

Titel

Hvordan håndteres gravide kvinder med symptomer i form af plet-/kontakt blødning før 20. graviditetsuge uden obstetrisk årsag

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Anne Hammer Lauridsen	Overlæge	Gødstrup
Azalie Winter	Introduktionslæge	Hillerød
Hevy Gibrael	Kursist	Rigshospitalet
Nina Rajaratnam	Introduktionslæge	Aalborg
Tovholder		
Lone Kjeld Petersen	Overlæge	Odense

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Lone Kjeld Petersen, Gynækologisk Obstetrisk afdeling Odense Universitetshospital; Email: lone.kjeld.petersen@rsyd.dk

Status

Første udkast: Maj 2023

Diskuteret på Hindsgavl dato: september 2023

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Guideline gennemgået af Overlæge, dr. med. Aage Knudsen, Aalborg, Overlæge, ph.d. Benny Kirschner, Hvidovre og Overlæge ph.d. Lone Storgaard, Rigshospitalet forud for plenargennemgang på guidelinemødet d. (23. september 2023)

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse

PICO spørgsmål:	2
Oversigt over kliniske rekommandationer:	2
Forkortelser:	3
Indledning:	4
Afgrænsning af emnet:	5



Litteratur søgningsmetode:	5
Evidensgradering:	5
Gennemgang af PICO	6
PICO 1:.....	6
Udredning ved blødning i graviditet med cervixcytologisk undersøgelse og HPV-test	6
Henvisning til udredning med kolposkopi med biopsi	9
Sikkerhed ved KBC under graviditeten – gennemgang af evidens.....	10
Ængstelse relateret til kolposkopisk undersøgelse under graviditet - evidens	10
Initiel udredning af abnorm cervixcytologi under graviditeten – gennemgang af evidens:	10
Cervixcancer	12
Postpartum opfølgning.....	13
Appendiks 1. COI for forfattere og reviewere	17
Appendiks 2. Flowchart	21

PICO spørgsmål:

PICO 1

Tovholdere: Anne Hammer og Lone Kjeld Petersen

Population (population) : Gravide med plet- eller kontaktblødning uden oplagt obstetrisk årsag

Intervention : Prøve fra cervix til cytologi/HPVtest, Kolposkopi med biopsi.

Comparison (sammenligning): Kontrol efter fødslen

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
CIN 3+	Under graviditeten - 3 mdr post partum	Kritisk
HSIL	Under graviditeten - 3 mdr post partum	Vigtig
Prøvetagning Co-test eller kolposkopi		Vigtig
Angst og uro	Under graviditeten - 3 mdr post partum	Vigtig

Oversigt over kliniske rekommandationer:

Styrke

Alle gravide kvinder med vaginal blødning bør få foretaget en gynækologisk undersøgelse med inspektion af vulva, vagina og portio for at udelukke gynækologisk årsag til blødning, herunder cervixcancer.	D
---	---

Kolposkopi af gravide bør foretages af erfarne kolposkopører pga. de graviditetsinducerede forandringer på portio, som gør kolposkopi vanskelig at tolke.	D
Det anbefales at afstå fra biopsitagning ved kolposkopi, medmindre der er mistanke om udbredt CIN3, AIS eller cancer. Kontrolprogram i graviditeten eller efter fødsel aftales afhængig af de kolposkopiske fund, hvis der ikke biopteres.	C
Biopsitagning fra cervix under graviditet er forbundet med let øget risiko for blødning men er ikke forbundet med øget risiko for abort	B
Endobrush og cervical abrasio anvendes ikke under graviditet	D
Dysplasi under graviditet kan behandles konservativt medmindre cancer ikke kan udelukkes.	D
Kvinder, der har fået påvist CIN2 før eller under graviditeten, bør kontrolleres med cervixcytologi, HPV samt kolposkopi med biopsitagning hos gynækolog tidligst 8 uger post partum.	D
Kvinder med CIN3, der er påvist før eller under graviditeten og hvor der ikke laves konus, bør kontrolleres med kolposkopi i 1. trimester, GA 30 og 8 uger efter fødslen	D
Kvinder, der har fået påvist AIS under graviditeten bør koniseres. Ved ikke frie rande for AIS anbefales, hvis rekonus fravælges, kontrol med kolposkopi i 1. trimester, GA 30 og 8 uger efter fødslen. Kontrollen er en specialistopgave.	D
Ved påvisning af cervixcancer under graviditeten henvises patient til onko-gyn afdeling mhp. videre udredning og behandling.	C
Konisatio under graviditet udføres, hvis invasiv sygdom ikke kan udelukkes (udbredt CIN3 eller AIS i portiobiopsi(er)).	D
Alle gravide kvinder >23 år kan tilbydes screening som angivet i screeningsprogrammet med cervixcytologi/HPV-test, hvis det er mere end 3,5/5,5 år siden sidste test. Prøvetagning kan foretages med spatel og cytobrush eller kombibørste, mens screening med Endobrush frarådes.	B

Forkortelser:

Co-test: Samtidig test for HPV og cytologi

GA: Gestationsalder

HPV: Human Papillomavirus

hrHPV: high risk HPV

PAP smear: Cytologisk prøve fra cervix

TOC: Test of Cure efter konus

Cytologi

ASC-US: Atypi af pladeepitel af usikker betydning

ASC-H: Atypi af pladeepitel – HSIL kan ikke udelukkes

AGC: Atypi af cylinderepitel

LSIL: Low grade Squamous Intraepithelial Lesions

HSIL: High grade Squamous Intraepithelial Lesions

AIS: Adenocarcinoma in situ
Planocellulært karcinom/adenocarcinom

Histologi

CIN1: Cervikal Intraepithelial Neoplasi grad 1

CIN2: Cervikal Intraepithelial Neoplasi grad 2

CIN2+: CIN2, CIN3, planocellulært carcinoma in situ, planocellulært carcinom, AIS eller adenokarcinom

