Titel

Test til diagnostik af præterm fødsel og præterm vandafgang.

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Betina Ristorp Andersen	Overlæge	Hillerød
Ditte Nymark Hansen	H-læge	Aalborg
Emmeli Mikkelsen	H-læge	AUH
Ida Lise Arevad Ammitzbøll	H-læge	Herlev
Ida Donkin	H-læge	Hillerød
Joan Iversen	Jordemoder	Rigshospitalet
Julie Milbak	I-læge	Holbæk
Kamilla Kannegård Karlsen	Afd. Læge	Odense
Lene Grønbeck	Overlæge	Rigshospitalet
Libin Mohamed	Reservelæge	Hvidovre
Lone Storgaard	Overlæge	Rigshospitalet
Rebecka Wera Birgitta Hansen	H-læge	Rigshospitalet
Rubab Hassan Agha Krogh	Overlæge	Viborg
Sara Sponholtz Haugaard	H-Læge	Odense
Steffen Ernesto	Reservelæge	Rigshospitalet

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Tovholdere

Lene Grønbeck	Lene.groenbeck.regionh.dk
Kamilla Kannegård Karlsen	kamilla.karlsen@rsyd.dk

Status

Første udkast: 1 december 2024
Diskuteret af Sandbjerg dato: 2025
Korrigeret udkast dato:
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer side 2
Forkortelser side 3
Indledning side 3

Litteratursøgningsmetode side 3
Diagnosekoder side 3
Evidensgradering side 3
Emneopdelt gennemgang
Diagnostik af præterme test side 4
Diagnostik af vandafgangs test side 14
Internationale Guidelines side 22
Referenceliste side 25
Engelsk resume side 26

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere
Appendiks 2: Søgeprofil
Appendiks 3: Evidenstabel

Resume af evidens og kliniske rekommandationer:

Resume af evidens

Der er ikke tilstrækkelig evidens for at anbefale brugen af præterme test	1c
Hos symptomatiske kvinder kan brugen af præterme test ikke med tilstrækkelig sikkerhed prædiktere risiko for præterm fødsel	1c
Hos symptomatiske kvinder (høj- og lavrisiko) kan negativt testresultat med høj sikkerhed udelukke præterm fødsel	1c
Der er ikke evidens for at anbefale en test frem for en anden	1c
Der er ikke evidens for at brugen af præterme test kan prædiktere præterm fødsel hos asymptomatiske højrisikopatienter	1c
Der findes ikke studier med høj kvalitet, der har undersøgt om tests kan nedsætte brug af antenatal corticosteroid,	-
Ved brug af supplerende test pga. tvivl om vandafgang kan negativ test øge sikkerheden for afkræftelse af PPROM	1c

Kliniske rekommandationer	*Styrke*
Man kan hverken anbefale eller fraråde brugen af ”præterme tests”	B
Ved symptomer på præterm fødsel, hvor cervix <25 mm, og en negativ ”præterm-test” foreligger, kan ACS og tokolyse undlades afhængig af den kliniske situation og GA.	B
Ved symptomer på præterm fødsel, cervix <25 mm og en positiv ”præterm test” foreligger, er det klinikerens vurdering, om man vil undlade ACS og tokolyse, baseret på den kliniske situation og GA	B
Det kan ikke anbefales at screene asymptomatiske højrisiko patienter med ”præterme tests”	B
Kemiske vandafgangstest kan ikke erstatte klinisk undersøgelse	B
Ved tvivl om vandafgang kan vandafgangstest med stor sikkerhed anvendes til udelukkelse	B

Forkortelser:

ACS: antenatal corticosteroid
CI: 95% Konfidensinterval
fFN: Fetal fibronectin
GA: Gestationsalder
GU: Gynækologisk undersøgelse
LR+: Likelihood Ratio for Positive Resultater
LR-: Likelihood Ratio for Negative Resultater
MTV: Medicinsk Teknologi Vurdering
NPV: Negativ Prædiktiv Værdi
PAM-1: placental alpha microglobulin 1
POC: Point of care
PPI: partus præmaturus imminens
PPROM: Preterm prelabour rupture of membranes
PPV: Positiv Prædiktiv Værdi
qfFN: Quantitative fetal fibronectin
UL: Ultralydskanning

Indledning:

Baggrund:
Præterm fødsel defineres som fødsel inden uge 37+0. Hyppigheden af præterm fødsel er 6,5% i Danmark (2024), og har været mere eller mindre konstant de sidste år. Truende præterm fødsel er alle situationer, hvor man mistænker, at kvinden kan risikere at føde før uge 37+0. Det er en klinisk situation, som man dagligt skal forholde sig til i en obstetrisk afdeling.
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). Det er kun 30-40% af kvinder der indlægges med præterem veer, der føder prætermt. 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 tokolyse til gravide med størst risiko for præterm fødsel.''

Referencer
Goldenberg, lancet, 2008 Jan 5;371(9606):75-84, Epidemiology and causes of preterm birth
Herbst, BJOG 2006 Dec:113 Suppl 3:60-7, Diagnosis of early preterm labour

Afgrænsning af guideline:
Denne guideline handler om screening og diagnostik hos gravide, ikke for at kunne forebygge, men for at tilrette den rigtige behandling. Vi beskæftiger os ikke med behandling i guidelinen. Vi har valgt at skelne imellem screening og diagnostik af asymptomatiske gravide med risiko for at føde for tidligt og symptomatiske gravide, som henvender sig med præterme kontraktioner eller PPROM.
Dette er en revision af guideline *''Partus Præmaturus Imminens - Screening og Diagnostik''* fra 2016. I forhold til denne udgave har vi valgt at fokusere på de præterme test ved enten veer eller PPROM.

Afsnit om urinscreening og behandling er taget ud, da der ikke er fundet evidens ved ny søgning. Tilfældigt fund af kort cervix, cervixscreening og behandling er ligeledes taget ud, da det beskrives i andre guidelines.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning er beskrevet under de forskellige afsnit

Diagnosekoder:

DO422 (PPROM)
DO470 (Plukkeveer før 37 uger)
DO472 (truende for tidlig fødsel)

Evidensgradering:

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

Emneopdelt gennemgang – præterme test:

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

Formålet med dette afsnit var at besvare følgende fokuserede spørgsmål:

- **PICO 1:** Kan brug af supplerende test prædiktere risikoen for sand præterm fødsel ved kontraktioner og intakte hinder
- **PICO 2:** Kan brugen af supplerende test prædiktere risikoen for præterm fødsel hos asymptomatiske høj-risiko patienter
- **PICO 3:** Kan brugen af præterme test reducere brugen af steroider/tokolyse uden at flere præterme ikke-steroiddækkede børn fødes.

Definition:
Højrisikopatienter: Patienter med tidligere præterm fødsel, tidligere kirurgi på cervix eller uterine malformationer

Lavrisikopatienter: ingen anamnese med præterm fødsel, tidligere kirurgi på cervix eller uterine malformationer

Symptomatiske patienter: gravide der henvender sig med kontraktioner og intakte hinder

”Præterme test” inkluderer i denne guideline følgende test: fFN, Actim Partus og Partosure

Litteratursøgning (PICO 1-3):

Følgende søgestreng er udarbejdet med informationsspecialist fra København Universitets Bibliotek (KUB) Nord, og er begrænset til litteratur fra perioden 2009 – 2024. Der blev udelukkende søgt på PubMed.

Søgestreng (*kan kopieres direkte ind i PubMed*):
((("test*"[Title/Abstract] AND ("diagnostic*"[Title/Abstract] OR "bedside"[Title/Abstract] OR "POC"[Title/Abstract])) OR ("Fibronectin"[Title/Abstract] OR "Actim Partus"[Title/Abstract] OR "phIGFBP-1"[Title/Abstract] OR "Partosure"[Title/Abstract] OR "PAMG-1"[Title/Abstract] OR "point of care"[Title/Abstract] OR "POC"[Title/Abstract] OR "preTRM"[Title/Abstract] OR "Premaquick"[Title/Abstract]) OR "point of care testing"[MeSH Terms] OR "rapid diagnostic tests"[MeSH Terms] OR "diagnostic tests, routine"[MeSH Terms]) AND ("obstetric labor, premature"[MeSH Terms] OR "labor, obstetric"[MeSH Terms] OR "uterine contraction"[MeSH Terms] OR (("birth*"[Title/Abstract] OR "deliver*"[Title/Abstract]) AND ("preterm*"[Title/Abstract] OR "premat*"[Title/Abstract]))) AND ("humans"[MeSH Terms] AND 2009/01/01:2024/12/31[Date - Publication])) AND (humans[Filter])

Søgningen blev udført den 29. maj 2024 og gav 1,170 hits, hvoraf 58 var systematiske reviews. Der blev i guideline-gruppen besluttet at fokusere på de systematiske reviews. En af disse var en Medicinsk Teknologi Vurdering (MTV) fra 2019 af National Institute for Health (NHS) Research fra Storbritanien omhandlende tre diagnostiske tests (PartoSure, Actim Partus og Rapid Fetal Fibronectin) for præterm fødsel hos symptomatiske kvinder [1]. Denne MTV har derfor dannet det primære grundlag for PICO 1, og der er her kun suppleret med studier der ligger efter MTV'ens periode. PICO 2 og 3 er underbygget af resultater fra de systematiske reviews.

Problemstilling:

Omkring 75-95% af kvinder, der henvender sig med præterme veer føder ikke inden for 7 dage, og 40% af kvinderne føder endda til tiden (1,2). I de seneste år har der været fokus på bivirkninger til brugen af antenatal steroid, idet flere studier tyder på, at børn født til tiden af mødre, der i graviditeten har fået steroid pga. PPI, har følgevirkninger op i voksenalderen. Det drejer sig om risiko for at udvikle hjertekarsygdomme (hypertension), endokrinologiske sygdomme som diabetes, samt kognitive forstyrrelser (3,4,5). Der er udviklet flere tests, der alle der har til formål at prædiktere risikoen for præterm fødsel. Vi har i denne guideline valgt at se på de 3 tests, der er i handel i dag, og forholder os til om kvinden enten har symptomer i form af veaktivitet eller om hun har høj anamnestisk risiko, men ikke har symptomer.

Test og klinisk håndtering:

Fibronektin Test

Rapid fFN® 10Q Cassette Kit (Hologic, Inc., Marlborough, MA, USA): en kvantitativ test, der måler koncentrationen af fFN i cervikovaginal væske med en grænseværdi på 50 ng/ml, som omtales som kvantitativ fFN (qfFN) i denne rapport.
Fetal fibronektin (fFN) er et extracellulært bindingsprotein, der produceres i decidua og chorion (den chorio-deciduale junction) og sammenbinder chorion og amnion. fFN kan findes i vaginalsekret før uge 22 og efter uge 35. Mellem uge 22 og 35 er tilstedeværelsen af fFN forbundet med øget risiko for præterm fødsel. Der findes falsk forhøjet fFN vaginalt i op til 48 timer efter samleje. fFN testen opfattes som Gold Standard blandt de præterme test.

Procedure
Ved GU indføres steril vatpind i fornix posterior og roteres let i 10 sekunder, hvorefter den overføres til det medfølgende hætteglas med buffervæske. Knæk skaft på pind ved glassets top. Sæt låg på glas, så pind fæstnes i låg. Prøven kan gemmes 8 timer ved stuetemperatur, 3 døgn i køleskab (også efter 8 timer i stuetemperatur) eller fryses i op til 3 måneder. Bestemmelse af fFN: 2 ml afpipetteres fra væsken i bufferglasset med speciel pipette og appliceres i kassette, der sættes i apparatet. Apparatet skal kalibreres dagligt forud for test. Testen findes både som en kvalitativt test og en kvantitativ test.

Actim Partus
Actim® Partus (Medix Biochemica, Espoo, Finland; distribueret af Alere Inc.): en point-of-care dipstick-test, der detekterer phosphoryleret insulinlignende vækstfaktor-bindende protein-1 (phIGFBP-1) i livmoderhalssekreter.
Produktionen af phIGFBP-1 sker i decidua. Når fødslen nærmer sig, nedbrydes decidua, og der frigøres phIGFBP-1, som kan måles i sekret fra orificium. Actim testen er en kvalitativ immuno-kromatografisk analyse, der bygger på monoklonale antistoffer. Testen kan anvendes fra GA 22-36+6.

