

## PPROM - præterm primær vandafgang

### Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Barbosa, Malou Eva Maria Pinto,	Ph.D. stud,	AUH Skejby
Borg, Camilla Skovvang,	Kursist,	AUH Skejby
Helmig, Rikke Bek,	overlæge,	AUH Skejby (tovholder)
Huusom, Lene Drasbek,	overlæge,	Hvidovre
Krogh, Rubab Hassan Agha,	overlæge,	Herning
Maase, Sarah von der,	introduktionslæge,	Viborg
Nielsen, Kamilla Gerhard,	overlæge,	Åbenrå
Petersen, Olav Bjørn,	overlæge,	AUH Skejby
Schlütter, Jacob Mørup,	introduktionslæge,	AUH Skejby
Sundtoft, Iben Blaabjerg,	afdelingslæge,	Herning
Svare, Jens,	overlæge,	Herlev

### Korrespondance:

Rikke Bek Helmig, Skejby  
rikkhelm@rm.dk

### Status

Første udkast: 16.12.2016.

Diskuteret af Sandbjerg dato: 20.01.2017

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato: 20.01.2020

Første guideline om emnet er fra Sandbjerg mødet 1998. Denne blev revideret og godkendt på mødet 2009.

### Externt review:

Der er ikke planlagt eksternt review på ovennævnte reviderede guideline.

### Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side	4-6
Forkortelser	side	6-7
Indledning:	side	7-8
Diagnosekoder	side	8
Litteratursøgningsmetode:	side	8
1. Induktion versus ekspekterende behandling	side	8-12
Referencer: Induktion versus ekspekterende behandling	side	12-13
2. Antibiotika	side	13-18
Referencer: Antibiotika	side	18-19
3. Kontrolregime ved PPR0M <37+0	side	19-30
Referencer Kontrolregime ved PPR0M <37+0	side	30-32
4. Hjemmeregime versus indlagt	side	32-39
Referencer: Hjemmeregime versus indlagt	side	40
5. Langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0 -36+6) hos børnene	side	41-47
Referencer Langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0 -36+6) hos børnene	side	47-50

Appendiks 1: COI for forfattere

side

Appendiks 2: Patientinformation ????

side

### Resume af kliniske rekommandationer: Vedrørende induktion af fødslen versus ekspekterende behandling ved PPROM

Igangsættelse af fødslen ved præterm primær vandafgang før uge 34+0 kan vente til uge 34+0 medmindre der optræder andre komplikationer.	A
Igangsættelse af fødslen ved præterm primær vandafgang efter uge 34+0 anbefales snarest muligt fra uge 34+0 og straks ved tegn på chorioamnionitis	B

### Resume af kliniske rekommandationer: Vedrørende antibiotikabehandling ved PPROM

<p>Ved PPROM &lt; 34+0 og imellem 34+0 og 36+6 kan man vælge følgende antibiotikaregimer</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Man kan vælge smalspektret behandling med et af følgende præparater<ul style="list-style-type: none"><li>○ Penicillin 800 mg/1 mill IE p.o. x 3 dgl, gerne i.v eller i.m. første døgn</li><li>○ Erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl , gerne 1 g i.v. x 3 første døgn (NB ! erythromycin må ikke gives ufortyndet i.v.)</li></ul></li><li>• Man kan vælge bredspektret behandling med<ul style="list-style-type: none"><li>○ Ampicillin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne 1 gr i.v. x 3 første døgn</li><li>○ Pivampicillin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn eller erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn, i kombination med Metronidazol 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn</li></ul></li></ul>	
Ved PPROM < 34+0 og imellem 34+0 og 36+6 bør behandlingsvarigheden med antibiotika være 7dage	

### Resume af kliniske rekommandationer: Vedrørende kontrolregime ved PPROM < 37+0

Der findes ikke evidens for ændre den nuværende regi, hvad angår monitorering af klinisk symptomer, som temperatur $\geq 38$ grader, takykardi hos mater, ømhed af uterus, ildelugtende udflåd og føtal takykardi.	B
CRP og til dels leukocytter er fortsat den mest præcise biomarkør for chorioamnionit, hvorfor der ikke findes evidens for at ændre klinisk praksis med måling af infektionstal efter PPROM	B
Der foreligger ikke validerede studier, der be- eller afkræfter betydningen af ultralyds rolle i kontrolregimet for gravide med PPROM $<37+0$ , hvorfor fortsættelse af nuværende regime synes fornuftigt	C/D
Det er ikke muligt at rekommandere et separat kontrolregime hos gravid med PPROM mellem uge 34+0 – 36+6	

### Resume af kliniske rekommandationer: Vedrørende hjemmeregime i forhold til indlæggelse ved PPROM $< 37+0$

Der findes ingen evidens for, at man bør fraråde hjemmeregime/ambulant kontrol af PPROM $<34+0$ .	B
Ved meget tidlig PPROM $<$ uge 28 synes latenstiden fra PPROM til fødsel længere, men ved afkortet cervix og tidligere anamnese med præterm fødsel tilrådes forsigtighed ved ambulant regime. Ved PPROM efter uge 28 er latenstiden kortere, men efter 72 timers observation uden tegn til infektion eller veer synes ambulant regime muligt.	√
Faktorer som gestations alder, cervix længde og fostervands mængde på PPROM tidspunkt, kan være med til at forudsige latenstiden. Paritet og tidligere anamnese med PPROM eller præterm fødsler kan endvidere indgå i vurderingen. Det kan være vejledende for klinikerens beslutning om planlægning af ambulant kontrol regi, for at undgå lange indlæggelsesperioder	√
Som svar på spørgsmålet "Kan gravide med PPROM fra 34+0 -36+6 følges ambulant indtil fødsel?" henvises der til resume af kliniske rekommandationer vedrørende induktion af fødslen versus ekspekterende behandling ved PPROM.	

Der findes ikke evidens for at hjemmeregime sammenlignet med indlæggelse ved PPROM < 37+0 ændrer på det føtale/perinatale outcome	B
---	---

### Resume af kliniske rekommandationer: Vedrørende langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0 - 36+6) hos børnene

Præterm fødsel er associeret med kognitive og indlæringsmæssigt deficit, hvor omfanget er direkte proportionelt med faldende gestationsalder.	B
Ekspekterende behandling ved PPROM giver muligvis forsinkelse i den neurologiske udvikling ved 2 år alderen.	B
Antenatal steroid ved PPROM < 34 uger beskytter mod neonatal morbiditet og må derfor anbefales.	A
Antibiotika ved PPROM beskytter mod neonatal morbiditet og må anbefales.	A

### Forkortelser:

ACOG:	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AFI:	Amnion fluid index
AUC:	Areal under kurven
CRP:	C reaktivt protein
CTG:	Cardiotocografi
GA:	Gestations alder
HCA:	Histologisk chorioamnionitis
IV:	Intravenøst
MESH:	Medical subject headings

PP.med.:	Partus provokatus medicamentalis
PPROM:	præterm primær vandafgang før uge 37+0
PO:	per oral
RCOG:	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RCT:	Randomized controlled trial
ROC:	Receiver operating characteristic

## Indledning:

PPROM - Preterm, Prelabour Rupture of Membranes - defineres som vandafgang uden veer før uge 37+0. Der er ikke enighed om, hvor lang tid der skal gå fra vandafgang til veer, men latenstiden angives oftest til > 1time. PPROM komplicerer 1-5 % af alle graviditeter og er årsag til 30 – 40 % af alle præterme fødsler.

PPROM øger den maternelle og neonatale morbiditet og mortalitet grundet præmaturitet og den øgede risiko for chorioamnionitis og neonatal sepsis.

Hidtil har praksis, også i Danmark, været konservativ behandling under antibiotikadække ved PPROM før uge 34+0 og aktiv behandling med induktion af fødslen efter uge 34+0. Rigtigheden i at fastholde denne praksis er blevet udfordret i nylige publikationer. Specielt har fokus været udviklingen i gruppen af børn født "sent præterm" dvs i uge 34+0 til 36+6 og på risikoen for infektion ved konservativt regime ved PPROM efter uge 34+0.

Ved PPROM <34+0 og specielt <28+0 diskuteres hvilket regime, der skal tilbydes for at overvåge graviditeten. Desuden hvor den gravide skal opholde sig, skal hun være indlagt eller hjemme, og hvis den gravide er hjemme, skal hun så komme til ambulant kontrol eller skal hun kontrolleres hjemme.

I denne guideline har vi forsøgt at stille specifikke spørgsmål angående de nævnte problemstillinger og søge efter svar i litteraturen.

Med hensyn til diagnostik af PPRROM henvises til Guideline " Partus Præmaturus Imminens - screening og diagnostik" fra 2016.

(<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5754904e746fb93a8a561abe/1465159760523/160523+Samlet+partus+pr%C3%A6maturus+imminens+i+skabelon.pdf>)

### **Diagnosekoder:**

DO422 (PPROM),

DO470 (Plukkeveer før 37 uger),

DO472 (truende for tidlig fødsel),

DO343A (klinisk cervixinsufficiens),

DO348G (Ultralydpåvist kort cervix)

### **Litteratursøgning:**

Der er overordnet søgt litteratur i følgende søgemaskiner: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science. Vi har søgt litteratur 10 år bagud. Og udvidet søgningen yderligere 10 år bagud, hvis der ikke var litteratur at finde. Under hvert delafsnit er søgestrengen beskrevet.

### **Evidensgradering:**

Oxford gradering af evidens.

## **1. Induktion versus ekspekterende behandling**

1. Kan man afvente med induktion af fødsel hos gravide kvinder med præterm, primær vandafgang før uge 34+0?



2. Kan man afvente med induktion af fødsel hos gravide kvinder med præterm, primær vandafgang fra uge 34+0-36+6?

### **Litteratur søgningsmetode:**

Publikationsperiode 2006-2016.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed):

"Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh] AND "Labor, Induced"[Mesh] AND ("Infant Mortality"[Mesh] OR "Perinatal Mortality"[Mesh] OR "Infant, Newborn, Diseases"[Mesh] OR "Infant Welfare"[Mesh] OR "Obstetric Labor Complications"[Mesh] OR "Delivery, Obstetric"[Mesh])

Enkelte studier blev ikke indentificeret ved ovenstående søgning, herunder PPROMT trail og Cochrane review. Disse blev identificeret ved en friségning på ny litteratur samt ved en gennemgang af Cochrane reviews.

### **Problemstilling**

PPROM øger risikoen for præterm fødsel, navlesnorskomplikationer, abruptio placentae, chorioamnionitis, endometritis og neonatal infektion. Behandlingen består i enten forløsning eller afventende behandling med brug af profylaktisk antibiotika og lungemodnende behandling. Det optimale tidspunkt for elektiv forløsning er omdiskuteret.