CIN3: Cervikal Intraepithelial Neoplasi grad 3

CIN3+: CIN3, planocellulært carcinoma in situ, planocellulært carcinom, AIS eller adenokarcinom

AIS: Adenocarcinoma in situ

VaIN: Vaginal Intraepithelial Neoplasia

Planocellulært karcinom/adenocarcinom

Procedure

KBC: Kolposkopi, Biopsi og prøve fra Cervikalkanalen (cytologi og/eller cervix abrasio)

ECC: Endocervical curettage = Cervix abrasio

LEEP: Loop electrosurgical excision procedure

TZ: Transformationszone

TZ1: Type 1 transformationszone (TZ beliggende på ectocervix og fuldt synlig)

TZ2: Type 2 transformationszone (TZ har en endocervikal komponent og kan visualiseres, f.eks. ved brug af en vatpind)

TZ3: Type 3 transformationszone (TZ har en endocervikal komponent og den indre afgrænsning af TZ kan ikke visualiseres)

Indledning:

Cervixcancer er sjælden blandt yngre kvinder, og selvom cervixcancer er en af de hyppigste former for graviditetsassocieret cancer er incidensen lav. Nyeste tal fra Danmark viser, at der hvert år konstateres 3 nye tilfælde af graviditetsassocieret cervixcancer (1). Det er vigtigt at identificere patienter med cervixcancer i et tidligt stadie, da det ellers kan have alvorlige konsekvenser for både mor og barn. Derfor bør man være særlig opmærksom på gravide kvinder med symptomer i form af eksempelvis vaginal blødning og kontaktblødning, hvor anden obstetrisk årsag er udelukket.

Gravide kvinder med vaginal blødning tidligt i graviditeten (GA < 20) anbefales ligesom i tidligere guidelines udredt, hvis obstetrisk årsag er udelukket, da cervixpatologi er en vigtig differentialdiagnose. I praksis betyder det, at postcoital blødning samt gentagne vaginale blødninger under graviditet, som ikke kan forklares af abortus imminens eller spontan abort eller anden obstetrisk lidelse, bør udredes, eftersom det kan være symptom på cervixcancer.

Ligeledes bør man have fokus på gravide kvinder, der aldrig er blevet screenet eller er insufficient screenede (2), idet disse kvinder har en markant højere risiko for cervixcancer sammenlignet med kvinder, der har deltaget regelmæssigt i screeningsprogrammet (3). Studier har vist, at kvinder, der ikke har deltaget regelmæssigt i screeningsprogrammet også er mere tilbøjelige til ikke at være HPV vaccinerede (4).

Under graviditeten kan kolposkopi udføres for at vurdere præmaligne forandringer (CIN) og be- eller afkræfte cervixcancer. Generelt anbefales konservativ behandling af dysplasi under graviditeten (5, 6, 7, 9), da progression af CIN til invasiv sygdom er sjælden (0-3%). I næsten alle rapporterede cases er der tale om mikroinvasive forandringer med meget god prognose for kvinden[(8,10)]. Hos ikke-gravide kvinder vil 70-80% af CIN1 forandringer regrediere, mens 50-60% af CIN2 forandringer og ca. 30% af CIN3 forandringer regredierer(11,12). Regression af CIN under eller efter graviditet ses i op til 60% af CIN2+ forandringer (13,14).

Under graviditet fokuseres på rettidig diagnostik og korrekt behandling af cervixcancer under hensyntagen til kvinden og det ufødte barn. Behandling af dysplasi under graviditet er i en metaanalyse vist at være associeret med en øget risiko for præterm fødsel (<37 uger) og PROM, sammenlignet med kvinder, der fødte før opstart af behandling med OR på henholdsvis 6,5 (95% CI: 1,1-37) og 1,8 (95% CI: 0,54-1,4)(15). Behandling af CIN3 anbefales på baggrund af ovenstående udskudt til efter fødslen, med mindre cancer ikke kan udelukkes (10, 11). Hos kvinder med CIN2 eller mindre anbefales vanligvis ikke kolposkopi under graviditeten, men de kan i stedet undersøges postpartum (13). Gravide kvinder med AIS bør som hovedregel koniseres, hvis forandringer konstateres før 20 uge. Hvis der ikke er frie rande i konus kan tæt kontrol planlægges (se nedenfor)

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler håndtering af blødning uden obstetrisk årsag før 20 graviditetsuge. For blødning senere i graviditeten henvises til separat obstetrisk guideline (indsæt link).

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: Marts 2023

Databaser der er søgt i: PubMed

En bred litteratursøgning i pubmed blev lavet for at identificere studier, der rapporterede cervixdysplasi i graviditeten og udredningen heraf. Søgningen gav 932 hits, 39 artikler blev inkluderet. Følgende søgeord blev brugt: "Uterine Cervical Dysplasia"[Mesh] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]) AND (("Pregnancy"[Mesh]) OR ("Gravidity"[Mesh])).

Litteraturen blev søgt fra mellem 1997-2020. og suppleret med ny bred søgning foråret 2023. Alle artikler havde forskellige studiedesign og evidensniveau. Studierne inkluderede hovedsageligt retrospektive studier, 14 prospektive studier, fire reviews og ingen RCT.

Overordnet rangerede den samlede kvalitet af den inkluderede evidens fra moderat til lav.

Ud fra den fundne evidens kan det konkluderes, at invasiv cancer er meget sjældent i graviditeten.

Der er evidens der støtter sikkerheden af kolposkopi (7,8,12,13) og biopsi (15) i graviditeten.

Cervixbiopsi i graviditeten er associeret med en lille risiko for kraftig blødning, men vurderes i øvrigt som en sikker diagnostisk metode (8,11,15).

