

## Titel

# Antepartum blødning

## Forfattere

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Bonefeld, Rikke E.	Introduktionsreservelæge	Thisted, Aalborg
Dolleris, Britta B.	Afdelingslæge	Odense Universitetshospital
Godballe, Amanda	Jordemoder, master i public health	Rigshospitalet
Jeppegaard, Maria	Introduktionsreservelæge	Holbæk
Klemmensen, Åse	Uddannelsesansvarlig overlæge, Ph.d.	Rigshospitalet
Mandrup, Camilla M.	Hoveduddannelsesreservelæge, Ph.d.	Nordsjællands Hospital
Nørgaard, Lone N.	Overlæge	Rigshospitalet
Sisman, Yagmur	Ph.d.-studerende, post-introlæge	Rigshospitalet
Tabatabai, Milad K.	Reservelæge, forskningsassistent	Nykøbing Falster
Walløe, Sisse	Jordemoder, forskningsassistent	Odense Universitetshospital

Interesseerklæringer for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1.

En stor tak til:

Afdelingslæge Hanna Kristina Bertoli, læge, Ph.d., Klinisk Farmakologisk Afdeling  
Bispebjerg hospital

Eva Birgitte Leinøe, Overlæge, Ph.d., Enhed for leukæmi, Koagulation og Benign Hæmatologi,  
Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet.

Eva Funding, Overlæge, Enhed for leukæmi, Koagulation og Benign Hæmatologi, Hæmatologisk  
Afdeling, Rigshospitalet.

Lone Kjeld Petersen, Professor, overlæge, dr.med. OPEN og Gynækologisk afdeling, Odense  
Universitetshospital

## KORRESPONDANCE

Åse Klemmensen	(tovholder)	aase.kathrine.klemmensen@regionh.dk
Camilla Maria Mandrup	(tovholder)	camillamandrup@gmail.com

## STATUS

Første udkast d.:	30.04.2021
Diskuteret på Sandbjerg d.:	18.05.2021
Korrigeret udkast d.:	?
Endelig guideline d.:	?
Guideline skal revideres senest d.:	?

## Eksternt review?

Guideline gennemgået af XX + YY forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 18.05.2021.

## Indholdsfortegnelse

<b>INDHOLDSFORTEGNELSE.....</b>	<b>2</b>
<b>RESUME AF KLINISKE REKOMMANDATIONER.....</b>	<b>3</b>
TRANEXAMSYRE.....	3
TOKOLYSE.....	3
CERVIXDYSPLASI.....	3
AFLASTNING .....	3
<b>FORKORTELSER.....</b>	<b>3</b>
<b>EVIDENSGRADERING .....</b>	<b>4</b>
<b>ANBEFALINGENS STYRKE .....</b>	<b>4</b>
<b>INDLEDNING .....</b>	<b>6</b>
BAGGRUND.....	6
DEFINITIONER .....	6
AFGRÆNSNING AF EMNET .....	6
<b>FLOWCHART .....</b>	<b>7</b>
<b>PICO 1 BEHANDLING MED TRANEXAMSYRE VED ANTEPARTUM BLØDNING.....</b>	<b>8</b>
BAGGRUND.....	8
GENNEMGANG AF EVIDENSEN .....	8
EFFEKTSTUDIE AF DEN FØTALE KONCENTRATION AF TRANEXAMSYRE .....	9
BEHANDLINGSVARIGHED .....	9
LITTERATURSØGNINGSMETODE .....	10
<b>PICO 2 TOKOLYTISK BEHANDLING VED ANTEPARTUM BLØDNING.....</b>	<b>11</b>
BAGGRUND.....	11
EVIDENS.....	11
BEHANDLINGSVARIGHED .....	12
KONTRAINDIKATIONER .....	13
VALG AF TOKOLYTIKA .....	13
BIVIRKNINGER .....	13
LITTERATURSØGNINGSMETODE .....	13
EVIDENSTABEL.....	15
<b>PICO 3 CERVIXDYSPLASI SOM ÅRSAG TIL BLØDNING UNDER GRAVIDITETEN .....</b>	<b>16</b>
BAGGRUND.....	16
EVIDENS.....	16
RETNINGSLINJER .....	17
KOLPOSKOPI UNDER GRAVIDITET .....	17
LITTERATURSØGNINGSMETODE .....	17
<b>PICO 4 AFLASTNING I GRAVIDITET EFTER BLØDNING.....</b>	<b>19</b>

EVIDENS.....	19
LITTERATURSØGNINGSMETODE .....	20
REFERENCELISTE .....	21
APPENDIKS 1: CONFLICTS OF INTERESTS FOR FORFATTERE OG REVIEWERE .....	23

## Resumé af kliniske rekommandationer

### Tranexamsyre

Det anbefales ikke rutinemæssigt at anvende tranexamsyre ved antepartum blødning.	Svag/betinget anbefaling for ↑
---	-----------------------------------

### Tokolyse

Tokolytisk behandling kan overvejes ved præterme veer ved GA 23+0 til 34+0, på trods af antepartum blødning af ukendt årsag, hvis kvinden er hæmodynamisk stabil, og der er indikation for behandling med lungemodning og/eller MgSO <sub>4</sub> behandling, samt mulighed for overflytning. Dette skal ske under tæt monitorering af mor og barn.	Svag/betinget anbefaling for ↑
Ved tokolytisk behandling skal patienterne overvåges tæt med kontinuerligt CTG initielt, evt. på fødegangen eller efter lokale forhold. Initial overvågning med BT-måling og klinisk vurdering ca. hvert 10. min	God praksis ✓

### Cervixdysplasi

Det er god praksis at foretage smear mhp. cytologi- og HPV-status hos gravide kvinder fra 23 år, som præsenterer sig med blødning, og hvor cervixcytologi ikke er foretaget inden for de sidste 3 år.	God praksis ✓
Det er god praksis at henvise til kolposkopi, biopsi, cervixkrab ved erfaren gynækologisk speciallæge inden for kort tid, såfremt der på anamnesen, den gynækologisk undersøgelse og/eller cytologisvar rejses mistanke om cervixpatologi	God praksis ✓
Konisatio kan udføres under graviditeten hvis der er mistanke om invasiv sygdom.	God praksis ✓

### Aflastning

Der findes ingen evidens for at risikoen for præterm fødsel bliver reduceret ved aflastning, men der findes derimod evidens for bivirkninger i form af knogledegeneration og øget risiko for postpartum depression. Det anbefales, at man kun indlægger gravide med blødning i 2. og 3. trimester til aflastning efter nøje overvejelser og i korte perioder.	Svag/betinget anbefaling mod ↓
---	-----------------------------------