Guidelines fra UpToDate og ACOG (1) anbefaler elektiv forløsning fra GA 34+0. RCOG Green-top guideline (2) anbefaler, at elektiv forløsning overvejes fra GA 34+0.

### **Litteratur om induktion versus expecterende behandling**

Der foreligger ingen nyere randomiserede undersøgelser om PPROM med GA under 34 uger. Fra 1981 til 1997 blev der publiceret fem RCT, som alle er små og uden sufficient statistisk styrke. Data fra disse fem RCT blev samlet i en meta-analyse publiceret i 2013 (3). Der

var i alt inkluderet 488 gravide med PPROM i GA 28-34 uger. Der fandtes en signifikant øget risiko for sectio i gruppen, som blev induceret øjeblikkeligt, men ingen signifikant forskel i øvrigt imellem de to grupper mht. forekomst af maternel eller neonatal morbiditet. Hvis der ikke var anvendt antenatal lungemodnende behandling, var risikoen for neonatal død signifikant højere i gruppen, som blev induceret øjeblikkeligt. Ingen af studierne anvendte profylaktisk antibiotika.

Et canadisk systematisk review fra 2006 inkluderede fire RCT publiceret mellem 1987 og 1998 med i alt 389 gravide med PPROM uge 30-36 uger (4). Kvinderne havde PPROM i GA 25-37 uger. Der var ingen signifikante forskelle mht. neonatale outcomes (respiratorisk distress syndrome, neonatal sepsis, mortalitet, nekrotiserende enterocolitis, intraventrikulær hæmorrhagi) men elektiv forløsning var associeret med reduceret risiko for klinisk chorioamnionitis.

Endvidere foreligger der et Cochrane review omfattende 7 ældre studier (1981 til 1998) med ialt 690 gravide (5). Alle gravide havde PPROM før GA 37 uger. Der var ingen signifikant forskel mellem de to grupper mht. neonatal morbiditet eller mortalitet. Igangsættelse øgede risiko for endometritis og sectio, men ikke for chorioamnionitis.

Morris *et al* publicerede i 2006 en mindre meta-analyse, der inkluderer tre RCT (6). Disse tre RCT studier er også inkluderet i dels ovennævnte Cochrane review (5), dels Van der Ham *et al* review (7). Igangsættelse reducerede risiko for chorioamnionitis.

Van der Ham publicerede i 2012 en meta-analyse (8), der inkluderer de syv ældre studier fra Cochrane samt 2 nye RCT fra 2012 (PPROMEXIL 1 og 2). Der var ingen signifikant forskel mellem de to grupper mht. neonatal morbiditet eller sectiofrekvens.

Inden for de sidste 10 år er der kun publiceret tre RCT om emnet (PPROMEXIL 1 (n = 536 gravide) (7); PPRMEXIL 2 (n = 195 gravide) (8) fra 2012, samt PPRMPT studiet fra 2016 (n = 1836 gravide) (6)).

PPROMEXIL 2 blev udført idet PPRMEXIL 1 viste en incidens af neonatal sepsis, som var lavere end forventet, og studiet var uden tilstrækkelig styrke.

I alle 3 studier blev gravide med PPROM < 34 uger først randomiseret ved uge 34+0 til enten igangsættelse eller afventende behandling..

Gravide med PPROM 34-37 uger blev allokeret til enten øjeblikkelig igangsættelse eller afventende behandling. I PPRMEXIL 1 og II blev gravide i den ekspekterende gruppe induceret ved 37+0. I PPRMPT studiet blev gravide i ekspekterende gruppe induceret på obstetrisk indikation.

I PPRMEXIL 1 var der en lavere forekomst af (histologisk) chorioamnionitis i induktionsgruppen, mens der ikke var signifikant forskel i andre maternelle eller neonatale outcomes. Samme resultater fandtes i PPRMEXIL 2 studiet, men her var induktion associeret med en lavere frekvens af klinisk chorioamnionitis.

PPRMPT studiet viste en højere risiko for respiratorisk distress, behov for ventilation samt længere indlæggelsestid på NICU og øget sectiofrekvens ved induktion. Afventende behandling var associeret med øget risiko for tidlig postpartum blødning, maternel feber og øget brug af antibiotika. Der var ingen forskel i neonatal sepsis imellem de to grupper, uanset ved hvilken gestationssalder PPRM opstod. Det er ikke muligt at vurdere resultaterne for kvinder med PPRM < 34 uger eller 34-37 uger separat.

Ingen af studierne inkluderede langtidsdata for børnenes outcomes.

### **Evidens niveau 1a-1b**

## **Besvarelse af PICO spørgsmål**

### **1. Kan man afvente med induktion af fødsel hos gravide kvinder med præterm, primær vandafgang før uge 34+0?**

Ja, man kan afvente forløsning til uge 34+0.

Der er ikke fundet en effekt på risikoen for neonatale komplikationer ved øjeblikkelig igangsættelse, men derimod muligvis en øget risiko for sectio.

### **Rekommandation grad A**

### **2. Kan man afvente med induktion af fødsel hos gravide kvinder med præterm, primær vandafgang fra uge 34+0-36+6 ?**

I forhold til maternelle og neonatale komplikationer på kort sigt bør ekspekterende behandling foretrækkes, så længe der ikke er en obstetrisk indikation. Øjeblikkelig induktion reducerer risiko for chorioamnionitis, men ikke for neonatal sepsis.

Langtidsstudier tyder dog på dårligere neurologisk outcome ved ekspekterende behandling og øget risiko for cerebral parese ved klinisk chorioamnionitis. Dette taler for igangsættelse fra uge 34+0. Der henvises til PICO 5.

### Rekommandation grad A.

#### Resume af inkluderede studier:

**Tabel 1. Elektiv forløsning versus afventende behandling (OR/RR (95% CI))**

Forfatter	Metode	Intervention GA	N	Chorio-amnionitis	Endometritis	Sectio	Neonatal sepsis	RDS	IVH	NEC	Perinatal mortalitet
Hartling 2006 (4)	Meta-analyse 4 RCT	30-36	389	Reduction	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Buchanan 2010 (5)	Meta-analyse 7 RCT	< 37	690	0,44 (0,17-1,14)	2,32 (1,33-4,07)	1,51 (1,08-2,10)	1,33 (0,72-2,47)	0,98 (0,74-1,29)	1,90		0,98 (0,41-2,36)
Morris 2006 (6)	Meta-analyse 3 RCT	<37	260	0,25 (0,12-0,53)		1,21 (0,45-3,28)	1,0 (0,41-2,45)	1,56 (0,41-5,97)			NS
Ham 1 2012 (7)	Meta-analyse 8 RCT	<37	1222			NS	1,06 (0,64-1,76)	1,03 (0,80-1,33)			

Ham 2 2012 (8)	Meta- analyse 9 RCT	<37	1417			1,12 (0,88-1,42)	1,02 (0,63-1,65)	1,04 (0,81-1,33)			
Al- Mandeel 2013 (3)	Meta- analyse 5 RCT	28-34	488	NS		1,35 (1,02-1,80)	NS	NS			NS
Ham 1 2012 (7)	RCT	34-37	536	NS clinical	NS		NS	NS			NS
Ham 2 2012 (8)	RCT	34-37	195	Reduction	NS		NS	NS			NS
Morris 2016 (6)	RCT	34-37	1839	0,4 (0,2-0,9) feber		1,4 (1,2-1,7)	0,8 (0,5-1,3)	1,6 (1,1-2,3)			

#### Referencer:

1. ACOG Practice bulletin summary. Premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 2016;127(1): 192-93
2. RCOG. Green-top Guideline No. 44. November 2006 I Minor amendment october 2010. Preterm prelabour rupture of membranes.
3. Al-Mandeel H, Alhindi MY, Sauve R. J [Effects of intentional delivery on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 28 and 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis](#). Matern Fetal Neonatal Med. 2013 ;26:83-9. Review.
4. Hartling L, Chari R, Friesen C, Vandermeer B, Lacaze-Masmonteil. A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, March 2006;19: 177–187.

5. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J [Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome.](#) Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD004735. doi: 10.1002/14651858. CD004735.pub3. Review.
  6. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JLA, Bond DM , Algert CS, Thornton JG, Crowther CA on behalf of the PPRMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 444–52.
  7. Van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek J, Opmeer BC, Mulder ALM, Moonen R et al. on behalf of the PPROMEXIL trial group. Induction of Labor versus Expectant Management in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes between 34 and 37 Weeks: A Randomized Controlled Trial. PLoS Medicine 1 2012;9(4).
  8. Van der Ham DP, Jantien L, van der Heyden, Opmeer BC, Mulder ALM, Rob M. J. Moonen RJM et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. Am J Obstet Gynecol 2012;207:276.e1-10.
- Lim JJ, Allen VM, Scott HM, Allen AC [Late preterm delivery in women with preterm prelabour rupture of membranes.](#) J Obstet Gynaecol Can. 2010 ;32:555-60

## 2. Antibiotika

1. Hvilket antibiotika regime skal anbefales til PPROM < 34+0, og imellem 34+0 -36+6 ?
2. Hvor længe skal man behandles med antibiotika ved PPROM < 34+0, og imellem 34+0 -36+6 ?

### Litteratur søgningsmetode:

Publikationsperiode 2006-2016.

Databaser: PubMed.

Søgestreng:

"Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh] AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] AND ("Infection"[Mesh] OR "Chorioamnionitis"[Mesh] OR "Bacteria"[Mesh] OR "Microbiology"[Mesh]) AND ("Infant, Newborn, Diseases"[Mesh] OR "Pregnancy Complications"[Mesh] OR "Infant Mortality"[Mesh] OR "Perinatal Mortality"[Mesh] OR "Child Mortality"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Child Development"[Mesh] OR "Neurodevelopmental Disorders"[Mesh] OR "Child Welfare"[Mesh])

## **Problemstilling**

Ved afventende behandling er der risiko for chorioamnionitis, endometritis og neonatal infektion mm. Profylaktisk antibiotika anbefales af de fleste, men valg af regime og varighed af behandling er omdiskuteret. Guideline fra uptodate (1) anbefaler 2 døgn iv ampicillin efterfulgt af peroral amoxicillin i 5 dage samt engangsdosis azitromycin. RCOG Green-top guideline (2) anbefaler 10 dages peroral behandling med erytromycin. ACOG (3) anbefaler 7 dages peroral behandling med erytromycin og ampicillin/amoxicillin.

