecol. 2014; 123(pt 1):372-379
35. Simonazzi G, Curti A, Bisulli M, et al. Cervical lacerations in planned versus labor cerclage removal: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015; 193:19-22
36. Galyean A, Garite TJ, Maurel K, et al. Removal versus retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211:399.e1-399. e7
37. Sperling J. D, Dahlke J. D, Gonzalez J. M. Cerclage use: a review of 3 national guidelines. Obstetrical & gynecological Survey 2017, Apr Vol. 72 No. 4
38. Giraldo-Isaza M. A, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. Clinical Obstetrics and gynecology 2011 Vol 54. No. 2 313-320
39. Alabi-Isama L, Sykes L, Chandiramani M, et al. Time interval from elective removal of cervical cerclage to onset of spontaneous labour. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012; 165:235-238

### Abdominal cerclage

Abdominal cerclage kan anlægges ved laparotomi eller laparoskopi. To systematiske reviews har ikke vist forskel i andelen af børn født i 3. trimester eller levendefødte børn efter abdominal cerclage anlagt henholdsvis ved laparotomi og laparotomi (1,2). Der er ej heller fundet forskel i perioperative komplikationer efter laparotomi versus laparotomi. Der findes ikke langtidsopfølgende data på senkomplikationer. I forhold til laparotomi fandt man kortere indlæggelsestid efter laparotomi. Abdominal cerclage anlagt før opnået graviditet er operationsteknisk at foretrække på grund af livmoderens størrelse og mobilitet samt mulighed for brug af uterinmanipulator. Minimal invasiv laparoskopisk kirurgi har vist kortere indlæggelsestid og færre smerter ved talrige gynækologiske og abdominale operationer, når sammenlignet med åben kirurgi. Derfor anbefales den laparoskopisk cerclageanlæggelse; og mest optimalt på den prægravid uterus.

## Procedure ved laparoskopisk anlæggelse

Den laparoskopiske cerclageanlæggelse foregår i generel anæstesi med patienten i Trendelenburg leje og et kateter i blæren. Der anlægges manipulator i uterinkaviteten, såfremt kvinden ikke er gravid. Laparoskopien udføres med standard fire-punkteringsteknik ved anvendelse af en 30 grader optik gennem en 10 mm incision under umbilicus og tre distale 5 mm trokarer.

Det vesico-uterine peritoneum deles tværgående, og blæren skubbes ned. Peritoneal dissektion fortsættes lateralt for at identificere vinklen mellem cervix og corpus. Der er ikke nødvendigt at fridissekere aa. uterinae eller ureteres. Når livmoderhalsens længde er mindst 15-20 mm kan umiddelbart anlægges et 5 mm Mersilene™ polyester-cerclagebændel. Mersilenebændlet skal placeres i vinklen mellem cervix og corpus uteri, medialt for a. uterina og ureter. Dette gennemføres under samtidig manipulation af livmoderen. Bændlet (på dobbelt nål) placeres på den cervicokorporale overgang og føres posterioart med et overfladisk stik gennem uterinvæggen, medialt for a. uterina. På bagsiden af uterus skal bændlet trækkes igennem lige over de sacrouterine ligamenter. Dette gentages på kontralaterale side. Knuden knyttes bag uterus. Alternativt kan stikkes posterioart-antieriort og knuden knyttes antieriort. I Skejby er beskrevet anvendelse af Endoclose™ engangsnål, som føres gennem bugvæggen over symfyen. Spidsen af Endoclose™ engangsnål skal da stikkes posterioart og gribe bændlet, trækkes antieriort på begge sider. Knuden knyttes antieriort. Uterinmanipulatoren fjernes, og en Hegar 7 dilatator indsættes i livmoderhalskanalen. Mersilenebændlet knyttes med en dobbelt firkantet knude antieriort.

Hos patienter med en meget kort cervix som følge af gentagne konisationer eller trakelektomi er beskrevet anvendelse af tobaksposecerclage, som blev suteret ind i myometriumet, ca. 2 cm over den vaginale åbning i livmoderhalsen. For detaljer vedrørende denne teknik se Riiskjaer et al (3).

Patinter med abdominal cerclage skal føde ved kejsersnit i gestationsuge 37-38. Ved præterme kontraktioner forløses ved akut kejsersnit, da gennemskæring af cerclagen er beskrevet. Medmindre cerclagen er displaceret, skal den efterlades in situ. Det er beskrevet, at en abdominal cerclage kan anvendes i op til 5 graviditeter.

