

# PARTUS PRÆMATURUS IMMINENS

## Diagnose og Screening

---

### Arbejdsgruppens medlemmer

Pia Ertberg, Britta Fredriksen-Møller, Merete Hein, Rikke Bek Helmig (tovholder), Ellen Løkkegaard, Lone Nicoline Nørgård, Puk Sandager, Jens Svare  
Godkendt på Sandbjergmødet 2010. Senest revision 2013.

Mail tovholder: [rikke.bek.helmig@dadlnet.dk](mailto:rikke.bek.helmig@dadlnet.dk)

---

### Afgrænsning af guideline

Præterm fødsel defineres som fødsel inden uge 37+0. Hyppigheden af præterm fødsel er ca. 7% i Danmark, men er let stigende, bl.a. på baggrund af flere flerfoldsgraviditeter efter fertilitetsbehandling.

Truende præterm fødsel er alle situationer, hvor man mistænker, at kvinden kan risikere at føde før uge 37+0. Det er en klinisk situation, som man dagligt skal forholde sig til i en obstetrisk afdeling.

**Vi har i denne guideline valgt at skelne imellem screening af asymptomatiske gravide i risiko for at føde for tidlig bla på baggrund af anamnese, og symptomatiske gravide, som henvender sig med præterme kontraktioner eller PPRM.**

Behandling af kvinder med symptomer på præterm fødsel er fortsat en stor klinisk udfordring, da præterm fødsel er den ledende årsag til neonatal mortalitet og morbiditet (1). Mindre end 10 % af singleton gravide med præterme kontraktioner føder dog indenfor 7 dage, uanset om de behandles med tokolytika eller ej (2,3) næsten 75 % vil føde til terminen og ca. 20 % gemelligravide med kontraktioner føder indenfor 7 dage (4).

Det er således vigtigt at kunne skelne mellem gravide i henholdsvis sand og falsk truende for tidlig fødsel, for at kunne målrette behandling med steroid og tokolytika til gravide med størst risiko for præterm fødsel.

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

---

Vedhæftet guideline er :

1. skema bakteriuri
2. skema til rådgivning af gravide med tidligere præterm fødsel
3. Flowchart angående cervixscanning af asymptomatiske risikopatienter

<http://www.dsog.dk/sandbjerg/foeto/Cervixguideline%202010.pdf>

## Guideline

### UNDERSØGELSE FOR URO-GENITAL INFEKTION

#### 1. SCREENING OG ANTIBIOTIKABEHANDLING AF ASYMPTOMATISKE GRAVIDE

##### Asymptomatisk bakteriuri

- Undersøgelse for asymptomatisk bakteriuri anbefales hos alle gravide ved første kontrol hos egen læge samt ved us hos e.l. uge 25.
- Urinstixundersøgelse for leukocytter og nitrit er primære metode, urindyrkning af midtstråleurin bør gøres hvis urinstix tyder på bakteriuri.
- Urindyrkning af midtstråleurin anbefales specielt hos gravide med tidligere præterm fødsel, da stix-undersøgelse for nitrit/leukocytter har ret lav sensitivitet .

Antibiotikabehandling er indiceret ved:

**A/B**

- signifikant vækst (uden urinvejs symptomer  $\geq 100.000$  bakterier/ml)
- ved vækst af gruppe B streptokokker (uanset mængde). GBS i urinen medfører tillige penicillin profylakse under fødslen.

Valg af antibiotika afhænger af resistenssvar

Primært anbefales et af følgende antibiotika:

Tbl. Pivmecillinam 400 mg x 3 i 5-7 dage

Tbl. Pivampicillin 500 mg x 3 i 5-7 dage

Tbl Nitrofurantoin 50 mg x 3 i 7 dage

Ved gruppe B streptokokker i urinen anbefales Tbl. phenoxymethylpenicillin 500.000-1.2 millIE x2-4 dagl i 7 dage

Ved penicillinallergi: Tbl. Erytromycin 500 mg x 3 i 7 dage

Kontroldyrkning anbefales 1 uge efter behandlingsophør

##### Vaginal mikrobiel kolonisation

**B**

- Rutinemæssig screening **tidligt** i graviditeten for bakteriel vaginose, GBS eller andre mikroorganismer anbefales ikke.
- Evt. screening for GBS ved uge 35-37. Efterfølgende intrapartum antibiotika til GBS positive (+ visse risikogrupper) se nedenfor. (Sandbjerg guideline om GBS)

#### 2. SCREENING OG ANTIBIOTIKABEHANDLING VED PRÆTERM VEAKTIVITET ELLER – VANDAFGANG (PPROM)

##### Bakteriuri

- Undersøgelse for bakteriuri anbefales hos alle gravide der indlægges med præterm veaktivitet.

- Urinstixundersøgelse for leukocytter og nitrit er primære metode, urindyrkning af midtstråleurin bør gøres, hvis urinstix tyder på bakteriuri.
- Urindyrkning af midtstråleurin anbefales specielt hos gravide med tidligere præterm fødsel, da stix-undersøgelse for nitrit/leukocytter har ret lav sensitivitet .

Antibiotikabehandling er indiceret ved:

**A/B**

- signifikant bakteriuri:  
(ved urinvejsymptomer:  $\geq 1.000$  patogene bakterier/ml eller  $\geq 100.000$  lavpatogene bakterier/ml. Uden urinvejsymptomer  $\geq 100.000$  bakterier/ml.)
- vækst af gruppe B streptokokker i urinen (uanset mængde). GBS i urinen medfører tillige penicillin profylakse under fødslen.

Valg af antibiotika se ovenfor

Kontroldyrkning efter behandling anbefales

### **Vaginal mikrobiel kolonisation**

- Undersøgelse for vaginale mikroorganismer eller vaginose anbefales ikke rutinemæssigt ved truende for tidlig fødsel. Podning for gruppe B streptokokker kan overvejes mhp intrapartum antibiotikaprofylakse – se nedenfor.

### **Intrauterin mikrobiel kolonisation/infektion**

- Rutinemæssig amniocentese ved truende for tidlig fødsel anbefales ikke.

### **Undersøgelse for klinisk chorioamnionitis**

- Rektaltemperatur
- Ømhed af uterus, ildelugtende evt. grønligt fostervand,
- CTG mhp føtal takykardi
- Evt. CRP og leukocyttal

### **Antibiotikabehandling ved præterm veaktivitet**

**A/B**

- Rutinemæssig antibiotikabehandling anbefales ikke, men kan overvejes ved lav gestationsalder med ampicillin + metronidazol.

### **Antibiotika ved præterm vandafgang**

**A**

- Antibiotikaprofylakse anbefales rutinemæssigt
- Behandlingen bør vare i 7-10 dage  
-hvis kvinden føder i behandlingsperioden seponeres behandlingen
- Man kan vælge smalspektret behandling med et af følgende præparater
  - a. Penicillin 800 mg/1 mill IE p.o. x 3 dgl, gerne i.v eller i.m. første døgn
  - b. Erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl , gerne 1 g i.v. x 3 første døgn (NB ! erythromycin må ikke gives ufortyndet i.v.)