## **Litteratur om antibiotika profylakse ved PPROM (tabel 2)**

Tre meta-analyser inkluderer studier, der har sammenlignet effekt af antibiotika med placebo/ingen antibiotika (4, 5, 6). Cochrane reviewet fra 2013 omfatter 22 RCT med ialt 6872 gravide . Alle gravide havde PPROM 20- 37 uger. I studierne anvendes mange forskellige slags antibiotika. Sammenlignet med placebo/ingen antibiotika var antibiotika associeret med lavere frekvens af chorioamnionitis, neonatale infektioner og intraventrikulær hæmorrhagi og længere latenstid til fødsel. På baggrund af øget risiko for neonatal nekrotiserende enterocolitis anbefales det ikke at bruge amoxicillin kombineret med clavulansyre. Mercer (5) har publiceret en meta-analyse af 6 RCT i 2012. Alle gravide havde PPROM  $\leq$  34 uger. Overordnet var antibiotika associeret med nedsat risiko for fødsel inden for 7 dage, mindre risiko for amnionitis og neonatale infektioner. Cousens metaanalyse (6) fra 2010 inkluderede ialt 18 RCT.. Antibiotika var associeret med reduceret risiko for RDS og tidlig neonatal infektion.

Enkelte nyere studier har sammenlignet en række forskellige antibiotikaregimer (7,8,9,10). Vanskeligt at drage konklusioner.

Det er ikke muligt at vurdere resultaterne for kvinder med PPROM < 34 uger eller 34-37 uger separat.

## Evidens niveau 1a-2a

### Besvarelse af PICO spørgsmål

#### 1. Hvilket antibiotika regime skal anbefales til PPRM < 34+0, og imellem 34+0 -36+6 ?

- Man kan vælge smalspektret behandling med et af følgende præparater
  - Penicillin 800 mg/1 mill IE p.o. x 3 dgl, gerne i.v eller i.m. første døgn
  - Erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl , gerne 1 g i.v. x 3 første døgn (NB ! erythromycin må ikke gives ufortyndet i.v.)
- Man kan vælge bredspektret behandling med
  - Ampicillin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne 1 gr i.v. x 3 første døgn
  - Pivampicillin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn eller
  - erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn, i kombination med Metronidazol 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn

#### Rekommandation grad B

#### 2.Hvor længe skal man behandles med antibiotika ved PPRM < 34+0, og imellem 34+0 -36+6 ?

Syv dage

#### Rekommandation grad A-B

#### Tabel 2 Antibiotika versus placebo/ingen antibiotika (OR/RR (95% CI)



Forfatter	Metode	Antibiotika	N	Chorioamnionitis	Endometritis	Sectio	Neonatal sepsis	RDS	IVH	NEC	Perinatal mortalitet
Kenyon	Meta-analyse 22 RCT	Penicillin Erytromycin Clindamycin Gentamycin	6872	0,66 (0,46-0,96)			0,67 (0,52-0,85)				
Mercer	Meta-analyse 6 RCT	Diverse	1062	0,67 (0,54-0,82)	NS	NS	0,66 (0,49-0,91)	0,81 (0,7-0,9)	0,73 (0,56-0,95)	NS	
Cousens	Meta-analyse 18 RCT	Diverse					0,61 (0,48-0,77)	0,88 (0,8-0,97)			NS
Kwak	RCT	Cefazolin Cefazolin+ Erytromycin Cefazolin+ Claritromycin	102	Reduktion histologisk funisitis			NS	NS	NS	NS	
Nabhan	RCT 36+!!!	Eengangs iv antibiotika	1640	NS	NS		NS				
Hernandez	RCT	Erytromycin Clindamycin		Øget ved erytromycin			Reduceret ved erytromycin				

Lee	retrospektivt	Ampicillin/c ephalosporin Ceftriaxon+c laritromycin +metronidazol	314	Reduktion histologisk chorioamniotitis og funisitis Regime 2						Reduktion regime 2		
-----	---------------	---	-----	---	--	--	--	--	--	-----------------------	--	--

### Referencer:

1. www.uptodate.com.
2. RCOG. Green-top Guideline No. 44. November 2006 I Minor amendment october 2010. Preterm prelabour rupture of membranes.
3. ACOG Practice bulletin summary. Premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 2016;127(1): 192-93.
4. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD001058. DOI: 10.1002/14651858.CD001058.pub3.
5. Mercer B Antibiotics in the Management of PROM and Preterm Labor. Obstet Gynecol Clin N Am 39 (2012) 65–76.
6. Cousens S, Blencowe H, Gravett M and Lawn JE. Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection International Journal of Epidemiology 2010;39 Suppl 1:i134–i143
7. Kwak HM, Shin MY, Cha HH S.-J. Choi SJ, Lee JH, Kim JS, Roh CR, Kim JH, Oh SY. The efficacy of cefazolin plus macrolide (erythromycin or clarithromycin) versus cefazolin alone in neonatal morbidity and placental inflammation for women with preterm premature rupture of membranes. Placenta 2013 Apr;34(4):346-52.
8. Nabhan AF, Elhelaly A, Elkadi M. Antibiotic prophylaxis in prelabour spontaneous rupture of fetal membranes at or beyond 36 weeks of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2014;Jan;124(1):59-62.

9. Hernandez y Ballinas A, LOpez faran JA, Gamez Guevara C. Comparison of maternal and perinatal outcomes in the conservative treatment preterm premature membrane rupture between the use of erythromycin and clindamycin. Ginecol Obstet Mex 2011 Jul;79(7):403-10. Article in spanish.

10. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P, Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. J Matern Fetal neonatal Med 2016;29(5):707-720.

### 3. Kontrolregime ved PPRM < 37+0

1. Skal der ændres i det gældende kontrol tilbud hos gravide med PPRM <34+0 ?
2. Hvorledes skal man kontrolleres ved PPRM imellem uge 34+0 og 36+6 ?

#### Litteratur søgningsmetode:

Publikationsperiode 2006-2016.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed):

"Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND ("Biophysics"[Mesh] OR "Heart Rate, Fetal"[Mesh] OR "C-Reactive Protein"[Mesh])

Jacobs forslag: Non-stress test., Fetal tachychardia, Biophysical profile.

Enkelte studier blev ikke identificeret ved ovenstående søgning. Disse blev identificeret ved en frisoegning på ny litteratur

#### Problemstilling

PPROM komplicerer 1-5 % af alle graviditeter og er årsag til 30 – 40 % af alle præterme fødsler. PPRROM øger den materielle og neonatale morbiditet og mortalitet grundet præmaturitet og den forøgede risiko for chorioamnionitis og neonatal sepsis.

I denne del af guideline har gruppen valgt at fokusere på nedenstående prædiktorer for maternel og neonatal morbiditet og mortalitet:

Kliniske symptomer, parakliniske og biokemiske markører, CTG, ultralyd inkl. biofysisk profil.

### **Litteratur vedrørende kliniske symptomer ved PPRROM:**

Kliniske fund associeret ved klinisk chorioamnionitis er temperatur  $\geq 38$  grader, takykardi hos mater, ømhed af uterus, ildelugtende udflåd og føtal takykardi.

Feber er et af de vigtigste kliniske tegn i diagnoser af klinisk chorioamnionitis. I 2013 lavede van der Ham en subanalyse af PPRROMEXIL studiet for at finde en model til at forudsige neonatal sepsis hos børn født af kvinder med PPRROM (1). De fandt en positiv association mellem maters temperatur (OR 1.80 per C) og neonatal sepsis. **Evidensgrad 1b**

Romero et al har i et nyere studie (2) undersøgt 45 kvinder til terminen med diagnosen klinisk chorioamnionitis. De undersøgte en fostervands prøve fra alle kvinder til at verificere intraamniotisk inflammation med eller uden forekomst af mikroorganismer. De fandt, at nøjagtigheden af hvert klinisk fund til at identificere en histologisk verificeret intraamniotisk infektion varierede mellem 46,7% til 57,8%. Endvidere øgede flere kliniske kriterier ikke nøjagtigheden af diagnosen. Maternal og føtal takykardi havde en høj sensitivitet mellem 77 - 88 % men en dårlig specificitet (0-30%). Sensitiviteten af ildelugtende udflåd og ømhed af uterus lå kun mellem 8-12%, dog var der en meget høj specificitet af 95%. **Evidensgrad 2b**

Curtin et al har i et retrospektive kohortestudie (3) undersøgt 641 placentae fra kvinder, som fødte til terminen i 2005, og hvor placenta var sendt til histologisk undersøgelser efter afdelings retningslinje. De ekskluderede kvinder, som fik fortaget elektivt sectio og anden gangs sectio. De fandt 367 placenta med histologisk chorioamnionitis og 274 uden. De fandt, at maternal feber havde en sensitivitet på 42% med en specificitet på 86,5%. Maternal takykardi havde en sensitivitet på 47% og specificitet på 70%, imens sensitivitet for føtal takykardi var på 36 % med specificitet på 83,7%. Kombination af alle 3 kliniske kriterier havde kun en sensitivitet på 18,3% men en høj specificitet på 98,2

% . Nøjagtigheden af kriterierne varierede fra 56,5 % til 61,8% og var ikke øget ved kombination af flere kliniske kriterier - studiet kom således til samme konklusion som Romero. **Evidensgrad 2b**

Fælles for de 2 sidstnævnte studier er, at de er lavet på kvinder til terminen, som er i fødsel, og derfor kan resultaterne ikke overføres direkte til PPROM population.

Trods den lavere specificitet af de kliniske kriterier, er klinisk chorioamnionitis i de fleste studie defineret som maternal feber eller maternal feber i kombination med en eller flere kliniske kriterier som maternal takykardi, ømhed af uterus, ildelugtende udflåd eller føtal takykardi.

Både UpToDate (rev 2016) og RCOG (rev 2010) rekommanderer, ligesom det er klinisk praksis her i landet, at man ved PPROM ”jævnligt” måler den gravides temperatur, puls og laver klinisk kontrol mhp at vurdere abdominal ømhed og ildelugtende udflåd.