## Søgestrategi

Litteratursøgning afsluttet dato: 29.11.2017

Databaser, der er søgt i: PubMed

Søgestreng: ((((((cervical incompetence, uterine[MeSH Terms]) AND abdominal cerclage) OR transabdominal cerclage)) AND ("2007/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))) NOT cancer

90 hits

## Referenceliste:

1. Tulandi T, Alghanaim N, Hakeem G, Tan X. Pre and Post-Conceptional Abdominal Cerclage by Laparoscopy or Laparotomy. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2014;21(6):987-993



2. Burger NB, Brolmann HA, Einarsson JI, Langebrette A, Huirne JA. Effectiveness of abdominal cerclage placed via laparotomy or laparoscopy: systematic review. *Journal of minimally invasive gynecology* 2011;18(6):696-704
3. Riiskjaer M, Petersen OB, Uldbjerg N, Hvidman L, Helmig RB, Forman A. Feasibility and clinical effects of laparoscopic abdominal cerclage: An observational study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2012;91:1314-1318

## Bilag 1 - Randomiserede studier cerclage singleton med anamnese

### Bilag 1a. Cerclage vs. konservativ behandling - Singleton graviditeter med anamnestisk cervixinsufficiens

Publikation	Inklusion	Outcome	Resultat
<b>Lazar 1984</b>	506 ptt. Med 'moderat risiko' (vurderet ved særligt scoringssystem). Højrisikopatienter ekskluderet. 268 cerclage 238 konservativ behandling	GA ved fødsel	Ingen signifikant forskel i de 2 grupper
<b>Rush 1984</b>	194 højrisikoptt., 96 cerclage 98 konservativ behandling	Præterm fødsel	Ingen signifikant forskel i de 2 grupper
<b>MRC/RCOG 1993</b>	1292 ptt., hvor obsterikeren var usikker på, hvorvidt cerclage var indiceret' 647 cerclage 645 konservativ behandling Ikke ensartet teknik for cereclageanlæggelse.	Fødsel før 33 uger, Fødsel før 37 uger, Overlevelse (barn)	OR for fødsel <33 uger=0.72 (13 vs. 17%, P=0.03) Subgruppeanalyse viste <b>samme trend</b> uafhængigt af hvor mange tilfælde af senaborter/præterme fødsler, men forskellen var først signifikant ved 3 tidligere tilfælde. Fødsel <37 uger = 0.8, men non-signifikant Overlevelsen 92% vs. 90%, ikke signifikant.
<b>Althuisius 2001</b>	67 ptt. m. mindst 1 tidligere præterm fødsel før uge 34 pga cervixinsufficiens. 23 cerclage 44 konservativ behandling (+serielle UL-skanninger)	Fødsel før 34 uger Neonatal overlevelse	Ingen signifikant forskel i de 2 grupper

**Bilag 1b. Cerclage vs. konservativ behandling - Singleton graviditeter med anamnese samt cervix <25 mm**

<b>Publikation*</b>	<b>Inklusion</b>	<b>GA ved CL screening, uge</b>	<b>Outcome</b>	<b>Resultat</b>
<b>Rust 2001</b>	53 cerclage 49 konservativ behandling	16-24	Fødsel før 34 uger	Risk ratio 0,75 (95CI 0,40, 1,40)
<b>Althuisius 2001</b>	14 cerclage 12 konservativ behandling	14-27	Fødsel før 34 uger	Risk ratio 0,07 (95CI 0,00; 1,07)
<b>To 2004</b>	21 cerclage 12 konservativ behandling	22-24	Fødsel før 33 uger	Risk ratio 0,68 (95CI 0,27; 1,77)
<b>Berghella 2004</b>	14 cerclage 17 konservativ behandling	14-24	Fødsel før 35 uger	Risk ratio 0,55 (95CI 0,25;1,21)
<b>Owen 2009</b>	148 cerclage 153 konservativ behandling	16-23	Fødsel før 35 uger	Risk ratio 0,78 (95CI 0,58, 1,04)