Evidensgradering:

Oxford version Marts 2009.

Gennemgang af PICO

PICO 1:

Kvalitet af evidens:

Overordnet rangerede den samlede kvalitet af den inkluderede evidens fra moderat til lav. Ud fra den fundne evidens kan det konkluderes, at invasiv cancer er meget sjældent i graviditeten. Der er evidens, der støtter sikkerheden af kolposkopi og biopsi i graviditeten. Cervixbiopsi i graviditeten er associeret med en lille risiko for kraftig blødning, men vurderes i øvrigt som en sikker diagnostisk metode.

Gennemgang af evidens:

Udredning ved blødning i graviditet med cervixcytologisk undersøgelse og HPV-test

Gravide kvinder med vaginal blødning tidligt i graviditeten (GA < 20) anbefales ligesom i tidligere guidelines udredt, hvis obstetrisk årsag er udelukket, da cervixpatologi er en vigtig differentialdiagnose. I praksis betyder det, at postcoital blødning samt gentagne vaginale blødninger under graviditet, som ikke kan forklares af abortus imminens eller spontan abort eller anden obstetrisk lidelse, bør udredes, eftersom det kan være symptom på cervixcancer. Der foreligger ikke data på udredning af gravide med vaginal blødning, hvorfor data er ekstrapoleret fra ikke-gravide kvinder med samme symptomer.

For ikke-gravide kvinder gælder, at prævalensen af cervixcancer hos kvinder henvist med postcoital blødning er meget lav og generelt under 1% (15, 16, 17). I et studie med 94 ikke-gravide kvinder henvist til kolposkopi grundet postcoital blødning fandtes ingen tilfælde af svær cervixdysplasi eller cancer, men det er vigtigt at bemærke, at biopsier kun blev taget hos 19% af de henviste kvinder (18)

I en undersøgelse af 635 ikke-gravide kvinder med postcoital blødning fandtes 4 tilfælde af cancer, hvoraf de tre var synlige på portio (16). En samlet opgørelse af knapt 1000 kvinder med postcoital blødning viste at i gruppen med negativ cytologi fandtes cervixcancer blandt 1,6-2,1% af kvinderne (17). Hos i alt 2061 henviste ikke-gravide kvinder med postcoital blødning fandt man et tilfælde af cervixcancer blandt 884 kvinder med en negativ cytologi ved henvisning mens der ikke fandtes cancer tilfælde blandt de 49, der var henvist med negativ cotest (negativ cytologi og HPV test) (15). På baggrund af ovenstående og da kolposkopi under graviditet er vanskelig på grund af graviditetsinducerede forandringer, som vanskeliggør såvel klinisk som histopatologisk undersøgelse[2, 3, 20] anbefaler arbejdsgruppen, at man indfører en filter funktion, så udredningen af gravide med symptomer starter med:

- en gynækologisk undersøgelse mhp. at inspicere cervix for tumordannelse og
- en prøve fra cervix, der testes for både HPV og cytologiske forandringer.

I rekvisitionen anføres, at patienten er gravid, således at den modtagende patologiafdeling kan medtage dette i vurderingen af prøven. Ligeledes skal man lokalt aftale med de patologiske afdelinger, at cervixcytologisk prøve på indikationen blødning kan testes for både cytologi og HPV.

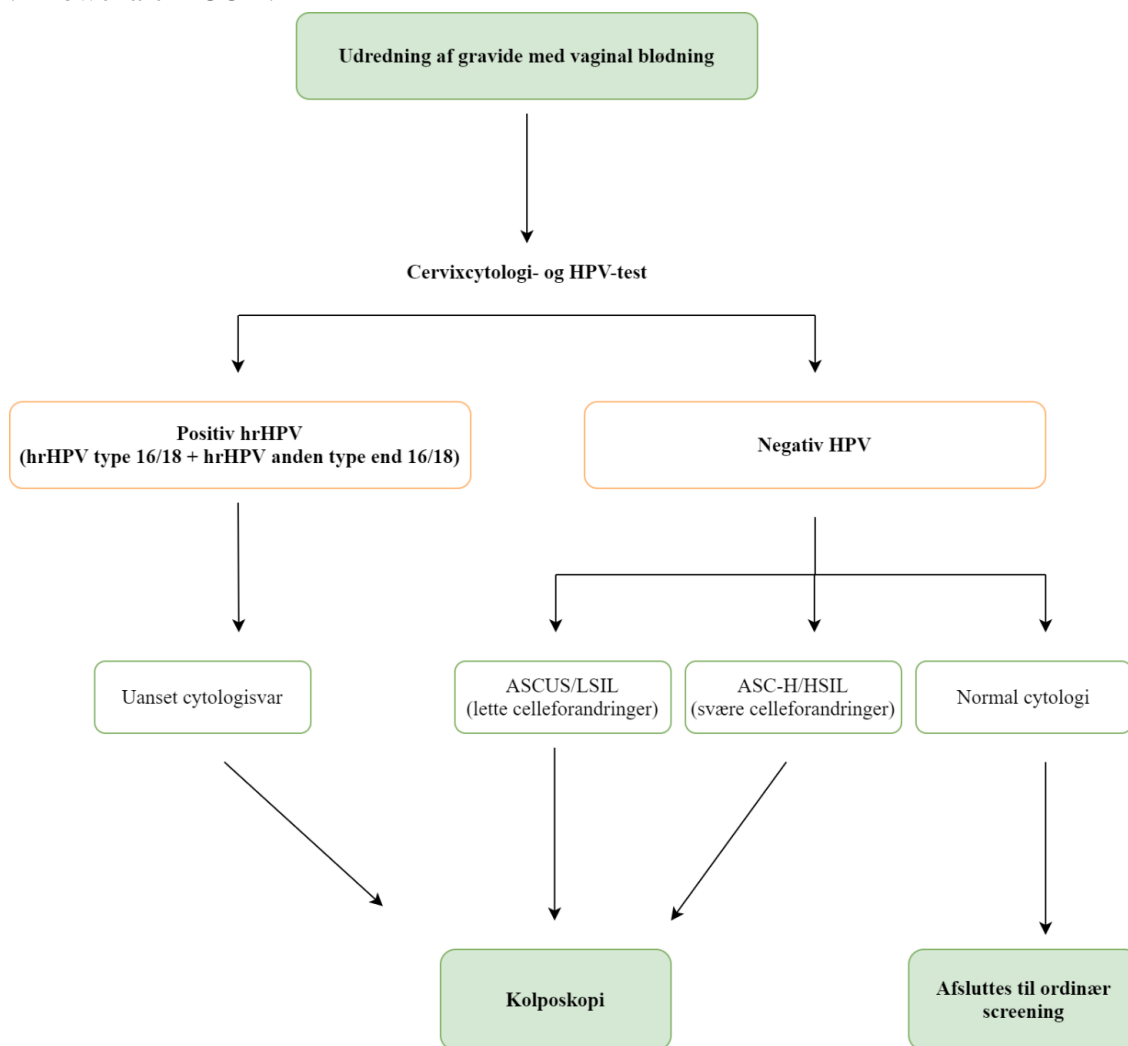
Der foreligger ikke direkte evidens for anbefalingen, men princippet er baseret på den høje negative prædiktive værdi af en negativ HPV-test (19), som i screenings sammenhæng viser, at en negativ HPV-test for enhver hrHPV type har en NPV på 99,4 for CIN3+(20). Anbefalingen er i overensstemmelse med guidelines fra Sverige og Australien (3,21).