- Man kan vælge bredspektret behandling med
  - a. Ampicillin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne 1 gr i.v. x 3 første døgn
  - b. Pivampicillin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn eller erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn, i kombination med

Ved tidligere type I penicillin allergisk reaktion: erytromycin 1 gram iv hver 6. time indtil fødslen. Ved andre typer penicillin allergi: cefuroxim iv 1,5 gr hver 8. time.

I tilfælde hvor der er mistanke om klinisk intrauterin infektion (klinisk chorioamnionitis) er der oftest behov for en mere intensiv antibiotisk behandling ( se Sandbjerg guideline om intrapartum feber, PPRM og Antibiotika ved truende præterm fødsel)

### 3. SCREENING OG ANTIBIOTIKAPROFYLAKSE MOD NEONATAL GBS INFEKTION

#### Ingen screening - intrapartum antibiotika til fødende med risikofaktorer

- Den fødende har tidligere født et barn med invasiv GBS infektion
- Den fødende har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet
- Gestationsalder ved fødsel < 37 uger (evt. < 35 uger)
- Den fødende har vandafgang  $\geq 18$  timer
- Den fødende har temperatur  $\geq 38,0$  °C

#### Alternativt regime:

#### **Antepartum screening - intrapartum antibiotika til GBS positive (+ visse risikogrupper)**

- Ingen grund til screening hvis kvinden tidligere har født et barn med invasiv GBS infektion, eller hvis den fødende har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet Disse kvinder bør have intrapartum antibiotika på grund af høj risiko for neonatal infektion.
  - Alle andre gravide podes for GBS fra nedre del af rectum og vagina ved GA 35-37 uger. Dyrkning på selektivt medie øger detektionsraten. Ved tidligere type I penicillin allergisk reaktion anbefales resistensbestemmelse.
  - Hvis en af prøverne er positive skal den fødende have intrapartum antibiotika. Hvis der går mere end 5 uger til fødslen bør screening gentages
  - Hvis prøven ikke er taget eller svaret mangler, og kvinden føder < 37 uger, har vandafgang  $\geq 18$  timer eller temperatur  $\geq 38,0$  °C under fødslen gives intrapartum antibiotika.
- 
- Under aktiv fødslen (orificium > 4 cm) gives: **A**  
 Penicillin 5 mio. IE iv initialt + 2 mio. IE hver 4. time indtil fødslen.  
 Ved tidligere type I penicillin allergisk reaktion: Erytromycin 1 gram iv hver 6. time indtil fødslen. Ved resistens overfor erytromycin: vancomycin 1 gram iv hver 12. time indtil fødslen  
 Ved andre typer penicillin allergi: cefuroxim iv 1,5 gr hver 8. time. (*Guideline GBS*)

## UNDERSØGELSE MED CERVIXSCANNING OG FIBRONEKTIN-TEST

### 1. SCREENING AF ASYMPTOMATISKE GRAVIDE MED CERVIXSCANNING PÅ BAGGRUND AF RISIKOFAKTORER FOR PRÆTERM FØDSEL

(tidligere præterm fødsel, flerfold gravide, tidligere conisatio, uterine misdannelser, polyhydramnios, vaginalblødning i 2 trimester)

- se Flowchart angående håndtering af risikopatienter vedhæftet guideline
- se Sandbjerg Guideline angående cervixscanning
- kvantitativ fibronektin test i uge 23+0-24+0 hos højrisiko patienter **B/C**

### 2. AKUT ULTRALYDSCANNING AF CERVIX VED TRUENDE FOR TIDLIG FØDSEL

**Gravide med præterme kontraktioner, tegnblødning eller mistanke om afgang af slimprop:**

- Cervix-scanning ved mistanke om truende præterm fødsel før uge 34+0 **B**
- Kombineret med kvantitativ Fibronektin test **B**

**Singleton graviditeter**

- Cervix < 15 mm: Indlæggelse, steroid til lungemodning, tokolyse **B**
- Cervix = 15 – 30 mm: Observation uden behandling med tokolytika/steroid. Gentage cervixscanning efter 4-6 timer såfremt fortsat veaktivitet. **B**
- Cervix > 30 mm: Kan udskrives. Fornyet cervixscanning ved forværring eller persisterende kontraktioner. **B**

**Gemelli:**

- Cervix < 25 mm: Indlæggelse, steroid, tokolyse. **B**
- Cervix ≥ 25 mm: Observation uden behandling med tokolytika/steroid. Gentage cervixscanning efter 4-6 timer såfremt fortsat veaktivitet. **B**
- Kvantitativ fibronektin test **B/C**

**Gravide med præterm primær vandafgang (PPROM):**

Der henvises til Sandbjerg guideline om PPRM

---

## BAGGRUND

### SCREENING OG ANTIBIOTIKABEHANDLING AF ASYMPTOMATISKE GRAVIDE

#### Asymptomatisk bakteriuri

Asymptomatisk bakteriuri defineres som signifikant vækst af bakterier i urinen, hos kvinder uden urinvejssymptomer. I denne population defineres signifikant bakteriuri som vækst af  $\geq 100.000$  bakterier/ml (5).

Asymptomatisk bakteriuri forekommer hos 3-10 % af alle gravide, og op mod halvdelen af gravide med bakteriuri udvikler pyelonefritis. En metaanalyse viser, at ubehandlet asymptomatisk bakteriuri er korreleret til lav fødselsvægt (17 kohorte-studier) og præterm fødsel (4 studier).

En meta-analyse af 14 interventionsstudier har vist, at antibiotikabehandling ved asymptomatisk bakteriuri kan reducere risikoen for pyelonefritis (OR 0,23 95% CI 0,13-0,41) samt risikoen for fødsel af barn med lav fødselsvægt (OR 0,66 95% CI 0,49-0,89), men ikke har nogen signifikant effekt på forekomst af præterm fødsel (6). Det er uklart, hvornår i graviditeten det er mest hensigtsmæssigt at screene for bakteriuri, og om urindyrkning bør gentages efter behandling. Urindyrkning af midtstråleurin bør foretrækkes, da stix-undersøgelse for nitrit/leukocytter har ret lav sensitivitet (7,5).

#### Vaginal mikrobiel kolonisation

Vaginal/cervikal kolonisation med blandt andet Neisseria gonorrhoea, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, gruppe B streptokokker samt bakteriel vaginose har i nogle studier været associeret med præterm fødsel og perinatale infektioner (8). Andre studier har dog ikke kunnet påvise en øget risiko for præterm fødsel ved vaginal kolonisation med Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, gruppe B streptokokker eller bakteriel vaginose (9,10,11).

En metaanalyse af tre randomiserede studier viste, at profylaktisk antibiotikabehandling af uselekterede gravide reducerede risikoen for efterfølgende præterm vandafgang signifikant (12).