\*Studie eller subgruppe

## Bilag 2

### Randomiserede undersøgelser cerclage versus kontrol ved gemelli

Publikation	Inklusion	Outcome	Resultat
Dor 1982, Israel	22 kvinder med gemelli graviditet fik anlagt profylaktisk cerclage a.m. McDonald  23 kvinder ingen intervention.  Disse var infertile kvinder gravide efter ovariestimulation.	Primær outcome: Præmatur fødsel.  Sekundær outcome: Neonatal død	45.4% fødte præmaturo i cerclage gruppen mod 47.8% i kontrolgruppen. Neonatal dødsrate 18.2% mod 15.2%. Således ingen effekt.
MacNaughton 1993 Multinational: 12 lande.	12 kvinder med gemelli fik McDonald eller Shirodkar.  16 kvinder med gemelli ingen intervention.  Disse ud af en gruppe på 1292 kvinder, (hvor obstetrikere var usikre på om der skulle anbefales cerclage).	Primær outcome: fødsel før 33 uger. Overlevelse efter fødsel.	13% i cerclage gruppen fødte før uge 33 sammenlignet med 17% i kontrolgruppen (P=0.03). Samlet rate af abort, dødfødsel og neonatal død: 9% i cerclage-gruppen mod 11% i kontrolgruppen.
Rust 2000 USA	5 kvinder med gemelli, 2 med trigemini blev ligeligt fordelt mellem en gruppe på 31 der fik cerclage a.m. McDonald og en gruppe på 30 der var kontroller. (Alle med cervix $\leq 25$ mm).	Primær outcome: Gestationsalder ved fødsel. Perinatal død	Gest. alder ved fødsel (33.5 uger $\pm$ 4.7 uger). Perinatal død 12.9% i hele cerclagegruppen. (34,7 uger $\pm$ 4.7 uger). Perinatal død 10% i ingen intervention. Således ingen forskel.
Berghella 2004 USA	3 kvinder med gemelli fik cerclage a.m. McDonald (cervix $\leq 25$ mm)  1 kvinde med gemelli fik ingen intervention (med cervix $\leq 25$ mm)	Primær outcome: fødsel <35. uge. Sekundær outcome: GA ved fødsel, præterm fødsel, PPRM samt neonatal død.	De 3 gemelli der fik cerclage havde meget tidlig præterm fødsel (uge 20,21 og 22). Kvinden i kontrolgruppen med gemelli fødte i uge 34. Således ingen gavnlig effekt

### Bilag 3

#### Randomiserede undersøgelser siden 2010 af cerclage pessar versus kontrol ved gemelli

Publikation	Inklusion	Outcome	Resultat
<p>Liem 2013 (ProTWIN)</p> <p>Multicenter</p> <p>Holland</p>	<p>401 kvinder fik pessar uge 16-20 uanset cervixlængde</p> <p>407 ingen intervention</p> <p>Intention to treat analyse (23 i pessar gruppen fik aldrig anlagt pessar og ca. halvdelen fik fjernet pessaret før 36 uge)</p> <p>Cervix blev målt lige før eller lige efter randomisering (uge 16-22)</p> <p>Subgruppe analyse af kvinder med cervix &lt;38mm (157 pessar og 111 kontroller)</p> <p>Post hoc analyse af fødsel før 28 uger.</p> <p>6,8 % havde født præterm tidlige</p>	<p>Primære outcome: Neonatal tilstand+</p> <p>Sekundære outcomes: -Tid til fødsel -Fødsel &lt;32 uge -Fødsel &lt;37 uge -Indlæggelses tid i dage på neonatal afd. -Indlæggelses tid i dage på svangreafd. før fødsel -Maternel morbiditet ++</p>	<p>Ingen effekt af profylaktisk pessar på neonatal tilstand eller præterm fødsel for kvinder med cervix &gt;38mm.</p> <p>Ved cervix &lt;38 mm ses signifikant effekt af pessar på neonatal outcome (10% versus 24%, RR 0,42 (0,19-0,91) og præterm fødsel &lt;28 uge (4% versus 16%, RR 0,23 (0,06-0,87) og &lt;32 uge (14% versus 29%, RR 0,49 (0,24-0,97)).</p>
<p>Nicolaidis 2016</p> <p>Multicenter</p> <p>23 hospitaler i UK, Spanien, Tyskland, Australien, Slovenien, Portugal, Italien, Belgien, Albanien, Kina, Brasilien og Chile.</p>	<p>588 kvinder fik pessar uge 20-24+6 uanset cervix længde</p> <p>589 ingen intervention</p> <p>Post hoc analyse af 214 kvinder med cervix ≤25 mm</p> <p>4,5 % havde født præterm tidlige</p>	<p>Primære outcome: Præterm fødsel &lt;34 uger</p> <p>Sekundære outcome: Perinatal død, neonatal morbiditet+++ og neonatal behandling.++++</p>	<p>Ingen effekt af pessar i forhold til fødsel før uge 34.</p> <p>Ingen effekt af pessar i forhold til neonatal mortalitet, morbiditet eller behandling.</p> <p>Ingen effekt af pessar i post hoc analysen af kvinder med cervix ≤25 mm</p>