Procedure:
Testen bør ifølge producenten udføres før vaginal eksploration. Der er dog i flere studier beskrevet, at man vaginalscanner forud for testen uden at det ændrer prædiktionen (13). Ved GU indføres steril vatpind i orificium externa. Vatpinden holdes i 15 sekunder, hvorefter den føres ned i det medfølgende hætteglas og røres rundt i 10-15 sekunder. Teststrimlen føres ned i hætteglasset og fjernes når væsken når resultatområdet. Test strimlen aflæses, når der er 2 blå streger, ensbetydende med positiv test, eller aflæses endeligt efter 5 minutter. Testen er negativ test ved kun 1 synlig streg, hvor stregen indikerer at testen er kørt korrekt. Testen kan anvendes ved mindre blødning. Der er phIGFBP-1 i plasma, men et negativt resultat er validt. Der er ikke phIGFBP-1 i sæd og testen kan derfor anvendes efter samleje.

Partosure
PartoSure™ (Parsagen Diagnostics Inc., Boston, MA, USA): en point-of-care dipstick-test, der påviser placental alfa-microglobulin-1 (PAMG-1) i vaginale sekreter.
Testen bygger på, at der i vaginalsekret er en meget lav koncentration af PAMG-1, mens det i fostervand findes i høje koncentrationer. Når fødslen nærmer sig, sker der en diffusion af PAMG-1 gennem fosterhinderne, hvorved man kan måle proteinet i det vaginale sekret. Partosure testen er en kvalitativ immuno-kromatografisk analyse. Testen kan anvendes fra GA 20+0 til 36+6.

Procedure:
Testen bør udføres før vaginal eksploration. Steril vatpind indføres i vagina uden brug af instrumenter i 30 sekunder. Vatpinden føres herefter ned i hætteglas med fremkaldervæske og roteres i 30 sekunder. Teststrimlen overføres efterfølgende til det medfølgende hætteglas, og fjernes efter præcis 5 minutter, eller når der er 2 synlige streger, da dette er ensbetydende med positiv test. Testen er negativ ved 1 synlig streg, der indikerer, at testen er kørt korrekt. Testen kan anvendes ved mindre blødning og efter samleje.

Andre tests og markører:

Flere biokemiske markører er blevet undersøgt for deres evne til prædiktion af præterm fødsel. Der er blandt andet undersøgt hormonelle, molekylære, inflammatoriske og infektiøse markører, såsom maternel serum beta-human Chorionic Gondaotropin (β-hCG), maternel serum Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A), Relaxin, maternel serum Alpha føtoprotein (AFP), 25-Hydroxy Vitamin D, Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1), Matrix Metallo Protein-8 (MMP-8), Granulocyte Elastase, Interleukin-8 (IL-8), maternel intrauterin infektion, bakteriel vaginose eller fravær af føtale respirationsbevægelser [1,2].
Ingen af disse er taget med i denne guideline, da de enten ikke er tilgængelige kommercielt eller er klinisk uanvendelige.

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

	Actim Partus	**Fibronektin**	**Partosure**
Gestationsalder (GA)	22-36+6*	22-35+6*	20-36+6*
Testen valid ved blødning	NEJ	NEJ	NEJ
Testen valid efter GU/TVUL	NEJ	NEJ	NEJ
Prøvetagning	Orificium externum	Fornix posterior	Vagina (spekel ikke nødvendig)
Kalibrering af apparatur	NEJ	JA	NEJ
Pris	135 DKK	349 DKK	286 DKK

*for praktiske formål anvendes testen kun <GA 34+0, hvor det er relevant at give ACS og tokolyse

Symptomatiske kvinder (PICO 1):

PICO 1: Kan brug af supplerende test prædiktere risikoen for sand præterm fødsel ved kontraktioner

Resume af evidens

Der er ikke tilstrækkelig evidens for at anbefale brugen af præterme test	1c
Hos symptomatiske kvinder kan brugen af præterme test ikke med tilstrækkelig sikkerhed prædiktere risiko for præterm fødsel	1c
Hos symptomatiske kvinder (høj- og lavrisiko) kan negativt testresultat med høj sikkerhed udelukke præterm fødsel	1c
Der er ikke evidens for at anbefale en test frem for en anden	1c

Resume af kliniske rekommandationer

Man kan hverken anbefale eller fraråde brugen af ”præterme tests”	B
Ved symptomer på præterm fødsel, hvor cervix <25 mm, og en negativ ”præterm-test” foreligger, kan ACS og tokolyse undlades afhængig af den kliniske situation og GA.	B

Ved symptomer på præterm fødsel, cervix <25 mm og en positiv ”præterm test” foreligger, er det klinikerens vurdering, om man vil undlade ACS og tokolyse, baseret på den kliniske situation og GA.	B

Medicinsk Teknologi Vurdering

Baggrund

I 2017 udgav The National Institute for Health Research rapporten *"Three Biomarker Tests to Help Diagnose Preterm Labour: A Systematic Review and Economic Evaluation"* [1]. Denne rapport indeholder en metaanalyse, der vurderer tre kommercielt tilgængelige biomarkørtest, der anvendes til gravide kvinder med symptomer på præterm fødsel og intakte hinder.

MTV-rapporten vurderer tre biomarkørtests baseret på tre individuelle systematiske reviews med fokus på testnøjagtighed, kliniske effektivitet og omkostningseffektivitet.

Præterm fødsel defineres som fødsel før GA 37+0, og subgruppeanalyser opdeler i fødsler før 28. uge, mellem 28 og 32. uge samt efter 32. uge. Testene vurderes ud fra deres evne til at forudsige fødsel inden for 48 timer eller 7 dage. Sammenligninger foretages med klinisk vurdering af symptomer alene samt kvalitativ fFN og qfFN ved en grænseværdi på 50 ng/ml. Resultaterne præsenteres hovedsageligt med sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi og negativ prædiktiv værdi.

Resultater for test nøjagtighed

Tyve studier opfyldte inklusionskriterierne: 16 studier vurderede Actim Partus, fire vurderede PartoSure, og to vurderede qfFN. Kun tilstrækkelig evidens blev fundet til at samle testnøjagtighedsdata for Actim Partus og PartoSure mod fødsel indenfor 7 dage, samt Actim Partus mod fødsel indenfor 48 timer.

Der var imidlertid betydelig metodologisk, klinisk og statistisk heterogenitet blandt studierne, hvilket rejste spørgsmål om validiteten af nøjagtigheden for hver af de undersøgte tests. De studier, der gav den største sikkerhed ved test-sammenligninger, evaluerede to eller flere tests inden for den samme population, og der blev identificeret to af sådanne studier. I det første studie viste qfFN varierende sensitivitet og specificitet sammenlignet med Actim Partus afhængigt af den anvendte grænseværdi. Det andet studie viste lille forskel i sensitivitet og specificitet mellem PartoSure og Actim Partus. Ingen studier sammenlignede qfFN og PartoSure inden for den samme befolkning.

Der var betydelig heterogenitet blandt studierne. I forhold til 7-dages reference-standard for Actim Partus (n = 16 studier) viste det studie med de bedste resultater en sensitivitet på 94,7 % (95 % konfidensinterval [CI]: 89,9 % til 97,7 %) og en specificitet på 92,4 % (95 % CI: 88,9 % til 95,1 %). Omvendt rapporterede det studie med de dårligste resultater en sensitivitet på 33,3 % (95 % CI: 4,3 % til 77,7 %) og en specificitet på 74,1 % (95 % CI: 69,1 % til 78,6 %). For PartoSure (n = 4 studier) havde studiet med de bedste resultater en sensitivitet på 100,0 % (95 % CI: 73,5 % til 100,0 %) og en specificitet på 95,4 % (95 % CI: 88,6 % til 98,7 %). Det studie, der rapporterede de dårligste tal, havde en sensitivitet på 0,0 % (95 % CI: 0,0 % til 97,5 %) og en specificitet på 97,5 % (95 % CI: 96,8 % til 99,9 %). Den lave sensitivitet i dette studie på kun 41 deltagere kan tilskrives, at kun én kvinde fødte for tidligt (inden for 7 dage), og denne kvinde testede (falsk) negativ.

For fFN ved en grænseværdi på 10 ng/ml (n = 2 studier) var sensitiviteten mellem 93,8 % (95 % CI: 82,8 % til 98,7 %) og 95,7 % (95 % CI: 87,8 % til 99,1 %), mens specificiteten varierede fra 32,2 % (95 % CI: 27,7 % til 37,0 %) til 42,3 % (95 % CI: 36,5 % til 48,4 %). Ved grænseværdierne 200 ng/ml og 500 ng/ml var sensitiviteten og specificiteten også heterogene. Givet de brede intervaller og

det betydelige overlappende CI, er det ikke rimeligt at konkludere, hvilken test der er overlegen mod 7-dages reference-standard.

Actim Partus blev vurderet i 6 studier og PartoSure i et studie mod 48-timers reference-standard. Ingen studier vurderede qfFN. Ligesom ved resultaterne for 7-dages reference-standard var nøjagtighedsresultaterne for Actim Partus markant variable på tværs af studierne, og med kun ét studie for PartoSure er det heller ikke rimeligt her at konkludere, hvilken test der er den mest pålidelige mod 48-timers reference-standard.

Der er en høj grad af usikkerhed af resultaterne, primært som følge af den betydelige metodologiske, kliniske og statistiske heterogenitet mellem de inkluderede studier, og det vil ikke være rimeligt at anbefale en test frem for en anden.

Tabel 1: Nøjagtighed af tests. Prædiktion af fødsel <7 dage (fra MTV)[1]

Test (N=antal studier)	**Sensitivitet** (range)	**Specificitet** (range)	**PPV** (range)	**NPV** (range)	**Konkordance** (Antal cases hvor testen er i overensstemmelse med det klinisk outcome) (range)	**Prævalens** (Gravide der faktisk føder for tidligt) (range)
Actim Partus N=16	33,3-94,7	50,0-93,5	2,2-92,9 (12 studier<70)	30,8-97,7 (13 studier >92)	0,57-0.93	1,7-73,3
Partosure N=4	0,0-100 (en fødte prætermt med falsk neg test)	90,2-97,5	0,0-75,7 (et studie med 0,0)	95,8-100,0	0,90-0,96	2,4-17,2
qfFN N=2 10ng/ml 200ng/ml 500ng/ml	 93,8-95,7 70,8-71,0 29,2-42,0	 32,2-42,3 78,6-83,6 89,3-94,3	 14,0-28,9 28,1-51,6 37,8-64,3	 97,5-97,8 92,2-95,8 87,1-91,9	 0,39-0,53 0,78-0,81 0,87-0,99	10,5-19,7

Studier efter publicering af MTV

I et systematisk review og meta-analyse fra 2021 vurderes Partosure testens prædiktionsevne.[2] Der inkluderes i alt 15 studier, hvor testens evne til at prædiktere præterm fødsel indenfor 7 dage vurderes. De inkluderede studier er prospektive kohorte studier, fraset et enkelt studie. De inkluderede gravide har symptomer på præterm fødsel i form af regelmæssige kontraktioner til dilatation af orificium på under 5 cm. Spændvidden i hvornår testen tages er stor og går fra GA 20+0 - 36+6. Således er der stor heterogenitet mellem studierne. Resultaterne viste en sensitivitet på 66.2% (59.1-72.7), specificitet 96.1% (95.1-97.0), positiv likelihood ratio (LR) 15.26 (11.8-19.7) og negativ LR 0.31 (0.17,0.55). I øvrigt var 6 af de inkluderede studier ekskluderet af den engelske MTV-rapport, de fleste på abstract. Der er 6 studier fra 2017 til 2019 hvoraf en sammenligner to tidsperioder med 4 år imellem[3,4]. Fire studier finder en PPV mellem 40-75% og en NPV 92,9-98,5[5–8]. Det største studie fra 2018 med 408 gravide sammenligner Actim Partus med Partosure og cervix længde bedømt ved UL (se tabel 2)[5].

Tabel 2: Actim Partus og Partosure i relation til cervix længde (fra Nikolova et al [5])

Test <7 dage	Sensitivitet	Specificitet	PPV	NPV
Actim Partus	80,8 (60,7-93,5)	74,2 (69,4-87,7)	18,6 (15.0-22.8)	97,7 (96,0-98,
Partosure	69,2 (48,2-85,7)	96,6 (94,2-98,3)	60 (15.0-22,8)	98,2 (96,0-99,2)
Cervix længde<25mm	69,2 (48,2-85,7)	62,5 (57,2-67,5)	11,8 (9,1-15,2)	96,5 (94,0-98,0)
Cervix < 15mm Prævalens: 11,9% (5/42)				
Actim Partus	80	51,4	18,2	95,0
Partosure	60,0	97,3	75,0	94,7
Cervix 15-30 mm Prævalens: 9,7% (19/196)				
Actim Partus	84,2	76,8	28,1	97,8
Partosure	73,7	94,9	60,9	97,1

Konklusion PICO 1

Det gælder for alle 3 test, at de har en høj NPV og kan derfor med stor sikkerhed udelukke præterm fødsel inden for 7 dage

Der er en høj grad af usikkerhed af resultaterne, primært som følge af den betydelige metodologiske, kliniske og statistiske heterogenitet mellem de inkluderede studier og det vil ikke være rimeligt at anbefale en test frem for en anden.