## Forkortelser

ABC, airways, breathing, circulation

APH, antepartum haemorrhage  
BAC-test, blodtypekontrol antistofscreening computerkontrol  
BMI, body mass index  
BT, blodtryk  
CIN, cervical intraepithelial neoplasia  
CTG, cardio toco grafi  
FVIII, koagulationsfaktor 8  
GA, gestationsalder  
HPV, humant papillomavirus  
IV., intravenøs  
KBC, kolposkopi, biopsi, cervixskræb  
MgSO<sub>4</sub>, magnesium sulfat  
P.O., per os  
UL, ultralyd  
VWF, Von Willebrandt Factor

## Evidensgradering

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE.  
[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)

Høj (⊕⊕⊕⊕) Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕⊖) Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕⊖⊖) Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕⊖⊖⊖) Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

## Anbefalingens styrke

Stærk anbefaling for ↑↑

Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Arbejdsgruppen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Arbejdsgruppen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk

evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

## Indledning

### Baggrund

Antepartum blødning efter 1. trimester af ukendt årsag ses i ca. 6-10 % af alle graviditeter (1). Et kohortestudie fra Skotland finder at lav social klasse, rygning, ægteskabelig status som ugift og højt BMI er risikofaktorer for antepartum blødning af ukendt årsag (2).

Håndteringen af disse gravide forudsætter udelukkelse af kendte årsager til blødning, som kan kræve akut behandling; herunder placenta prævia, abnorm invasiv placenta, uterusruptur, vasa prævia og abruptio placenta.

Med kombineret abdominal og vaginal ultralyd kan beliggenheden af placenta og diagnosen placenta prævia, samt vasa prævia stilles med stor præcision (DSOG guidelines Placenta Prævia samt Vasa Prævia). Sensitiviteten af ultralyd til detektion af retroplacentært hæmatom /abruptio placenta er til gengæld dårlig, Glantz et. al finder følgende: sensitivitet 24%, specificitet 96%, positiv prædiktiv værdi 88% og negativ prædiktiv værdi på 53% (3). Det vil sige, at de fleste cases med abruptio placenta ikke kan ses med ultralyd, men hvis diagnosen mistænkes ultrasonisk, er der med stor sandsynlighed tale om abruptio placenta.

### Definitioner

Antepartum blødning, i engelsksproget litteratur oftest *antepartum haemorrhage (APH)*, defineres som blødning under graviditet fra GA 20+0 – 23+6 og frem til fødslen. GA er angivet forskellig i litteraturen og skal ses som vejledende. Blødningsmængden kan opdeles i pletblødning/mindre blødning (< 50 ml), større blødning (50-1000 ml) og massiv blødning (>1000 ml og/eller tegn på hypovolæmisk shock) (4).

### Afgrænsning af emnet

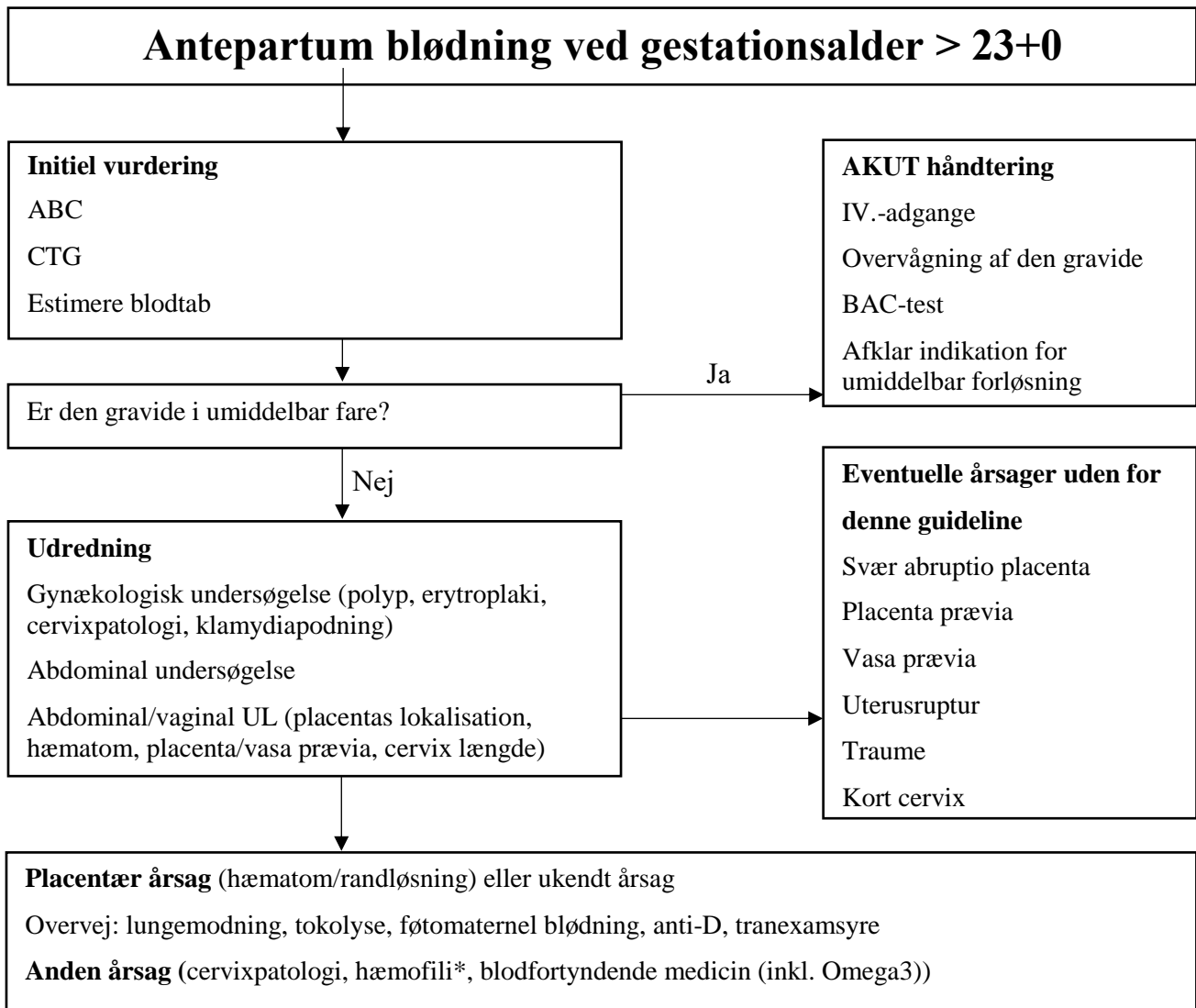
De vigtigste differential diagnostiske overvejelser ved antepartum blødning er uterusruptur, abruptio placenta, placenta prævia, abnorm invasiv placenta og vasa prævia, da de kan resultere i livstruende blodtab og er alle afdækket i andre DSOG guidelines. Antepartum blødning kan være et symptom på truende præterm fødsel/afkortet cervix, som ligeledes er omtalt i andre guidelines. Guidelinen afdækker andre årsager til antepartum blødning, herunder mistanke om cervixpatologi, placentapatologi (som ikke er omfattet af ovenstående) og blødning af ukendt årsag.