Goya 2016 Multicenter Spanien	68 kvinder fik pessar (Alle med cervix $\leq 25$ mm)  66 ingen intervention (Alle med cervix $\leq 25$ mm)  17,2 % havde født præterm tidlige	Primære outcome: Præterm fødsel <34 uger Sekundære outcome: Neonatal morbiditet og mortalitet	Signifikant effekt af pessar behandling i forhold til fødsel før 34 uge. 16,2 % versus 39,4 %. RR 0,41 (0,22-0,76). Ingen forskel i neonatal morbiditet og mortalitet.
Berghella 2017 Multicenter USA	23 kvinder fik pessar uge 18-27+6 (Cervix $\leq 30$ mm) Ingen i pessar-gruppen havde født præterm tidlige  23 ingen intervention (Cervix $\leq 30$ mm) 3 havde født præterm tidlige (13 %)  Projektet blev afsluttet før tid pga. konkurrerende pessarstudie.	Primære outcome: Præterm fødsel <34 uger Sekundære outcome: Neonatal outcome, fødsel <28 uger, fødsel < 37 uger, fødselsvægt.	Ingen effekt af pessar i forhold til fødsel før uge 34. Ingen effekt af pessar i forhold til sekundære outcomes.

+ Sammensat mål af følgende: Dødfødsel, periventriculær leucomalaci, respiratorisk distress syndrom, bronchopulmonær. dysplasi, intraventriculær blødning, necrotiserende enterocolitis, sepsis, neonatal død.

++ Maternel tromboemboli, antibiotika krævende cystitis, pneumoni, endometritis, eklampsi, HELLP.

+++ Sammensat mål af følgende: Respiratorisk distress syndrom, intraventriculær blødning, necrotiserende enterocolitis, retinopati.

++++ Ventilation, fototerapi, behandling for sepsis (bekræftet eller mistænkt), blod transfusion.

## Bilag 4

### Igangværende studier med cerclage pessar hos gemelli gravide

Studie	Inklusion	Outcome	Resultat
PECEP laser RCT Rodo et al (19)	MCDA tvillinger med svær TTTS uge 16-26, som skal have laser deling +/- pessar oplagt indefor 72 timer efter operation	Primært: fødsel <32 Sekundært fødsel <28, 30, 34 og 37, PPRM, neonatal morbiditet og mortalitet, hospitalisering	Interim analyse når 100 pt er inkluderet
Apostel VI trial Hermans et al (20)	Singleton og gemelli med PPI uge 24+0-34+6, med cervix 15-30 mm og positiv fibronectin test eller cervix 5mm-15 mm randomiseres efter 48 timer, hvis de ikke har født	Primært: fødsel <37 Sekundært composite outcome af perinatal morbiditet og mortalitet	Inkludere 200 singleton ialt

## Bilag 5. Randomiserede undersøgelser siden 2010 af cerclage pessar versus kontrol ved singleton gravide

Publikation	Inklusion	Outcome	Resultat
Goya Lancet 2012 PECEP	5 hospitaler i Spanien, CL $\leq$ 25mm N=385, 192 pessar, 193 konservativ beh	Spontan præterm fødsel <34 uge	6% vs 27%, OR 0,18, CI,0.08-0,37 p<0.0001
Hui Am J Perinatology 2013	4438 lavrisikogravide screenet med vag UL Cervix < 25 mm i uge 20-24 203(4,6%) fundet N=108, deltog 53 pessar, 55uden	Spontan præterm fødsel < 34 uge	9.4% vs 5.5% (p = 0.46)
Barinov J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2017	203 højrisikogravide Tidl PTB, cervix < 25 mm før uge 24, rekonstruktiv kirurgi på cervix efter conus/ar moderate-til-store uterine fibroids; IVF og flerfoldsgraviditet 178 singleton, 25 flerfold I:82 pessar, II:71 cerclage, III: 50 intet. Alle + progesteron	Graviditets forløb Gestationsalder ved fødsel Fødselsmåde Post partum forløb Neonatal outcome	Fødsel < 37 I: 11.3%, II: 17.4%, III 26.5% Fødsel < 34 I:5%, II:8,7%, III:16.3% Interpartum blødning I:2,5% II: 17,4% III: 24.4%
Nicolaides N Engl J Med 2016	Singletons CL $\leq$ 25mm ved GA20- 24+6 (hvis CL $\leq$ 15mm tilføjedes progesteron) N = 465 + 467	PTB<34u Perinatal død Composite adverse neonatal outcome, NICU	12% vs 10,8% (CI,0.75-1.69)
Karbasian J Obset Gynaecol Res 2016	CL $\leq$ 25mm GA 18-22u, 73 fik kun progesteron dgl 400mg 73 fik progesteron + pessar	PTB< 26, 32, 34 37u, composite outcome og NICU	PTB 16,4% vs 19,7%, Cervical pessary giver ikke additional benefit
Saccone G JAMA 2017;318(23): 2317-24	RCT, ikke blindet Asymptomatiske, singleton,ikke tidligere præterm fødsel Cervix <25 mm Uge 18+0-23+6	sPTB< 34+0 sekundære outcome: adverse events	sPTB 7.3%vs 15.3% RR 0.48 (0.24-0.95) Adverse events: 86