**Tabel vedrørende kliniske symptomer ved PPROM:**

Reference	Design	Design	Outcome	Resultat	Konklusion
Prædiktions model baseret på PPRMEXIL 1 og 2 Van der Ham et al, 2014 (1) N=970		Maternal alder, maternal CRP, positiv GBS og maternal temperatur inkluderes i prædiktionsmodell en.	Neonatal sepsis	OR 1.80 per centigrad temperatur	Der er en positiv association mellem maters temperatur og neonatal sepsis

Retrospektivt cross-sectionelt studie. Romero et al, 2015 (2) N=45	Kvinder til termin i fødsel med klinisk chorioamnionitis (feber kombineret med 2 yderligere klinisk kriterie – maternal takykardi, fetal takykardi, ømhed af uterus, ildlugtende udflåd, forhøjet leukocyter)	Nøjagtigheden af klinisk symptomer	Histologisk verificeret infektion i fostervand	Nøjagtigheden: Maternal takykardi: 51,1% Føtal takykardi: 57,8 % Ildlugtende udflåd: 46,7% Ømhed af uterus: 48,9% Leukocyter >15,000: 55,6% > 3 kriterie: 55,6 % > 4 kriterie: 48,9 %	Nøjagtigheden af klinisk kriterier varierer mellem 46,7% til 57,8 % til at identificere en histologisk chorioamnionitis
			Histologisk verificeret inflammation i fostervand uden mikroorganism	Nøjagtigheden: Maternal takykardi: 68,8% Føtal takykardi: 66,7% Ildlugtende udflåd: 24,4 % Ømhed af uterus: 26,7 % Leukocyter >15,000: 64,4% > 3 kriterie: 46,7 % > 4 kriterie: 26,7 %	
Retrospektivt kohortestudie Curtin et al, 2013 (3) N=641		Nøjagtigheden af klinisk symptomer til prædiktation af histologisk chorioamnionitis	Chorioamnionitis verificeret ved placenta histologi.	Nøjagtigheden: Feber: 61.0 % Maternal takykardi: 56,8% Føtal takykardi: 56,5% > 2 kriterie: 60,8% Alle kriterie: 52,4 %	Nøjagtigheden af klinisk kriterie er dårlige til at identificere en manifest chorioamnionitis

### **Parakliniske og biokemiske markører:**

I nuværende gældende guideline (1) anbefales CRP måling hver uge ved regime under indlæggelse. Ved ambulant regime fremgår det, at infektionstal evt. kan måles, men ikke hvor tit.

Værdien af CRP og leukocytter som prædiktor for chorioamnionitis er ikke endelig klarlagt.

### **Litteratur angående parakliniske og biokemiske markører:**

Trochez-Matinez et al. har i 2007 publiceret et review, der har til formål at undersøge den diagnostiske nøjagtighed af CRP, som prædiktor for chorioamnionitis efter PPRM (2). De inkluderer 8 studier udført mellem 1966 og 2006. I alt indgår 610 cases. Fælles for studierne er GA <37 uger, histologisk chorioamnionitis som reference, og et i hvert studie på forhånd klart defineret cutoff for CRP. 3 studier fandt evidens for, at CRP kunne bruges som prædiktor. 5 fandt ingen signifikant sammenhæng.

Forfatterens samlede konklusion var, at CRP er en værdiløs prædiktor for chorioamnionitis. **Evidensgrad 2a**

Et senere review af van de Laar et al fra 2009 har samme konklusion (3). I dette review er medtaget outcome i form af neonatal sepsis, hvilket Trochez-Matinez et al. ikke gjorde. 5 studier med i alt 381 cases er inkluderet, men pga. stor heterogenitet i studierne resultater, konkluderer forfatterne, at CRP ikke kan bruges til at prædiktere chorioamnionitis og /eller neonatal sepsis. **Evidensgrad 2a**

Efterfølgende er der lavet flere studier, der har til formål at vurdere den prædiktive værdi af CRP og evt. leukocytter for chorioamnionitis.

Popowski et al.(4) har i 2011 publiceret et prospektivt studie, der havde til formål at undersøge den prædiktive værdi af CRP, leukocytal og bakteriologisk analyse af vaginalprøver for tidlig opstået neonatal infektion (indenfor 72 timer) efter både PPRM og PROM.

Inklusionskriterier var GA  $\geq$  34 uger og fødsel indenfor 72 timer efter vandafgang. N = 399.

Outcomes blev målt som neonatal infektion indenfor 72 timer efter fødsel, klinisk og/eller histologisk chorioamnionitis.

Forfatterne kom frem til følgende resultat; CRP  $\geq$  5 mg/L var signifikant associeret med såvel tidlig neonatal infektion som chorioamnionit.

### **Evidensgrad Ib**

I 2014 publicerede van der Ham et al en artikel (5), der bygger videre på PPROMEXIL trials 1 og 2 (randomiserede kontrollerede studier). Her arbejder forfatterne på en prædiktions model for neonatal sepsis ud fra 13 antepartum faktorer.

Forfatterne finder signifikant højere CRP og leukocytter hos kvinder, der føder børn med neonatal sepsis.

Desuden fandtes der signifikant højere andel med positiv bakterievækst inkl. GBS i vaginal prøver hos de kvinder, der fødte børn med neonatal sepsis. **Evidensgrad 1b**

Et retrospektivt kohortestudie publiceret i 2016 af Kim et al (6) undersøger sammenhængen mellem histologisk chorioamnionit (HCA), CRP og leukocytter hos mater. Desuden undersøges det, om brugen af amniocentese og måling af interleukin 6 og leukocytter i amnionvæske tilføjer nogen prædiktiv værdi for HCA. 146 kvinder inkluderes i det endelige studie. CRP og leukocytter var signifikant højere hos HCA gruppen. Ligeledes var leukocytter og IL-6 i amnionvæske signifikant højere i denne gruppe, men ved sammenligning af Receiver operating characteristic (ROC) kurver og arealet under kurven (AUC) konkluderer forfatterne, at der ikke er signifikant forskel den prædiktive værdi ved den non-invasive metode og den invasive metode, og at amniocentese derfor ikke bidrager med yderligere information i forhold til at prædiktere risikoen for HCA. **Evidensgrad 2b**

Kutuk et al.(7) finder i et retrospektivt studie med 70 inkluderede kvinder, at CRP ikke var signifikant højere hos kvinder med chorioamnionit og/eller som fødte børn med neonatal sepsis. Derimod var deres leukocytter signifikant højere med en OR = 1.29 (1.06–1.58 CI). **Evidensgrad 2b**

### **Opsummering:**

Således finder de to reviews (2,3) ingen signifikant sammenhæng mellem maternel CRP og chorioamnionitis.

Tre af de efterfølgende beskrevne studier (4,5,6) finder en signifikant sammenhæng mellem CRP og chorioamnionit. van der Ham (5) og Kim (6) finder desuden en signifikant sammenhæng mellem leukocytter og chorioamnionit.

Dette findes også hos Kutuk (7), der dog ikke finder signifikant højere CRP i gruppen med HCA og/eller neonatal sepsis.

De seneste publicerede studier antyder, at CRP og leukocytter er værdifulde informationer i den samlede vurdering af, om patienten har eller er ved at udvikle chorioamnionit.

Tiltag for at finde en bedre prædiktor end CRP har involveret evaluering af den prædiktive værdi af en mængde andre biomarkører.



Caloone et al.(8) har undersøgt en række biomarkører i blodprøver fra patienter med PPRM. Her fandtes, at CRP var den bedste prædikator blandt de undersøgte (CRP, IL-6, IL-8, ICAM-1, TREM-1, MMP-8, MMP-9 og HNP. MMP-8, MMP-9, HNP og CRP blev fundet signifikant højere i gruppen med HCA, men ved brug af ROC kurver og AUC blev CRP vurderet til at være bedst til at prædikere HCA.

IL-6 i amnionvæske har vist sig at være den bedste invasive prædikator for infektion i amnionhulen, men kræver et invasivt indgreb med de risici, der er forbundet hermed, samt de vanskeligheder, der følger af at lave amniocentese efter PPRM (oligo- eller anhydramnios). Problemet har hidtil været, at selve analysen kunne tage flere dage. Der er nu kommet en hurtig test og et studie (9), der sammenligner denne med den gængse analyse metode (ELISA) finder, at hurtigtesten er lige så god og præcis som ELISA med en sensitivitet på 97 % og en specificitet på 96%.

Indtil videre kan denne praksis dog ikke anbefales, jvf. desuden Kim et al (6) der ikke finder øget prædiktiv værdi af amniocentese sammenlignet med non-invasiv måling af CRP og leukocytter.

Studie	Metode	Inklusion	Outcome	Resultat	Konklusion
Trochez- Matinez har i 2007 (2)	Review af 8 studier N=610	PPROM	Histologisk chorioamnionit (HCA)	Stor heterogenitet mellem likelihood OR og diagnostic OR.	Ingen sammenhæng mellem CRP og HCA
Van de Laar 2009 (3)	Review af 5 studier N=381	PPROM	HCA, klinisk chorioamnionit, klinisk og/eller paraklinisk neonatal sepsis	Stor heterogenitet mellem studiernes resultater. En ROC kurve kunne således ikke fremstilles	Ingen sammenhæng mellem CRP, chorioamnionitis og/eller neonatal sepsis.
Popowski 2011 (4)	Prospektivt studie N=399		Neonatal infektion indenfor 72 timer	CRP $\geq$ 5 mg/L var signifikant associeret med	

		GA $\geq$ 34 Fødsel indenfor 72 timer efter (P)PROM.	efter fødsel, klinisk og/eller histologisk chorioamnionitis.	tidlig neonatal infektion OR = 14,7. CRP som prædiktor for chorioamnionit gav i en ROC kurve et AUC på 0,80.	
Van der Ham 2014 (5)	Prædiktionsmodel baseret på PPROMEXIL 1 og 2 N=970		Neonatal sepsis	Maternel alder, maternal CRP, positiv GBS og maternal temperatur inkluderes i prædiktionsmodellen. AUC = 0,71	God evne til at diskriminere ved brug af prædiktionsmodellen.
Kim 2016 (6)	Retrospektivt kohortestudie N=146	PPROM 20-33 uger	HCA	CRP ved HCA vs. non-HCA: 12.7 $\pm$ 1.68 vs. 4.8 $\pm$ 5.2 P <0.001 Leukocytter ved HCA vs. non-HCA: (cells/mm <sup>3</sup> ) 12037 $\pm$ 3623 vs 10434 $\pm$ 3516 P <0.01	CRP og leukocytter signifikant højere ved HCA.
Kutuk 2016 (7)	Retrospektivt studie N=70	PPROM 24-34 uger	Neonatal sepsis, chorioamnionit, andre	Ingen significant sammenhæng med CRP.	

			dårlige neonatale outcome.	Forhøjede leukocytter øgede risikoen for neonatal sepsis significant OR 1,29.	
Caloone 2016 (8)	Prospektivt, multicenter studie N=295	PPROM GA 22-36+6	HCA	Koncentration af MMP-8, MMP-9, HNP, CRP var significant højere ved HCA, P < 0,05. CRP havde største AUC og derved bedste prædiktive værdi.	
Chaemsaitong 2016 (9)	Retrospektivt kohortestudie N=56	PPROM	Sammenligning mellem ELISA og hurtigtest (point of care POC)	POC ligeså god som ELISA Sensitivitet 97%, specificitet 96%.	

## CTG

Teksten tilføjes senere

### Ultralyd inkl. biofysisk profil – nuværende regime

Ultralyd og biofysisk profil er en del af det nuværende danske kontrolregime hos gravide med PPRM (1). Kontrolregimet indebærer biofysisk profil vha. ultralyd (AFI mhp. lungehypoplasi x 1 ugtl. og vægtestimat hver 2. uge). Dertil et krav om DVP > 2 cm ved ønske om evt. ambulant regime, såfremt patienten opfylder visse forudsætninger.