1. Varley-Campbell J, Mújica-Mota R, Coelho H, et al. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2019;23(13):1. doi:10.3310/HTA23130
2. Pirjani R, Moini A, Almasi-Hashiani A, et al. Placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med*. 2021;34(20):3445-3457. doi:10.1080/14767058.2019.1685962
3. Santipap M, Phupong V. Combination of three-dimensional ultrasound measurement of foetal adrenal gland enlargement and placental alpha microglobulin-1 for the prediction of the timing of delivery within seven days in women with threatened preterm labour and preterm labour. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2018;38(8):1054-1059. doi:10.1080/01443615.2018.1446422
4. Melchor JC, Navas H, Marcos M, et al. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):644-649. doi:10.1002/uog.18892
5. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(6):610.e1-610.e9. doi:10.1016/j.ajog.2018.09.016
6. Ravi M, Beljorie M, El Masry K. Evaluation of the quantitative fetal fibronectin test and PAMG-1 test for the prediction of spontaneous preterm birth in patients with signs and symptoms

suggestive of preterm labor. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(23):3909-3914. doi:10.1080/14767058.2018.1476485
7. Lotfi G, Faraz S, Nasir R, et al. Comparison of the effectiveness of a PAMG-1 test and standard clinical assessment in the prediction of preterm birth and reduction of unnecessary hospital admissions. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(5):793-797. doi:10.1080/14767058.2017.1391782
8. Çekmez Y, Kiran G, Haberal ET, Dizdar M. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):1-5. doi:10.1186/s12884-017-1427-0

Asymptomatiske kvinder (PICO 2)

PICO 2: Kan brugen af supplerende test prædiktere risikoen for præterm fødsel hos asymptomatiske høj-risiko patienter

Resume af evidens

Der er ikke evidens for at brugen af præterme test kan prædiktere præterm fødsel hos asymptomatiske højrisikopatienter	1c

Resume af kliniske rekommandationer

Det kan ikke anbefales at screene asymptomatiske højrisiko patienter med ”præterme test”	B

Evidens

Et britisk systematisk review fra 2018 har undersøgt effektiviteten af testning af fFN til at forudsige risikoen for præterm fødsel hos asymptomatiske gravide kvinder. Kvinderne (n = 5291) blev testet efter GA 22+0 og et positivt resultat er defineret ved en koncentration af fFN > 50ng/mL og vurderet i forhold til risikoen for præterm fødsel.

De konkluderer, at fFN kan bruges til at identificere risikoen for præterm fødsel hos asymptomatiske kvinder med singleton-graviditeter uden risikofaktorer, da en positiv test indikerer en markant øget sandsynlighed for tidlig fødsel. Dog anbefaler de forsigtighed ved brug af fFN i klinisk praksis, især for kvinder med risikofaktorer eller flerfoldsgraviditeter, da testens nøjagtighed i disse grupper er uklar. Yderligere forskning er nødvendig for at bekræfte brugen af fFN som en pålidelig screeningsmetode.

Det skal bemærkes, at der ved en visuel inspektion af forest plot kan ses tydelig heterogenitet i studierne, især hvad angår sensitivitet.

Et systematisk review og metaanalyse af E. Clarke et al fra 2024 undersøgte, hvor god phIGFBP-1 (fx Actim Partus) test var til at forudse præterm fødsel hos asymptomatiske kvinder. Både singleton og gemelli var inkluderet, og kriterier for "asymptomatisk" var, at de ikke fik behandling for at nedsætte risikoen for præterm fødsel samt ikke havde PPROM eller præterme veer.

I alt blev 17 studier inkluderet (n = 7618). Det mest interessante outcome er fødsel før GA 34+0. I studiet er der inkluderet 5 studier (n = 538), der bruger fødsel før GA 34+0 som outcome. Her findes ikke en signifikant øget risiko for præterm fødsel (OR 1.37, 95% CI 0.70-2.70).

E. Clarke et al. finder at der er øget odds ratio når der ses på fødsel før GA 37+0 eller 32+0. Det er vigtigt at understrege, at der er udtalt heterogenitet og derfor ikke oplagt at sammenligne studierne, og derudover kritiserer E. Clarke et al. at flere af studierne mangler at justere for vigtige confoundere.

Konklusion PICO 2:
Det kan på baggrund af ovenstående studier ikke anbefales at anvende tests på asymptomatiske kvinder og ej heller at screene alle asymptomatiske kvinder i Danmark.

Referencer

1. Dos Santos F, Daru J, Rogozinska E, Cooper NAM. Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth risk in asymptomatic pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2018; 97:657–667
2. Clarke E, Ford H, Brennecke S, Mol BW, Wang R. PhIGFBP-1 to predict preterm birth in asymptomatic women: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024 Sep;300:262-267. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.07.019. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39053086.

Antenatal corticosteroid og præterme test (PICO 3):

PICO 3: Kan brugen af præterme test reducere brugen af steroider/tocolyse uden at flere præterme ikke-Celestondækkede børn fødes.

Resume af evidens

Der findes ikke studier med høj kvalitet, der har undersøgt om tests kan nedsætte brug af antenatal corticosteroid,	-

Baggrund

Antenatal corticosteroid (ACS) og tokolyse er behandlet i selvstændige DSOG-guidelines, som begge senest blev revideret i 2018. Her fremgår, at ACS optimalt bør administreres 1-7 dage før fødslen, givet som to doser med 24 timers mellemrum. Rescue-steroid kan overvejes, hvis første dosis er givet mindst 14 dage tidligere og inden graviditetsuge 30+0. Dog skal det undlades ved mistanke om chorioamnionitis eller ved forventet fødsel inden for de næste 24 timer. I guidelines står det også klart, at de potentielle fordele ved brug af ACS fra GA 23+5 til 33+6 ved præterm fødsel overstiger de mulige risici (1,2).
Dyrestudier har vist, at ACS kan have en negativ indflydelse på dyrefostres genom, hormonakser samt udvikling af hjerne og lunger. Der er dog ikke påvist konsistente og entydige langtidseffekter hos mennesker ved standarddoser som nævnt ovenfor. Hos mennesker er den største bekymring relateret til den mulige effekt på epigenomet, herunder ændret genekspression hos det eksponerede individ. Dette kan potentielt nedarves til efterfølgende generationer og påvirke neurologiske, kardiologiske og metaboliske funktioner (3).

Et Cochrane review har vist, at ACS behandling før præterm fødsel har flere positive effekter, herunder nedsat risiko for peri- og neonatal død samt respiratorisk distress-syndrom (RDS). Der er også indikationer på, at risikoen for hjerneblødning, nekrotiserende enterocolitis, sepsis og udviklingsforstyrrelser mindskes. Samtidig ser det ud til, at der ikke er øget risiko for chorioamnionitis, endometritis eller maternel død (4,5).

Evidens ved brug af kvantitativ fibronektin hos symptomatiske kvinder
Et systematisk review og meta-analyse udført af Berghella et al. i 2016 undersøgte, hvordan kendskab til kvalitative fFN-testresultater påvirker håndteringen af truende præterm fødsel hos singelton-gravide. Studier, hvor cervixlængde spillede en rolle i håndteringen, blev ekskluderet. Det primære udfald var fødsel inden graviditetsuge 37, mens sekundære udfald inkluderede brug af tokolyse og/eller ACS. Alle seks inkluderede RCT-studier (N=546 kvinder) rapporterede om brug af tokolyse, og fem studier rapporterede om brug af ACS. Sammenligningen mellem kvinder, hvor fFN-testresultatet var kendt (interventionsgruppen), og kvinder, hvor resultatet var ukendt, viste ingen signifikant forskel i relativ risiko (RR) for brug af tokolyse (25,3% vs. 28,2%; RR 0,97; 95% CI 0,75-1,24) eller steroider (29,2% vs. 29,2%; RR 1,05; 95% CI 0,79-1,39). Tre studier rapporterede også om forekomsten af RDS samt indlæggelser på neonatalt intensivafsnit, uden forskel mellem børn født af kvinder, hvor fFN-testresultatet var henholdsvis kendt eller ukendt. Forfatterne konkluderer, at der ikke er tilstrækkeligt grundlag til at anbefale rutinemæssig brug af kvalitative fFN-tests ved truende præterm fødsel hos singeltongravide (6).
En anden forskergruppe har forsøgt at vurdere effektiviteten af PartoSure, Actim Partus og kvantitativ fFN (qfFN) ved at analysere forskelle i en række klinisk relevante outcomes hos fødende, hvor mindst én af testene var anvendt (interventionsgruppe), sammenlignet med fødende, hvor enten én af de andre tests, en kvalitativ fFN-test, eller en håndtering baseret udelukkende på kliniske symptomer var brugt (sammenligningsgruppe). Efter en omfattende screening fandt gruppen imidlertid ingen egnede studier. De understreger, at flere sammenlignende studier ikke rapporterede relevante outcomes, og at beslutninger om steroid- og/eller tokolysebehandling ikke var baseret på testresultaterne (7).

Konklusion PICO 3:
”Præterme test” har alle en høj NPV og kan med stor sikkerhed udelukke truende præterm fødsel. Dog mangler der studier, der kan vise, om dette kan omsættes til reduceret anvendelse af antenatal steroid.

Referencer

1. DSOG. Antenatal corticosteroid. DSOG, editor. 2018.
2. DSOG. Tokolyse. DSOG, editor. 2018.
3. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. Nat RevEndocrinol[Internet].2014Jul;10(7):391–402.Availablefrom: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863382
4. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2017 Mar21;3(3):CD004454.Availablefrom:https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004454.pub3

5. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2020;2021(2).
6. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 May 29];215(4):431–8.Availablefrom:https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816301363
7. Varley-Campbell J, Mújica-Mota R, Coelho H, Ocean N, Barnish M, Packman D, et al. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess [Internet]. 2019 Mar 27 [cited 2024 May 29];23(13):1. Available from: /pmc/articles/PMC6452238/

Emneopdelt gennemgang – præterm vandafgangstest:

Formålet med dette afsnit var at besvare følgende fokuserede spørgsmål:

PICO 4: Kan anvendelse af vandafgangstest øge sikkerheden for diagnosen PPROM sammenlignet med klinisk vurdering (nuværende praksis)?

Definition:
Preterm, Prelabour Rupture of Membranes (PPROM) defineres som vandafgang uden veer før GA 37+0.

I Danmark stilles diagnosen af PPROM med klinisk vurdering:
1. Anamnese
2. Inspektion af trusser/bind
3. Vaginal inspektion med sterile instrumenter for sivende fostervand fra orificium og/eller pooling af fostervand i fornix posterior
4. Ultralyd af abdomen for at vurdere mængde af intrauterint fostervand.
5. I tvivlstilfælde lade kvinden gå rundt med et sterilt bind i nogle timer

Litteratursøgning – PICO 4:

Der blev søgt på PubMed. Søgningen blev begrænset til artikler på dansk, engelsk og tysk. Seneste guideline blev revideret i 2015. Alle søgninger blev derfor gennemført med filter, således resultaterne kun indeholder artikler fra januar 2015 og frem. Søgningen blev gennemført d. 28. maj 2024.

Herefter blev der screenet på titel og abstracts, samt for dubletter.
I alt blev 33 artikler fuldtekst-screenet.
22 artikler blev fundet relevante og indgår i guideline. Søgestreng findes som appendiks.
Dataekstraktionsark er vedhæftet som appendiks

Problemstilling:

PPROM komplicerer 1-5 % af alle graviditeter og er årsag til 30–40 % af alle præterme fødsler. PPROM øger den maternelle, føtale og perinatale morbiditet og mortalitet qua den forøgede risiko for chorioamnionitis og neonatal sepsis, abruptio placentae, navlesnorsfremfald og endelig intrauterin fosterdød (ofte som følge af de nævnte) samt lungehypoplasi.

Efter klinisk vurdering som beskrevet ovenfor kan der fortsat være tvivl om den fødende har vandafgang eller ej. Korrekt diagnose og håndtering af vandafgang, og især PPROM, er af betydning da det er forbundet med komplikationer for både barn og mor. Vi vil i dette afsnit undersøge, om der findes supplerende tests, der kan øge sikkerheden af vores diagnose.

Kvinder med mulig præterm vandafgang (PICO 4):

PICO 4: Kan anvendelse af vandafgangstest øge sikkerheden for diagnosen PPROM sammenlignet med klinisk vurdering (nuværende praksis)?