## Bilag 6. Igangværende studier med cerclage pessar hos singleton gravide

Studie	Inklusion	Outcome	Resultat
Cabrera-Garcia , 2015 PESAPRO trial Group	kort cervix fundet v screening 19-22u, enten progesteron vag eller pessar til 37u, n=254, kontrol/4uge	PTB<34u	Færdig med inklusion af pt april 2016. Endnu ikke resultater
Hezelgrave, 2016 BMC Pregnancy and Childbirth SuPPoRT	højrisiko (anamnese, operation asymptomatiske GA 14+0-23+6 cervix <25 mm 3 grupper: cerclage, pessar, progesteron (200 mg)	Primært: PTB<37 Sekundært: PTB< 34 og 30 Composite neonatal outcome	Registret marts 2015. Forventer at inkludere 540 gravide
Koullali B 2017 BMC Pregnancy Childbirth PC study	Gravide med tidl PTB<34 uge Og cervix <25 mm <24 uge Gravide med anamnese, hvor man overvejer cerclage <16 uge Cerclage eller pessar placeres <24 uge	Primært: PTB<32 uge Sekundært: PTB< 24, 28, 34, 37 Composite perinatalt outcome	Forventet inklusion af 200 i hver gruppe

Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llurba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E, on behalf of the Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1800–06

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;30:283–288.

Barinov SV, Shamina IV, Lazareva OV, Tirkaya YI, Ralko VV, Shkabarnya LL, Dikke GB, Kochev DM, Klementyeva LL. Comparative assessment of arabin pessary, cervical cerclage and medical management for preterm birth prevention in high-risk pregnancies, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017; 30:15, 1841-1846, DOI: 10.1080/14767058.2016.1228054

Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra Cordero M, Palma Dias R, Calvo JR. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med* 2016;374:1044-52.

Cabrera-García L, Cruz-Melguizo S, Ruiz-Antorán B, Torres F, Velasco A, Martínez-Payo C, Avendaño-Solá C, on behalf of the PESAPRO trial Group. Evaluation of two treatment strategies for the prevention of preterm birth in women identified as at risk by ultrasound (PESAPRO Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* (2015) 16:427 DOI 10.1186/s13063-015-0964-y

Hezelgrave NL, Watson HA, Ridout A, Diab F, Seed PT, Chin-Smith E, Tribe RM, Shennan AH. Rationale and design of SuPPoRT: a multicentre randomised controlled trial to compare three treatments: cervical cerclage, cervical pessary and vaginal progesterone, for the prevention of preterm birth in women who develop a short cervix *BMC Pregnancy and Childbirth* (2016) 16:358 DOI 10.1186/s12884-016-1148-9

Karbasian N, Sheikh M, Pirjani R, Hazrati S, Tara F, Hantoushzadeh S. Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomized clinical trial. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 42, No. 12: 1673–1679, December 2016

Koullali B et al. A multi-centre, non-inferiority, randomised controlled trial to compare a cervical pessary with a cervical cerclage in the prevention of preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth – PC study *BMC Pregnancy and Childbirth* (2017) 17:215 DOI 10.1186/s12884-017-1393-6

## Bilag 7. Gennemgang af eksisterende guidelines

Population: Førstegangsfødende med fund af kort cervix + - symptomer ELLER flergangsfødende med fund af kort cervix + -anamnestisk PTB, +/- kort cervix eller +/- symptomer. Søgeperiode: 2011-2017.

Intervention: Profylaktisk eller terapeutisk behandling?

NICE/RCOG - National Institute for Health and Care excellence / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

COCHRANE

ACOG – American Congress of Obstetricians and Gynecologists

RANZCOG – Royal Australian and New Zealand College of Obstetrician and Gynaecologist

SOGC – The Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada

NFG – Norsk Gynekologisk Forening

Guideline	Singleton - Kriterier for anlæggelse og evt. teknik	Gemelli - Kriterier for anlæggelse og evt. teknik
NICE/RCOG (2015 <sup>1</sup> , 2011 <sup>2</sup> )	<p><b>Anbefaling:</b> Tilbyd enten profylaktisk vaginal progesteron eller profylaktisk cervical cerclage til følgende: Kvinder som tidligere har født prætermt eller har haft en 2. trimester abort eller fødsel mellem gestationsalder (GA) 16+0 og 34+ OG hvor der er foretaget transvaginal ultralyd mellem GA 16+0 og 24+0 og påvist en cervixlængde på &lt; 25 mm.</p> <p>Diskuter fordele og ulemper ved profylaktisk vaginal progesteron og profylaktisk cervical cerclage og vægt kvindens overvejelser ved behandlingsvalg.</p> <p>Tilbyd profylaktisk vaginal progesteron til kvinder uden tidligere</p>	<p><b>Anbefaling</b> Til forebyggelse af præterm fødsel i flerfoldsgraviditet: Tilbyd ikke vaginal cervikal cerclage.</p> <p>Der bør ikke anvendes rutinemåling af cervix for at forudsige eller forebyggelse præterm fødsel.</p>