Kvinder med kendt cervixdysplasi/-cancer forud for graviditeten er ikke omfattet af denne guideline.

Guidelinen omhandler ikke blødning i tidlig graviditet (<23 uger), samt intra- og postpartum blødning. Der er dog et klinisk overlap mellem tilstandene.

## Flowchart

Flowchartet er ikke udtømmende, men opridser forslag til udredning og behandling, udarbejdet af arbejdsgruppen, som et forslag til 'best practice'.



\*Basal Hæmofiliudredning (anbefalet af hæmatolog)

Blødningsanamnese:

Kraftige menstruationer (varighed > 7 dage, skift af bind/tampon mere end hver 2. time, koagler, jernmangel)

Tendens til blå mærker

Blødning fra tandkød ved tandbørstning (inden graviditet)

Blødning ved tandekstraktion

Blødning i forbindelse med tidligere kirurgi og/eller tidligere fødsler

Tendens til epistaxis udenfor graviditet

Familieanamnese: Familiemedlemmer med kendt blødersygdom

Ved bekræftende svar på ovenstående kan følgende initielle udredning overvejes:

Plasmaprøver: CRP, HB, APTT, KF2710, INR, LEU, THROM, CREA

Yderligere udredning af blødersygdom bør foretages efter henvisning til regionalt center. Tolkning af prøverne er en specialistopgave, og FVIII og VWF-prøver vil være påvirket af graviditet.

## PICO 1 Behandling med tranexamsyre ved antepartum blødning

### PICO 1

Reducerer behandling med tranexamsyre ved antepartum blødning i 2. og 3. trimester risikoen for gentagne blødninger i forhold til ingen behandling, uden at øge risikoen for tromboemboliske komplikationer?

Population: Gravide med blødning antepartum (2. og 3. trimester)

Intervention: Administration af tranexamsyre (både iv. og p.o.) ved blødning

Comparison: Ingen behandling

Outcome: Gentagne blødninger, tromboemboliske komplikationer for den gravide og alvorlige bivirkninger hos fosteret

### Baggrund

Tranexamsyre anvendes ofte til behandling af blødning i flere forskellige kliniske situationer, herunder profylaktisk ved benign hysterektomi, hvor der er vist god effekt på blødningsreduktion (5). Tranexamsyre anvendes inden for obstetrik blandt andet til behandling af blødning i 2. og 3. trimester. Der findes dog kun sparsom litteratur, som belyser effekten og eventuelle bivirkninger til behandlingen i graviditet. Tranexamsyre passerer placenta, hvorfor det er relevant at kende til eventuelle påvirkninger af fosteret.

### Gennemgang af evidensen

I et systematisk review fra 2011 gennemgås litteraturen for anvendelse af tranexamsyre til antepartum blødning og mulige bivirkninger hertil, desuden gennemgås evidensen for brug ved postpartum blødning (6). Der er kun inkluderet ét randomiseret studie, omhandlende anvendelse af tranexamsyre antepartum (7). Dette ser dog kun på anvendelse i 1. og 2. trimester, op til GA 22, og primært på effekten ved truende abort. Studiet giver derfor ikke grundlag for anbefalinger i forhold til denne guideline. Der er dog ikke rapporteret kritiske events i studiet, hverken materielle eller føtale. Den inkluderede litteratur er fire observationelle studier, som omhandler behandling af antepartum blødning fra GA 24 til 40 (8–11).

I 1980 publicerede Svanberg et al. et prospektivt studie af 73 kvinder, som blev behandlet med tranexamsyre ved antepartum blødning på grund af abruptio placenta (8). Patienterne var i GA 26 til 40, de blev alle behandlet initielt med 1 g tranexamsyre iv. 67 af patienterne blev forløst umiddelbart efter, mens de resterende 6 patienter på grund af tidlig GA fik peroral behandling i 1 til 12 uger indtil forløsning. Der blev ikke fundet skadelige effekter, hverken materielle eller neonatale.

I 1982 publicerede Walzman et al. et studie med 12 patienter der fik 3 g tranexamsyre dagligt i 7 dage på grund af vaginal blødning i 2. halvdel af graviditeten (9). Der blev målt på effekten af tranexamsyre på koagulationen, ved serielle målinger af blandt andet plasminogen, trombocyt og antitrombin-niveauer. To kvinder fødte under den givne behandling, hos disse blev der målt plasma koncentration af tranexamsyre på navlesnorsblod. Den materielle koncentration var mellem 5 mg/l til 17 mg/l, mens koncentrationen i navlesnoren var mellem 9 mg/l til 12 mg/l. Der blev ikke fundet skadelige effekter, hverken materielle eller neonatale.

I 1993 publicerede Lindoff et al. et større studie med 256 kvinder der modtog behandling med tranexamsyre i graviditeten enten pga. abruptio placenta eller placenta prævia (10). Kontrolgruppen



bestod af 1846 patienter. Der blev i interventionsgruppen behandlet med 3 g tranexamsyre peroralt dagligt, opdelt i to grupper (> 3 dage og > 7 dage). Der er i dette studie rapporteret skadelige effekter i både interventionsgruppen og kontrolgruppen. I interventionsgruppen fik 2 patienter lungeemboli, efter henholdsvis 61 og 15 dages behandling, en af disse blev forløst ved sectio. I kontrolgruppen fandtes 4 tilfælde af embolier, tre med dyb vene trombose og en patient med lungeemboli. Alle disse blev forløst ved sectio. Der var to neonatale dødsfald i interventionsgruppen, disse blev vurderet at være komplikationer til stor blødning og ikke til behandling med tranexamsyre.

Det sidste studie fra 2003 af Singh et al. er en case serie, med tre patienter hvoraf to af dem har antepartum blødning, som stopper efter behandling med tranexamsyre i henholdsvis GA 30 og 34 (11).

Der foreligger en række case reports, hvoraf syv omhandler antepartum blødning. Flere af disse cases rapporterer om patienter med underliggende koagulopati eller anden hæmatologisk sygdom og studierne repræsenterer en meget inhomogen patientgruppe. Der blev ikke rapporteret teratogen eller anden skadelig effekt på fostre eller nyfødte.

Ingen studier kvantificerer mængden af blødning eller reduktion af blødningsmængde efter administration af tranexamsyre. Ligeledes er der ingen studier, som undersøger gentagne blødninger i graviditeten eller tid til forløsning efter blødningsepisode og behandling med tranexamsyre.

### Effekt studie af den føtale koncentration af tranexamsyre

I et ældre studie fra 1970 med 12 inkluderede kvinder blev der administreret tranexamsyre 10 mg/kg umiddelbart før sectio, der blev efterfølgende målt på serumkoncentrationen i navlesnoren lige efter forløsning, her blev fundet en koncentration af tranexamsyre, som var 70 % af den materielle (12).