Resume af evidens	*Evidensgrad*
Ved brug af supplerende test pga. tvivl om vandafgang kan negativ test øge sikkerheden for afkræftelse af PPROM	1c

Resumé af kliniske rekommandationer

Kemiske vandafgangstest kan ikke erstatte klinisk undersøgelse	B
Ved tvivl om diagnosen kan vandafgangstest med stor sikkerhed udelukke PPROM	B

Kommercielle test for diagnostik af PPROM inkl. evidens:

pH

pH-test (nitrazine, phenol, AL-sense) udnytter, at vaginas normale pH og fostervand har forskellige ph-værdier. Dog kan sekreter som urin, blod og sæd samt tilstedeværelsen af infektion påvirke pH og dermed reducere test-performance yderligere. Måling af pH har relativt høje falsk positive samt falsk negative rater sammenlignet med øvrige kommercielle og tilgængelige test[1,2,3].

Insulin Like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP1)

Testene Amnioquick® og Actim® PROM detekterer proteinet Insulin-like Growth Factor-binding Protein 1 (IGFBP-1), der findes i højere koncentration i amnionvæske end i serum, cervikalsekret og sædvæske.

Amnioquick®

Kun et enkelt studie har undersøgt Amnioquick. Et prospektivt kohorte studie, hvor 60 kvinder med mulig PPROM i GA 25-36 blev undersøgt med flere forskellige metoder. Kvinderne blev fulgt op efter 7 dage for at be- eller afkræfte vandafgang. Amnioquick findes med høj specificitet, men lav sensitivitet.[1]

Actim® PROM

Actim PROM er undersøgt i 2 prospektive kohorte studier, der sammenligner med andre test, blandt andet Amniosure. Det ene studie inkluderede 86 kvinder med mulig PPROM i GA 20-36. Kvinderne blev fulgt til vandafgang kunne bekræftes ud fra kliniske symptomer. Her findes både høj sensitivitet og specificitet.[2]

Derudover er der gennemført et prospektiv kohorte studie, hvor kvinder med mistanke om vandafgang samt blødning blev undersøgt. Der blev inkluderet 134 kvinder i GA 10 til 41. Her findes væsentlig dårligere performance.[4]

Insulin Like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP1) og Alfa-føtoprotein (AFP)

Testene Amnioquick® Duo+ (Biosynex) og ROM plus® (Laborie) detekterer proteinerne Insulin Like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP1) og Alfa-føtoprotein (AFP) samtidigt. For at en test betragtes som positiv, skal begge proteiner være til stede. ROM plus er testet på to små populationer (N=60-65) af gravide kvinder med mulig PPROM i GA 15-36. I det ene studie finder en nøjagtighed på 100% sammenlignet med den klinisk bekræftede diagnose[5], mens det andet studie finder noget lavere sensitivitet og PPV[6]. Amnioquick Duo+ er testet på patienter med mulig PROM eller PPROM fra GA 24 til 42[7,8,9,10]. Der er ikke udført en subanalyse specifikt på præterme patienter. I det største

studie med 233 kvinder viste testen stor nøjagtighed på 97,9 %. Når testen anvendes til at undersøge vandafgang over 24 timer efter hændelsen hos patienter med PPROM i GA 24 til 34 er nøjagtigheden den samme (97,7 %)[11].

Placental Alpha Microglobulin-1 (PAMG-1)
AmniSure-testen er baseret på påvisning af PAMG-1 (Placental Alpha Microglobulin-1). Koncentrationen af PAMG-1 i fostervand hos gravide kvinder er betydeligt højere end i vaginal- og cervikalsekretet, når membranerne er intakte.
Fem studier har undersøgt AmniSure's performance hos patienter med mulig PPROM i GA 15 til 36. Her angives en sensitivitet mellem 87,5 og 100%, en specificitet på 100%, en PPV på 100%, en NPV mellem 84,2 og 100% samt en nøjagtighed mellem 93,9 og 100%[1, 2, 5, 6, 12, 13, 14, 15].
Et prospektiv kohortestudie med 134 kvinder i GA 10 til 41 med mistanke om vandafgang samt blodkontaminering har vist en nøjagtighed på 95,3%[4]. Testen er derfor væsentligt bedre ved blodkontaminering sammenlignet med Actim PROM.
Ved vandafgang over 24 timer efter hændelsen hos patienter med PPROM i GA 24 til 34 er nøjagtigheden 90,7%[11].

Kommercielle test

Test	Protein	GA	Antal	Sensitivitet	Specificitet	PPV	NPV	Nøjagtighed
Actim PROM[2]	IGFBP-1	20 – 36	N=86	100 %	96,7 %	97,8 %	100 %	98,7 %
Amnioquick® [1]	IGFBP-1	25 – 36	N=60	75,0 %	97,7 %	92,3 %	91,4 %	91,6 %
Amnioquick® Duo+ [8,9,10]	IGFBP-1 og AFP	24 – 42	N=100-233	94,1 – 97,9 %	87,5 – 97,6 %	97,5 – 99,5 %	73,7 – 91,1 %	93,0 – 97,9 %
ROM plus® [5, 6, 7]	IGFBP-1 og AFP	15 – 36	N=60-65	75,0 – 100 %	98,2 – 100 %	85,7 - 100 %	96,6 - 100 %	Optil 100 %
		14 – 41	N=75-324	91,7 – 100 %	94,8 – 98,8 %	75,0 – 96,4 %	95,1 – 100 %	95,5 – 98,2 %
AmniSure® [1,2, 5, 6, 9, 13, 14, 15]	PAMG-1	15 – 36	N=60-251	87,5 – 100%	100 %	100 %	84,2 – 100 %	93,9 – 100 %
		15 – 42	N=60-324	89,3 – 100 %	90,0 – 100 %	84,9 – 100 %	82,0 – 100 %	95,7 – 97,3 %

PAMG-1: Placenta alpha microglobulin-1, IGFBP-1: Insulin like growth factor binding protein-1, IGFBP+AFP: Insulin like growth factor binding protein-1 + alpha fetoprotein. ROM: vandafgang. PPROM: præterm vandafgang < 37 uger. PROM: vandafgang ≥ 37 uger. GA: gestationsalder. PPV: positiv prædiktiv værdi. NPV: negativ prædiktiv værdi.
Resultaterne er præsenteret for alle studierne med den pågældende test. Antal repræsenterer studiepopulationer fra laveste til højeste. Sensitivitet, specificitet, PPV, NPV og nøjagtighed præsenterer ligeledes resultater fra laveste til højeste.

Kommercielle test ved langvarig vandafgang > 24 timer

Test	Protein	GA	Antal	Sensitivitet	Specificitet	PPV	NPV	Nøjagtighed
Amnioquick® Duo+ [11]	IGFBP-1 og AFP	24 – 34	N=43	96,9 %	100 %	100 %	91,7 %	97,7 %
		24 – 42	N=99	97,3 %	100 %	100 %	92,6 %	98,0 %
AmniSure® [12, 16]	PAMG-1	24 – 34	N=43-60	87,5 %	100 %	100 %	73,3 %	90,7 %
		24 – 42	N=69-120	93,2 – 96,2 %	94,1 - 100 %	98,0 – 100 %	83,3 – 88,9 %	94,9 – 95,7 %

PAMG-1: Placenta alpha microglobulin-1, IGFBP+AFP: Insulin like growth factor binding protein-1 + alpha fetoprotein. ROM: vandafgang. PPROM: præterm vandafgang < 37 uger. PROM: vandafgang ≥ 37 uger. GA: gestationsalder. PPV: positiv prædiktiv værdi. NPV: negativ prædiktiv værdi.

Kommercielle test ved blodkontaminering

Test	Protein	GA	Antal	Sensitivitet	Specificitet	PPV	NPV	Nøjagtighed
Actim® PROM [4]	IGFBP-1	10 – 41	N=134	91,0 %	75,0 %	83,5 %	85,7 %	84,3 %
AmniSure® [4]	PAMG-1	10 – 41	N=148	97,8 %	91,5 %	94,6 %	96,4 %	95,3 %

PAMG-1: Placenta alpha microglobulin-1, IGFBP-1: Insulin like growth factor binding protein-1.
ROM: vandafgang. PPROM: præterm vandafgang < 37 uger. PROM: vandafgang ≥ 37 uger. GA: gestationsalder. PPV: positiv prædiktiv værdi. NPV: negativ prædiktiv værdi.

Oversigt over 4 klinisk tilgængelige test mht. praktiske forhold ved udførelsen og tidsramme.

Test	Amnisure®	Amnioquick	Actim® PROM	Amnioquick® Duo+
Protein	PAMG-1	IGFBP-1	IGFBP-1	IGFBP-1 PAMG-1
GA	Alle GA	25-36	Alle GA	24-42
GU	%	%	%	%
Blødning	Ja	Mindre blødning	Nej	?
Samleje<48 timer	Ja	?	Ja	?
Eksploration/TVUL	Ja	?	Ja	?
Tid	5 min	10 min	5 min	10 min
Pris	490 DKR	65 DKR	116 DKR	65 DKR

PAMG-1: Placenta alpha microglobulin-1, IGFBP-1: Insulin like growth factor binding protein-1, IGFBP+AFP: Insulin like growth factor binding protein-1 + alpha fetoprotein. GA: gestationsalder. GU: gynækologisk undersøgelse. TVUL: transvaginal ultralyd.
Det har ikke været muligt at inkludere data omkring brug af Lutinus.

Non-kommercielle tests til diagnosticering af PPROM inkl. evidens:

Ud over de overnævnte kommercielle test til at konfirmere diagnosen af PPROM arbejdes der også på at undersøge vaginalt udflåd for andre biomarkører, som kan testes i laboratorium for at komme diagnosen af vandafgang nærmere i tvivlssituationer. Nogle af de nævneværdige test i den sammenhæng er:

Urea og Kreatinin: Urea og kreatinin er nogle af de biomarkører, der let kan testes i stor set alle laboratorier og er forholdsvis billig at teste for. Begge test har vist lovende resultater med høj sensitivitet og specificitet, sammenligneligt med de kommercielle tests på markedet. Disse test er særdeles interessante i udviklingslande grundet deres pris og lette tilgængelighed. Undtagen et enkelt studie fra Nigeria[3], viser alle de andre inkluderede studier i denne guideline en sensitivitet for både kreatinin og urea på over 90% og specificitet på over 82%.[6, 16, 14, 17, 18]

Beta human Chorionic Gonadotropin (β HCG): Beta HCG skal udføres indenfor 24 timer af vandafgang og kan ikke bruges ved blødning, da den også er til stede i blod.
Der er dog ikke enighed om en cut-off værdi og derfor er der brugt forskellige cut-off værdier i forskellige studier med stor variation i sensitivitet og specificitet af testen. Der er fundet PPV fra 52,3%-100% og NPV 70,4% til 99%.[16, 18, 19, 20]

Placental protein 14: Wang et al[21] har testet fostervand og maternal serum for mulige proteiner, som kan være med til at diagnosticere PPROM/PROM. De udvalgte 12 proteiner, Placental Protein 14 havde de mest lovende resultater, med en sensitivitet på 100% og specificitet på 87,5%. Fostervandet blev dog i studiet indsamlet ved sectio i 3. trimester og amniocentese i 2. trimester. Der mangler fortsat viden om, hvordan proteinet performer i en klinisk setting.

Aspartat amniotransferase (AST) og frie thyroidea (T3 og T4) hormoner: Et enkelt studie[22] har undersøgt Aspartat amniotransferase (AST) og frie thyroidea (T3 og T4) hormoner i vaginal udflåd. Farag et al[22] har undersøgt AST, T3 og T4 med cut-off værdier for AST på 4,5 IU/L, T3 på 1,06 pg/ml og T4 på 0,063 ng/dl. NPV for T3 og T4 var betydelige højere (henholdsvis 85,4% og 83,7%) end AST (61,4%).

De overnævnte biomarkører er non-kommercielle test og kun testet i forskningssammenhæng i mindre studier og så vidt gruppen har kendskab til, er de ikke anvendt klinisk nogen steder i verden. Således er de på nuværende tidspunkt ikke klinisk relevante.

Konklusion PICO 4:

Kemiske vandafgangstest kan ikke erstatte klinisk undersøgelse og er overflødig ved klinisk påvist vandafgang. Ved tvivl om PPROM kan negativ vandafgangstest med stor sikkerhed udelukke PPROM. Ved positiv vandafgangstest må det bero på en individuel vurdering.

Referencer:

1. Comparison of the accuracy and reliability of the AmniSure, AMNIOQUICK, and AL-SENSE tests for early diagnosis of premature rupture of membranes. Elçi E, Güneş Elçi G, Sayan S.