	<p>anamnese af 2. trimester abort eller fødsel, som ved transvaginal ultralydsskanning foretaget i GA 16+0 – 24+0, har fået konstateret en cervixlængde på &lt; 25 mm.</p> <p>Overvej profylaktisk cervical cerclage hos kvinder, som ved transvaginal ultralydsskanning foretaget i GA 16+0 – 24+0, har fået konstateret en cervixlængde på &lt; 25 mm OG</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Har haft PPROM i tidligere graviditet ELLER</li> <li>2) Tidligere cervikalt traume, herunder operation.</li> </ol> <p>”Rescue” cervikal cerclage: Tilbyd ikke ”rescue” cervikal cerclage til kvinden med</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tegn på infektion</li> <li>2) Pågående vaginal blødning</li> <li>3) Ve-aktivitet.</li> </ol> <p>Overvej ”rescue” cervikal cerclage til kvinder mellem GA 16+0 – 27+0 med dilateret cervix og synlig hindeblære, hvor du er opmærksom på gestationsalder (fordelene er større ved tidlig gestationsalder) og orificiums dilatation. Patient og indikation skal diskuteres med obstetrisk overlæge og pædiater.</p> <p>Gør kvinden og hendes familie opmærksom på risikoen ved anlæggelse af ”rescue” cerclage og at målet er, at udskyde fødselstidspunktet, for at øge sandsynligheden for at barnet overlever samt reducere neonatal morbiditet.</p>	
<p><b>COCHRANE review 2017<sup>3</sup></b></p>	<p><b>Anbefaling</b></p> <p>Cervikal cerclage forebygger præterm fødsel, men denne effekt opnås også ved progesteron givet til kvinder med forkortet cervix uden at risikoen for sectio øges. Dog er transvaginal ultralydsskanning og forlænget behandlingsvarighed med progesteron ikke en mulighed for alle pga. økonomi.</p> <p>Desuden vil kvinder, der tidligere succesfuldt har gennemført en graviditet efter cervical cerclage, ikke altid acceptere progesteron som behandlingsvalg.</p> <p>Derfor skal beslutningen om, hvordan kvindens risiko for igen at føde prætermt minimeres, tages på baggrund af kvindes historie, kliniske</p>	

fund, evnerne og erfaringerne hos det kliniske team, men vigtigst, kvindens informerede samtykke.

Cochrane anbefaler yderligere forskning på området: ***Implications for research***

- *Women with a short cervix on transvaginal sonography should be randomised to either cervical cerclage, natural progesterone, neither, or both. It would be important to report separately results for women who had routine transvaginal sonography screening (low risk) and for those who had serial ultrasound scans because of previous preterm birth or other risk factors.*

***Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy (Review) 21 Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.***

- *Further randomised data that includes women with a dilated cervix found on physical examination (digital/speculum) would be welcome.*

- *We need definitive studies to ascertain whether it is better for women at particularly high risk of preterm birth to have cervical cerclage early (as prophylaxis), or to have serial transvaginal scanning.*

*All future studies should have neonatal morbidity as the primary outcome on which sample size calculations should be based. Such studies will have more than adequate power to address the impact on preterm births and most safety aspects. Studies that use gestational age as the primary outcome do so primarily to justify the smaller (more feasible) sample size. It is unlikely that these will have adequate power to answer the key question of whether there is a benefit for mother and baby.*