Derudover skal tidligere screeningshistorik fra cervix og HPV-vaccinationsstatus gennemgås, og der foretages ultralyd af graviditeten med henblik på evt. anden blødningskilde. Nylig podning for chlamydia trachomatis bør også foreligge, idet postcoital blødning kan være symptom på en chlamydiainfektion (22).

Såfremt man ved gynækologisk undersøgelse ser en tumor tages minimum 1-2 gode biopsier, som sendes til histopatologisk undersøgelse i pakkeforløb. Det skal anføres på rekvisitionen, at kvinden er gravid, således at patologen kan tage dette med i vurdering af prøven. Patienten skal henvises i pakkeforløb til nærmeste gyn-onkologisk afdeling mhp. videre udredning og behandling.

Ved normal GU, negativ HPV-test og normal cytologi kan man afvente, da blødning i graviditet er hyppigt forekommende, og fordi risikoen for cervixcancer i disse tilfælde vurderes at være ekstrem lav. Da der er tale om udredning på grund af symptomer bør kvinder med positiv HPV-test (uanset cytologisvar), cytologiske forandringer (ASCUS/LSIL/ASC-H/HSIL/AIS) eller abnorm gynækologisk undersøgelse henvises til kolposkopi. I tilfælde af negativ HPV-test og normal cytologi men fortsatte symptomer i form af blødninger (uden obstetrisk forklaring), skal kvinden også henvises til kolposkopi. Se flowchart PICO 1.

. Flowchart PICO 1.



Prøvetagning

Cervixcytologi kan foretages sikkert under hele graviditeten. Arbejdsgruppen anbefaler brug af kombibørste eller spatel og cytobrush (23, 24). I litteraturen rapporteres cytobrush til cytologisk undersøgelse på knapt 800 gravide (24, 25, 26). Der er ikke beskrevet øget hyppighed af graviditetskomplikationer, men en lidt højere frekvens af ikke behandlingskrævende blødning efter prøvetagning (6% sammenlignet med ca 3% ved ikke gravide). Den cytologiske prøve kan undersøges for HPV. Under prøvetagning tilstræbes at devices ikke introduceres højt i cervikal kanalen da transformationszonen hos gravide er lokaliseret på exocervix. Hvis man anvender kombibørsten kan den midterste spids afklippes. Når prøven afsendes, skal det angives at patienten er gravid, så patologerne kan medtage dette i vurderingen. Ved uegnede prøver aftales ny test efter cirka 3 mdr.

Endocervical curretage er kontraindiceret i graviditeten og brug af Endobrush anbefales ikke (Billede 1)

BILLEDE 1: CERVIKAL SCREENINGPRØVE HOS GRAVIDE

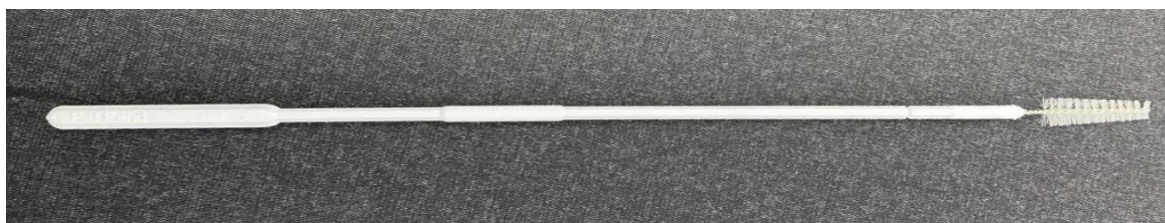
A) Kombibørste: anbefales – spidsen kan afklippes



B) Endobrush: anbefales ikke



C) Cytobrush – kan anvendes



Ængstelse og uro

Der er ikke identificeret litteratur, der kan belyse ængstelse og uro hos gravide kvinder med postcoital blødning – hverken i henseende til symptomer, i relation til udredning med cytologi og samtidig HPV test eller i relation til et positivt svar på tests som indicere yderligere udredning og evt. behandling under eller efter afsluttet graviditet.