Et program, der omfattede screening for og behandling af bakteriel vaginose, trichomonas vaginalis og Candida, var i et stort randomiseret studie associeret med en signifikant lavere risiko for spontan præterm fødsel og af fødselsvægt < 2500 gram (13).

En Cochrane metaanalyse af 15 studier viser, at antibiotikabehandling ved bakteriel vaginose (BV) generelt ikke har nogen effekt på forekomst af spontan præterm fødsel eller PPROM (14). Men såfremt behandlingen finder sted før 20 ugers gestationsalder reduceres forekomst af spontan præterm fødsel (OR 0,72 95%CI 0,55-0,95) og PPROM (OR 0,14 95%CI 0,04-0,44). Hos kvinder med BV og tidligere præterm fødsel kan antibiotikabehandling reducere risikoen for præterm vandafgang men ikke præterm fødsel (14). En oversigtsartikel fra USA fandt, at der ikke var nogen gavnlig effekt af antibiotikabehandling ved asymptomatisk BV hos gravide (15), og på basis af dette anbefaler man ikke screening af gravide med lav risiko for præterm fødsel (16).

To ældre undersøgelser har vist, at erytromycinbehandling ved vaginal kolonisation med Chlamydia trachomatis kan reducere risikoen for fødsel af børn med lav fødselsvægt, hyppigheden af præterm fødsel samt øge middel fødselsvægt (17,18).

Effekten af behandling med erytromycin ved vaginal kolonisation med mycoplasmer hos gravide er undersøgt i to studier. Det ene fandt, at antibiotikabehandling medførte en reduktion i hyppigheden af lav fødselsvægt (19), mens der ikke var nogen effekt i et nyere studie (20).

Et studie (21) viste, at rutinemæssig screening for og behandling af kvinder med asymptomatisk vaginal kolonisation med Trichomonas vaginalis ikke havde nogen effekt på forekomst af præterm fødsel.

Et lille dansk studie har fundet, at profylaktisk penicillinbehandling hos gravide med gruppe B streptokokker i urinen kan reducere hyppigheden af præterm fødsel (22), men et større studie har ikke fundet nogen effekt af antibiotikaprofylakse hos gravide med GBS i vagina/cervix (23). Ifølge andre studier kan antibiotikabehandling af GBS-bærere før fødsels start ikke reducere den gravides kolonisation med GBS på fødselstidspunktet eller mindske risikoen for en efterfølgende neonatal GBS infektion (24,25).

På det foreliggende kan rutinemæssig screening for vaginal kolonisation hos asymptotiske gravide ikke anbefales.

## **SCREENING OG ANTIBIOTIKABEHANDLING VED PRÆTERM VEAKTIVITET ELLER PPROM**

### **Bakteriuri**

Både asymptomatisk bakteriuri og pyelonefritis kan fremkalde præterm veaktivitet (9). Undersøgelse for bakteriuri er derfor indiceret ved truende præterm fødsel. Primært foretages stixundersøgelse for leukocytter og nitrit. Stixundersøgelsen har relativt lav sensitivitet, men høj specificitet (5). Ved positiv stix foretages urindyrkning på midtstråleurin. Hos asymptotiske defineres signifikant bakteriuri som vækst af  $\geq 100.000$  bakterier/ml (5). Ved urinvejs-symptomer defineres signifikant bakteriuri som  $\geq 1.000$  patogene bakterier/ml eller  $\geq 100.000$  lavpatogene bakterier/ml (5).

### **Vaginal mikrobiel kolonisation**

En del studier tyder på at en ascenderende kolonisation fra vagina og cervix til fosterhinder og amnionvæske kan udløse præterme veer og præterm vandafgang.(9). Intrauterin mikrobiel kolonisation er formentlig medvirkende årsag til 25-40 % af alle præterme fødsler (9).

Screening for vaginal kolonisation har næppe nogen værdi ved truende for tidlig fødsel (26), og det er ofte vanskeligt at vurdere, om fund af en specifik mikroorganisme har klinisk betydning. Fund af GBS medfører intrapartum antibiotikaprofylakse (se nedenfor).

Intraamniotisk mikrobiel kolonisation er fundet hos 4-48 % af gravide med præterm veaktivitet og hos 14-30 % med PPROM, uden at kvinderne har kliniske tegn til infektion (27). Amniocentese med dyrkning af amnionvæske eller undersøgelse for cytokiner mm. har dog ingen dokumenteret klinisk effekt ved PPROM (26, 28).

### **Undersøgelse for klinisk chorioamnionitis**

Klinisk chorioamnionitis forekommer oftere ved præterm fødsel. Diagnosticeres ved temperatur  $\geq$  38 grader C, takykardi hos mater, ømhed af uterus og ildelugtende udflod/fostervand. Føtal takykardi ( $>160$ ) på CTG repræsenterer et sent tegn på infektion. Værdien af CRP og leukocytal er formentlig begrænset og i bedste fald uspecifik (28).

### **Antibiotikabehandling ved præterm veaktivitet**

Mindst 18 studier har undersøgt effekten af diverse antibiotika ved præterm veaktivitet (King Cochrane Metaanalyse, Sandbjerg guideline Antibiotika ved truende præterm fødsel samt PPROM efter ORACLE I og II). Den seneste Cochrane meta-analyse (29), der inkluderer 11 studier med i alt 7428 patienter (heraf 6295 fra ORACLE II) fandt, at antibiotikabehandling ved præterm veaktivitet medfører en signifikant reduceret hyppighed af: chorioamnionitis/endometritis (RR 0,74 95 % CI 0,64-0,87) men ikke har nogen signifikant effekt på neonatale udfald.

En særskilt analyse af de tre studier, der har anvendt antibiotika med effekt på anaerobe bakterier (clindamycin/metronidazol), viste, at antibiotikabehandling medførte nedsat risiko for fødsel inden for syv dage, længere latenstid til fødslen og færre indlæggelser på neonatalafdeling..

En follow-up spørgeskemaundersøgelse, der belyser effekten af antibiotikabehandling i graviditeten på børnene 7 år efter fødslen (30) viste, at behandling med erytromycin med eller uden en kombination af amoxicillin og clavulansyre medførte en øget forekomst af funktionsforstyrrelser (OR 1,18 95% CI 1,02-1,37). Behandling med erytromycin eller en kombination af amoxicillin og clavulansyre medførte en øget forekomst af cerebral parese (erytromycin OR 1,93 95% CI 1,21-3,09, amoxicillin og clavulansyre OR 1,69 95% CI 1,07-2,67).