ACOG 2014 <sup>4</sup>	<p><b>Anbefaling</b> Cervikal cerclage anbefales således:</p> <p>1) På baggrund af kvindens historie med en eller flere 2. trimester aborter eller fødsler med dilatation af cervix uden forudgående ve-aktivitet eller abruptio placenta 2) Ved tidligere cerclage pga. smertefri dilatation af cervix i 2. trimester. 3) Ved tidligere præterm fødsel før GA 34 og afkortet cervix på &lt; 25 mm før GA 24+0.</p>	
RANZCOG 2017 <sup>5</sup>	<p><b>Anbefaling</b></p> <p>Cervical cerclage kan være effektivt ift. at reducere risikoen for præterm fødsel hos kvinder med en kort cervix, særligt hos gruppen af kvinder, der tidligere har født præterm eller aborteret i 2. trimester.</p> <p>I fravær af tydelige fordele ved cerclage fremfor progesteron, hos kvinder med afkortet cervix, men i øvrigt uden risikofaktorer for præterm fødsel eller 2. trimester abort, foretrækkes progesteron for at reducere kirurgiske komplikationer.</p>	
SOGC <sup>6</sup>	<p><b>Anbefaling:</b> Cerclage skal overvejes hos kvinder som tidligere har født præterm og som har en cervix &lt; 25 mm målt ved ultralyd før GA 24+0.</p> <p>Kvinder med tre eller flere 2. trimester aborter eller fødsler, hvor der ikke er identificeret andre årsager end potential cervixinsufficiens, bør tilbydes elektiv cerclage i GA 12-14.</p> <p>Hos kvinder, hvor cerclage ikke kan retfærdiggøres eller overvejes, men som anamnestisk har en risiko for cervixinsufficiens (en eller flere 2. trimester aborter eller som har født ekstremt præmaturt) bør tilbydes hyppige transvaginale ultralydsskanninger.</p> <p>Rescue” cervikal cerclage kan overvejes hos kvinder, som har en dilateret cervix på &lt; 4 cm uden forudgået ve-aktivitet før GA 24+0.</p> <p>Hos kvinder med anamnestisk cervixinsufficiens hvor der tidligere er</p>	<p>Nuværende data støtter ikke anvendelsen af elektiv cerclage hos gemelli, ej heller når der foreligger tidligere præterm fødsel.</p> <p>Litteraturen understøtter ikke anlæggelse af cerclage på baggrund af cervix længde.</p>

	<p>anlagt vaginal cerclage uden succes, kan abdominal cerclage overvejes.</p> <p>Kvinder som har fået foretaget trachelectomy=cervicectomy, bør tilbydes abdominal cerclage.</p> <p>Der er ingen fordele ved at anlægge cerclage hos en kvinde uden kendte risikofaktorer for præterm fødsel, hvor der tilfældigt findes kort cervix ved ultralyd.</p> <p>Kirurgisk teknik: Enten MacDonald eller Shirodkar teknik, afhængig af operatørens erfaring.</p>	
<p><b>NFG</b><sup>7</sup></p>	<p><b>Anbefaling</b></p> <p>Cerclage bør anvendes hos et fåtal af kvinder efter individuel vurdering.</p> <p>Kvinder der har haft flere 2.trimester aborter eller fødsler, hvor årsagen antages at være cervixinsufficiens, har gevinst af cerclage.</p> <p>Kvinder med singleton graviditet, tidligere præterm fødsel og afkortet cervix, har muligvis også gavn af cerclage, men for denne gruppe anbefales progesteron.</p> <p>Hvorvidt kvinder med cerclage har gavn af progesteron, er ukendt.</p> <p>Elektiv cerclage (primær cerclage) Anvendes til kvinder som har fået cervix-insufficiens på baggrund af sygehistorien og efter individuel vurdering.</p> <p>Akut cerclage (sekunder cerclage) Anvendes hos kvinder som har tegn på truende abort eller for tidlig fødsel (fx kort cervix eller afkortning over flere ultralyds-målinger). Kan ligeledes anvendes til kvinder som tidligere har født præterm og hvor ultralyd nu viser kort cervix.</p> <p>Ved kort cervix uden anamnese/sygehistorie er der ikke dokumenteret effekt af cerclage.</p> <p>Nødcerclage på kvinder i fødsel (veer, vandafgang, cervixåbning med synlig hindeblære), har dårlig prognose og anbefales ikke.</p>	<p>Nytteværdien af cerclage er ikke dokumenteret.</p>

Pessar anbefales ikke i nogen guidelines på baggrund af manglende evidens

- OBS: Definitioner og terminologi varierer i ovennævnte guidelines, fx er cervixinsufficiens defineret forskelligt fra land til land. Se nedenfor:

**SOGC:** Cervixinsufficiens = Der findes ingen konsistens definition, men tilstanden er normalt karakteriseret ved dilatation og afkortning af cervix før GA 37+0, i fravær af præterm fødsel, og er normalt associeret med smertefri, progressiv dilatation af cervix i 2. eller tidligt i 3. trimester, resulterende i frembuling af hinder, PPRM, 2. trimester abort eller præterm fødsel.

**ACOG :** Cervixinsufficiens = Cervix formår ikke at holde på en graviditet, i fravær af tegn og symptomer på veer, fødsel eller begge tilstande, i 2. trimester.