Der er ikke identificeret nyere studier, som beskriver effekten af tranexamsyre på fosteret. Ældre dyreforsøg har dog ikke vist skadelige effekter på organogenesen (13).

### Behandlingsvarighed

Der er ingen studier, som undersøger behandlingsvarighed, men det skal altid overvejes at gravide er i hyperkoagulabel tilstand, og kan være immobile, hvorfor risiko for tromboemboli er væsentlig. Ifølge promedicin.dk anbefaler man i flere andre kliniske sammenhænge maksimalt behandling i 72 timer.

#### Resume af evidens

	Evidensgrad
Der er ikke evidens for at brug af tranexamsyre ved antepartum blødning mindsker risikoen for gentagne blødninger i graviditeten.	Lav (⊕⊕⊖⊖)
Der er ikke evidens for at brug af tranexamsyre ved antepartum blødning forlænger tiden til forløsning.	Lav (⊕⊕⊖⊖)

#### Kliniske rekommandationer

	Styrke
Det anbefales ikke rutinemæssigt at anvende tranexamsyre ved antepartum blødning.	Svag/betinget anbefaling for ↑

### **Litteratursøgningsmetode**

Databaser der er søgt i: Der blev udført systematisk litteratursøgning i MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library og Embase

#### **Søgestreng 1 – 269 hits - Tranexamsyre**

("Pregnancy"[Mesh] OR antepartum OR antenatal OR prenatal OR pregnancy)

AND

("Hemorrhage"[Mesh] OR "Uterine Hemorrhage"[Mesh] OR bleeding OR uterine bleeding OR hemorrhage OR uterine hemorrhage OR vaginal bleeding OR vaginal hemorrhage OR fetal hemorrhage OR obstetric hemorrhage OR obstetric bleeding OR fetal bleeding)

AND

("Tranexamic Acid"[Mesh] OR tranexamic acid OR cyclocaprone)

#### **Søgestreng 2 – 123 hits - Tranexamsyre**

("Pregnancy"[Mesh] OR antepartum OR antenatal OR prenatal OR pregnancy)

AND

("Hemorrhage"[Mesh] OR "Uterine Hemorrhage"[Mesh] OR bleeding OR uterine bleeding OR hemorrhage OR uterine hemorrhage OR vaginal bleeding OR vaginal hemorrhage OR fetal hemorrhage OR obstetric hemorrhage OR obstetric bleeding OR fetal bleeding)

AND

("Tranexamic Acid"[Mesh] OR tranexamic acid OR cyclocaprone)

NOT

("Postpartum Hemorrhage"[Mesh])

## PICO 2 Tokolytisk behandling ved antepartum blødning

Øger brug af tokolyse hos gravide i GA 23-34 risikoen for neonatale komplikationer og/eller maternel morbiditet eller mortalitet, ved antepartum blødning uden maternel eller føtal indikation for akut forløsning?

Population: Gravide med blødning fra GA 23-34

Intervention: Behandling med tokolyse

Comparison: Ingen behandling

Outcome: Neonatale komplikationer og/eller maternel morbiditet eller mortalitet

### Baggrund

Som beskrevet i flowchartet, er tokolyse ikke indiceret ved kraftig antepartum blødning, mistanke om abruptio placenta med risiko for føtal mortalitet/morbiditet eller uterusruptur (14). Kliniske symptomer som toniseret uterus, hæmodynamisk ustabil mor og/eller patologisk/præterminal CTG, kræver umiddelbar forløsning.

Tokolytisk behandling kan især overvejes ved:

- 1) Ekstrem præterme, GA < 28 (ved 23+0 til 23+5 helst i samråd med neonatologer)
- 2) Behov for overflytning til tertiært hospital med neonatale behandlingsmuligheder
- 3) Præterme som ikke er behandlet med lungemodning i 48 timer
- 4) Præterme som ikke har opnået neuroprotektion i form af behandling med MgSO<sub>4</sub>

### Evidens

Litteratur omhandlende brugen af tokolyse ved antepartum blødning er sparsom. Tidligere var der tradition for at behandle kvinder med præterme kontraktioner i lange perioder, og med andre ve-hæmmende medikamenter end der bruges i dag. Der er ingen randomiserede kliniske forsøg omhandlende brug af tokolyse ved antepartum blødning, og anbefalinger i andre guidelines, som Royal College of Obstetricians and Gynaecologists' Antepartum bleeding (15) er derfor baseret på ældre litteratur, som det forsøges at give et overblik over.

I 1987 publicerede Sholl et retrospektivt studie af 130 kvinder med abruptio placenta, bl.a. med det formål at undersøge sikkerheden ved brug af tokolyse ved risiko for præterm fødsel i ikke akutte blødningstilfælde (16). Der var 72 patienter i den præterme gruppe, GA fra 25+6 til 36+6. Af disse fik 39 tokolytisk behandling, og det lykkedes i 66,7% af tilfældene at udskyde forløsning > 3 dage, i sammenligning med den gruppe, hvor der ikke blev givet tokolytisk behandling, hvor kun 30,3% af patienterne fortsat var gravide > 3 dage efter indlæggelse. Studiet konkluderede, at tokolyse forlængede GA ved forløsning, og samtidig ikke øgede forekomsten af kejsersnit, forløsningskrævende blødning eller føtal stress (16).

I 1989 publicerede Bond et al. et studie med 43 patienter med en gennemsnitlig GA på 29,4 (range 23-34) og abruptio placenta, som blev håndteret med afventende behandling og tokolyse ved kontraktioner, sammenlignet med standardbehandling, som var akut forløsning (17). Af de 43 kvinder, blev 31 behandlet med tokolyse, 45% med MgSO<sub>4</sub>, 52% med ritodrine (beta-2 adrenerg agonist) iv. og 3 % med ritodrine p.o. Der var ingen tilfælde af intrauterin fosterdød. Behandlingen forsinkede forløsningsstidspunktet med 12,4 dage. Der var dog ingen kontrolgruppe.

Saller et al. lavede i 1990 en retrospektiv analyse af 29 indlæggelser med enten placenta prævia eller abruptio placenta (18). 15 fik tokolytisk behandling med MgSO<sub>4</sub> initielt, efterfulgt af oral terbutaline/ritodrine, og 14 fik ingen tokolyse. Der var ingen neonatale tilfælde af død i tokolysegruppen, og syv ud af 15 fik deres graviditet forlænget med en uge, og otte ud af 15 fik den forlænget med mere end to uger. Forfatterne fandt ikke at tokolyse givet under de rigtige kriterier øgede maternel eller føtal morbiditet eller mortalitet.