Int J Gynaecol Obstet. 2020 Apr;149(1):93-97. doi: 10.1002/ijgo.13097. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31925795

2. Comparative analysis of Insulin-like growth factor binding protein-1, placental alpha-microglobulin-1, phenol and pH for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 36 weeks.Galletta MAK, Bittar RE, Rodrigues AS, Francisco RPV, Zugaib M.J Obstet Gynaecol Res. 2019 Aug;45(8):1448-1457. doi: 10.1111/jog.13991. Epub 2019 May 16. PMID: 31099162

3. Comparative diagnosis of premature rupture of membrane by nitrazine test, urea, andcreatinine estimation. Adebunmi OO, Noah OO, Kike TA, Grace G, Abiodun PA Int J Health Sci (Qassim) 2021 Nov-Dec;15(6):16-22. PMID: 34912184

4. Effect of blood on ROM diagnosis accuracy of PAMG-1 and IGFBP-1 detecting rapid tests.Ramsauer B, Duwe W, Schlehe B, Pitts R, Wagner D, Wutkewicz K, Chuvashkin D, Abele H, Lachmann R.J Perinat Med. 2015 Jul;43(4):417-22. doi: 10.1515/jpm-2014-0227.PMID: 25389980

5. Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. Igbinosa I, Moore FA 3rd, Johnson C, Block JE. BMC Pregnancy Childbirth. 2017 Apr 26;17(1):128. doi: 10.1186/s12884-017-1311-y.PMID: 28446135

6. Prospective evaluation of the efficacy of immunoassays in the diagnosis of rupture of the membranes. Sean Esplin M, Hoffman MK, Theilen L, Kupchak P.J Matern Fetal Neonatal Med. 2020 Aug;33(15):2594-2600. doi: 10.1080/14767058.2018.1555809. Epub 2019 Jan 13. PMID: 30636471

7. Accurate Point-of-Care Detection of Ruptured Fetal Membranes: Improved Diagnostic Performance Characteristics with a Monoclonal/Polyclonal Immunoassay. Linda CR, Laurie S, Jon EB. Clin Med Insights Reprod Health 2016 May 9:10:15-8. doi: 10.4137/CMRH.S38386. PMID: 27199579

8. Comparison of the duo of insulin-like growth factor binding protein-1/alpha fetoprotein (Amnioquick duo+®) and traditional clinical assessment for diagnosing premature rupture of fetal membranes. Eleje GU, Ezugwu EC, Eke AC, Ikechebelu JI, Obiora CC, Ojiegbe NO, Ezebialu IU, Ezeama CO, Nwosu BO, Udigwe GO, Okafor CI, Ezugwu FO.J Perinat Med. 2017 Jan 1;45(1):105-112. doi: 10.1515/jpm-2016-0204.PMID: 27855117

9. Accuracy and response time of dual biomarker model of insulin-like growth factor binding protein-1/ alpha fetoprotein (Amnioquick duo+) in comparison to placental alpha-microglobulin-1 test in diagnosis of premature rupture of membranes. Eleje GU, Ezugwu EC, Eke AC, Ikechebelu JI, Ezeama CO, Ezebialu IU, Ojiegbe NO, Obiora CC, Okafor CI, Udigwe GO,

Nwosu BO, Ezugwu FO. J Obstet Gynaecol Res. 2017 May;43(5):825-833. Doi: 10.1111/jog.13296. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28422393

10. Evaluation of the performance of the insulin-like growth factor-binding protein-1/alpha-fetoprotein test in diagnosing ruptured fetal membranes in pregnant women. Ruanphoo P, Phupong V. J Perinatol. 2015 Aug;35(8):558-60. Doi: 10.1038/jp.2015.6. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25719545

11. Performance indices of AmnioQuick Duo+ versus placental α-microglobulin-1 tests for women with prolonged premature rupture of membranes. Eleje GU, Ezugwu EC, Ezebialu IU, Ojiegbe NO, Egeonu RO, Obiora CC, Okafor CG, Ikechebelu JI, Eke AC. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Feb;144(2):180-186. doi: 10.1002/ijgo.12703. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30387138

12. Diagnostic performance of placental alpha-microglobulin-1 test in women with prolonged pre-labour rupture of membranes. Eleje GU, Ezugwu EC, Eke AC, Eleje LI, Ikechebelu JI, Afiadigwe EA, Ezugwu FO, Udigwe GO, Okafor CI, Ezeama CO.J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(8):1291-6. doi: 10.3109/14767058.2015.1046375. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030681 Clinical Trial.

13. Accuracy and cost-analysis of placental alpha-microglobulin-1 test in the diagnosis of premature rupture of fetal membranes in resource-limited community settings.Eleje GU, Ezugwu EC, Ogunyemi D, Eleje LI, Ikechebelu JI, Igwegbe AO, Okonkwo JE, Ikpeze OC, Udigwe GO, Onah HE, Nwosu BO, Ezeama CO, Ezenkwele EP.J Obstet Gynaecol Res. 2015 Jan;41(1):29-38. doi: 10.1111/jog.12475. Epub 2014 Aug 28.PMID: 25164109

14. Vaginal fluid urea and creatinine, an untapped diagnostic tool for premature rupture of membranes. Alao AI, Afolabi AF, Akunaeziri UA, Tunde-Olatunji OA, Igwemadu GT, Odutola OS. Arch Gynecol Obstet. 2023 Feb;307(2):447-452. doi: 10.1007/s00404-022-06501-8. Epub 2022 Apr 7.

15. Diagnosis of rupture of membranes: AmniSure, clinical assessment, and the Food and Drug Administration warning. Thumm B, Walsh G, Heyborne KD. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 Nov;2(4):100200. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100200. Epub 2020 Aug 14.PMID: 33345917

16. Vaginal discharge concentrations of β-human chorionic gonadotropin, creatinine, and urea for the diagnosis of premature rupture of membranes. Bouzari Z, Shahhosseini R, Mohammadnetaj M, Barat S, Yazdani S, Hajian-Tilaki K. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Apr;141(1):97-101. doi: 10.1002/ijgo.12414. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29197087

17. Vaginal Fluid Urea and Creatinine as Indicators of Premature Rupture of Membranes: a Systematic Review. Malchi F, Abedi P, Jahanfar S, Talebi F, Faal S, Zahedian M.
Reprod Sci. 2021 Jan;28(1):1-11. doi: 10.1007/s43032-020-00271-x. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32720249

18. Comparative analysis of four biomarkers in diagnosing premature rupture of membranes and their correlation with onset of labour. Tigga MP, Malik S. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2015; 4:1070-5.

19. Use of beta subunit of human chorionic gonadotropin assay as a diagnostic tool for prelabor rupture of membranes. Eldaly A, Omran E, Youssef MA, Abdallah A, Metwally A, Haggag H, Elkaffas R. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Jun;32(12):1965-1970. doi: 10.1080/14767058.2017.1422712. Epub 2018 Jan 10.PMID: 29295662 Clinical Trial.

20. Qualitative Determination of Human Chorionic Gonadotropin in Vaginal Washings for the Early Diagnosis of Premature Rupture of Fetal Membranes. Dartibale CB, Uchimura NS, Nery L, Schumeish AP, Uchimura LYT, Santana RG, Uchimura TT. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017 Jul;39(7):317-321. doi: 10.1055/s-0037-1603939. Epub 2017 Jun 16.

21. Placental protein 14 as a potential biomarker for diagnosis of preterm premature rupture of membranes. Wang Y, Luo H, Che G, Li Y, Gao J, Yang Q, Zhou B, Gao L, Wang T, Liang Y, Zhang L. Mol Med Rep. 2018 Jul;18(1):113-122. doi: 10.3892/mmr.2018.8967. Epub 2018 May 3. PMID: 29749501

22. Aspartate aminotransferase and free thyroid hormones in vaginal washing fluid as markers for preterm pre-labor rupture of membranes. Farag AH, Elghetany SS, Elkashif MS. J Obstet Gynaecol Res. 2015 Sep;41(9):1352-6. doi: 10.1111/jog.12730. Epub 2015 May 25. PMID: 26014210

Rekommandationer fra international guidelines

Nedenfor ses en liste over gennemgået internationale guidelines. I tabellen med oversigt over internationale rekommandationer er der udelukkende medtaget guidelines som vedrører emner i aktuelle guideline om truende præterm fødsel.

- NHS (National Institute for Health and Care Excellence - NICE guidelines)
  - Preterm labour and birth (2022)
    - https://www.nice.org.uk/guidance/ng25
  - Biomarker tests to help diagnose preterm labour in women with intact membranes (2018)
    - https://www.nice.org.uk/guidance/dg33
- ACOG (The American college of Obstetricians and Gynecologists)
  - Management of preterm labor (2016)
    - https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2016/10/management-of-preterm-labor
  - Prelabor rupture of membranes (practice bulletin, 2020/2023)
    - https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/03/prelabor-rupture-of-membranes
  - Prediction and prevention of spontaneous preterm birth (practice bulletin, 2021)
    - https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/08/prediction-and-prevention-of-spontaneous-preterm-birth
- Australien/New Zealand
  - Australian Pregnancy Care Guidelines - Risk of preterm birth (2017/2019/2020)
    - https://app.magicapp.org/?language=it#/guideline/jm83RE
  - RANZCOG: Measurement of cervical length for prediction of preterm birth (2022)
    - https://ranzcog.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Measurement-of-cervical-length-for-prediction-of-preterm-birth-C-Obs-27_Board-approved-March-2022.pdf
  - The Royal hospital for women: Preterm labour (2022)
    - https://www1.health.nsw.gov.au/pds/Pages/doc.aspx?dn=GL2022_006
  - The Royal hospital for women: PPROM (2016)
    - https://www.seslhd.health.nsw.gov.au/sites/default/files/documents/pprom2016.pdf
  - Royal's Women's Hospital (VIC): Rupture of the membranes – Preterm Premature (PPROM) (2024)
    - https://www.thewomens.org.au/health-professionals/clinical-resources/clinical-guidelines-gps
- SOGC (The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada)
  - Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes (2022)
    - https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36410937/
- NGF (Norsk Gynækologisk Forening)
  - Preterm fødsel (2024)
    - https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=wLnp33xj
  - Preterm vannavgang (pPROM) og primær vannavgang ved/nær termin (PROM) (2024)
    - https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=gC6Xtkrw
- European Association for Perinatal medicine
  - Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal medicine (2017)

- https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1323860

	PPROM standard undersøgelser	**PPROM test**	**Partus præmaturius imminenes standard undersøgelser**	**Partus præmaturius imminenes test**

NICE - Preterm labour and birth (2022)	• Gynækologisk undersøgelse
	  ○ Ved tydelig VA gøres ikke mere
	  ○ Ved tvivl, se PPROM test
		• Insulin like-growth factor binding protein-1 (IFGB-1) test
		eller
		• Placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) test på vaginal væske.
		