**NFG :** Cervixinsufficiens = Cervix åbner sig uden smertefulde veer eller påvist infektion.

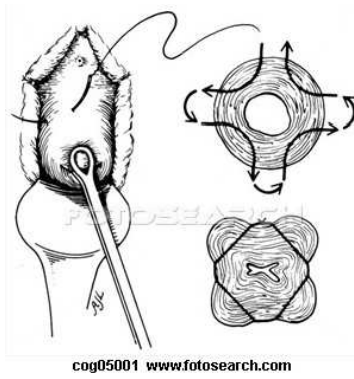
**COCHRANE review:** Der findes ingen konsistens definition af cervixinsufficiens, hvilket besværliggør forsøg på at klarlægge incidensen. Nogle forskere har defineret cervixinsufficiens som ”smertefri dilatation af cervix medførende 2. eller tidlig 3. trimester fødsel samt passage af en Hegar størrelse 9 uden modstand”. Andre definitioner er ”gentagne 2. trimester eller tidlige 3. trimester aborter forårsaget af cervix manglende evne til at holde på en graviditet til terminen.

1. NCC-WCH Preterm labour and birth. 2015.  
<https://dailyrounds.org/library/cervical-cerclage-guidelines-by-rcog>
2. Multiple pregnancy: antenatal care for Multiple pregnancy: antenatal care for twin and triplet pregnancies twin and triplet pregnancies Y Your responsibility our responsibility. 2011.
3. Cochrane Database of Systematic Reviews Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy (Review) Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy (Review). doi:10.1002/14651858.CD008991.pub3.
4. Rust O, Odibo A. Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the Management of Cervical Insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2):372-379. doi:10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
5. RANZCOG. Measurement of cervical length for prediction of preterm birth. 2008:1-3.  
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201402000-00033%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24451674>.
6. Brown R, Gagnon R, Delisle MF, et al. Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2013. doi:10.1016/S1701-2163(15)30764-7.
7. Jacobsen AF. Anbefalinger Definisjon Forekomst / epidemiologi. 2014;(2014).

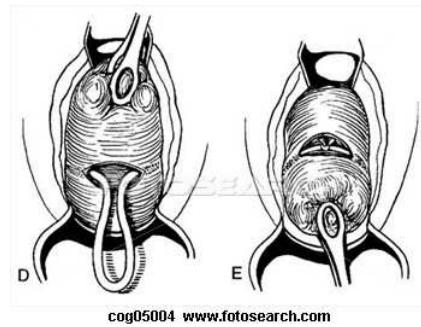
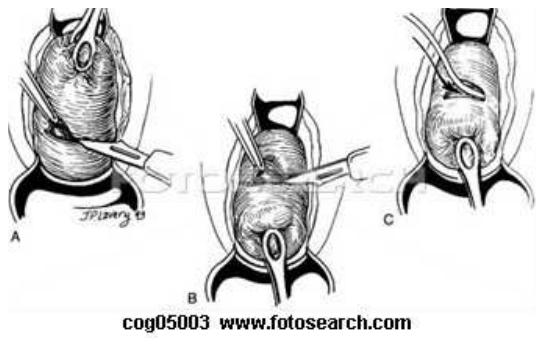


## Bilag 8. Illustrationer

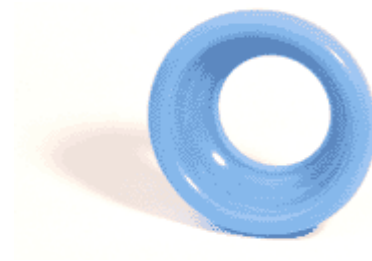
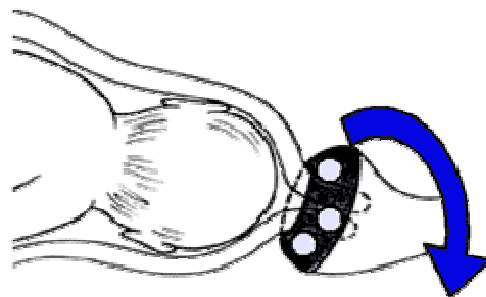
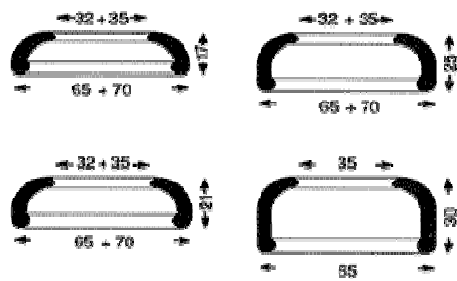
### Vaginal cerclag a.m. Mc Donald



### Vaginal cerclage a.m. Shirodkar



## Cerclage (Arabin) pessar



## **Bilag 9. Conflict of interest**

Ingen COI for alle forfattere