Data fra 236 kvinder fra GA 23 til 36 med antepartum blødning blev analyseret med fokus på negative effekter af behandlingen (19). 105 kvinder havde placenta prævia og årsagen til blødning hos de resterende 131 kvinder blev tolket som abruptio placenta. Diagnosen blev bekræftet efter fødslen, ved fund af retroplacentært hæmatom. Ud af de 131 kvinder med abruptio placenta, fik 95 (73%) tokolytisk behandling med magnesiumsulfat iv., terbutalin iv. eller p.o., eller en kombination af disse. Da studiet ikke var designet til at evaluere effekten af den tokolytiske behandling er der ikke lavet statistiske beregninger på effekten af tokolyse, men antallet af kvinder der fødte <48 timer fra første blødningsepisode i gruppen, som fik tokolytisk behandling var 25 (26%) i forhold til 18 (50%) i gruppen uden tokolytisk behandling. Tiden fra første blødning, til fødsel, var i tokolysegruppen i gennemsnit 18,9 dage (+/- SD 20.1, median 7) og i gruppen uden tokolyse i gennemsnit 15,4 dage (+/- SD 21.6, median 2.5). Der var ikke statistisk forskel i de neonatale outcomes, neonatal død, svær morbiditet blandt de overlevende børn, 5-min Apgar-score <7 eller navlesnors-pH < 7,20.

Et ældre studie af Hastwell og Lambert (1979) har sammenlignet behandling med henholdsvis salbutamol og ritodrine i forhold til at forhindre præterm fødsel kompliceret af antepartum blødning (20). I alt var 26 kvinder inkluderet i studiet med GA fra 25 til 37, og ni blev diagnosticeret med enten placenta prævia, vasa prævia eller abruptio placenta. Af de 26 kvinder, modtog fire behandling med ritodrine, 17 med salbutamol og fem kvinder fik ingen medicinsk behandling (kontrolgruppe). Studiet fandt en gennemsnitlig Apgar-score efter 1 minut på 5,25 hos kvinder behandlet med ritodrine og 4,4 hos kvinder behandlet med salbutamol, sammenlignet med 2,6 i kontrolgruppen. Det er ikke oplyst i hvilken GA de fødte, eller om der var givet lungemodning. Ligeledes forlængedes graviditeten med 26,75 dage hos kvinder behandlet med ritodrine og 24,5 dage hos kvinder behandlet med salbutamol, sammenlignet med 1,2 dage hos kontrolgruppen. Blødningsmængden var samtidig kun 75 ml og 70 ml hos kvinder behandlet med ritodrine eller salbutamol, hvor den var 420 ml hos kontrolgruppen.

### **Behandlingsvarighed**

Indikationen for og behandlingsvarigheden af, tokolyse har ændret sig i takt med flere neonatale behandlingsmuligheder. I 1979 undersøgte man effekten af beta2-adrenerge agonister, og behandlede kvinderne med daglige doser indtil termin (20). Denne behandlingsform er ikke længere aktuel, og i dag er vores retningslinjer, at der er indikation for tokolyse i op til 48 timer ved regelmæssige smertefulde kontraktioner/veer og påvirkning af de cervikale forhold konstateret ved vaginal UL (singleton < 15mm, flerfold < 25 mm) (DSOG guideline, Præterm Fødsel – tokolyse, 2011). Denne behandlingsvarighed er fastlagt for at give barnet de optimale forhold ved præterm fødsel, da lungemodning givet til moderen 48 timer inden præterm forløsning reducerer den nyfødtes risiko for respiratory distress syndrome og transitorisk takypnø neonatalt (21). I denne periode er det ligeledes muligt at give MgSO<sub>4</sub> som neuroprotektion, se DSOG's guideline (2020).

## Kontraindikationer

Absolutte kontraindikationer ved GA  $\geq$  28+0 (ved GA  $<$  28+0 er disse relative): Mistanke om chorioamnionitis, abruptio placenta og/eller intrauterin acidose (DSOG; Præterm Fødsel – tokolyse, 2011).

Der er mange teorier om hvorfor tokolyse ikke må benyttes ved antepartum blødning/abruptio placenta, men vi har ikke fundet litteratur, som har undersøgt de egentlige patofysiologiske forhold. Én af teorierne mod brugen af tokolyse bygger på den antagelse at tokolyse giver vasodilatation, som derfor medfører blødning (22). Et andet argument for at undgå tokolyse ved blødning er at  $\beta$ -sympathomimetika giver takykardi og derfor potentielt kan maskere kliniske tegn på massivt blodtab (14). Andre teorier har været, at afslapningen af glatmuskulaturen i uterus mindsker kompressionen på en eventuel pågående blødning, og derfor kan medføre større blødningsvolumen, men denne teori er ligeledes ikke baseret på evidens.

## Valg af tokolytika

For fuld oversigt over tokolytiske medikamenter, se DSOG's guideline "Præterm fødsel – tokolyse" (2011/2018), hvor der også er en beskrivelse af bivirkninger ved behandling af de enkelte præparater.

## Bivirkninger

Man skal normalt ikke acceptere betydende bivirkninger ved tokolyse. Ved GA  $<$  28+0 kan man dog acceptere flere bivirkninger (DSOG Præterm Fødsel – tokolyse, 2011). Tokolytika bør vælges med hensyn til færrest bivirkninger for mor, hvorfor calciumantagonist (nifedipine) skal bruges med forsigtighed og med maximal døgndosis på 60 mg pga. risiko for maternel hypotension (23).

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Der er ingen evidens for at tokolytisk behandling, ved ikke hæmodynamisk påvirkede patienter, øger mængden af blødning, eller medfører maternelle/føtale komplikationer.	Middel ( $\oplus\oplus\oplus\ominus$ )
--	---

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Tokolytisk behandling kan overvejes ved præterme veer ved GA 23+0 til 34+0, på trods af antepartum blødning af ukendt årsag, hvis kvinden er hæmodynamisk stabil, og der er indikation for behandling med lungemodning og/eller MgSO <sub>4</sub> behandling, samt mulighed for overflytning. Dette skal ske under tæt monitorering af mor og barn.	Svag/betinget anbefaling for
---	------------------------------

Ved tokolytisk behandling skal patienterne overvåges tæt med kontinuerligt CTG initielt, evt. på fødegangen eller efter lokale forhold. Initiel overvågning med BT-måling og klinisk vurdering ca. hvert 10. min.	God praksis $\checkmark$
--	--------------------------

## Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: oktober 2020

Databaser der er søgt i: Der blev udført systematisk litteratursøgning i MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library og Embase

Søgetermer:

("Pregnancy"[Mesh] OR antepartum OR antenatal OR prenatal OR pregnancy)

AND

("Hemorrhage"[Mesh] OR "Uterine Hemorrhage"[Mesh] OR bleeding OR uterine bleeding OR hemorrhage OR uterine hemorrhage OR vaginal bleeding OR vaginal hemorrhage OR fetal hemorrhage OR obstetric hemorrhage OR obstetric bleeding OR fetal bleeding)