Henvisning til udredning med kolposkopi med biopsi

Indledning:

Der er to kategorier af gravide kvinder, der skal henvises til kolposkopi

- Kvinder med blødning uden obstetrisk årsag OG positiv test for HPV eller cytologi
- Kvinder med positiv screening test eller ny-diagnosticeret CIN2/3 til kontrol

Kolposkopi hos gravide udføres efter samme retningslinjer som hos ikke gravide. Der er overordnet evidens, der støtter at kolposkopi (7,9,13) med biopsi (25) kan udføres i graviditeten uden risiko for fosteret. Cervixbiopsi i graviditeten er associeret med en lille risiko for kraftig blødning, men vurderes i øvrigt som en sikker diagnostisk metode (7, 9, 25). Kolposkopi skal udføres af træned og erfarne kolposkopører/speciallæger, da de anatomiske og fysiologiske forandringer, der ses i

cervix under en graviditet, kan vanskeliggøre visualiseringen og tolkningen af cervix og de mulige forandringer (26).

Der ses blandt andet øget vaskularisering og cervikal hyperæmi, øget ødem i stroma, hypertrofi af cervix, øget cervikal mucus, eversion af epitelet og decidualisering med mulighed for udvikling af decidual polypper. Disse normale forandringer i cervix gør det svært kolposkopisk at skelne normalt cervixepithel fra cervixdysplasi og undertiden endda cancer.

Det optimale tidspunkt for en kolposkopisk evaluering af cervix under graviditeten er ifølge den svenske guideline (27) i starten af 2. trimester (dvs. omkring GA 13-14). På dette tidspunkt er der sket en invertering af epitelet, hvilket giver gode forudsætninger for, at kolposkopien bliver tilfredsstillende.

Sikkerhed ved KBC under graviditeten – gennemgang af evidens

Ingen studier har påvist, at prøvetagning til cervix cytologisk undersøgelse (25) eller kolposkopivejledte cervixbiopsier er skadelige for kvinden eller fosteret, og der er ikke set en øget risiko for abort som følge af biopsitagning. I et stort svensk prospektivt kohortestudie fra 2014 har 196 kvinder med abnormal cervix cytologi i tidlig graviditet, fået udført biopsier (26). Det obstetriske outcome blev sammenlignet med 54.919 andre fødsler på samme hospital. Biopsirelateret postoperativ blødning fandtes hos 9 ud af 196 kvinder men der var ingen tilfælde af blødning, som krævede kirurgisk behandling. Abortraten var lav (0,8%) – to kvinder aborterede i henholdsvis første og andet trimester. I sidstnævnte tilfælde havde fosteret multiple malformationer. Hos 55 patienter blev foretaget konisatio og ingen af disse havde efterfølgende behandlingskrævende blødning. Der var ingen forskel i fødselsmetode, præterm fødsel eller andre obstetriske variable i de to grupper. Det blev konkluderet, at undersøgelse for atypisk cytologi under graviditeten med biopsi inkluderende konisatio er en sikker procedure med hensyn til kirurgiske komplikationer og obstetriske outcomes. Der fandtes en høj rate af persistens og regression af dysplasi under graviditeten, mens risikoen for cancer var meget lav (26)

Ængstelse relateret til kolposkopisk undersøgelse under graviditet - evidens

Der er ikke identificeret litteratur, der kan belyse ængstelse og uro hos gravide kvinder der undergår kolposkopi med biopsitagning – hverken i henseende til symptomer, i relation til udredning med cytologi og samtidig HPV test eller i relation til et positivt svar på tests som indicere yderligere udredning og evt. behandling under eller efter afsluttet graviditet.

Initial udredning af abnorm cervixcytologi under graviditeten – gennemgang af evidens:

Seks nyere studier konkluderer, at progression af dysplasi er sjældent i graviditeten, mens regression og persistens er meget hyppigere. Idet gravide har samme risiko som ikke gravide for cervix cancer og forstadier, anbefaler studierne overordnet at screene alle gravide patienter ligesom ikke-gravide, lave kolposkopi og biopsi samt at sikre opfølgning af dem med abnorm cytologi eller påvist dysplasi under eller efter afsluttet graviditet.

Et polsk observationelt, retrospektivt studie af Suchonska et al fra 2020 som inkluderede 53 gravide kvinder med et abnormt pap smear fik 35 kvinder bekræftet CIN i biopsier (66%): CIN1 ($n = 8$, 22,9%); CIN 2+ ($n = 26$, 74,3%); og IA1 cervixcancer ($n = 1$, 2,9%). Progression blev kun fundet hos 2,9% og regression i 47,1%. De konkluderede, at smear burde være obligatorisk i graviditeten, helst ved det første prænatale besøg (28).

Et tysk retrospektivt kohortestudie af Grimm et al fra 2020 inkluderede 139 gravide kvinder med abnorm cervix cytologisk prøve. De fandt 84,7% med CIN2–3 (CIN2 $n = 14$ (14,3%), CIN3 $n = 69$ (70,4%)), mens 7,1% ($n = 7$) kvinder havde CIN1, og 8,2% ($n = 8$) af cases var uden dysplasi. Ved follow-up efter 8-10 uger havde 61,7% viste persistierende læsioner, 5% blev diagnosticeret med CIN1 og 33,3% med komplet remission. Under graviditeten blev 68,7% kvinder med prænatal CIN2–3 testet for HPV. Senere blev 49,1% fulgt postnalt med HPV testing og histologi. HPV clearance blev observeret hos 36,4% af kvinderne. CIN2/3 læsioner diagnosticeret under graviditeten viste en høj rate af regression postpartum, mens progression til cancer blev påvist hos en patient med CIN3. De konkluderede, at tæt og kontinuerlig observation sjældent havde en terapeutisk konsekvens. Compliance ift. postpartum follow-up er vigtig (29).