På det foreliggende kan rutinemæssig antibiotikaproylakse ikke anbefales ved præterm veaktivitet. Antibiotikaregimer med effekt på anaerobe bakterier (f.eks. ampicillin og metronidazol) kan overvejes i særlige tilfælde - for eks. ved lave gestationsaldre (Sandbjerg guideline Antibiotika ved truende præterm fødsel samt PPROM efter ORACLE I og II)

### **Antibiotikabehandling ved præterm vandafgang**

Mindst 33 studier har undersøgt effekten af behandling med diverse antibiotika ved præterm vandafgang (31,29). Den seneste Cochrane meta-analyse (31), der inkluderer 22 studier med mere end 6000 patienter i alt (heraf 4826 fra ORACLE I) fandt, at antibiotikabehandling ved PPROM medfører signifikant reduktion i hyppighed af: chorioamnionitis (RR 0,57 95% CI 0,37-0,86) fødsel indenfor 2 døgn (RR 0,71 95% CI 0,58-0,87) og syv døgn (RR 0,80 95% CI 0,71-0,90) efter randomisering, neonatal infektion (RR 0,68 95% CI 0,53-0,87) behov for surfactantbehandling (RR 0,83 95% CI 0,72-0,96), behov for oxygentilskud (RR 0,88 95% CI 0,81-0,96), samt færre børn med cerebral patologi ved UL scanning.

Fornylig er der publiceret en follow-up spørgeskemaundersøgelse, der belyser effekten af antibiotikabehandling i graviditeten på børnene 7 år efter fødslen (32). Behandling med erytromycin, en kombination af amoxicillin og clavulansyre eller begge antibiotika havde ingen signifikant effekt på de 7 årige børns sundhed.

På det foreliggende kan rutinemæssig antibiotikaprofylakse anbefales ved PPROM (Sandbjerg guideline Antibiotika ved truende præterm fødsel samt PPROM efter ORACLE I og II).

## **SCREENING OG ANTIBIOTIKAPROFYLAKSE MOD NEONATALE INFEKTIONER MED GRUPPE B STREPTOKOKKER (GBS).**

Kolonisation med GBS i uro-genitaltractus hos gravide har været korreleret til blandt andet fosterdød, præterm fødsel, chorioamnionitis, postpartum endometritis og neonatale infektioner (MMWR 96).

"Early-onset" neonatal infektion optræder inden for den første leveuge og skyldes oftest perinatal smitte med GBS. "Late-onset" infektion optræder senere og skyldes formentlig perinatal transmission eller nosokomial smitte (33).

Faktorer, der øger risikoen for neonatal infektion, er: maternel GBS kolonisation (specielt "heavy" koloniseringsgrad), tidligere født barn med neonatal GBS infektion, GBS-bakteriuri, præterm fødsel, vandafgang  $\geq 18$  timer, temperatur  $\geq 38,0$  °C under fødslen (34).

### **Antibiotikabehandling**

Antibiotikabehandling af GBS-bærere **før fødselens start** kan ikke reducere den gravides kolonisation med GBS på fødselstidspunktet eller mindske risikoen for en efterfølgende neonatal GBS infektion (35). Ifølge en meta-analyse af tre randomiserede studier kan **intrapartum antibiotikaprofylakse** til kvinder, der er koloniserede med GBS på fødselstidspunktet, reducere forekomsten af tidlig neonatal GBS infektion (OR 0,17 95 % CI 0,04-0,74) (36).

### **Undersøgelser- og behandlingsregimer under graviditet/fødsel**

Centers for disease control and prevention i USA (33) foreslog i 1996 to profylaktiske regimer:

1) Hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS infektion eller har haft GBS bakteriuri i nuværende graviditet gives altid intrapartum antibiotika. Andre kvinder testes for GBS fra rectum og vagina ved GA 35-37 uger. Hvis prøven er positiv, skal kvinden have intrapartum antibiotika. Hvis prøven ikke er taget eller svaret mangler, og kvinden føder prætermt, har vandafgang  $\geq 18$  timer eller temperatur  $\geq 38,0$  °C under fødslen gives intrapartum antibiotika.

2) Ingen podning. Hvis kvinden tidligere har født et barn med GBS infektion, har haft GBS bakteriuri, føder prætermt, har vandafgang  $\geq 18$  timer eller temperatur  $\geq 38,0$  °C under fødslen gives intrapartum penicillin uanset den gravides GBS bærerstatus.

Screenings-regimet er tilsyneladende mere effektivt end risikoregimet (34,35), men screeningsregimet er mere kompliceret og ressourcekrævende. Der kan være problemer med at få svar på podninger. Regimet vil kræve en ændret organisation af svangreomsorgen.

For en mere detaljeret gennemgang henvises til Sandbjerg guideline Screening for GBS(37).

## **SCREENING AF ASYMPTOMATISKE GRAVIDE MED CERVIXSCANNING PÅ BAGGRUND AF RISIKOFAKTORER FOR PRÆTERM FØDSEL**

Der henvises til Sandbjerg guideline angående cervixscanning (38).

I denne guideline gennemgås holdepunkter for screening af følgende risikogrupper blandt gravide kvinder: tidligere præterm fødsel, tidligere spontan abort i 2. trimester, tidligere cervixinsufficiens, tidligere konisering, polyhydramnion, uterine misdannelser.

### **Akut cervix-scanning ved truende for tidlig fødsel**

Måling af cervixlængden ved vaginal ultralydsskanning har vist sig at være en bedre prædikator for præterm fødsel hos kvinder med regelmæssige kontraktioner end digital vurdering af cervix (39,40,41,42,43).

Måling af cervixlængden hos kvinder med regelmæssige kontraktioner er primært relevant i situationer, hvor steroid, tokolytisk behandling og overflytning overvejes dvs. ved gestationsalder mellem 23-24 uger op til 34 fulde uger. Indikationen for brug af tokolytika er primært at udsætte fødslen indtil effekt af den lungemodnende behandling dvs. 48 timer. (se guideline vedr. tocolyse ved præterme veer <http://www.dsog.dk/files/tocolyse.pdf>)

### **Definition af truende for tidlig fødsel**

Regelmæssige smertefulde uterine kontraktioner med intakte hinder og orificium dilateret < 3 cm. (44,45,46). Den gravide kan præsentere sig med symptomer i form af menstruationslignende smerter, smerter i lænden, tyngdefornemmelse, blødning, pollakisuri eller diaré (47). Tilstedeværelse af blødning øger risikoen for præterm fødsel (48).

### **Undersøgelsesteknik**

Ultralydsskanning af cervixlængden bør ikke foretages transabdominalt, da en fyldt blære fejlagtigt kan "forlænge" cervix. Undersøgelsen bør foretages transvaginalt efter en ensartet teknik. Der henvises til Sandbjerg Guideline angående cervix-scanning 2010 samt lærebog Føtalmedicin (38,49).