AND

("Uterine Contraction"[Mesh] OR "uterine contraction" OR "Uterine Contractions" OR "Contractions, Uterine" OR "Contraction, Uterine" OR "Myometrial Contraction" OR "Myometrial Contractions" OR "Contraction, Myometrial" OR "Contractions Myometrial" OR "Obstetric Labor, Premature"[Mesh] OR "Obstetric labor, premature" OR "Premature Labor" OR "Preterm Labor" OR "Labor, Preterm" OR "Labor Premature" OR "Premature Obstetric Labor")

AND

("Tocolytic Agents"[Mesh] OR "Agents, Tocolytic" OR "Tocolytics" OR "Tocolytic effect" OR "Effect, Tocolytic" OR "Tocolytic Effects" OR "Effects, Tocolytic" OR "Tocolyses" OR "Tocolytic Therapy" OR "Tocolytic Treatments" OR "Treatment, Tocolytic" OR "Treatments, Tocolytic" OR "Therapy, Tocolytic" OR "Therapies, Tocolytic" OR "Tocolytic Therapies" OR "atosiban" [Supplementary Concept] OR "Tocolysis"[Mesh] OR "Tocolysis" OR "Nifedipine"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh])

Tidsperiode: På grund af sparsom litteratur indenfor emnet er søgningen udvidet til ikke at have en nedre grænse for hvornår studiet er udgivet

Sprogområde: Litteratur på engelsk, dansk, norsk og svensk.

Antal artikler fundet: 969 hits

Antal artikler fremskaffet og læst: ca. 20

Efter hvilke principper er artikler udelukket: ved gennemlæsning af abstracts.

## Evidenstabel

	Sholl	Bond	Saller	Towers	Hastwell
<b>År</b>	1987	1989	1990	1999	1979
<b>Land</b>	USA	USA	USA	USA	England
<b>N</b>	76	43	29	236	26
<b>GA (uger + dage)</b>	25+6-36+6	23-34	24-35	23-36	25-37
<b>Inklusionskriterier</b>	Abruptio placenta	GA ≤ 35, blødning i 2./3. trimester, placenta prævia eller subchorisk hæmatom udelukket, cervikal årsag udelukket, eksperterende behandling v. fravær af kontraktioner, bekræftet abruptio placenta efter forløsning.	Blødning grundet placenta prævia eller abruptio placenta.	Blødning grundet placenta prævia eller abruptio placenta.	Smertefulde kontraktioner (minimum 1 pr 10 min).
<b>Tokolyse</b>	MgSO4 iv., ritodrine iv./p.o. eller en kombination.	MgSO4 iv., ritodrine iv./p.o.	MgSO4 iv. initielt efterfulgt af terbutaline/ritodrine p.o.	MgSO4 iv., terbutalin iv./p.o. eller en kombination.	Salbutamol, ritodrine
<b>Primær outcome: Udskydelse af forløsning (dage)</b>	> 3 (67%)	12	7 (47%) 14 (53%)	Ikke beregnet.	26.8 (ritodrine) 24.5 (salbutamol)
<b>Risiko for neonatale komplikationer, maternel morbiditet eller mortalitet</b>	Ingen øget risiko for kejsersnit, blødning eller føtal stress.	Ingen øget risiko for intrauterin død.	Ingen øget risiko for neonatal og maternel mortalitet eller morbiditet.	Ingen øget risiko for neonatale outcomes, død, svær morbiditet, 5-min Apgar-score <7 eller navlesnors-pH < 7,20.	Højere Apgar (1 min) ved behandling med ritodrine (5,25) eller salbutamol (4,4). Kontrolgruppe (2,6). Mindre blødning ved behandling med ritodrine (75 ml) eller salbutamol (70 ml) Kontrolgruppen (420 ml).
<b>GRADE</b>	Meget lav	Meget lav	Meget lav	Meget lav	Meget lav

Kommentarer:

Dosis er ikke nævnt i alle studier og derfor ikke medtaget.

### PICO 3 Cervixdysplasi og blødning under graviditeten

Skal gravide kvinder uden kendt cervixpatologi have fortaget smear, kolposkopi, biopsi, cervixskrab eller konisatio ved blødning under graviditet ved mistanke om cervixpatologi?

Population: Gravide med blødning fra gestationsalder 23

Intervention: Smear, KBC, konisatio

Comparison: Ingen diagnostik/behandling

Outcome: Maternel morbiditet eller mortalitet, præterm fødsel

#### Baggrund

Cervixpatologi er en differentialdiagnose hos gravide kvinder med blødning per vaginam, hvor obstetriske årsager er udelukket (24). Det skal bemærkes, at incidensen af cervikal intraepithelial neoplasia (CIN) og cervixcancer hos gravide er lav, opgjort i et studium til 130 henholdsvis 3,3 tilfælde pr. 100.000 fødsler, og identisk blandt ikke-gravide kvinder (25).

#### Evidens

Litteratur omhandlende cervixdysplasi som årsag til blødning under graviditeten er sparsom, og vi fandt kun ét studie, der undersøgte det opstillede PICO-spørgsmål. Frank Wolf et al. opgjorde i 2019, at brugen af kolposkopi under graviditeten hos 168 kvinder, der henvendte sig med blødning i 2. og 3. trimester, hvor obstetrisk årsag var udelukket, i 24 tilfælde kunne være med til at kortlægge årsagen, og konkluderede derfor, at kolposkopi under graviditeten kan bidrage til vurdering af blødningsårsag (26). DSOG's guideline fra 2012 "Cervixdysplasi" anfører at screeningsprøver under graviditet bør undgås. Dette er i modsætning til retningslinjer fra bl.a. Sverige, Australien og andre lande, hvor screeningsprøve anbefales foretaget rutinemæssigt i den tidlige svangeromsorg, helst inden 15. graviditetsuge (27–29).

Der findes nogen litteratur omhandlende cervixdysplasi i graviditeten (uden udgangspunkt i blødningssymptomer) og håndtering af dette. I hovedparten af disse studier blev kvinderne inkluderet på baggrund af en cervixcytologi taget i forbindelse med første svangerbesøg, hvilket ikke har været/er rutine at foretage i Danmark. I disse studier findes generelt, at cervixdysplasien i de færreste tilfælde progredierer under graviditeten, og at man derfor i de fleste tilfælde kan anbefale konservativ behandling under graviditeten, men at det samtidig er sikkert at kolposkopere samt tage biopsier under graviditeten (30–32). Studierne finder generelt, at kolposkopien bør udføres af erfaren kolposkopør, idet graviditeten medfører cervikale forandringer, som vanskeliggør tolkning af undersøgelsen (26,31).