Ved ekstrem PPRM i tidligere graviditet (gentagelsesrisiko 16-32%)(2,3) og/eller patienten er koniseret x 2 eller flere evt. UL undersøgelse af cervixlængde fra ca. uge 16-18.

**Biofysisk profil:** Det er generelt accepteret at tilbyde føtal overvågning vha. ultralyd om end, der ikke foreligger nogen klar konsensus omkring typen af monitorering samt frekvensen af denne.

RCOG (rev 2010) (4) konkluderer, at hyppig brug af biofysisk profil eller doppler har begrænset værdi i at skelne mellem fostre med og uden infektion trods det, at små studier har vist fordel.

Der foreligger ingen nyere randomiserede kontrollerede studier til belysning af effekten af brugen af biofysisk profil eller doppler i relation til detektering af intrauterin infektion, hvorfor fundne kilder fra gennemgangen af PPRM guideline i 2009 er gengivet.

**Mængden af fostervand:** Hvis dybeste vertikale lomme ved gentagne målinger er <1-2 cm er prognosen meget dårlig (ved GA 25 uger: 30% overlevelse og 70% infektion), end hvis dybeste vertikale lomme er >2-3 cm (ved GA 25 uger: 89% overlevelse og 15% infektion). Latenstid fra PPRM til fødsel er kortere og perinatal mortalitet, forekomst af chorioamnionitis, lungeproblemer og hjerneblødning er øget ved nedsat fostervandsmængde (Guideline PPRM 2009).

Nyere studier viser samme signifikante sammenhæng mellem et AFI <5 cm og kortere latenstid fra PPRM til fødsel, fx Ekin et al fra 2015 (5). De fandt ligeledes en højere andel af chorioamnionitis ( $p = 0.029$ ), akut sectio ( $p = 0.043$ ) og en lavere Apgar score indenfor det første minut ( $p = 0.004$ ).

**Doppler:** Yücel et al viste i 1997, at abnorm biofysisk profil og øget systolisk/diastolisk ratio i a. umbilicalis er en markør for intrauterin infektion. Variation på 25-80% i den positive prædiktive værdi samt falsk positive rater på 2-9% begrænser dog værdien af en abnorm biofysisk profil (6).

**Transvaginal ultralyd:** Der foreligger ikke (nyere) randomiserede kontrollerede studier, der belyser transvaginal ultralyd som markør for føtal infektion efter PPRM. Derimod er det i flere studier vist, at brugen af transvaginal ultralyd kan forudsige noget om tiden til fødsel efter PPRM.

Mehra et al (7) viste i 2015 i et prospektivt observationsstudie at transvaginal ultralydsskanning (TVUL) med fund af cervikallængde > 2 cm kombineret med et AFI > 5 var en god prædikator for en latenstid på > 7 dage fra PPRM til fødsel ift. brug af de enkelte tests alene. Den prædiktive værdi steg fra 61% vurderet på TVUL > cm alene til 89% i kombination med AFI. N = 106. Inkluderet blev singleton gravide med PPRM fra GA 23 til GA 33. **Evidensgrad Ib**

**Andre metoder:** Flere nyere studier har belyst ultralydsbestemt myometrietykkelse efter PPRM som prædikator for latensperiode indtil fødsel. Et mindre studie finder, at jo lavere GA ved PPRM kombineret med AFI > 5 cm og et tykt myometrium svarende til anteriore uterinvæg og nedre uterine segment, jo større sandsynlighed for øget latensinterval indtil fødsel. Gennemsnits latensintervallet var 4 dage længere end hos kontrollerne med tyndt endometrie (8)

Musilova et al finder i 2013 en sammenhæng mellem en ultralydsbestemt lille thymus som prædikator for chorioamnionitis, men pga. lav specificitet konkluderedes det, at data ikke kunne bruges i en klinisk sammenhæng (9).

I 2015 finder Sciaky-Tamir et al (10) størrelsen af den føtale thymus (under 5 percentilen) er direkte korreleret til funisitis og forøgede IL-6 niveauer i blod fra navlesnoeren (markører specifikke for FIRS, føtal inflammatorisk respons syndrom). Der foreslås derfor ultrasonisk undersøgelse af den føtale thymus som surrogatmarkør hos gravide med PPRM til brug for detektering af intrauterin inflammation/infektion. **Evidensgrad 3b**

Måling af thymus ved PPRM kan på nuværende tidspunkt kun anses for værende eksperimentel, og bør derfor ikke indgå i nationale retningslinjer.

Det er ikke muligt at vurdere resultaterne for kvinder med PPRM < 34 uger eller 34-37 uger separat.

## Besvarelse af PICO spørgsmål

### 1. Skal der ændres i det gældende kontrol tilbud hos gravide med PPROM <34+0?

Der findes ikke evidens for ændre den nuværende regi, hvad angår monitorering af klinisk symptomer. **Rekommandationsgrad B**

CRP og til dels leukocytter er fortsat den mest præcise biomarkør for chorioamnionit, hvorfor der ikke findes evidens for at ændre klinisk praksis med måling af infektionstal efter PPROM. **Rekommandationsgrad B**

Der foreligger ikke validerede studier, der be- eller afkræfter betydningen af ultralyds rolle i kontrolregimet for gravide med PPROM <37+0, hvorfor fortsættelse af nuværende regime synes fornuftigt. **Rekommandationsgrad C/D**

### 2. Hvorledes skal man kontrolleres ved PPROM imellem uge 34+0 og 36+6?

Det er ikke muligt at rekommandere et separat kontrolregime hos gravid med PPROM mellem uge 34+0 – 36+6

## Referencer:

### Klinisk symptomer:

- 1) Van der Ham DP, van Kuijk S, Opmeer BC, Willekes C, van Beek JJ, Mulder AL, van Loon AJ, Groenewout M, Mantel GD, Bloemenkamp KW, Porath M, Kwee A, Akerboom BM, Papatsonis DN, Metz GC, Nijhuis JG, Mol BW; PPROMEXIL trial group.. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 May;176:90-5
- 2) Romero R, Chaemsathong P, Korzeniewski SJ, Kusanovic JP, Docheva N, Martinez-Varea A, Ahmed AI, Yoon BH, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Yeo L. Clinical chorioamnionitis at term III: how well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection? J Perinat Med. 2016 Jan; 44(1):23-32.

3) Curtin WM, Katzman PJ, Florescue H, Metlay LA. Accuracy of signs of clinical chorioamnionitis in the term parturient. *J Perinatol.* 2013 Jun;33(6):422-8

**Biomarkør:**

2. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG.* 2007 Jul;114(7):796-801.

3. Van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive Protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatalinfection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Dec;147(2):124-9

4. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-centerprospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011 Apr 7;11:26.

5. Van der Ham DP, van Kuijk S, Opmeer BC, Willekes C, van Beek JJ, Mulder AL, van Loon AJ, Groenewout M, Mantel GD, Bloemenkamp KW, Porath M, Kwee A, Akerboom BM, Papatsonis DN, Metz GC, Nijhuis JG, Mol BW; PPROMEXIL trial group.. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 May;176:90-5.

6. Kim SA, Park KH, Lee SM. Non-Invasive Prediction of Histologic Chorioamnionitis in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. *Yonsei Med J.* 2016 Mar;57(2):461-8.

7. Serdar Kutuk M, Bastug O, Ozdemir A, Adnan Ozturk M, Tuncay Ozgun M, Basbug M, Gunes T, Kurtoglu S.

8. Caloone J, Rabilloud M, Boutitie F, Traverse-Glehen A, Allias-Montmayeur F, Denis L, Boisson-Gaudin C, Hot IJ, Guerre P, Cortet M, Huissoud C; ICAMs Study Group. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitisafter preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Oct;205:133-40.

9. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, Martinez-Varea A, Dong Z, Yoon BH, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Yeo L.

A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(3):360-7

#### **Ultralyd:**

1. Nationale guidelines i obstetrik "Præterm vandagfang", DSOG, 2009
2. Lee T, Carpenter M, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:209-13
3. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, Major CA, Nageotte MP, Towers CW et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1111-5.
4. RCOG, Preterm Prelabour Rupture of Membranes 2006 (revideret 2010), Green-top Guideline No. 44
5. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren MJ. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Nov;28(16):1918-22
7. Mehra S, Amon E, Hopkins S, et al. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:400.e1-9.
8. Gupta R, Nagarsenkar A. Using Sonographically Estimated Myometrial Thickness in Prediction of Latency Interval in Cases of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM). *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2016: 66(6):431–435
9. Musilova I, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes. *J Clin Ultrasound.* 2013 Jun;41(5):283-9
10. Sciaky-Tamir Y, Hershkovitz R, Mazor M, Shelef I, Erez O. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome—imaging of the fetal thymus. *Prenat Diagn.* 2015 May;35(5):413-9.

#### **4. Hjemmeregime versus indlagt**

1. Kan gravide med PPRM < 34+0 følges ambulant indtil fødsel?



2. Kan gravide med PPROM fra 34+0 -36+6 følges ambulant indtil fødsel?

### **Litteratur søgningsmetode:**

Publikationsperiode 2006-2016.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed): "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh] AND ("Disease Management"[Mesh] OR "Hospitalization"[Mesh])

Og "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh] AND ("Latency"[Mesh] OR "Cervical Length Measurement"[Mesh]).

Derudover er enkelte artikler fundet ved fri søgning.

### **Problemstilling**

PPROM komplicerer ca. 3 % af alle graviditeter. Op mod 50 % af dem vil ende med fødsel inden for 72 timer. Der er dog en del kvinder, der er uforløste flere dage til uger efter PPROM. Det diskuteres, om disse kvinder skal være indlagt indtil fødsel, eller om kontrol kan foregå ambulant.

Ved ambulant forløb kan patienten opholde sig på patienthotel eller være i eget hjem. Ved ophold i eget hjem kan patienten komme til ambulant kontrol eller foretage kontrollen hjemme.

PPROM giver bla. en øget risiko for chorioamnionit, placentalsøsning og navlesnorsfremfald samt præterm fødsel.

Det er uklart, om disse tilstande vil kunne opfanges i tide, hvis patienten følges ambulant.

### **Litteratur om ambulant regime og indlæggelse i forbindelse med PPROM.**

Der foreligger 2 små, ældre randomiserede studier (Carlan 1993 (og Ryan 1999 (1,2)), der randomiserer kvinder med PPROM til ambulant regime versus hjemmeregime. De finder ingen signifikante forskelle i kliniske outcomes. Hvis patienterne opholdt sig hjemme, bestod regimet af kontrol 2 gange pr. uge med CTG, AFI og infektionstal samt hjemmemåling af temperatur.