### **Cervixlængden som prædikator for præterm fødsel:**

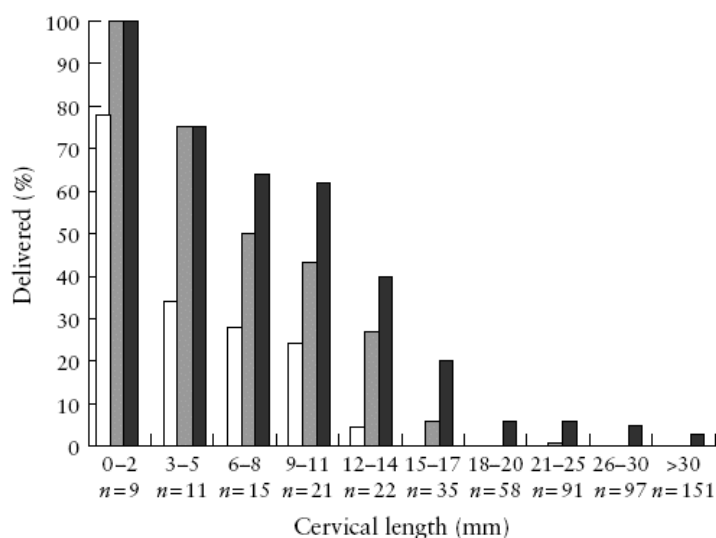
Flere studier har påvist, at cervixlængde målt med TVUL er en god prædikator for præterm fødsel hos gravide med regelmæssige kontraktioner.

Studierne er hovedsagelig kohortestudier og viser samstemmende, at jo kortere cervix er, desto større er risikoen for præterm fødsel.

Det største publicerede studie er en multicenterundersøgelse af Tsoi et al. 2005 med i alt 510 singleton gravide med regelmæssige, smertefulde kontraktioner ved GA 24+0 til 33+6. TVUL cervix blev foretaget i forbindelse med indlæggelsen. Behandlingen af den gravide inkl. evt. indlæggelse, steroid og tokolytisk behandling blev varetaget af vagthavende obstetrikere, som var ubekendt med resultatet af ultralydsundersøgelsen. Endpoint var fødsel inden for henholdsvis 48 timer og 7 dage. Studiet viste, at ingen af de gravide med en cervixlængde > 15 mm fødte indenfor 48 timer. Risiko for fødslen indenfor 48 timer ved cervixlængde  $\leq$  15 mm var 22 %. Risiko for fødsel indenfor 7 dage var 0,2% ved cervixlængde > 15 mm og 44% ved cervixlængde  $\leq$  15 mm (figur 3).

Logistisk regressionsanalyse (med korrektion for alder, etnicitet, paritet, GA, rygning, BMI, og brug af tokolyse) viste, at den eneste signifikante uafhængige prædiktør for fødsel indenfor 48 timer var cervixlængde, og for fødsel inden for 7 dage var de uafhængige prædiktører cervixlængde og vaginalblødning (Evidens II)

Figur 3.



Rate of delivery within 48 hours (white) and 7 days (grey) of presentation and before 35 weeks gestation (black) according to cervical length at presentation. Tsoi et al. Gynecol Obstet 2005.

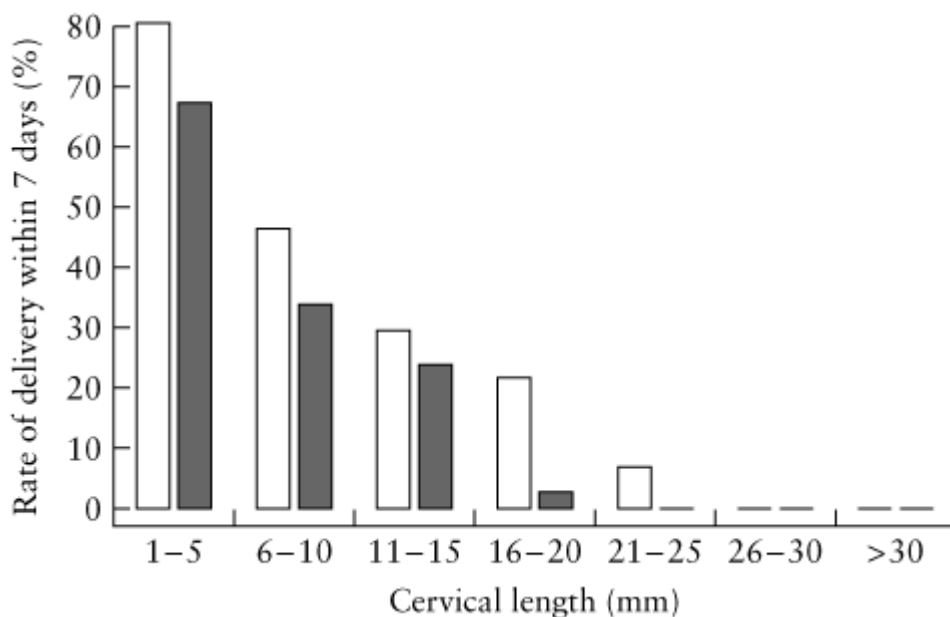
Et studie af Herbst og Nilsson (47) i 2006 belyste ekstrem truende for tidlig fødsel, dvs. før GA 27. Fødsel før GA 27 er forholdsvis sjælden udgørende 0,05 % - 0,7 % af alle præterme fødsler i forskellige populationer. Præterme veer i denne gruppe er dog lige så hyppigt forekommende som hos gravide tættere på terminen. Da præterm fødsel før GA 27 imidlertid er forbundet med stor risiko for alvorlige skader hos barnet, er det vigtigt at kunne skelne mellem sand og falsk truende for tidlig fødsel. De undersøgte retrospektivt 147 gravide (115 singletons og 32 gemelli) indlagt og

behandlet for truende for tidlig fødsel, for at vurdere andelen af præterm fødsler før GA 27, og for at undersøge associationen mellem symptomer og tegn ved indlæggelsen på meget præterm fødsel. Den gennemsnitlige GA ved indlæggelsen var 24+4 dage. Enogtres procent af de indlagte og 77 % af dem, som fik behandling med tokolytika, fødte før GA 32. Af de 115 singletons fødte 57 % før GA 30. Den gennemsnitlige periode fra indlæggelse til fødsel for dem, som modtog tokolytisk behandling, og som fødte før GA 32 ("sand" truende for tidlig fødsel), var 5 dage (interval 0-32 dage). Forhøjet CRP fandtes hos 40 %, vaginal blødning hos 61 % og afkortet cervix eller dilateret orificium > 2 cm hos 74 % af dem, som fødte før GA 32. Disse fund er alle signifikante i forhold til gruppen af gravide, der fødte ved GA > 32. For gravide med GA < 27 gennemgik de journaler for 132 gravide undersøgt for præterm veer. Heraf blev 33 indlagt på hospital, hvoraf 33 % fødte præterm. Forfatterne konkluderer, at de fleste tilfælde af sand præterm fødsel kan identificeres ved vaginal blødning, fund af dilateret cervix og/eller forhøjet CRP. TV UL af cervixlængde blev foretaget hos 17 % af gruppen af gravide, der fødte før GA 32. Med cervixlængde < 29 mm fødte 88 % mod 12 % med cervixlængde  $\geq$  30 mm. TV UL af cervixlængde kan anvendes og såfremt cervixlængde > 30 mm, og i øvrigt ingen andre symptomer er sandsynligheden for præterm fødsel meget lille (Evidens III).