Nationale kliniske guidelines fra Sverige og Norge anbefaler, at gravide kvinder følger vanlige screeningsintervaller, samt cervixcytologi foretages ved første svangeromsorg, hvis kvinderne er over 23 år, og ikke har fået dette foretaget tidligere eller har fået det foretaget for > 2,5 år siden, og det skal noteres på prøven, at kvinden er gravid (24,27). Ved positiv high risk HPV eller ved fund af cervixdysplasi anbefales kvinderne vurderet af gynækolog med kolposkopi, og evt. bioptering ved mistanke om forandringer  $\geq$  CIN2. Overvejende kan CIN2/3 behandles postpartum, og vigtigst er at udelukke invasiv sygdom.

Ingen af artiklerne i referencelisten finder, at graviditet skulle fremskynde udviklingen af cervixdysplasi til cervixcancer.



## Retningslinjer

For at vurdere sandsynligheden for cervixdysplasi som årsag til blødning under graviditeten, bør kvindernes tidligere cervixscreeningshistorik inkl. HPV-vaccinationsstatus og -forekomst gennemgås. Der skal foretages fuld gynækologisk undersøgelse inklusive ultralyd. Hos kvinder fra 23 år, hvor den seneste cervixcytologi er mere end 3 år (for cytologi-screening) eller 5 år (HPV-screening) gammel, bør denne udføres mhp. cytologi- og HPV-status (27). På indikation kan cytologi foretages inden for kortere interval. Nylig podning for chlamydia trachomatis bør også foreligge, differentialdiagnostisk til vaginal blødning, såvel som grundet association til øget forekomst af CIN (24).

Såfremt der på anamnesen, den gynækologisk undersøgelse og/eller cytologisvar rejses mistanke om cervixpatologi, bør patienten henvises til KBC ved erfaren gynækologisk speciallæge inden for kort tid med henblik på at udelukke invasiv sygdom(30,33). Graviditeten inducerer forandringer i cervix, der kan være vanskelige at skelne fra patologi (26,31).

I små studier er cervikal bioptering under graviditet anført som et sikkert indgreb (32).

Endocervikal abrasio er frarådet. Vi har ikke fundet data omhandlende endocervikal cytobrush (29).

I det sjældne tilfælde, hvor cervixcancer diagnosticeres hos en gravid kvinde, skal det videre forløb varetages tværfagligt af obstetrikere, gynækolog, onkolog og patolog. Ved indikation kan konisatio foretages under graviditet. En international guideline kan støtte beslutningsprocessen ved indikation for cancerkirurgi under graviditet (34,35).

Aktuelt er nedsat en gynækologisk guidelinegruppe, som skal udfærdige en dansk retningslinje om cervixdysplasi og graviditet til fremlæggelse november 2021. Gruppen ved tovholder Lone Kjeld Petersen, professor, overlæge, dr.med., Gynækologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, har været forelagt ovenstående manuskript og tilsluttet sig indholdet. Der kan komme ændringer når den nye gynækologiske guideline foreligger ultimo 2021.

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Incidencen af cervixdysplasi eller cervixcancer er ikke øget under graviditet. Kolposkopi under graviditet bør udføres af erfaren kolposkopør.	Meget Lav (⊕⊖⊖⊖⊖)
---	----------------------

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Det er god praksis at foretage smear mhp. cytologi- og HPV-status hos gravide kvinder fra 23 år, som præsenterer sig med blødning, og hvor cervixcytologi ikke er foretaget inden for de sidste 3 år, hvis ikke en anden årsag er oplagt.	God praksis √
Det er god praksis at henvise til KBC ved erfaren gynækologisk speciallæge inden for kort tid, såfremt der på anamnesen, den gynækologisk undersøgelse og/eller cytologisvar rejses mistanke om cervixpatologi.	God praksis √
Konisatio kan udføres under graviditeten, hvis der er mistanke om invasiv sygdom.	God praksis √

## Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: december 2020.

Databaser der er søgt i: Der blev udført en ikke-systematisk litteratursøgning i MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library og Embase.

Anbefalingen baserer sig på retningslinjer, ekspertudtalelser og få, små originalstudier.

## PICO 4 Aflastning i graviditet efter blødning

Skal gravide i GA 23-34 med antepartum blødning tilrådes aflastning på sengeafdeling eller i hjemmet?

Population: Gravide med blødning i GA 23-34

Intervention: Sengeliggende aflastning i hospitalsafdeling/hjemme

Comparison: Ingen aflastning

Outcome: Spontan abort, præterm fødsel, dyb venetrombose, knogledegeneration, neonatal morbiditet og mortalitet, maternel depression og angst

### Evidens

Efter en grundig gennemgang af litteraturen, er der ikke fundet nogen randomiserede studier, der undersøger effekten af aflastning ved blødning i 2. og 3. trimester af graviditeten. Der er derimod flere studier, som viser negative følger til aflastning. I et studie af Kaji et al. fra 2006, blev aflastningens påvirkning af knoglemetabolismen hos gravide undersøgt (36). Her blev der inkluderet 15 gravide, hvor der blev ordineret aflastning før GA 30 grundet truende præterm fødsel, og disse blev sammenlignet med en kontrolgruppe bestående af 22 kvinder. Studiet viser at streng aflastning hos gravide er associeret med en stigning i markører for knogledegeneration under graviditeten og postpartum. Koncentrationen af markører for knogleresorption stiger hurtigt i begyndelsen af perioden med aflastning, mens koncentrationen af markører for knogledannelsen stiger langsomt i puerperiet (36). Dette fund blev støttet af et studie af Von Mandach et al. fra 2003, hvor 10 gravide fik ordineret aflastning og behandlet med profylaktisk ufraktioneret heparin (37). Disse blev sammenlignet med 6 gravide og 10 kvinder, som ikke var gravide. Studiet konkluderer at en kortvarig periode med ufraktioneret heparin og aflastning, resulterer i påvirket knoglemetabolisme.

I et studie af Sundaram et al. fra 2014 findes der signifikant øget risiko for symptomer på og diagnose af postpartum depression ved vaginal blødning og aflastning under graviditeten (38). Sharpe og Conron beskriver i 2014 at aflastende, indlagte kvinder oplever angst, ensomhed, kedsomhed, magtesløshed, dysfori og stress som følger af isolation fra familie og dagligdags rutiner (39). Et kvalitativt studie understøtter at aflastende, gravide kan have behov for omfattende psykosocial støtte og omsorg (40). På baggrund af den manglende litteratur, der findes omkring aflastning i graviditeten ved antepartum blødning uden kendt årsag, findes der ingen evidens for at risikoen for præterm fødsel bliver reduceret ved aflastning, men der findes derimod evidens for bivirkninger i form af knogledegeneration og øget risiko for postpartum depression. Det er uvist om den øgede risiko for postpartum depression også ses ved aflastning hjemme, men risikoen for knogledegeneration forventes at være tilsvarende.