Turnbull et al (3) har i 2006 randomiseret kvinder med obstetriske risikofaktorer, heriblandt PPROM til hjemmeregime versus ambulante dagshospital. Der blev ikke påvist forskel i risiko for neonatal og maternel morbiditet og mortalitet i de to grupper. Derimod fandt man på kort sigt signifikant øget tilfredshed i den ambulante gruppe. **Evidensgrad Ib**

Der foreligger en del retrospektive større studier (bla Catt 2015 og Beckmann 2012(4,5)), hvor hjemmeregime og ambulante regime sammenlignes. I ingen af disse studier findes forskelle i neonatal eller maternel morbiditet.

Fælles for kvinderne, der indgår i disse studier er, at de har PPROM < 37 uger, og har været observeret i 72 timer, har enkelt foster i HS og at cervix er dilateret < 4 cm. De fleste er initialt behandlet med antibiotika intravenøst og lungemodning ved GA < 34 uger.

Alle studier nævner navlesnorsfremfald som risikofaktor og deraf nødvendigheden for mulighed for akut intervention. En del fraråder på den baggrund hjemmeregime for fostre i UK og specielt < 28 uger. I Catts studie (4) indgik 122 kvinder, som var indlagt og 133 som blev håndteret ambulante, som alle havde PPROM imellem uge 20 og 34+0. Der opstod navlesnorsfremfald hos 1 blandt de indlagte og hos 5 i ambulante regime. Kun i et tilfælde var fosteret i UK. **Evidensgrad 2b**

Flere studier har fokuseret på, at varigheden fra PPROM til fødslen (=latenstiden) er påvirket af, hvilket regime kvinden er i, og at forskellige faktorer er af betydning for latenstiden.

Faktorer som gestations alder, cervix længde og fostervands mængde på PPROM tidspunkt, kan være med til at forudsige latenstiden. Paritet og tidligere anamnese med PPROM eller præterm fødsler kan endvidere indgå i vurderingen. Det kan være vejledende for klinikerens beslutning om planlægning af ambulante kontrol regi, for at undgå lange indlæggelsesperioder.

Suwan Mehra et al (6) har i et prospektivt observationelt studie undersøgt 106 kvinder, hvor de målte cervix længden samt AFI hos kvinder med PPROM mellem 23-33 uger. De konkluderede, at den positive prædiktive værdi for fødsel efter mere end 7 dage var 89%, ved en cervix længde på > 2 cm og et AFI > 5. De fandt samtidigt, at enten en cervix længde på < 2 cm eller et AFI under 5 var relateret til fødsel inden for en uge. Veer efter PPROM, tidligere anamnese med PPROM eller præterm fødsel bidrager til en kortere latenstid. Tsoi et al (7) fandt "inverse association" mellem cervix længde og fødsel indenfor 7 dage efter PPROM. Lav gestation alder og ingen veer var også associeret med forlænget latenstid efter PPROM. **Evidensgrad Ib.**

Et fransk studie (8) viste også kortere interval fra PPROM til fødsel ved en cervix længde på < 2 cm.

I et retrospektive kohorte studie undersøgte Melamed et al (9) 417 kvinder med PPROM i perioden 1998 – 2006. De fandt en signifikant association mellem kortere latenstid fra PPROM til fødsel, og højere gestation alder, AFI < 5 cm, dilatation af orificium > 2 cm og hos førstegangsfødende. De fandt ligeledes, at kvinder med længere latens tid og lavere gestation alder ved PPROM havde en signifikant højere risiko for at udvikle chorioamnionitis uafhængige af hinanden. **Evidensgrad 2b**

Peaceman et al har lavet en sekundær analyse af data samlet i et perspektiv multicenter forsøg for at vurdere effekten af magnesium sulfat til at minimere cerebral parese hos nyfødt. De undersøgte 1377 kvinder med PPROM og viste, at median latenstiden fra PPROM til fødsel var 9 dage i gestation alder 24-28 uger. Der var et signifikant fald i latenstiden efter 29 uger (10).

Det er ikke muligt, at vurdere resultaterne for kvinder med PPROM < 34 uger eller 34-37 uger separat.

Ved meget tidlig PPROM < uge 28 synes latenstiden fra PPROM til fødsel længere, men ved afkortet cervix og tidligere anamnese med præterm fødsel tilrådes forsigtighed ved ambulante regime. Ved PPROM efter uge 28 er latenstiden kortere, men efter 72 timers observation uden tegn til infektion eller veer synes ambulante regime muligt.

### **Litteratur angående føtal morbiditet efter PPROM fulgt ambulante versus under indlæggelse**

De to eneste randomiserede studier på området (Carlan, 1993 og Ryan 1999)(1,2) finder ingen forskel i føtal/perinatal outcome. Hos Carlan et al. ses ikke signifikant forskel hvad angår GA ved fødsel, fødselsvægt, respiratorisk distress, længde af indlæggelse på neonatalafdeling, pneumoni, perinatal død eller dage i respirator mellem børn født af mødre i den ambulante versus i den indlagte gruppe. Ryan et al. finder at fødselsvægt, indlæggelse på neonatalafdeling, neonatale infektioner og Apgar efter 5 min er sammenlignelige i de to grupper.

### **Evidensgrad 1b**

Hos Catt et al (3), som er et retrospektivt studie findes signifikant højere GA ved fødsel, højere fødselsvægt, højere Apgar efter 1 minut og 5 minutter i outpatient gruppen. Forskellen er sandsynligvis betinget af den selektion af patienterne til henholdsvis inpatient eller outpatient gruppen, der uvægerligt vil forekomme i et retrospektivt studie. **Evidensgrad 2b**

Beckman et al (4) gør samme fund med hensyn til GA og fødselsvægt i deres retrospektive studie. Desuden finder de længere latenstid og færre dage på neonatalafdeling i outpatient gruppen. Der findes ingen signifikant forskel i perinatale mortalitet og øvrige adverse outcomes. Forfatterne forklarer forskellen på samme måde, altså pga. selektion, som Catt et al. **Evidensgrad 2b**

## Besvarelse af PICO spørgsmål

### 1. Kan gravide med PPROM < 34+0 følges ambulant indtil fødsel?

Der findes ingen evidens for, at man bør fraråde hjemmeregime/ambulant kontrol af PPROM<34+0 .

#### Rekommandationsgrad B

Ved meget tidlig PPROM < uge 28 synes latenstiden fra PPROM til fødsel længere, men ved afkortet cervix og tidligere anamnese med præterm fødsel tilrådes forsigtighed ved ambulant regime. Ved PPROM efter uge 28 er latenstiden kortere, men efter 72 timers observation uden tegn til infektion eller veer synes ambulant regime muligt.

#### Rekommandationsgrad √

Faktorer som gestations alder, cervix længde og fostervands mængde på PPROM tidspunkt, kan være med til at forudsige latenstiden. Paritet og tidligere anamnese med PPROM eller præterm fødsler kan endvidere indgå i vurderingen. Det kan være vejledende for klinikerens beslutning om planlægning af ambulant kontrol regi, for at undgå lange indlæggelsesperioder

#### Rekommandationsgrad √

### 2. Kan gravide med PPROM fra 34+0 -36+6 følges ambulant indtil fødsel?

Der henvises til resume af kliniske rekommandationer vedrørende induktion af fødslen versus ekspekterende behandling ved PPROM.

**Resume af inkluderede studier:**

(Studie, år)	Design, antal deltagere	Sted	Høj/lav risiko	Cervix-mål	Intervention	Effektmål (95% CI) Statistisk metode	Konklusion
Catt, 2015 (4)	Retrospektivt kohortestudie. N=133 hjemme N= 122 indlagte	Canada	20-34 uger. Eksklusion af UK	Dilateret <4 cm	Hjemme><indlagt efter PPROM.	Latency: Indlagte: 11 dage. Hjemme: 18 days (P < 0.001) Ingen forskel i foetus mors, neonatal død eller ph<7,10. Chorioamnionit ved histologi Indlagte: 78 (64%) Hjemme: 63 (47%) P=0,008	Signifikant længere tid til fødsel. Signifikant flere med histologisk chorioamnionit.
Turnbull ,2006 (3)	Randomiseret studie 2:1. Indlagt>< ambulant daglig kontrol	Australien	Hypertension, let præeklampsi og PPROM.		Hjemme><indlagt efter PPROM. Hjemme: dagligt kontrol på hjemligt daghospital.	Psykosociale aspekter, tilfredshed, ammeetablering senere og mor-barn forhold.	Signifikant højere tilfredshed. Ingen psykosocial effekt; mor barn kontakt eller forskel i amning.
Carlan 1993 (1)	Randomiseret studie. N: 30 indlagt, 31 hjemme	Florida	PPROM <37 uger, AFI<2, cm, HS, singleton	Cervix dilatation < 4 cm	Celeston x 1 pr uge i begge grupper. Intervention ikke beskrevet.	Perinatal mortalitet og morbiditet. Metode ej beskrevet.	Ingen signifikant forskel i kliniske outcomes.
Ryan 1993. (2)	Randomiseret studie. N: 27 indlagt, 28 hjemme.				Begge grupper anbefalet tp måling x 3 dagligt og sengeleje	Perinatal morbiditet og morbiditet. Metode ej beskrevet	Signifikant kortere indlæggelse, signifikant færre omkostninger. Dog understreges det at der er tale om meget striks selektion.
Beckman 2012 (5)	N: 91 indlagt, 53 hjemme	Australien.			Hjemme: 2 x ugentligt CTG, blodprøver og AFI. Indlagt: dagligt	Perinatal morbiditet/mortalitet aOR 1,37 95% CI. 0,55-3,47 Maternel morbiditet/mortalitet aOR 1,62 95% CI. 0,67-3,89 Chi2 Fishers.	Ingen forskel i neonatal/maternel morbiditet og mortalitet.

Reference	N	Kriterie	Outcome	Resultat	Konklusion
Prospektivt observationelt. Suwan Mehra, 2015, (6)	106	1)TVCL $\leq 2$ vs $> 2$ cm (n = 106) 2)AFI $\leq 5$ vs $> 5$ cm (n = 105) 3)TVCL $\leq 2$ vs $> 2$ cm in women with AFI $\leq 5$ cm (n = 62) 4)TVCL $\leq 2$ vs $> 2$ cm in women with AFI $> 5$ cm (n = 43)	Fødsel inden 7 dage efter PPRM	1) PPV 62% NPV 61% 2) PPV 58% NPV 67% 3) PPV 58% NPV 42% 4) PPV 69% NPV 89%	Kombination af TVCL $>2$ cm og AFI $> 5$ cm er associeret med latency af $> 7$ dage efter PPRM Ved GA $\leq 30$ uger er ppv er yderligere øget.
Prospective observationelt. Tsoi et al, 2004, (7)	101	TVCL	Fødsel inden 7 dage efter PPRM	OR : 0,91 (CI 0,86 – 0,96, P: 0,001)	Kortere cervical længde er associeret med kortere latente period efter PPRM
Kohorte, Peaceman et al, 2015,(10)	1377	Gestations alder ved PPRM	Latency	P < 0,001	Median latency efter PPRM er uændret mellem GA 24-28 uger men falder signifikant herefter
Retrospektiv Kohorte, Melamed et al, 2009, (9)	417	PPROM ved GA < 34 uger	Latency		Høj gestation alder, oligohydromion, cervical modning IUGR og paritet på PPRM tidspunktet er associeret med kort latens period

## Referencer:

### **Ambulant regime versus indlæggelse**

6) Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Mar;212(3):400.e1-9.