Et studie af Hincz et al. (50) undersøgte den kombinerede brug af FFN og TV UL af cervixlængde. Studiet er prospektivt inkluderende 82 patienter med præterm veer. Endpoint var fødsel indenfor 28 dage. 17,1 % af de undersøgte kvinder fødte indenfor 28 dage. Den gennemsnitlige gestationsalder var  $30.5 \pm 2.4$  uger ved undersøgelsen. Den eneste signifikante korrelation med fødsel var den funktionelle længde af cervikalkanalen ( $21.6 \pm 7.00$  mm vs.  $30.1 \pm 6.5$  mm,  $p < 0.001$ ). Positiv FFN fandtes hos 71.4 % af patienter der fødte før 28 dage og hos 7.4 % der fødte efter 28 dage ( $p < 0.001$ ). Ingen patienter med cervixlængde > 31 mm fødte indenfor 28 dage. Forfatterne foreslår en 2 trins testning: Først TV UL med måling af cervixlængde med positivt resultat såfremt cervix  $\leq$  20 mm, og negativt resultat hvis cervix > 31 mm. FFN skal kun udføres såfremt cervix måler mellem 21-31 mm. To trins testning havde en sensitivitet på 86 %, en specificitet på 90 %, en positiv prædiktiv værdi på 63% og en negativ prædiktiv værdi på 97% til at prædiktere fødsel indenfor 28 dage (Evidens II).

Der foreligger et enkelt prospektivt observationelt studie vedr. cervixlængde målt ved TV UL som prædikator for præterm fødsel hos gemelli gravide (46). I studiet indgik 87 gemelligravide med regelmæssige smertefulde kontraktioner ved gestationsalder 24-36 uger. Studiet viste at cervixlængden og brug af tokolyse kunne bruges som prædikator for fødsel inden for 7 dage (Figur 4).

Ved cervix < 25 mm fødte 16 % som blev behandlet med tokolyse og 52 % behandlet konservativt inden 7 dage. Ingen gemelligravide med cervix > 25 mm fødte indenfor 7 dage. Forfatterne anbefaler derfor en cervixlængde på 25 mm som cut off værdi til at skelne mellem sand og falsk truende for tidlig fødsel (Evidens II).



**Figure 4.** Rate of delivery within 7 days according to cervical length in the twin pregnancies in this study (open columns) and in singleton pregnancies from the authors' previous study [3] (shaded columns).

Cervixlængde målt med transvaginal ultralyd har således vist sig at være prædiktivt for præterm fødsel. I et Cochrane review fra 2009 (51) har man forsøgt at belyse, om denne viden kan bruges til at forebygge præterm fødsel. 12 studier blev identificeret, 5 opfyldte kriterierne for at indgå (507 gravide). Tre studier inkluderede singleton gravide med præterme veer, ét studie inkluderede singleton gravide med PROM og ét studie inkluderede gemelli gravide. I studierne blev kvinderne randomiseret til, om den behandlende obstetriker var vidende eller ikke vidende om cervixlængden målt ved UL.

Kendskab eller ikke kendskab til cervixlængden målt ved TV UL medførte ingen signifikant forskel på risikoen for præterm fødsel, hvorfor forfatterne konkluderer, at der er insufficient evidens til at anbefale rutinemæssig brug af cervixskanning ved præterme veer (51) (Evidens Ia).

På trods af det nævnte Cochrane review konkluderer vi på det gennemgåede, at der foreligger god evidens for, at cervixlængde målt ved transvaginal UL er en god prædikator for præterm fødsel hos gravide med præterme kontraktioner. Det synes derfor rimeligt at bruge cervixmålet, som anført i guidelinen til at målrette behandling med indlæggelse, aflastning, lungemodning, tokolyse og evt. overflytning af gravide med den største risiko for præterm fødsel.

#### **Fibronectin test ved asymptomatiske gravide, samt ved truende præterm fødsel.**

Føtalt fibronectin (FFN) er et ekstracellulært glykoprotein, der produceres i decidua og chorion. FFN findes normalt i meget lav koncentration i cervicovaginalt sekret op til 21. gestationsuge. Tilstedeværelsen af FFN i vaginalsekret mellem uge 24 og 34 er blevet associeret med præterm

fødsel (52). Et FFN niveau større end eller lig med 50 ng/mL er associeret til spontan præterm fødsel. Flere meta-analyser er publiceret, med modstridende konklusioner angående anvendeligheden af FFN (53,54). I en nyere meta-analyse angående den diagnostiske værdi af FFN til forudsigelse af præterm fødsel inden 7 dage hos symptomatiske patienter før 37. graviditetsuge indgår 32 trials med i alt 5355 patienter inkluderet (55). Heri konkluderes, at FFN har begrænset værdi. Dog kommenteres resultatet, da der er stor forskel på de studier, der er inkluderet i analysen.

I et Cochrane review fra 2008 (56), undersøges, hvorvidt behandling baseret på kendskab til FFN niveau forebygger præterm fødsel. Tretten randomiserede kontrollerede undersøgelser af FFN måling hos gravide kvinder imellem 22. og 34. gestationsuge vurderes, og heraf indgår 5 RCT i den endelige analyse. I disse er 474 kvinder randomiseret, 235 med kendskab og 249 uden kendskab til FFN. Præterm fødsel < 37 fulde uger var signifikant reduceret med behandling baseret på kendskab til FFN (15.8 %) i forhold til kontrol gruppen (28.6 %; RR 0.54, CI 0.34-0.87). For alle andre angivne variable (præterm fødsel < uge 34, uge 32 og uge 28, gestationsalder ved fødsel, fødselsvægt under 2500 gr, perinatal død, maternel hospitalisering, tocolyse, steroid til lungemodning) var resultatet ens i de to grupper. På baggrund af resultatet, er der ikke sufficient evidens til at anbefale fibronectin test, men yderligere forskning anbefales.

I et randomiseret studie af gravide kvinder med truende præterm fødsel (gestationsuge 24+0 – 33+6,  $\geq 6$  kontraktioner/time, orificium < 3 cm, intakte hinder) (57) undersøges om kendskab til såvel cervixlængde som resultat af FFN test har betydning for tiden som bruges til vurdering af patienten. Man fandt at vurderingen af gravide med cervixlængde  $\geq 30$  mm gik signifikant hurtigere, når man kendte resultatet af de nævnte tests.

I et nyt studie undersøgte man klinikerens indikation for og aktion på FFN test hos såvel asymptomatiske som symptomatiske gravide imellem uge 23+0 og 34+6 (58). Syv og halvfems test blev foretaget i en 6 ugers periode, heraf var 21 (22 %) positive. Resultatet af testen ændrede behandlingen af en stor del af kvinderne. Specielt tillader den høje negative prædiktive værdi (99.2 %) af test for fødsel inden for 14 dage, en mere konservativ behandlings tilgang hos symptomatiske gravide (59, 52).