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Der fandtes ingen randomiserede studier, der undersøger effekten af aflastning ved blødning i 2. og 3. trimester af graviditeten.	Lav (⊕⊕⊖⊖)
---	---------------

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Der findes ingen evidens for at risikoen for præterm fødsel bliver reduceret ved aflastning, men der findes derimod evidens for bivirkninger i form af	Svag/betinget et
--	---------------------

knogledegeneration og øget risiko for postpartum depression. Det anbefales, at man kun indlægger gravide med blødning i 2. og 3. trimester til aflastning efter nøje overvejelser og i korte perioder.	anbefaling mod
--	-------------------

### Litteratursøgningsmetode

Søgeprofil som blev brugt ved PubMed søgning:

("Pregnancy"[Mesh] OR antepartum OR antenatal OR prenatal OR pregnancy)

AND

("Rest"[Mesh] OR "Bed Rest"[Mesh] OR "Relaxation"[Mesh] OR "Bed Rest" OR "Bed Rests" OR "Rest, Bed" OR "Rests, Bed" OR "Bedrest" OR "Bedrests")

AND

("Hemorrhage"[Mesh] OR "Uterine Hemorrhage"[Mesh] OR bleeding OR uterine bleeding OR hemorrhage OR uterine hemorrhage OR vaginal bleeding OR vaginal hemorrhage OR fetal hemorrhage OR obstetric hemorrhage OR obstetric bleeding OR fetal bleeding)

## Referenceliste

1. Van Altvorst MEWA, Chan EHY, Taylor RS, Kenny LC, Myers JE, Dekker GA, et al. Antepartum haemorrhage of unknown origin and maternal cigarette smoking beyond the first trimester. Vol. 52, Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012. p. 161–6.
2. Bhandari S, Raja EA, Shetty A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal consequences of antepartum haemorrhage of unknown origin. Vol. 121, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014. p. 44–52.
3. Glantz C, Purnell L. Clinical Utility of Sonography in. 2002;837–40.
4. Health G of WANM, Service Women and Newborn Health Service. Clinical practice guideline: Antepartum Haemorrhage. Vol. 1, Obstetrics, Gynaecology & Imaging Directorate. 2018.
5. Topsoe MF, Bergholt T, Ravn P, Schouenborg L, Moeller C, Settnes A. Anti-hemorrhagic effect of prophylactic tranexamic acid in benign hysterectomy—a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):1–8.
6. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(4):503–16.
7. Tetrushvili N. Hemostatic therapy for hemorrhages during first and second trimesters. *Anesteziol Reanimatol*. 2007;6:46–8.
8. Nilsson I marie, Åstedt B, Svanberg L. Abruptio Placentae—Treatment with the Fibrinolytic Inhibitor Tranexamic Acid. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1980;59(2):127–30.
9. Walzman M, Bonnar J. treatmentandthereafterweeklyuntildelivery. *New Toxicol Old*. 1982;5:214–20.
10. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost*. 1993;70(2):238–40.
11. Singh J, Kalogirou I, Derias E, Asaad KAB. A conservative approach to the management of postpartum haemorrhage due to low placental implantation. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2003;23(4):438–9.
12. Kullander S, Nilsson IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (AMCA). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1970;49(3):241–2.
13. Briggs GG. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 11th Edition.
14. Oyelese Y, Ananth C V. Placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2006;108(4):1005–16.
15. Morgan K, Arulkumaran S. Antepartum haemorrhage. *Curr Obstet Gynaecol*. 2003;13(2):81–7.
16. Sholl JS. Abruptio Placentae: clinical management in nonacute cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(1):40–51.
17. Bond AL, Edersheim TG, Curry L, Druzin ML, Hutson JM. Expectant management of abruptio placentae before 35 weeks gestation. *Am J Perinatol*. 1989;6(2):121–3.
18. Saller DN, Nagey DA, Pupkin MJ, Crenshaw MC. Tocolysis in the Management of Third Trimester Bleeding. *J Perinatol*. 1990;10(2):125–8.
19. Towers C V., Pircon RA, Heppard M, Parer JT, Laros J, Foley M. Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding? *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 I):1572–8.

20. Hastwell G, Lambert BE. A comparison of salbutamol and ritodrine when used to inhibit premature labour complicated by ante-partum haemorrhage. Vol. 5, *Current Medical Research and Opinion*. 1979. p. 785–9.
21. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515–25.
22. Hastwell GB, Halloway CP, Taylor LO. A study of 208 patients in premature labour treated with orally administered salbutamol. *Med J Aust*. 1978;1(9):465–9.
23. Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos-Jorge C, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: A systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(9):1030–8.
24. Helsedirektoratet Norge. Gynekologisk kreft - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging. 2020.
25. Al-Halal H, Kezouh A, Abenhaim HA. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: A population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(2):245–50.
26. Frank Wolf M, Elon R, Hassan D, Zarfati D, Diker B, Shnaider O, et al. Colposcopy in Evaluating Bleeding during the Second and Third Trimesters: Short-Term and Postpartum Implications. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(2):107–17.
27. Gynekologi SF för obstetrik & Cervixcancer-prevention. Nationellt vårdprogram, version 3.0 [Internet]. 2018. Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/prevention-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/varprogram/nationellt-varprogram-cervixcancerprevention.pdf>
28. Brand A, Hammond I, Mountford J, Roeske L. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. 2019.
29. Hunter M, Bradley J, Monk M, Krishnansu S, Tewari M. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;3–9.
30. Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(4):306–10.
31. Massad SL, Wright TC, Cox TJ, Twiggs LB, Wilkinson E. Results in Pregnancy. 2005;9(3):146–8.
32. Kärrberg C, Brännström M, Strander B, Ladfors L, Rådberg T. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; Minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(6):692–9.
33. Reed N, Balega J, Barwick T, Buckley L, Burton K, Eminowicz G, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) cervical cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021;256:433–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.020>
34. DGCG. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cervixcancer. 2017.

35. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(10):1601–12. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz228>
36. Kaji T, Yasui T, Suto M, Mitani R, Morine M, Uemura H, et al. Effect of bed rest during pregnancy on bone turnover markers in pregnant and postpartum women. *Bone*. 2007;40(4):1088–94.
37. Von Mandach U, Aebersold F, Huch R, Huch A. Short-term low-dose heparin plus bedrest impairs bone metabolism in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;106(1):25–30.
38. Sundaram S, Harman JS, Cook RL. Maternal morbidities and postpartum depression: An analysis using the 2007 and 2008 pregnancy risk assessment monitoring system. *Women's Heal Issues*. 2014;24(4).
39. Sharpe L, Conron MK. Making the Most of Bed Rest: Weekly Support Group and Education for Hospitalized Antepartum Patients. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014;43.
40. Janighorban M, Heidari Z, Dadkhah A, Mohammadi F. Women's Needs on Bed Rest during High-risk pregnancy and Postpartum Period: A Qualitative Study. *J Midwifery Reprod Heal*. 2018;6(3):1327–35.

## **Appendiks 1: Conflicts of interests for forfattere og reviewere**

Forfatterne angiver ingen conflicts of interests