		Positiv: Medinddrag klinik, anamnese og GA i beslutning om behandling
		
		Negativ: Varsle om genhenvendelse
			Transvaginal ultralyd (TVUL) med cervixlængde	• Overvej fetal fibronectin (fFn) ved GA >30 hvor TVUL er indiceret men ikke muligt
				
				Positiv: Behandle for truende præterm fødsel
				
				Negativ: Varsle om genhenvendelse
				
				Ved GA <30 behandles udelukkende på anamnese

ACOG - Prelabor rupture of membranes (practice bulletin 2020/2023)	Level C evidens, baseret på konsensus og ekspert anbefalinger:
	
	• Gynækologisk undersøgelse
	  ○ Inspektion
	  ○ Ph af vaginal væske
	  ○ Alternativt ferning test (amniotic fluid crystallization test)
	
	• UL med AFI kan tilføje viden, men er ikke diagnostisk
		Level C evidens, baseret på konsensus og ekspert anbefalinger:
		
		• fFN er sensitiv men non-specifik
		  ○ Negativ test tyder på intakte membraner
		  ○ Positiv test ikke diagnostisk for PROM
		
		• Øvrige tests for amniotiske proteiner
		  ○ Høj sensitivitet, men også høj falsk positiv rate
		
		• UL-vejledt injektion af indigo carmine dye transabdominalt
		  ○ Kun hvis diagnose uklar og fordele opvejer ulemper		

The Royal hospital for women: Preterm labour (2022)			TVUL med cervixlængde i tillæg til test, særligt hvis fFn er kontraindiceret	• fFn test
				  ○ Kvantitativ i afsides områder
				  ○ Kvalitativ på større hospitaler

				Positiv: Behandle for truende præterm fødsel Negativ: Hvis ingen andre risikofaktorer varsle om genhenvendelse

Royal's Women's Hospital (VIC): Rupture of the membranes – Preterm Premature (PPROM) (2024)	• Gynækologisk undersøgelse
	  o Ved tydelig VA gøres ikke mere
	  o Ved tvivl, se PPROM test
		• Amnisure
		Kun ved høj klinisk mistanke grundet høj falsk positive rater		

SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes (2022)	• Anamnese og gynækologisk undersøgelse (*stærk, moderat evidens*)
	
	• UL med AFI kan overvejes ved tvivl (*stærk, moderat evidens)*
	
	• Ph af vaginal væske og ferning test kan overvejes ved tvivl (*stærk, moderat evidens*)
		• Kommercielle tests, især PAMG-1 (*stærk, moderat evidens)*
		  o Ved fortsat tvivl
		  o På mindre hospitaler hvor anden diagnostik ikke er mulig
		
		• UL-vejledt injektion med indigo carmine dye er gold standard, men grundet øget risiko for infektion og PROM bruges den ikke rutinemæssigt		

NGF (Norsk) Gynækologisk Forening) Præterm fødsel (2024)		• IGFBP-1 og PAMG-1 er kun meget lidt brugt, men kan blive aktuelle i fremtiden	TVUL med cervixlængde	• Evt. fFn (for få randomiserede studier til rutinemæssig brug kan anbefales)

NGF PPROM og PROM (2023)	• Gynækologisk undersøgelse
	  o Ved tydelig VA gøres ikke mere
	  o Ved tvivl, se PPROM test
	
	• UL med AFI ved tvivl
		Ved tvivl om diagnosen anvendes biokemiske tests (feks fFn og protein fra fostervand)		

Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal medicine (2017)			• TVUL med cervixlængde Ved cervix 1,5-3 cm anbefales biomarker test (aktuelt PAMG-1 med højest evidens)	• fFn er mest karakteriseret o Kvantitativ fFn kan øge stratificering af risiko for præterm fødsel • IGFBP-1

Referenceliste:

Der er referenceliste efter hvert underafsnit/ hvert fokuseret spørgsmål.

English summary:

This guideline deals with tests of preterm contractions and preterm prelabour rupture of membranes. The evidence is graded based on Oxford's principles for evidence grading

Summary of evidence

There is insufficient evidence to recommend the use of preterm tests	1c
In symptomatic women, the use of preterm tests cannot predict risk of preterm birth with sufficient certainty	1c
In symptomatic women (high and low risk), a negative test result can rule out preterm birth with high certainty	1c
There is no evidence to recommend one test over another	1c
There is no evidence that the use of preterm tests can predict preterm birth in asymptomatic high-risk patients	1c
There are no high-quality studies that have investigated whether testing can reduce antenatal corticosteroid use	-
When using supplementary tests due to doubts about amniotic fluid leakage, a negative test can increase the certainty of ruling out PPROM	1c

Rekommendations

We can neither recommend nor advise against the use of "preterm tests"	B
In cases of preterm contractions, a cervical length <25 mm and a negative “preterm test,” ACS and tocolysis can be omitted, depending on the clinical situation and GA	B
In cases of preterm contractions, cervical length <25 mm, and a positive “preterm test,” it is up to the clinician's assessment whether to omit ACS and tocolysis, based on the clinical situation and GA	B
It is not recommended to screen asymptomatic high-risk patients with "preterm tests"	B
Chemical amniotic fluid leakage tests cannot replace clinical examination	B
If there is doubt about amniotic fluid leakage, the test can be used with great certainty to rule it out	B

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere
Appendiks 2: Søgeprofil

Appendiks 3: Evidenstabel

Appendiks 1: COI for forfattere

Der foreligger ikke COIs for nogle af guidelinegruppens medlemmer

Appendikser: Søgeprofil PICO 4

Test	Søgestreng	Antal hits
Alle test	("fetal membranes, premature rupture"[Mesh]) AND ((((((((((((((((((((((("nitrazine") OR “Al-sense”) OR "ferning") OR "pooling") OR “Fern test”) OR "alpha fetoprotein") OR “AFP”) OR "ROM check”) OR “fetal fibronectin”) OR "insulin like growth factor binding protein 1") OR "IGFBP-1") OR "PROM-test") OR “Actim PROM”) OR “Amnioquick”) OR "prolactin") OR "beta human chorionic gonadotropin") OR "beta HCG") OR "urea") OR "creatinine") OR "lactate") OR "Lac test") OR "PAMG-1") OR "Placental alpha microglobulin 1") OR "Amnisure") OR "Amnioquick duo") OR “ROM plus”)	96 resultater
Diagnose	"Fetal Membranes, Premature Rupture/diagnosis"[Mesh]	458 resultater
pH	(("Premature Birth"[Mesh]) OR "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND (("Nitrazine") OR “Al-sense”)	13 resultater
Krystallisering (ferning)	(("Premature Birth"[Mesh]) OR "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND ((("Ferning") OR “Pooling”) OR “Fern test”)	33 resultater
Insulin-like growth factor binding protein 1 og alfa føtoprotein	(("Premature Birth"[Mesh]) OR "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND	**105 results**

	((((((((("alpha fetoprotein") OR “AFP”) OR "ROM check") OR "IGFBP-1") OR "insulin like growth factor binding protein 1") OR “PROM test”) OR “Actim PROM”) OR “Amnioquick”) OR “Amnioquick duo”) OR “ROM plus”)	
Fibronektin	(("Premature Birth"[Mesh]) OR "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND ("fetal fibronectin")	**153 results**
Placental alfa microglobulin-1 (PAMG-1)	(("Premature Birth"[Mesh]) OR "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND ((("PAMG-1") OR "Placental alpha microglobulin 1") OR "Amnisure")	**51 results**
Prolaktin	(("Premature Birth"[Mesh]) OR "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND ("prolactin")	**9 results**
Beta-hcg	(("Premature Birth"[Mesh]) OR "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND (("beta HCG") OR "beta human chorionic gonadotropin")	**30 results**
Urea og Kreatinin	(("Premature Birth"[Mesh]) OR "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND (("urea") OR “creatinine”)	**116 results**
Lactat	(("Premature Birth"[Mesh]) OR "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND ((“lactate”) OR “Lac test”)	**35 results**

Appendikser: Evidenstabel PICO 4

Forfatter, årstal, land	**Design**	**N**	**Population** (PPROM eller PROM)	**Test**	**Outcome** (hvilke,hvordan måles de)	**Resultater** (tal, p-værdi, RR, CI) PPV/NPV	**Evidensniveau**	**Bemærkninger**
1.Elçi E, Güneş Elçi G, Sayan S. Int J Gynaecol Obstet. 2020	Prospektivt kohorte studie	60	Mulig PPROM (GA 25-36)	Konventionelle tests: Nitrazine, ferning og pooling. Amnisure (PAMG-1) Amnioquick (IGFBP-1) Al-sense nitrazine pad (pH)	ROM diagnose efter 7 dages follow up.	Konventionelle tests: - Sensitivitet: 93.7 % - Specificitet: 100 % - PPV: 100 % - NPV: 97.7 % - Nøjagtighed: 98.3 % Amnisure: - Sensitivitet: 100 % - Specificitet: 100 % - PPV: 100 % - NPV: 100 % - Nøjagtighed: 100 % Amnioquick: - Sensitivitet: 75.0 % - Specificitet: 97.7 % - PPV: 92.3 % - NPV: 91.4 % - Nøjagtighed: 91.6 % Al-Sense nitrazine pad: - Sensitivitet: 75.0 % - Specificitet: 86.3 % - PPV: 66.6 % - NPV: 90.4 % Nøjagtighed: 83.3 %	1c	OBS: Sammenligner også resultatet af konventionelle tests med Amnisure, Amnioquick og Al-sense (i.e. hvor enige de er), men det er udeladt her.
2.Galletta MAK,.et al. J Obstet Gynaecol Res. 2019	Prospektivt kohorte studie	86	Mulig PPROM (GA 20-36)	Phenol (pH) pH test strip ≥ 7 Actim-PROM (IGFBP-1) Amnisure (PAMG-1)	Fulgt indtil bekræftelse af PPROM udfra kliniske symptomer (tydeligt fostervand fra vagina eller vedvarende oligohydramnios) eller afkræftelse af diagnose.	**GA 20-36 (alle kvinder):** Actim-PROM (IGFBP-1): - Sensitivitet: 100 % - Specificitet: 96.7 % - PPV: 97.8 % - NPV: 100 % - Nøjagtighed: 98.7 % Amnisure (PAMG-1): - Sensitivitet: 90.2 % - Specificitet: 100 % - PPV: 100 % - NPV: 86.1 % - Nøjagtighed: 93.9 % pH test strip ≥ 7 - Sensitivitet: 85.7 % - Specificitet: 95.2 % - PPV: 97.3 % - NPV: 76.9 % - Nøjagtighed: 88.9 % Phenol (pH): - Sensitivitet: 93.2 % - Specificitet: 75.8 % - PPV: 83.7 % - NPV: 85.7 % - Nøjagtighed: 85.7 % GA < 28: Actim-PROM (IGFBP-1): - Sensitivitet: 100 % - Specificitet: 100 % - Nøjagtighed: 100 % Amnisure (PAMG-1): - Sensitivitet: 85.7 % - Specificitet: 100 % - Nøjagtighed: 91.9 % GA > 28: Actim-PROM (IGFBP-1): - Sensitivitet: 100 % - Specificitet: 93.8 % - Nøjagtighed: 97.7 % Amnisure (PAMG-1): - Sensitivitet: 93.3 % - Specificitet: 100 %	1c	OBS: Subanalyserne GA under og over 28 samt GA under og over 34 er også lavet på Phenol og pH.

						- Nøjagtighed: 95.6 % GA < 34: Actim-PROM (IGFBP-1): - Sensitivitet: 100 % - Specificitet: 100 % - Nøjagtighed: 100 % Amnisure (PAMG-1): - Sensitivitet: 84.4 % - Specificitet: 100 % - Nøjagtighed: 86.5 % GA > 34: Actim-PROM (IGFBP-1): - Sensitivitet: 100 % - Specificitet: 95.8 % - Nøjagtighed: 97.5 % Amnisure (PAMG-1): - Sensitivitet: 100 % - Specificitet: 95.8 % Nøjagtighed: 100 %		
3. Adebunmi OO, et al. Int J Health Sci (Qassim) 2021	Tværsnitsstudie	128 64 + 64	Studiegruppe: PPROM og PROM (GA 28-42). Kvinder med positiv pooling. Kontrolgruppe: Ingen vandafgang.	Nitrazine (pH) Urea Creatinine	Urea, creatinine og pH (nitrazine) i vaginalsekret. Sammenligne niveau af urea og creatinin i vaginalk fluid de 2 grupper imellem. Sammenligne ph de to grupper imellem.	Nitrazine (ph): - Sensitivitet: 87.5 % - Specificitet: 100 % - PPV: 100 % - NPV: 88.9 % - Nøjagtighed: 93.8 % Urea: - Sensitivitet: 18.8 % - Specificitet: 95.3 % - PPV: 80.0 % - NPV: 54.0 % - Nøjagtighed: 57.0 % Creatinine: - Sensitivitet: 48.4 % - Specificitet: 67.2 % - PPV: 59.6 % - NPV: 56.6 % Nøjagtighed: 57.8 %	2b	
4. Ramsauer B, et al .J Perinat Med. 2015	Prospektivt kohorte studie	151 Amnisure: 148 Actim PROM: 134	Mulig PPROM eller PROM (GA 10-41) og vaginal blødning	Actim-PROM (IGFBP-1) Amnisure (PAMG-1)	Endelig diagnose stillet ved en kombination af klinisk undersøgelse (pooling, pH og AFI (UL)), Actim PROM resultat og patientforløb.	Amnisure (PAMG-1): - Sensitivitet: 97.8 % - Specificitet: 91.5 % - PPV: 94.6 % - NPV: 96.4 % - Nøjagtighed: 95.3 % Actim PROM (IGFBP-1): - Sensitivitet: 91.0 % - Specificitet: 75.0 % - PPV: 83.5 % - NPV: 85.7 % - Nøjagtighed: 84.3 % Amnisure er bedre end Actim PROM ved blodkontaminering (signifikant bedre specificitet og PPV). Amnisure havde færre inkonklusive testresultater sammenlignet med Actim PROM.	1c	OBS: Resultater ved blodkontaminering.
5. Igbinosa I, Moore FA 3rd, Johnson C, Block JE. BMC Pregnancy Childbirth. 2017	Prospektivt, observation elt studie	111	PPROM og PROM GA ≥15 uger ≥ 37 uger: n=51 <37 uger: n=60 Aug 2014-jun 2015 Ekskluderet: Placenta prævia eller vaginal blødning. Ikke beskrevet i metode-afsnittet, hvor studiet er foregået.	Insulin-like Growth Factor-Binding protein 1 (IGFBP-1) og Alfa-føtoprotein (AFP) (ROM Plus) Vs. Placental alfa-microglobulin-1 (PAMG-1, AmniSure) Sammenlignet med kliniske parametre for PROM-diagnose. (sterilt spekulum eller pooling af vand i fornix posterior) + "ferning" (mikroskopi) + nitrazine/pH.	Bekræftet PROM hvis enten: - Lækage af vand ved GU Eller to af nedenstående: - Pooling af vand i fornix post - Positiv nitrazine test - Mikroskopi: ferning Min. 2 af nedenstående: AFI < 7 cm eller ingen 2x2 lomme. < 48 timer fra undersøgelse til fødsel Tegn på chorioamnionitis og/eller endomyometritis	Sensitivitet: IGFBP-1+AFP: 96,4% PAMG-1: 89,3% ≥ 37 uger: IGFBP-1+AFP: 93,8% PAMG-1: 81,3% < 37 uger: IGFBP-1+AFP: 100% PAMG-1: 100% Specificitet: IGFBP-1+AFP: 98,8% PAMG-1: 100% ≥ 37 uger: IGFBP-1+AFP: 97,1% PAMG-1: 100% < 37 uger: IGFBP-1+AFP: 100% PAMG-1: 100% PPV: IGFBP-1+AFP: 96,4% PAMG-1: 100%	1c	Finansieret af Clinical Innovations, som producerer "ROM Plus"-testen. Sidste-forfatter er uafhængig rådgiver for firmaet og har fået finansiel støtte til at skrive artiklen også. OBS. Det er kun sidste-forfatteren, der har analyseret data. Der står ikke hvor studiet er foretaget. Man kan antage at det er i USA, hvor affiliationerne er tilhørende, men det er ikke beskrevet i teksten.