Et koreansk retrospektivt studie af Hong et al fra 2019 inkluderede 215 gravide kvinder med CIN2+ diagnosticeret i biopsi under graviditeten. High-risk HPV-infektion fandtes hos 187 patients (87%) heraf 76 (35,3%) var positive for HPV-genotype 16 eller 18. Alle kvinder blev observeret under graviditeten. Ti uger post partum fik 160 kvinder taget nye prøver til histologi som viste normal histologi hos 43(27%), CIN1 hos 10(6%), CIN2 hos 15(9%), CIN3 hos 89(56%), og invasiv cancer hos 3(2%). Progressionsraten var 12,5%. Alle kvinder med påvist invasiv sygdom var konservativt behandlede for Carcinoma in Situ under graviditet. Hos alle tre kvinder var der tale om stadium 1 sygdom. Post partum high-risk HPV-infektion (OR 5.09; 95% CI 2.15–12.05; $P < 0.001$) blev identificeret som en signifikant prædikator for CIN2+ persistens. Forfatterne konkluderede, at konservativ behandling af CIN2-3 under graviditeten er acceptabelt. Persistente high-risk HPV-infektion er en stor risikofaktor for CIN2+ persistens. Det er nødvendigt med tæt observation og follow-up med HPV testning, samt post partum kolposkopi (30).

Et østrigsk retrospektivt kohortestudie af Mailath-Pokorny et al fra 2016 omfattede 51 gravide kvinder med CIN og en kontrolgruppe af 51 ikke-gravide kvinder. CIN 1, 2, og 3 blev diagnosticeret blandt 33%, 14% og 53% af alle de gravide kvinder. Det histopatologiske resultat post partum viste en signifikant højere tendens af spontan regression hos de gravide kvinder (57% versus 31%, $p = 0,010$) og en højere incidens af komplet remission i forhold til den ikke-gravide population (41% versus 28%, $p = 0,144$). Der blev også observeret en signifikant lavere CIN-persistens rate hos de gravide (39% versus 59%, $p = 0,048$). Progressionsraten var lav i den gravide kohorte (4%), og der blev ikke observeret nogen progression til invasiv cancer. Det blev konkluderet, at CIN-læsioner viser en betydelig høj spontan regressionsrate post partum. Når invasiv cancer er definitivt udelukket, kan behandling af dysplasi foretages post partum (31).

Et canadisk retrospektivt kohortestudie af Korkidakis et al fra 2015 inkluderede 365 gravide kvinder med smear, hvoraf 88 (23,9%) var abnorme. Populationen bestod af unge kvinder < 20 år, hvor dysplasi og regression af dysplasi er meget hyppig hos ikke gravide. Hovedparten havde lette forandringer (ASCUS/LSIL (86%). Follow-up cytologi var tilgængeligt for 78 patienter. Der blev

observeret regression af cytologiske abnormaliteter i 75 (96,1%), persistens i to (2,6%), og progression i en patient (1,3%). (32).

Et stort kinesisk prospektivt kohortestudie af Wu et al, 2014 inkluderede 27.230 gravide kvinder, som fik rutine graviditetsundersøgelser. Kolposkopi og cervixbiopsi blev udført hos kvinder med abnormal cervixcytologi. Systematisk kolposkopi blev udført hver ottende til tolvte uge og cervikal biopsi blev udført, hvis der blev mistænkt progression. Man fandt en abnorm cervixcytologi hos 2.260 patients (8,1 %). Kolposkopi og cervikal biopsi blev udført hos 369 patienter og der rapporteredes, at 15 patienter havde mikroinvasiv planocellulært karcinom, 116 patienter havde cervicitis, 124 havde CIN1, 49 havde CIN2, og 65 havde CIN3. De konkluderede, at resultaterne viste en nødvendighed for cervical screening for alle kvinder under graviditeten, og at kolposkopi skal udføres for gravide kvinder med abnorm cervix cytologi. Data kan ikke umiddelbart overføres til en dansk population af kvinder med tilbud om regelmæssig screening fra 23 års alderen.

Praktisk håndtering af positive screeningsprøver hos symptomfrie gravide kvinder:

Kvinder med positiv screeningsprøve under graviditet anbefales henvist af egen læge til videre udredning efter samme algoritmer som ikke-gravide kvinder. De henviste kvinder håndteres efterfølgende som; Kvinder med ukendt HPV-status og normal cytologi, ASCUS eller LSIL samt HPV-positive kvinder med normal cytologi: disse kvinder kan afvente kolposkopi til efter fødsel, da risikoen for CIN3+ er meget lav; Kvinder med ukendt HPV-status med svære celleforandringer (ASC-H, AGC, HSIL eller AIS) samt HPV-positive kvinder med lette (ASCUS eller LSIL) eller svære celleforandringer (ASC-H, HSIL eller AIS) skal kolposkoperes indenfor 1-3 mdr. (gerne så tidligt som muligt i graviditeten, hvor eventuelle svære forandringer, som kræver intervention, er lettest at håndtere). Kvinder med symptomer skal udredes som anført i afsnittet: ”udredning ved blødning i graviditet”.

Adenokarcinom in situ (AIS)

Ved adenocarcinoma in situ i cervixcytologi bør gravide kvinder undersøges med kolposkopi og portibiopsier som første trin af udredningen for at udelukke cancer. Ved histologisk-verificeret AIS eller ved udtalte CIN3 forandringer, hvor invasiv sygdom ikke med sikkerhed kan udelukkes, foretages som hovedregel konisatio. Tvivlstilfælde bør konfereres med de onko-gynækologiske centre med henblik på evt. tæt opfølgning, hvilket specielt er relevant ved diagnostik efter 20. uge. Præparat revision på Centerafdelinger kan med fordel udføres forud for behandlingsplan.