7) Tsoi E, Fuchs I, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabor amniorrhexis.

*Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24(5):550-3.

8) Gire C, Faggianelli P, Nicaise C, Shojai R, Fiori A, Chau C, Boubli L, D'Ercole C. Ultrasonographic evaluation of cervical length in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes.

*Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Jun;19(6):565-9.

9) Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Nov;22(11):1051-6.

19) Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Varner MW, Thorp JM, Ramin SM, Malone FD, O'Sullivan MJ, Hankins GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 2015 Jan;32(1):57-62.

### **Føtal morbiditet efter PPRM fulgt ambulant versus.. under indlæggelse**

3. Catt E, Chadha R, Tang S, Palmquist E, Lange I. Management of Preterm Premature Rupture of Membranes: A Comparison of Inpatient and Outpatient Care. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 May;38(5):433-40.

4. Beckmann M, Gardener G. Hospital versus outpatient care for preterm pre-labour rupture of membranes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013 Apr;53(2):119-24.



## 5. Langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0-36+6) hos børnene

1. Hvad er langtidseffekten af sen præterm fødsel for børnenes udvikling?
2. Er langtidsoutcome relateret til nogle af de interventioner, der er foretaget i graviditeten? (induktion af fødsel, antibiotika, celeston, tokolyse eller andet)

### Litteratur søgningsmetode:

#### Søgestrategi:

PubMed søgning med følgende søgeord:

Søgestreng (Pubmed):

"Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh] AND "Labor, Induced"[Mesh] AND ("Infant Mortality"[Mesh] OR "Perinatal Mortality"[Mesh] OR "Infant, Newborn, Diseases"[Mesh] OR "Infant Welfare"[Mesh] OR "Obstetric Labor Complications"[Mesh] OR "Delivery, Obstetric"[Mesh])

Enkelte studier blev ikke indentificeret ved ovenstående søgning. Disse blev identificeret ved en frisøgning på ny litteratur samt ved en gennemgang af Cochrane reviews.

De identificerede artikler blev vurderet på titel og herefter på abstrakt. Relevante artikler blev vurderet i fuld længde. Der blev kun fundet ét studie, hvor langtidseffekten af sen præterm fødsel for børnenes udvikling udgjorde den studerede population. Der findes ingen studier hvor langtidsoutcome relateret til de interventioner, der er foretaget i graviditeten er undersøgt.

### Problemstilling

Sen præterm fødsel (uge 34-36+6) er langt fra uproblematisk, hvilket bl.a. kan ses ved at den neonatale mortalitetsrate for disse børn er 3 gange øget i forhold til børn født ved termin (1) Andelen af børn født sent præterm er stigende og udgør en anselig udfordring for sundhedsvæsnet. De seneste år har opmærksomheden og forskningen især været rettet mod de kognitive, motoriske og indlæringsmæssige langtidseffekter, man har observeret hos børn født sent præterm.

### **Litteratur om langtidseffekten af sen præterm fødsel (34+0-36+6) hos børnene**

Langtidseffekterne af sen præterm fødsel for børnenes udvikling ved henholdsvis igangsættelse og afventende behandling ved PPRM er dårlig belyst. Der findes således kun ét nyere randomiseret studie, af van der Heyden et al, et opfølgingsstudie på PROMEXIL studiet (2), baseret på forældrenes vurdering af barnets udvikling og adfærd. Studiet viser, at flere børn født efter ekspekterende behandling ved PPRM var udviklingsmæssigt forsinket på grovmotoriske færdigheder og social interaktion i 2 års alderen. Man fandt dog ingen forskel i forekomsten af adfærdsmæssige problemer. **Evidensgrad Ib**

Der foreligger talrige studier, herunder en del reviews og longitudinelle kohorte studier, der underbygger ovenfor nævnte risiko for langtidspfølger hos børn født sent præterm sammenlignet med børn født til termin (3-6) herunder en øget risiko for dårligere helbredstilstand, trivsel, astma, adipositas og hospitalsindlæggelser (7), men disse studier er ikke specifikke for PPRM.

### **Interventioner i graviditeten**

#### **Antenatal steroid**

Det er velkendt, at antenatal steroid behandling signifikant reducerer neonatal morbiditet og mortalitet ved præterm fødsel med og uden PPRM før 34 uger (8). **Evidensgrad Ia**

I PPRMEXIL 1 studiet (9) blev kvinder med PPRM i gestationsalder 34-37 uger randomiseret til enten umiddelbar forløsning eller ekspekterende behandling. Nogle af kvinderne havde vandafgang før 34 uger, men blev først randomiseret til projektet i uge 34+0. I alt fik 15 % af kvinderne i begge grupper antenatal steroid, og kun 14 % af kvinderne i begge grupper havde debut af PPRM i gestationsalder mindre end 34 uger. Ved follow up på børnene i 2 års alderen (2) fandt man en signifikant øget risiko for adfærdsmæssige/følelsesmæssige

problemer i gruppen af børn, hvis mødre havde fået steroid i graviditeten. Data stammer fra spørgeskema tilsendt forældrene. Andre studier har også fundet samme tendens (10). **Evidensgrad Ib**

Et nyt studie fra New Zealand fra 2016 (11) med follow up på børn i 6-8 års alderen viste dog et andet resultat. I alt 963 mødre med risiko for præterm fødsel, som mindst 7 dage inden rekruttering havde fået en fuld celeston kur, blev rekrutteret til enten intramuskulær celeston 11,4 mg ugentligt eller placebo indtil uge 32+0. Børnene blev vurderet i forhold til neurokognitiv funktion, adfærd, lunge funktion, blodtryk, brug af sundhedssystemet. Primære outcome var overlevelse uden neurologiske problemer. Der var ikke forskel imellem grupperne i forhold til neurokognitive- eller adfærdsmæssige problemer ved 6-8 års alderen, og heller ingen forskel i forhold til de øvrige outcomes. Der var lidt flere kvinder med PPRM i placebogruppen (36 %) i forhold til i gruppen som fik gentagne celeston doser (29 %).

### **Evidensgrad 2b**

#### **Antibiotika**

Profylaktisk antibiotika ved PPRM blev først indført i slutningen af 1990'erne, og var derfor ikke et tilbud til patienterne i de tidligste randomiserede undersøgelser. Disse undersøgelser har heller ikke langtids follow up på børnene.

I 2 års follow up på PPRMEXIL1 børnene (2) fandt man en tendens til forsinket udvikling, hvis der ikke var anvendt antibiotika i graviditeten eller under fødslen ved PPRM. Evidensgrad 2b

Dette er i overensstemmelse med anbefalingerne fra en Cochrane analyse fra 2013, som konkluderer, at antibiotika brug ved PPRM beskytter mod neonatal morbiditet, men ikke mortalitet (12). **Evidensgrad Ia**

#### **Tractocile**

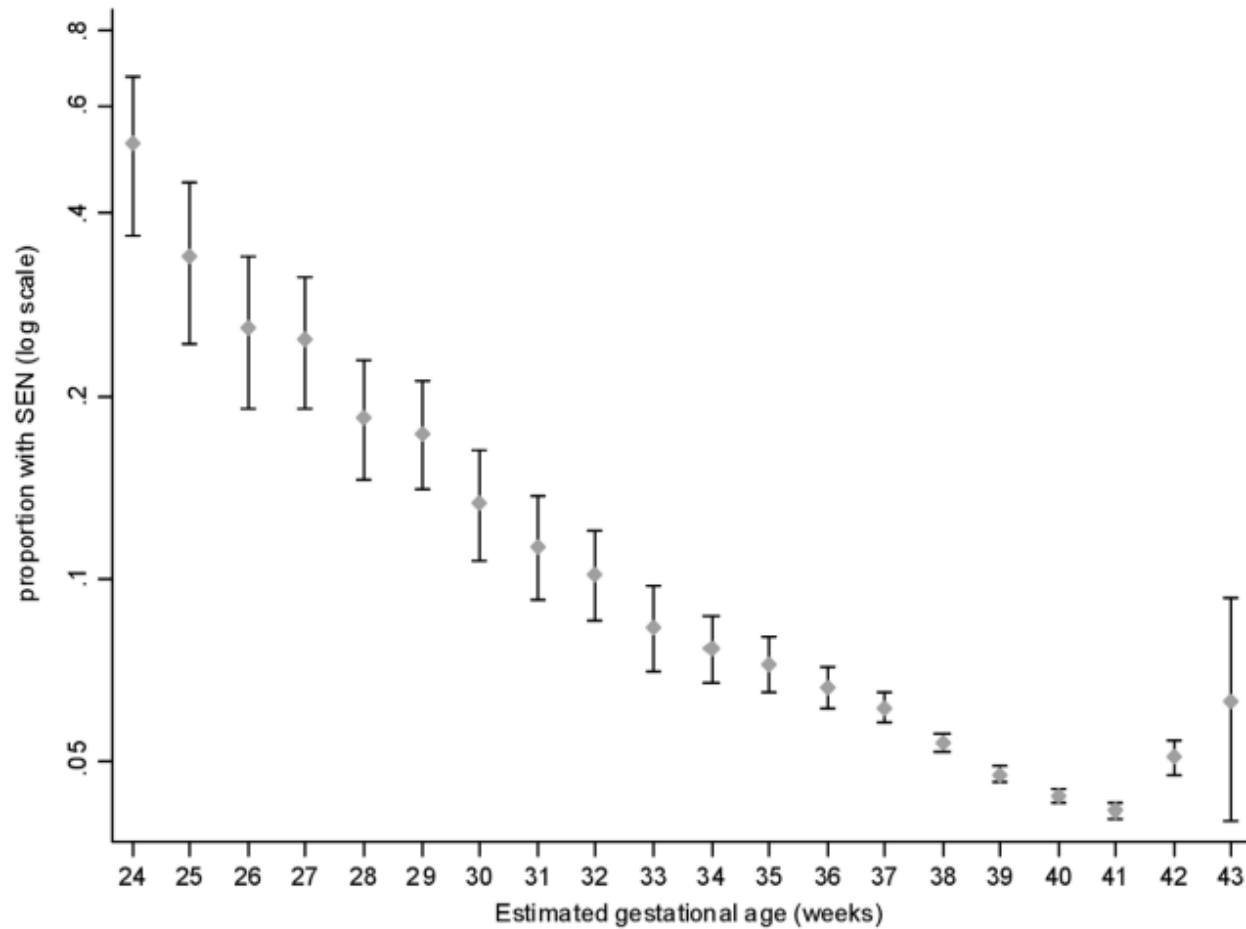
Tocolyse er ikke særskilt undersøgt i forhold til dets indflydelse på langtids outcome hos børn.