Forekomst af FFN i vaginalsekret er muligvis et tegn på intrauterin infektion (60), hvorfor antibiotikabehandling teoretisk kunne være relevant ved fund af FFN. I et randomiseret studie havde profylaktisk behandling med metronidazol og erythromycin hos asymptomatiske gravide i 2. trimester med positiv FFN test dog ingen signifikant effekt på frekvensen af præterm fødsel sammenlignet med placebo (60). I et lignende studie var metronidazol behandling ved positiv FFN imod forventning associeret med en øget forekomst af præterm fødsel (61).

I et prospektivt studie af asymptomatiske gravide med kendte risikofaktorer for præterm fødsel, lavede man kvantitativ FFN bestemmelse i 24. graviditetsuge (62). Resultatet af FFN test med værdier fra 1-49 mg/ml, over 50 ng/ml og over 200 ng/ml korrelerer til signifikant øget risiko for spontan præterm fødsel før uge 34 ved sammenligning med gravide uden FFN (=0 mg/ml) (RR: 2.42; CI 0.76-5.66; RR 4.68; CI 1.28-10.95; RR 9.94; CI 2.90-19.67).

Tilstedeværelse af FFN er en prædiktor for præterm fødsel hos symptomatiske gemelli gravide (63,64), men det har været sværere at demonstrere en betydning af positiv FFN hos asymptomatiske gemelli gravide. I et nyere studie kombineres test af FFN og cervix måling til at prædiktion af præterm fødsel hos asymptomatiske gemelli gravide (65). Man undersøgte en retrospektiv kohorte af 155 gemelligraviditeter, som på grund af afdelingens rutine fik gjort kombineret FFN og cervixmåling mellem uge 22+0 og 31+6. 137 kvinder bar dichoriske gemelli (88,4%) og 18(11,6%) var monochoriske. 120 af kvinderne havde hverken positiv FF test eller cervixmål under 20 mm. Blandt disse 120 kvinder fødte kun 4.2 % spontant før uge 32+0, 10 % før uge 34+0 og 43 % havde født spontant før uge 37+0. Hvis kvinden enten havde positiv FFN eller kort cervix (<20 mm) var risikoen for præterm fødsel før 32+0 8.3 %. Blandt 11 gemelligravide med både positiv FFN og cervixmål under 20 mm fødte 50 % før uge 28+0 54.5 % før uge 34+0 og alle havde født før uge 37+0.

På det foreliggende synes det rimeligt at foreslå fibronektin test hos symptomatiske singleton gravide med præterme veer og cervix mål mellem 15 og 30 mm, hos symptomatiske gemelligravide og hos såvel asymptomatiske singleton gravide i højrisiko for for tidlig fødsel, samt endelig hos asymptomatiske gemelli gravide med cervix mål mellem 20 og 30 mm.

---

## DOKUMENTATION

### AFGRÆNSNING AF GUIDELINE

1. Tsoi E., Akmal S., Rane S., Otigbah C., Nicolaides K. H. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003;21(6):552-555. **Evidens IIb**
2. Tsoi E., Akmal S., Geerts L., Jeffery B., Nicolaides K.H. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;27: 368-372. **Evidens IIb**
3. Fuchs I.B., Henrich W., Osthus K., Dudenhausen J.W. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004;24: 554-557. **Evidens IIb**
4. Fuchs I.B, Tsoi E., Henrich W., Dudenhausen JW., Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor. *Ultrasound obstet Gynecol* 2004;23: 42-45 **Evidens IIb**

### BAKTERIURI

5. Kouri T (ed). *European Urinalysis Guidelines.* Scand J Clin Lab Invest 2000; 60 (sup 231): 1-96.  
Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73:576-81.
6. Smail F, Vasquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art No: CD000490.
7. Tincello DG, Richmond DH. Evaluation of reagent strips in detecting asymptomatic bacteriuria in early pregnancy: prospective case series. *BMJ* 1998; 316: 435-7.

## VAGINALE INFEKTIONER

8. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-28.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
10. Thorsen P, Vogel I, Olsen J, Jeune B et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy is associated with low birth weight and small for gestational age, but not with spontaneous preterm birth: A population-based study on Danish women. *J mat-fetal neonatal Med* 2006; 19(1): 1-7.
11. Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women. Prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG* 2006; 113: 1419-25.
12. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art No.: CD002250.
13. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomized controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.3869.519653.EB. (4/8 2004).
14. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 1. Art. No. CD000262.
15. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise J-M. Evidence of the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: An update review for the U.S. Preventive task force. *Ann Intern Med* 2008; 148: 220-33.
16. U.S. Preventive task force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 148: 214-219.
17. Ryan GM, Abdella TN, McNeeley SG, Baselski VS, Drummond DE. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:34-9.
18. Cohen I, Veille J-C, Calkins BM. Improved pregnancy outcome following successful treatment of Chlamydial infection. *JAMA* 1990;263:3160-3.
19. McCormack WM, Rosner B, Lee Y-H, Munoz A, Charles D, Kass EH. Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1987;69:202-7.
20. Eschenbach DA, Nugent RP, Rao AV, Cotch MF, Gibbs RS, Lipscomb KA et al. A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of Ureaplasma urealyticum to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164: 734-42.
21. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth ; National Institute of child health & Human development maternal-fetal medicine units network. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001 Aug 16; 345(7): 487-93
22. Thomsen AC, Mørup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987; i: 591-3.
23. Klebanoff MA, Regan JA, Rao AV, Nugent RP, Blackwelder WC, Eschenbach DA et al. Outcome

of the vaginal infections and prematurity study: Results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 1540-5.

24. Smaill F. Antepartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, editors. *The Cochrane Pregnancy & Childbirth database*; Issue 1. Oxford: Update Software. 1995.

25. Baecher L, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B streptococcus colonization at delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101 (2): 125-8.

#### **ANTIBIOTIKA VED PTL OG PPROM**

26. RCOG guideline No. 44. 2006. PPROM 1-11.

27. Romero R, Avila C, Sepulveda W. The role of systemic and intrauterine infection in preterm labor. In: Fuchs F. *Preterm Birth*. 2. Ed. 1993. New York. McGraw-Hill.

28. Sandbjerg guideline. Antibiotika ved truende præterm fødsel samt PPROM efter ORACLE I og II. 2003

29. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art.No. CD000246

30. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008; 372: 1319-27.

31. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm, rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art.No CD001058.

32. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008; 372: 1310-18.

#### **GBS**

33. Centers for disease control and prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. *MMWR* 1996; 45: 1-24

34. Centers for disease control and prevention. Prevention of perinatal group B strepto-coccal disease: Revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002; 51:No. RR-11.