						≥ 37 uger: IGFBP-1+AFP: 93,8% PAMG-1: 100% NPV: IGFBP-1+AFP: 98,8% PAMG-1: 96,5% ≥ 37 uger: IGFBP-1+AFP: 97.1% PAMG-1: 92.1% Accuracy: IGFBP-1+AFP: 98,2% PAMG-1: 97,3% ≥ 37 uger: IGFBP-1+AFP: 96.1% PAMG-1: 94.1% < 37 uger: 100 % for begge test.		
6. Sean Esplin M, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020	Prospektivt kohorte studie	324 GA > 34: 259 GA < 34: 65	Mulig PPROM eller PROM (fra GA 15 til 41)	Konventionelle tests: Nitrazine, ferning og pooling. ROM plus (IGFBP1 og AFP) Amnisure (PAMG-1) OBS: Sammenligner også konventionelle tests med ROM plus og Amnisure.	ROM diagnose 48 timer efter den første undersøgelse.	Alle kvinder (GA 15-41): Nitrazine, ferning og pooling: - Sensitivitet: 95.0 % - Specificitet: 98.5 % - PPV: 97.4 % - NPV: 97.1 % ROM plus: - Sensitivitet: 91.7 % - Specificitet: 97.0 % - PPV: 94.8 % - NPV: 95.1 % Amnisure: - Sensitivitet: 93.4 % - Specificitet: 95.0 % - PPV: 91.9 % - NPV: 96.0 % GA < 34: Nitrazine, ferning og pooling: - Sensitivitet: 87.5 % - Specificitet: 100 % - PPV: 100 % - NPV: 98.3 % ROM plus: - Sensitivitet: 75.0 % - Specificitet: 98.2 % - PPV: 85.7 % - NPV: 96.6 % Amnisure GA: - Sensitivitet: 87.5 % - Specificitet: 100 % - PPV: 100 % NPV: 98.2 %	1c	
7. Linda CR, Laurie S, Jon EB. Clin Med Insights Reprod Health 2016	Case series	75 PROM	GA 14-41. Anamnestisk VA Den endelig diagnose PROM eller ej blev stillet af blinded kliniker, der sammenholdte GU, anamnese + fern test (krystalisering)	Monoclonal/polyclonal immunuassay ROM plus test (IGFBP-1+ AFP) Fern test	Sammenligning af de to test	Sensitivitet specificitet PPV NPV og nøjagtighed: Fern 77,8% 79,3% 36,8% 95,8% og 79,1% ROM plus 100% 94,8% 75,0% 100% og 95,5%	4	Ingen kontrolgruppe Ingen sikker PROM på nogen af dem
8. Eleje GU, et al Perinat Med. 2017	Prospektivt kohorte studie	233	Mulig PPROM eller PROM (fra GA 24 til 42)	Konventionelle tests: Nitrazine, ferning og pooling. Amnioquick Duo+ (IGFBP-1 og AFP)	Bekræftelse af ROM efter fødsel (mindst 2 af følgende kriterier): - Delivery within 48 h to 7 days - Evidence of chorioamnionitis - Membranes explicitly ruptured at delivery Adverse perinatal outcomes strongly correlated with prolonged PROM	Konventionelle tests (mindst 2/3 af pooling, ferning eller nitrazine): - Sensitivitet: 85.3 % - Specificitet: 76.2 % - PPV: 94.2 % - NPV: 53.3 % - Nøjagtighed: 83.7 % Pooling: - Sensitivitet: 69.6 % - Specificitet: 59.5 % - PPV: 66.7 % - NPV: 30.1 % - Nøjagtighed: 67.8 % Ferning: - Sensitivitet: 74.5 % - Specificitet: 90.2 %	1c	OBS: Sammenligner også konventionelle tests med Amnioquick Duo+ ved cases hvor pooling er negativ (= tvivlstilfælde) både før og efter GA 34, men det er udeladt her. Finansieret af firma.

						- PPV: 97.3 % - NPV: 43.0 % - Nøjagtighed: 77.3 % Nitrazine: - Sensitivitet: 90.1 % - Specificitet: 69.0 % - PPV: 93.0 % - NPV: 60.4 % - Nøjagtighed: 86.3 % Amnioquick Duo+: - Sensitivitet: 97.9 % - Specificitet: 97.6 % - PPV: 99.5 % - NPV: 91.1 % Nøjagtighed: 97.9 %		
9. Eleje GU, et al J Obstet Gynaecol Res. 2017	Multicenter, prospektivt kohorte studie	233	PROM/PPROM GA 24-42 uger Alle testet med "pooling test" med eller uden "fern test" eller nitrazine test + UL (oligohydramnios). Forskellige læger tester parallelt uden at kende det andet resultat. Tredje person foretog analyse. Obstetriker blindet til test-resultater. Ekskluderet: vaginalblødning, føtale misdannelser, placenta-problemer, der kan forårsage oligohydramnios (IUGR, PE og GDM).	Insulin-like Growth Factor-Binding protein 1 (IGFBP-1) og Alfa-føtoprotein (AFP) (AmnioQuick Duo+) Vs. Placental alfa-microglobulin-1 (PAMG-1, AmniSure)	PROM bekræftet efter fødsel med 2 af nedenstående, enten: - Fødsel mellem 48 timer og 7 dage - Chorioamnionitis - Fosterhinder brister mærkbart ved fødslen Adverse perinatale outcomes associeret til langvarig VA (fetal pulmonary hypoplasia, skeletal deformities, cord prolapse, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, non-reassuring fetal status, and intra-uterine fetal death)	Sensitivitet: IGFBP-1+AFP: 97,9% PAMG-1: 95,3% Specificitet: IGFBP-1+AFP: 97,6% PAMG-1: 90,0% PPV: IGFBP-1+AFP: 99.5% PAMG-1: 99.5% NPV: IGFBP-1+AFP: 91.1% PAMG-1: 82.0% Accuracy: IGFBP-1+AFP: 97,9% PAMG-1: 95,7% Accuracy i tvetydige pooling test ≥34 uger: IGFBP-1+AFP: 98,4% PAMG-1: 96,8% Begge var 100% ved GA <34 uger. Diagnostisk cordant rate mellem de to tests: 97,0% PPV for begge: 99,5%. PAMG-1: 4,5% langsommere svar-tid end IGFBP-1+AFP.	1c	Studiet er finansieret af Biosynex (producent af AmnioQuick Duo+) og firmaet har ligeledes sponsoreret købet af PAMG-1-test. Umiddelbart et tidligere men ens studie med reference 11. Samme studieperiode: Jan 2015-dec 2015. Obs. performance i de to studier. Har de gentaget det grundet firmaet, der finansierer?
10. Ruanphoo P, Phupong V. J Perinatol. 2015 Aug	Prospektivt, observationelt studie	100	PPROM og PROM GA 25 - 41 26 præterm 74 term Konsekutive patienter. Eksklusion: Vaginalblødning, flerfold, føtale misdannelser, intrauterin fosterdød.	Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) + Alfa-føtoprotein (AFP) (Amnioquick Duo+) Vs. Konventionelle metode (GU (VA) eller to ud af tre: GU med pooling, "fern" og nitrazine test).	Diagnose bekræftet efter fødslen (chorioamnionitis, HSP under fødsel, spontan VA under fødsel, UL eller GU). Diagnose-vurdering blindet for test-resultat.	IGFBP-1+AFP: Sensitivitet: 94,1% Specificitet: 87,5% PPV: 97,5% NPV: 73,7% Accuracy: 93% FP: 12,5% Konventionel metode: Sensitivitet: 89,3% Specificitet: 100% PPV: 100% NPV: 64,0% Accuracy: 91% FP: 0 FN: 10,7% 75 diagnosticeret med konventionel metode. 81 diagnosticeret med IGFBP-1/AFP test. 84 diagnosticeret med PPROM/PROM ud fra journal post partum. 16 havde intakte membraner til fødslen.	1c	Obs. noteret i denne artikels diskussion, at ROM plus og AmnioQuick Duo+ har forskellige grænseværdi for positiv/negativ test. Gruppen har fået alle test gratis af BioSynex, men firmaet er ikke noteret som have finansieret studiet eller forskerne i øvrigt. De erklærer no conflicts of interest. Firmaet har ikke deltaget i analyse, studiedesign eller manuskript-skrivning.
11. Eleje GU, et al Int J Gynaecol Obstet. 2019 Feb;144	Multicenter, prospektivt kohorte studie	99	100 konsekutive patienter -> ender med 99 (lost to follow up) Alle testet med "pooling test" med eller uden "fern test" eller nitrazine test + UL (oligohydramnios)	Insulin-like Growth Factor-Binding protein 1 (IGFBP-1) og Alfa-føtoprotein (AFP) (AmnioQuick Duo+) Vs. Placental alfa-microglobulin-1 (PAMG-1, AmniSure)	"prolonged" premature rupture of membranes (PROM) (Defineret som VA > 24 timer før latensveer). PROM bekræftet efter fødsel med 2 af nedenstående, enten: - Fødsel mellem 48 timer og 7 dage - Chorioamnionitis - Fosterhinder brister mærkbart ved fødslen	GA 24-42: Sensitivitet: IGFBP-1+AFP: 97,3% PAMG-1: 93,2% Specificitet: IGFBP-1+AFP: 100% PAMG-1: 100% PPV: IGFBP-1+AFP: 100% PAMG-1: 100%	1c	Studiet er finansieret af Biosynex (producent af AmnioQuick Duo+) og firmaet har ligeledes sponsoreret købet af PAMG-1-test. PROM/PPROM undersøgt med test og vurderes "bekræftet" med lidt mærkelige kriterier.