Cervixcancer

Hvis cervixcancer diagnosticeres under graviditeten (enten verificeret histologisk eller klinisk ved mistanke om tumorforandringer ved GU eller kolposkopi) henvises patienten til onko-gynækologisk udredning/behandling i pakkeforløb. Videre plan om specifik behandling foregår i onko-gynækologisk regi på MDT-konference med tværfagligt team i samråd med obstetriker. Overvejelser vedr. afslutning af graviditet før tid er en ekspertopgave som foretages i samråd med obstetrikere, gyn-onkologer, onkologer, radiologer, og pædiatere. Der henvises til separat DGCG guideline.

Postpartum opfølgning

Kontrol af tidligere CIN1/ASCUS/LSIL med cervix cytologi/HPV-test udføres tidligst ved 8. ugers undersøgelsen postpartum ved egen læge.

Ved HSIL, ASCH, AGC, CIN2, CIN3 følges op med cervixcytologi/HPV-test og kolposkopi 8 uger postpartum for at udelukke progression til mikroinvasiv cancer og planlægning af evt. konus hvis celleforandringerne ikke er regredieret. Det samme gør sig gældende for AIS, både hos kvinder der har fået foretaget LEEP under graviditeten og hos de få, der er konservativt behandlede og fulgt med tætte kontroller. I Sverige anbefales opfølgning af AIS allerede 10-14 dage post-partum (27) men undersøgelse er på dette tidspunkt vanskelig og individuel håndtering må anbefales.

Screening i graviditet

De prænatale kontrolbesøg er mulighed for screening og motivering af kvinder, der ikke har deltaget sufficient i det nationale screeningsprogram for livmoderhalskræft. Som led i svangreomsorgen har man i andre lande, herunder Sverige, Norge, Australien og USA (5, 27, 33), derfor indført screening af gravide (5). Sundhedsstyrelsen anbefaler aktuelt ikke rutinemæssig screening for livmoderhalskræft under graviditet under henvisning til den sparsomme evidens på området. Der er ikke faglige argumenter for at undlade screening i tilfælde, hvor den gravide kvinde kan motiveres for prøvetagning, idet de patologiske afdelinger i Danmark har bekræftet, at prøver taget under graviditet kan bedømmes sufficient både cytologisk og for tilstedeværelsen af HPV. Det er vigtigt, at der i rekvisitionen anføres, at kvinden er gravid.

Et studie fra Norge viser at gravide kvinder har højere deltagelsesprocent i screeningsprogrammet sammenlignet med ikke gravide. Majoriteten får taget screeningstest under graviditet og ikke efter fødslen (34). Det er vigtigt at under- eller ikke-screenede kvinder fortsat tilbydes prøvetagning fra livmoderhalsen i forbindelse med opfølgende kontrol 8 uger efter fødslen.

Resume af evidens

Evidensgrad

Cervixcancer er sjældent i graviditeten	1b
Det er sikkert at udføre KBC under graviditeten, hvis diagnostik fra cervikal kanalen udføres med cytobrush. Endocervical curretage frarådes.	2b
Der er en høj rate af persistens og regression af dysplasi under graviditeten	2b

Gavnige effekter:

Cervix cancer der diagnosticeres i et tidligt stadium har god prognose og kan behandles med minimal invasiv procedure og mulighed for bevaret fertilitet. Den aktuelle guideline har ikke til hensigt at øge antallet af kvinder, der skal udredes på grund af symptomer, men ved at indføre en filterfunktion vil antallet af kvinder, der skal kolposkoperes skønsmæssigt kunne reduceres med 75-85%.

Screening i graviditet som tilbud til under- og ikke screenede kvinder er en mulighed for at nå gruppe af kvinder med højere risiko for udvikling af cervix cancer.

Skadelige effekter:

Påvist mistanke om dysplasi under graviditet kan potentielt give øget ængstelse hos den gravide. Der er ikke evidens for dette, da det ikke er undersøgt.

Balance mellem gavnlige og skadelige effekter:

Cervixcancer under graviditet er sjælden men vigtig at diagnosticere. Ved indførelse af den foreslåede filterfunktion kan man primært udrede de kvinder, der tidligere blev henvist til kolposkopi under graviditet, med cytologi og HPV-test. Kun kvinder med høj risiko for CIN3+ vil således skulle kolposkoperes, mens resten kan afvente udredning til efter de har født. Det er derfor et fåtal af kvinder, der får behov udredning under graviditet.

Værdier og præferencer:

Såvel udredning for blødning under graviditet som screening for livmoderhalskræft må diskuteres med den enkelte gravide kvinde i forhold til hendes præferencer.

Referencer:

1. Greiber IK, Viuff JH, Mellemkjær L, et al. Cancer in pregnancy and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: A nationwide cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2022;129(9):1492-1502.
2. Kärrberg C, Rådberg T, Holmberg E NA. Support for down-staging of pregnancy-associated cervical cancer. *Acta Obs Gynecol Scand* 2015 Jun;94(6):654-9
3. Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wåhlin A, Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecol Oncol.* 2011 Jan;120(1):68-72.
4. Badre-Esfahani S, Larsen MB, Seibæk L, Petersen LK, Blaakær J, Støvring H, Andersen B. Non-Adherence To Childhood HPV Vaccination Is Associated With Non-Participation In Cervical Cancer Screening - A Nationwide Danish Register-Based Cohort Study. *Clin Epidemiol.* 2019 Nov 8;11:969-980.
5. Cancer Council Australia, Clinical Guideline. https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:Screening_in_pregnancy#cite_ref-Citation:Al-Halal_H.2C_Kezouh_A.2C_Abenhaim_HA_2013_1-0. 2019.
6. National Health and Medical Research Council. Screening to prevent cervical cancer: guidelines for the management of asymptomatic women with screen detected abnormalities. Canberra: NHMRC; 2005.
7. Guijon F. COLPOSCOPY IN PREGNANCY ANALYSIS OF 1182 PATIENTS WITH ABNORMAL CERVICAL CYTOLOGY. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14(3):260-61.