35. Schrag SJ, Zell ER, Roome LR et al. A population-based comparison of strategies to prevent early onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002 Jul 25; 347(4): 233-9

36. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No. CD007467

37. Sandbjerg guideline. Screening for GBS, 2004.

#### **CERVIXSCANNING**

38. Sandbjerg guideline for cervixscanning 2010.

39. Gomez R., Galasso M., Romero R., Mazor M., Sorokin Y., Goncalves L., Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;171(4):956-964. **Evidens IV**
40. Jackson G.M., Ludmir J., Bader TJ. The accuracy of digital examination and ultrasound in the evaluation of cervical length. *Obstet. Gynecol.* 1992;79(2):214-218. **Evidens IV**
41. Iams J.D., Paraskos J., Landon M.B., Teteris J.N., Johnson F.F. Cervikal sonography in preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 1994;84(1):40-46. **Evidens IIb**
42. Goldberg J., Newmann R.B., Rust P.F. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;177(4):853-858. **Evidens IIb**
43. Crane J.M.G., Van den Hof M., Armson B.A., Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: Singleton and twin gestations. *Obstet. Gynecol* 1997;90:357-363. **Evidens IIb**
44. Tsoi E., Akmal S., Geerts L., Jeffery B., Nicolaides K.H. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;27: 368-372. **Evidens IIb**
45. Fuchs I.B., Henrich W., Osthues K., Dudenhausen J.W. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004;24: 554-557. **Evidens IIb**
46. Fuchs I.B., Tsoi E., Henrich W., Dudenhausen J.W., Nicolaides K.H. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor. *Ultrasound obstet Gynecol* 2004;23: 42-45 **Evidens IIb**
47. Herbst A., Nilsson C. Diagnosis of early preterm labour. *BJOG* 2006;113(suppl. 3): 60-67. **Evidens III**
48. Macones G.A., Segel S.Y., Stamilio D.M., Morgan M.A. Prediction of delivery among women with early preterm labor by means of clinical characteristics alone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999;181(6): 1414-1418. **Evidens III**
49. Føtalmedicinsk og gynækologisk ultralydskanning. Ann Tabor og Niels Ulbjerg Gads forlag 2008. **Evidens IV**
50. Hincz P., Wilczynski J., Kozarzewski M., Szaflik K. Two-step test: the combines use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 2002;81: 58-63. **Evidens IIb**
51. Berghella V., Baxter JK., Hendrix NW.: Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery (Review) *Cochrane* 2009, Issue 4. **Evidens Ia**
- FIBRONEKTIN**
52. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
53. Chien PFW, Khan KS, Ogston S, Owen P. The diagnostic accuracy of cervico-vaginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:436-44.
54. Faron G, Boulvain M, Irion O, Bernard PM, Fraser W. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:153-8.

55. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114:631-40.
56. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. DOI: 10.1002/14651858.CD006843.pub2.
57. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor ? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:426.e1-426.e7.
58. Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Seed P, Shennan AH. Does fetal fibronectin testing change patient management in women at risk of preterm labour ?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:180-3.
59. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:13-8.
60. Andrews WW, Sibai BM, Thom EA.: National Institute of child health & human development maternal-fetal medicine units network. Randomized clinical trial of metronidazol plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003 May;101(5 Pt 1):847-55.
61. Shennan AH, Crawshaw S, Briley A, Hawken J et al. A randomized controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervico-vaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. *BJOG* 2006 Jan;113(1):65-74.
62. Kurtzman J, Chandiramani M, Briley A, Poston L, Das A, Shennan AH. Quantitative fetal fibronectin screening in asymptomatic high-risk patients and the spectrum of risk for recurrent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:263.e1-263.e6.
63. Terrone DA, Rinehart BK, Kraeden U, Morrison JC. Fetal fibronectin in symptomatic twin gestations. *Prim care Update Obstet Gynecol* 1998;5:179.
64. Singer E, Pipel S, Bsat F, Plevyak M, Healy A, Markenson G. Accuracy of fetal fibronectin to predict preterm birth in twin gestations with symptoms of labor. *Obstet Gynecol* 2007;109:1083-7.
65. Fox NS, Saltzman DH, Klauser CK, Peress D, Gutierrez CV, Rebarber A. Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies with the use of combined fetal fibronectin and cervical length.

## Bilag 1. Signifikant bakteriuri

### Signifikant bakteriuri

- uden urinvejsymptomer  
     $\geq 100.000$  bakterier/ml (1-3)
- med urinvejsymptomer  
     $\geq 1.000$  bakterier/ml (1)  
     $\geq 10.000$  bakterier/ml (2)  
     $\geq 100.000$  bakterier/ml (3)

### Bakteriers pathogenicitet

1. E.coli, Staf. saprophyticus
2. Enterobacter spp., Enterococcus spp., Klebsiella spp., Staf. aureus
3. Candida, coagulase-neg. Stafylokokker
4. Alfa streptokokker, Gardnerella

## Bilag 2: Rådgivning af gravide med tidligere præterm fødsel.

### Risiko for præterm fødsel i 2. graviditet

	Risiko for fødsel før uge 37+0 I 2. graviditet	Risiko for fødsel efter uge 37+0 I 2. graviditet
1. Fødsel < uge 28	26 %	74 %
1. Fødsel uge 32-36	14.7 %	85.3 %
1. Fødsel > uge 37	2.7 %	97.3 %

Fra Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009 Jun;113(6):1217-24.

N=452.680

### Risiko for præterm fødsel i 3. Graviditet

	Risiko for fødsel før uge 37+0 i 3. graviditet	Risiko for fødsel efter uge 37+0 I 3. graviditet
1.Fødsel Præterm & 2. Fødsel præterm	42 %	58 %
1.Fødsel á terme & 2. Fødsel præterm	21 %	79 %
1.Fødsel præterm & 2.Fødsel a terme	13 %	87 %

Baseret på McManemy J et al. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:576.e1-576.e7.

### Risiko for præterm fødsel i 3. Graviditet

	Risiko for præterm fødsel i 3. graviditet	Risiko for fødsel efter uge 37+0 i 3. graviditet
1.Fødsel meget præterm (21-31 uge) & 2.fødsel meget præterm (21-31 uge)	57 %	43 %
1.Fødsel meget præterm (21-31 uge) & 2.fødsel moderat præterm (32-36 uge)	40 %	60 %
1.Fødsel meget præterm (21-31 uge) & 2.fødsel a terme	15%	85 %
1.fødsel moderat præterm (32-36 uge) & 2.fødsel meget præterm (21-31 uge)	50 %	50 %
1.fødsel moderat præterm (32-36 uge) & 2.fødsel moderat præterm (32-36 uge)	38 %	62 %
1.fødsel moderat præterm (32-36 uge) & 2.fødsel a terme	12 %	88 %
1.fødsel a terme & 2.fødsel meget præterm (21-31 uge)	23 %	77 %
1.fødsel a terme & 2.fødsel moderat præterm (32-36 uge)	21 %	79 %
1.fødsel a terme & 2.fødsel a terme	5 %	95 %

Baseret på McManemy J et al. Recurrence risk for preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 2007;196:576.e1-576.e7.

N=19025 3. fødsler