#### **Andre faktorer som har betydning for langtidsoutcome**

##### **Gestationsalder**

Gestations alderen alene har stor betydning for børnenes langtids outcome. Et stort retrospektivt studie af MacKay på 407.503 skolebørn viste sammenhæng mellem behov for special undervisning og gestationsalder, således at der ved GA 24-27 var 6,92 gange øget behov for specialundervisning, ved GA 28-32 uger 2,66 gange og 33-36 uger 1,53 gange sammenlignet med børn født ved terminen (13).

**Evidensgrad 2b**



**Figure 1. Prevalence of special educational need by gestation at delivery.**  
doi:10.1371/journal.pmed.1000289.g001

## Hypoglycæmi

I 2 års follow up på PPRMEXIL 1 studiet (2) fandt man, at der var en signifikant øget risiko for neurologiske sequelae ved hypoglycæmi i neonatal perioden. Der var flere børn med hypoglycæmi i interventions gruppen end i den gruppe som ekspekterede afslutning af

graviditeten i PPROMEXIL 1 studiet (9). Det er kendt, at neonatal hypoglycæmi kan medføre kognitive og motoriske problemer ved 18 mdr. alderen (14).

### **Chorioamnionitis**

Chorioamnionitis har i nogle undersøgelser vist, at øge risikoen for cerebral parese (15).

I PPROMEXIL 1 studiet fandt man flere tilfælde med histologisk chorioamnionitis i den ekspekterende gruppe end i gruppen, som blev forløst tidligt. Man stillede kun diagnosen chorioamnionitis ved histologisk undersøgelse af placenta, ikke ved klinisk undersøgelse.

I 2 års follow up undersøgelsen af børnene (2) var der ikke direkte sammenhæng mellem histologisk chorioamnionitis og forsinket neurologisk udvikling eller adfærdsmæssige problemer ved 2 år.

En retrospektiv undersøgelse (16) sammenlignede en PPROM gruppe med GA 28-34 uger med en gruppe spontane præterme fødsler uden vandafgang, matched på GA ved fødslen i ratioen 1:3 (488 PPROM, 1464 spontane præterme fødsler). Man fandt, at PPROM gruppen havde øget risiko for neonatal morbiditet og mortalitet. En latens periode på over 7 dage før fødsel i PPROM gruppen øgede risikoen for dårligt neonatalt outcome. Grunden til det dårligere neonatale outcome i PPROM gruppen er ikke klar, men subklinisk chorioamnionitis var en af hypoteserne. **Evidensgrad 2b**

## **Besvarelse af PICO spørgsmål**

### **Hvad er langtidseffekten af sen præterm fødsel for børnenes udvikling?**

Præterm fødsel er associeret med kognitive og indlæringsmæssigt deficit, hvor omfanget er direkte proportionelt med faldende gestationsalder.

Ekspekterende behandling ved PPROM giver muligvis forsinkelse i den neurologiske udvikling ved 2 år alderen.

**Rekommandation grad B/C.**

## Er langtidsoutcome relateret til nogle af de interventioner, der er foretaget i graviditeten?

Antenatal steroid ved PPROM < 34 uger beskytter mod neonatal morbiditet og må derfor anbefales.

### Rekommendation grad A.

Antibiotika ved PPROM beskytter mod neonatal morbiditet og må anbefales.

### Rekommendation grad A.

## Resume af inkluderede studier: Induktion versus ekspekterende behandling PPROM GA 34+0-36+6

Studie, år	Studiedesign	Formål med studiet	Kontrolgruppe	Outcome	Effektmål (95% CI) Statistisk metode	Kommentarer
Chan, 2014	Longitudinelt studie, n = 6031	Effekt af sen-præterm (uge 34-36) fødsel på præstation i skolen ved 7 års alderen	GA 39-41	Key Stage 1: præstation i læsning, skrivning, lytte og tale, matematik og naturfag	Sent præterme: aRR 1,36 (1,09-1,68)	
Richards, 2016	Longitudinelt studie, n = 6150 2 år follow-up, n = 4450 4-5 år follow-up	Effekt af præterm fødsel på kognitive evner i 2 og 4-5 års alderen	GA 39-40	BSF-R Mental Scale ved 2 år  ECLS-B ved 4-5 år: præstation i læsning og matematik	β -1,3 (-2,3, -0,4)  Læsning: β -1,8 (-3,2, -0,4) Matematik: -1,6 (-2,6, -0,6)	Cohorten inddelt efter gestationsuge
Petrine, 2009	Retrospektivt studie, multicenter; cases n = 8341, controls n = 128.955	Effekt af sen-præterm fødsel (uge 34-36) på neurologisk udvikling i 1-5 års alderen	GA 37-41	Cerebral parese (CP), forsinket udvikling/mental retardering (DD/MR), kramper	CP: aHR 3,39 (2,54-4,52) DD/MR: aHR 1,25 (0,98-1,59) Kramper: aHR 1,27 (0,69-2,32)	
Heyden, 2015	Follow-up studie, n = 234	Adfærd og neurologisk udvikling i 2 års alderen efter PPROM uge 34-37 randomiseret til induktion (IoL) eller afventende behandling (EM)		ASQ: ages and stages spørgeskema; CBCL: child behavior checklist; generelt spørgeskema	ASQ abnorm score: IoL 14% vs EM 26% (-21,9 - -0,98, p = 0,033) CBCL abnorm score: IoL 13% vs EM 15% (-11,2 - 6,94, p = 0,645)	PPROM fra uge 26 blev først randomiseret i uge 34+0. Der var få inkluderede i denne gruppe (11 %)

Poulsen, 2013	Prospektivt kohorte studie, Millenium Cohort Study, n = 17362 (14027 ved 3 år, 13830 ved 5 år, 12564 ved 7 år)	Effekt af præterm fødsel (uge 23-36) på kognitiv evner i 3,5 og 7 års alderen	GA 39-41	BAS NV 3 år, BSRA, 3 år, BAS NV 5 år, BAS PS 5 år, BAS PC 5 år, Numeracy Skills 7 år BAS WR 7 år og BAS PC 7 år	Øget risiko for lavere score end -1SD (GA 34-36) i tre tests (p < 0,05), BSRA 3y aRR 1,3, BAS PC 5y aRR 1,4, BAS WR 7y aRR 1,4	
Doyle, 2011	Prospektivt kohorte studie, Millenium Cohort Study, n = 17719 (14273 ved 3 år, 14056 ved 5 år)	Effekten af præterm fødsel (moderat/sent præ-term/tidligt a term) på generel sygdom/trivsel fra 9 mdr til 5 års alderen	GA 39-41	Hospitalsindlæggelse, længerevarende sygdom, syn, hørelse, astma vægt, højde, generel trivsel	(Subgr GA 34-36) ≥3 indlæggelser: (9 mdr-5 år) aOR 1,9, længerevarende sygdom: 3 år aOR 2,1, 5 år 1,7, astma 3 år aOR 1,3, 5 år 1,5	
MacKay, 2010	Retrospektiv kohorte, n = 407.503	Gestationsalder sammenholdt med behovet for specialundervisning	GA 24-40	Specialundervisning sammenholdt med gestationsalder	Signifikant højere forekomst af specialundervisning jo lavere gestationsalder	
Roberts, 2006	21 Randomized controlled trials (Cochrane) n = 3885 kvinder, 4269 børn.	Effekten af antenatal corticosteroid beh. på neonatal og maternel mortalitet og morbiditet samt langtidseffekten for børnene			Reduceret neonatal morbiditet og mortalitet ved indgift af antenatal steroid.	
MvGowan, 2011	Systematisk review af 10 egnede studier ud af 4581.	Effekt af sen-præterm (uge 34-36) fødsel på indlæring og neuromotorik	GA 38-42	Neuromotorisk udvikling, indlæringsvanskeligheder	Øget risiko for udvikingsmæssige problemer.	

## Referencer:

1. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 404. April 2008



2. Van der Heyden JL, Willekes C, van Baar AL, van Wassenaer-Leemhuis AG, Pajkrt E, Oudijk MA et al. Behavioural and neurodevelopmental outcome of 2-year-old children after preterm premature rupture of membranes: follow-up of a randomised clinical trial comparing induction of labour and expectant management. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015;194:17–23.
3. Loftin RW, Habli M, Snyder CC, Cormier CM, Lewis DF, DeFranco EA. Late preterm Birth: Disease State Review. *Rev Obstet Gynecol.* 2010; 3(1):10-19. Doi 10.3909/riog0098
4. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127;1111. Doi: 10.1542/peds.2010-2257
5. Cheong JLY, Doyle LW. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. *Journal of Pediatrics and Child Health.* 2012; 48 (784-788). Doi 10-1111/j.1440-1754.2012.02536.x
6. Poulsen G, Wolke D, Kurinczuk JJ, Boyle EM, Field D, Alfirevic Z, Quigley MA. Gestational age and cognitive ability in early childhood: a population based cohort study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2013;27 (371-379). Doi 10.1111/ppe.12058
7. Boyle E, Poulsen G, Field D, Kurinczuk JJ, Wolke J, Alfirevic Z, Quigley MA. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344:e896. Doi 10.1136/bmj.e896
8. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD004454. Review.
9. Van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek J, Opmeer BC, Mulder ALM, Moonen R et al. on behalf of the PPROMEXIL trial group. Induction of Labor versus Expectant Management in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes between 34 and 37 Weeks: A Randomized Controlled Trial. *PLoS Medicine* 2012;9.

10. Shinwell ES, Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:164-70.

11. Crowther CA, Anderson PJ, McKinlay CJ, Harding JE, Ashwood PJ, Haslam RR, Robinson JS, Doyle LW; ACTORDS Follow-up Group. Mid-Childhood Outcomes of Repeat Antenatal Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2016 Sep 20. pii: e20160947.

Relationship between maternal creactive protein level and neonatal outcome in patientswith preterm premature rupture of membranes treated with Ampicillin and Azithromycin. *J Obstet Gynaecol.* 2016 Aug;36(6):772-777.

12. Kenyon S, Bouvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD001058. doi: 10.

13. MacKay DF, Smith GCS, Dobbie R, Pell JP. Gestational age at delivery and special educational need: Retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *PLoS Med.* 2010 8;7:e1000289. doi: 10.

14. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics.* 2008;122:65-74.

15. Leviton A, Allred EN, Kuban KC, Hecht JL, Onderdonk AB, O'shea TM, Paneth N. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. The ELGAN study. *Pediatr Res* 2010;67:95-101.

16. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, Yogev Y. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:48.