8. Wu YM, Wang T, He Y, Song F, Wang Y, Zhu L, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. [Internet]. Vol. 289, Archives of gynecology and obstetrics. Germany; 2014. p. 1071–7.
9. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2014;18(6):851–60.
10. Siddiq TS, Twigg JP, Hammond RH. Assessing the accuracy of colposcopy at predicting the outcome of abnormal cytology in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2006;124(1):93–7.
11. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M, Louvanto K, Oksjoki S, Tähtinen R, Virtanen S, Nieminen P, Kyrgiou M, Kalliala I. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018 Feb 27;360:k499. doi: 10.1136/bmj.k499.PMID: 29487049
12. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008 May;9(5):425-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7. Epub 2008 Apr 11.PMID: 18407790
13. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: A multi-institutional evaluation. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):113.
14. Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. Acta Obs Gynecol Scand 2008;87(12)1296-300
15. Tan JHJ, Jayasinghe YL, Osinski MJ, Brotherton JML, Wrede CDH. Recurrent post-coital bleeding: Should colposcopy still be mandatory? Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2020 Dec;60(6):952-958
16. Godfrey MAL, Nikolopoulos M, Povolotskaya N, Chenoy R, Wuntakal R. Post-coital bleeding: What is the incidence of significant gynaecological pathology in women referred for colposcopy? Sex Reprod Healthc. 2019 Dec;22:100462.
17. Gulumser C, Tuncer A, Kuscu E, Ayhan A. Is colposcopic evaluation necessary in all women with postcoital bleeding? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;193:83-
18. Mitchell G, Phung J, Holliday E, Day T. Colposcopic outcomes for symptomatic patients with a negative oncogenic human papillomavirus test. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2021 Oct;61(5):798-801.
19. Kjær SK, Frederiksen K Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst 2010;102:1478-88
20. El-Zein M, Bouten S, Louvannto K; Gilbert L et al. Predictive value of HPV testing in Self-collected and Clinician-collected Samples compared with cytology in detecting high grade cervical lesions. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2019;28:1134-40

21. <https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/prevention-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/vardprogram/nationellt-vardprogram-cervixcancerprevention.pdf>
22. BAX CJ, Oostvogel PM, Mutsaers JME, Brand R et al. Clinical characteristics of Chlamydia trachomatis infection in a general outpatient department of obstetrics and gynecology in the Netherlands. *Sex Transm Infect* 2002;78:E6
23. Stillson T, Knight AL, Elswick RK Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J Fam Pract.* 1997 Aug;45(2):159-63.
24. Paraiso MF, Brady K, Helmchen R, Roat TW. Evaluation of the endocervical Cytobrush and Cervex-Brush in pregnant women-. *Obstet Gynecol* 1994;84:539-43.
25. Stillson T, Knight AL, Elswick RK Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J Fam Pract.* 1997 Aug;45(2):159-63.
26. Kärrberg C, Brännström M, Strander B, Ladfors L, Rådberg T. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2013;92(6):692–9.
27. SEOG, Nationellt vårdprogram cervixcancerprevention. 2021
28. Suchonska B, Gajewska M, Madej A, Wielgoś M. Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Indian J Cancer* [Internet]. 2020;57(1):31–5.
29. Grimm D, Lang I, Prieske K, Jaeger A, Müller V, Kuerti S, et al. Course of cervical intraepithelial neoplasia diagnosed during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020;301(6):1503–12.
30. Hong D, Kim S, Lim K, Lee K, Kim T, So K. Clinical outcome of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: A 10-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2019;236:173–6.
31. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016;16:74.
32. Korkidakis A, Bryson P, Jamieson MA. Outcomes of a Decade of Routine Cervical Screening in a Canadian Adolescent Obstetrics Clinic. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2016;38(1):51–5.
33. Helsedirektoratet Norge. Gynekologisk kreft - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging. 2020 p. Side 91.
34. Nygård M, Daltveit AK, Thoresen SO, Nygård JF. Effect of an antepartum Pap smear on the coverage of a cervical cancer screening programme: a population-based prospective study. *BMC Health Serv Res.* 2007 Jan 23;7:10.

Appendiks 1. COI for forfattere og reviewere



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Hevy Sadraddin Gibræ	Dato 20.06.2021
1.2	Arbejdsplads	Langebæk lægehus (almen praksis i Region Sjælland)	
1.3	Post / udvalg	KBU-læge	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anparter, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0 Personoplysninger			
1.1	Navn	Anne Hammer	Dato 28. juni 2021
1.2	Arbejdsplads	Aarhus Universitetshospital	
1.3	Post / udvalg	Gynækologisk guideline	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board , med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Versionsdato: 5. marts 2016



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Nina Rajaratnam	Dato 18.11.2021
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital Nord (01.09.2020-31.08.2021) Lægehuset Aalborg, almen praksis (01.11.2021-nu)	
1.3	Post / udvalg	Introduktionstilling	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anparters, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familier tilknytning)?		X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>



Interesseerklæring

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Lone Kjeld Petersen	Dato 10.10.2021
1.2	Arbejdsplads	Gynækologisk afdeling OUH	
1.3	Post / udvalg	Gynækologisk guideline	

		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpart, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke: Foredragsholder for MSD vedr. HPV sygdom og vaccination
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board , med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Hvis ja, hvilke:

Appendiks 2. Flowchart