			Testet parallelt men forskellige læger har vurderet resultaterne simultant og maskeret. Data analyseret af anden person. Resultat maskeret for obstetrikeren. PROM/PPROM > 24 uger. 6 tertiære centre, Nigeria Inklusion: ”features of PROM lasting at least 24 hours” + GA > 24 uger		Adverse perinatale outcomes associeret til langvarig VA	NPV: IGFBP-1+AFP: 92.6% PAMG-1: 83.3% Accuracy: IGFBP-1+AFP: 98,0% PAMG-1: 94,9% GA < 34: Amnioquick Duo+: Sensitivitet: 96,9% Specificitet: 100% PPV: 100% NPV: 91,7% Accuracy: 97,7% AmniSure: Sensitivitet: 87,5% Specificitet: 100% PPV: 100% NPV: 73,3% Accuracy: 90,7% Diagnostisk discordant rate mellem de to tests: 3,1%. Mean tid fra PROM til præsentation: 90,5+/-21,4 timer. 56,6% forløst ved sectio. Resultater desuden opdelt mellem <34 uger og ≥34 uger. Test-performance end før og efter uge 34. 43,4% med tvetydigt resultat (evt. negativ pooling test), havde positiv test med IGFBP-1+AFP (100%) og PAMG-1 (97,7%). Konkluision: IGFBP-1+AFP: “non inferior” og sammenlignelig i accuracy med PAMG-1.		Ikke velbeskrevet metodeafsnit. Gennemsnitstid fra PROM til præsentation flere dage, ikke sammenlignelig med DK. Sectio-rate >50%, ikke sammenlignelig med DK. Fokus har været at undersøge om test-resultaterne bliver dårligere hvis de præsenterer sig sent efter VA. Konkluderer noget med ”afventende” tilgang vs. Induktion, men det er ikke sat op som formål… Og har ikke neonatale og maternelle outcomes med, og kan således ikke udtale sig om dette. Obs diagnose af PROM (var den bekræftet eller ej). Hvem fik lavet fern test/ nitrazine test eller kun pooling test. Supplerende UL **Kriterie for PROM efter fødsel (mindst 2 kriterie opfyldt)** • Fødsel 48 timer- 7 dag efter formodet ROM • Chorioamnionitis • Ingen foster hinder ved fødslen • Perinatal/neonatal morbiditet
12. Eleje GU,et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016	Prospektivt kohorte studie	72	Langvarig PPROM og PROM (GA 24-42). Kvinder med langvarig vandafgang (> 24 timer med symptomer) og mindst 2/3 positive tests af pooling, ferning og nitrazine.	Konventionelle tests: Nitrazine, ferning og pooling. Amnisure (PAMG-1)	Bekræftelse af ROM efter fødsel (mindst 2 af følgende kriterier): - *Delivery within 48 h to 7 days* - *Evidence of chorioamnionitis* - *Membranes obviously ruptured at delivery* *Adverse perinatal outcomes strongly correlated with prolonged PROM*	Konventionelle tests (mindst 2/3 af pooling, ferning eller nitrazine): - Sensitivitet: 86.0 % - Specificitet: 36.8 % - PPV: 78.2 % - NPV: 50.0 % - Nøjagtighed: 72.5 % Pooling: - Sensitivitet: 86.3 % - Specificitet: 33.3 % - PPV: 78.6 % - NPV: 46.2 % - Nøjagtighed: 72.5 % Ferning: - Sensitivitet: 53.8 % - Specificitet: 64.7 % - PPV: 82.4 % - NPV: 31.4 % - Nøjagtighed: 56.5 % Nitrazine: - Sensitivitet: 86.5 % - Specificitet: 47.1 % - PPV: 83.3 % - NPV: 53.3 % - Nøjagtighed: 76.8 % Amnisure: - Sensitivitet: 96.2 % - Specificitet: 94.1 % - PPV: 98.0 % - NPV: 88.9 % Nøjagtighed: 95.7 %	1c	OBS: Sammenligner også konventionelle tests med Amnisure ved cases hvor pooling er negativ (= tvivlstilfælde) samt hvordan testene performer når kvinderne deles op i vandafgang mellem 24 til 48 timer og over 48 timer. Testene er finansieret af firma, men forfatteren er ikke i øvrigt finansieret.

14. Alao AI, et al. Arch Gynecol Obstet. 2023	Prospektivt, observation elt studie	100 (50 cases og 50 kontrol)	PPROM og PROM GA 28+0 - 41+6 Ekskluderet: Vaginalblødning, mekonium i VA, brug af vagitorier eller samleje natten forinden. Cases og kontroller var matchet på alder, GA og paritet fra rutine kontroller. Keffi, Nigeria.	Urea/kreatinin i vaginal pooling eller vaginal skyllevæske (5 ml sterilt vand) Vs. Placental alfa-microglobulin-1 (PAMG-1, AmniSure)	Cut-off: - urea: 1,25 mg/dl - kreatinin.0,23 mg/dl Endelig diagnose: GU eller pooling.	Urea: Sensitivitet: 94% Specificitet: 82% NPV: 93,2% PPV: 89,9% Kreatinin: Sensitivitet: 98% Specificitet: 90% NPV: 97,8% PPV: 90,7% PAMG-1: Sensitivitet: 100% Specificitet: 98% NPV: 100% PPV: 98% AUC (ROC): Urea: 0,952 Kreatinin: 0,979 PAMG-1: 0,99	1c	Obs. 1-2 timers svartid på urea/kreatinin. Recall-bias ifht. info om samleje, tidl. vaginalinfektion og datering af termin/sidste menstruation.
15. Thumm B, Walsh G, Heyborne KD. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020	Retrospektivt kohorte studie	302	PPROM/PROM Random selected GA 17+0 – 41+2 310 -> 8 lost to follow up 123 præterm (<37 uger) 187 term (≥ 37 uger) 310 udvalgt, 94 med PROM/PPROM efter journal-gennemgang	Placental alfa-microglobulin-1 (PAMG-1, AmniSure) Vs. PAMG-1 + klinisk vurdering (2 ud af 4 positiv: pooling, udflåd ved Valsalva, pH-test og "fern" (mikroskopi)	Retrospektiv membranstatus ud fra journal: 94 PROM/PPROM 208 intakte membraner	PAMG-1 alene: Sensitivitet: 95,7% Specificitet: 92,3% PPV: 84,9% NPV: 98,0% PAMG-1 + klinik: Sensitivitet: 98,2% Specificitet: 99,5% PPV: 100% NPV: 100%	2b	Diagnose af PROM ved Mindst 2 kriterie: pooling, FV fra orificium fern test nitrazine test. Retrospektiv bestemmelse af vandafgang -golden standard
16. Bouzari Z, et al. Int J Gynaecol Obstet. 2018	Tværsnits-studie	120 60 + 60	PPROM (GA 28-36) og PROM (GA 37-41): Kvinder med positiv pooling og nitrazine test. Kontrol: Kvinder med negativ pooling og nitrazine test.	β-hCG Creatinine Urea	Middelkoncentrationer af β-hCG, creatinine og urea i vaginalsekret.	Creatinine: - Sensitivitet: 91 % - Specificitet: 82 % - PPV: 71 % - NPV: 95 % Urea: - Sensitivitet: 93 % - Specificitet: 83 % - PPV: 72 % - NPV: 96 % β-hCG: - Sensitivitet: 98 % - Specificitet: 82 % - PPV: 73 % - NPV: 99 % Middelkoncentrationen af β-hCG, urea, og creatinine var højere i PROM gruppen end i kontrolgruppen (p = 0.001).	2b	
17. Malchi F, et al. Reprod Sci. 2021	Systematisk review 11 studier (3 India, 5 Iran, 3 Tyrkiet)	1324 671 med PROM 653 kontrol	Kvinder med symptomer på PPROM/PROM identificerede med pooling og/eller nitrazine og/eller fern test (enklet studie Actim PROM) GA14-42 Tilsvarende kontrol uden ROM	Urea + Creatinine	Urea og Creatinine niveau i vaginal væske er højere i kvinder med ROM end kontrol. Creatinine er mere sensitiv og specifik end Urea	Urea test: Sensitivitet: 0,96 (95% CI:0,86-0,98) Specificitet: 0,93 (95% CI:0,83-0,97) Creatinine Test: Sensitivitet: 0,98 (95% CI:0,92-0,99) Specificitet: 0,97 (95% CI:0,89-0,99)	2a	Pooling og/eller nitrazine og/eller fern test (enkelt studie Actim PROM)
18. Tigga MP, Malik S. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2015;	Tværsnitsstudie	100 50 + 50	Studiegruppe: PPROM og PROM (GA 20-40) Kontrolgruppe: Ingen vandafgang.	β-hCG AFP Creatinine Prolaktin	Middelkoncentrationer af β-hCG, AFP, creatinine og prolaktin i vaginalsekret. Sammenligning af koncentrationer af de forskellige markører de 2 grupper imellem Tid fra PROM til opstart af veer måles	β-hCG: - Sensitivitet: 84 % - Specificitet: 68 % - PPV: 81 % - NPV: 72 % AFP: - Sensitivitet: 94 % - Specificitet: 98 % - PPV: 98 % - NPV: 94 % Prolaktin: - Sensitivitet: 68 %	2b	OBS: Evaluerer også markørernes evne til at forudsige tid fra vandafgang til forløsning.

						- Specificitet: 78 % - PPV: 76 % - NPV: 71 % Creatinine: - Sensitivitet: 100 % - Specificitet: 92 % - PPV: 93 % NPV: 100 %		
19. Eldaly A, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019	Prospektivt, observation elt studie	100 (50 cases og 50 kontrol)	17-38 uger PROM: 50 Intakte membraner: 50 Konsekutive Eksklusion: Vaginalblødning, kvinder i fødsel og obstetriske akutte problemer (navlesnorsfremfald etc).	Human chorionic gonodotropin beta (beta-hcg) i vaginal skylleväske (kvantitativ vs. Kvalitativ test)	Hcg cut-off: 32 mIU/ml	AUC (ROC): Kvantitativ hcg: 0,97 Kvalitativ hcg: 0,92 Kvantitativ hcg test: Sensitivtet: 94% Specificitet: 94% PPV: 94% NPV: 94% Kvalitativ hcg test Sensitivtet: 84% Specificitet: 100% PPV: 100% NPV: 86,2%	1c	Kan ikke bruges ved blødning *OBS GA - diskrepens mellem valgt GA og aktuel GA i begge grupper* Protokol: GU - hvis ingen pooling da test. Hvis kvalitative tests positiv da kvantitative test Evt. Supplere med amnisure/actim PROm ved usikker resultater
20. Dartibale CB, et al. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017	Prospektivt, tværsnitsstudie	Total: 177 128 (hcg-10) 49 (hcg-25)	GA 24-39 Hcg-10: Gruppe A: klinisk PROM (57) Gruppe B: kontrol (71) Hcg-25: Gruppe A: 18 Gruppe B: 31 Eksklusion: Kontraktioner, føtalt stress og vaginalblødning.	Human chorionic gonodotropin beta (beta-hcg)	Hcg cut-off: 10 mIU/ml (hcg-10) eller 25 mIU/ml (hcg-25) Diagnose bekræftet ved GU, nitrazine/ pH≥6 og fern (mikroskopi)	Hcg-10: Sensitivtet: 77,1% Specificitet: 43,6% PPV: 52,3% NPV: 70,4% Accuracy: 58,6% LR+: 1,37 LR-: 0,50 Hcg-25: Sensitivtet: 44,4%% Specificitet: 87,1%% PPV: 66,6% NPV: 72,9% Accuracy: 71,4% LR+: 3,41 LR-: 0,63	2b	Hcg kan måles op til 24 timer efter PROM.
21. Wang Y, et al. Mol Med Rep. 2018	Case-control studie	133	2 grupper: PPROM/PROM: - synlig FV i vagina - pH test pos - fern (mikroskopi) - sICAM-1 strip test pos PPROM <37:14 PROM ≥37: 57 Intakte membraner: Alle ovenfor nævnte punkter negative. GA <37: 9 GA ≥37: 53 Eksklusion: brug af vagitorier <72 timer. Prøve i 2. trim: amniocentese Prøve i 3. Trim: sectio	Placental protein 14 (PP-14) (IGFBP-2 og mesothelin)	Cut-off: 0,008 mikrogram/ml	PP-14: Sensitivitet: 100% Specificitet: 87,5% AUC (ROC): <37 uger: 0,99 ≥ 37 uger: 0,78	4	Har testet fostervand vs. maternelt serum for at identificere mulige proteiner. Herefter udvalgt 12 proteiner – og PP14 performer bedst af dem. Endnu ikke en bedside-undersøgelse.
22. Farag AH, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2015	Case-control studie	100	50 PPROM (GA 26-36+6) 50 GA-, alder- og vægt-matchede kontroller med intakte membraner	Aspartat aminotransferase (AST) Frie thyroidea-hormoner (T3 og T4)	Fri T3 cut-off: 1,06 pg/ml Fri T4 cut-off: 0,063 ng/dl AST cut-off: 4,5 IU/L	AUC (ROC): ingen tal, ud fra graf ses: AST: laveste AUC T3: mellem T4: højeste AUC AST Sensitivitet: 56% Specificitet: 70% PPV: 65,1% NPV: 61,4% Accuracy: 63% LR+: 1,9 LR-: 0,63 T3	4	

						Sensitivitet: 88% Specificitet: 70% PPV: 74,6% NPV: 85,4% Accuracy: 79% LR+: 2,9 LR-: 0,17 T4 Sensitivitet: 86% Specificitet: 72% PPV: 75,4% NPV: 83,7% Accuracy: 79% LR+: 3,1 LR-: 0,19		