

## PPROM - præterm primær vandafgang

### Forfattere

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Rikke Bek Helmig	overlæge	Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
Helle Bungum	afdelingslæge	Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
Lene Drasbek Huusom	overlæge	Afdeling for Kvindesygdomme, graviditet og fødsel, Herlev Hospital
Katrine Jeong Jørgensen	introlæge	Gynækologisk og obstetrisk afdeling, Rigshospitalet
Anne Katrine Leonhard	Ph.D. stud	AUH, Skejby
Rohina Noorzae	Ph.D. stud	Steno Diabetes Center Copenhagen
Sophie Ovesen	hoveduddannelse	Gynækologisk obstetrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
Amalie Bøggild Schmidt	hoveduddannelse	Gynækologisk obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital
Julie Kristine Guldborg Stryhn	overlæge	Gynækologisk obstetrisk afdeling, Slagelse Sygehus
Iben Sundtoft	overlæge	Kvindesygdomme og Fødsler, Regionshospitalet Gødstrup
Caroline Laurvig Deichmann	jordemoder	Jordemoderuddannelsen, Københavns Professionshøjskole
Monica Ladekarl	jordemoder	Gynækologisk obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital

### Korrespondance

Rikke Bek Helmig, Skejby [rikkhelm@rm.dk](mailto:rikkhelm@rm.dk)

Helle Bungum, Skejby [hellbung@rm.dk](mailto:hellbung@rm.dk)

### Status

Revision af guideline vedtaget efter Sandbjerg mødet 20.01.2017

Diskuteret på Sandbjerg dato: 18.01.2024

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Første guideline om emnet er fra Sandbjerg mødet 1998. Denne blev revideret både i 2009 og 2016 og efterfølgende godkendt på mødet.

### Eksternt review

Der er ikke planlagt eksternt review på ovennævnte reviderede guideline.

Vi har dog sendt denne guideline til formand for Dansk Pædiatrisk Selskab samt formand for Dansk Føtalmedicinsk Selskab til orientering

## Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side 4-6
Forkortelser	side 7
Indledning	side 8
Diagnosekoder	side 8
Litteratursøgningsmetode	side 9
1. Stimulation versus afventende regime	side 10-17
Referencer Stimulation versus afventende regime	side 17-20
2. Antibiotika	side 21-24
Referencer Antibiotika	side 25-26
3. Kontrolregime ved PPROM <37+0	side 27-34
Referencer Kontrolregime ved PPROM <37+0	side 34-35
4. Ultralyd ved PPROM GA <37+0	side 36-40
Referencer Ultralyd ved PPROM GA <37+0	side 40
5. Hjemmeregime versus indlagt	side 41-46
Referencer Hjemmeregime versus indlagt	side 47-48
6. Langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0 -36+6) hos børnene	side 49-56
Referencer Langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0 -36+6) hos børnene	side 57-58
7. PPROM før grænsen for levedygtigt foster	side 59-67
Referencer PPROM før grænsen for levedygtigt foster	side 67
8. Sammenligning af internationale behandlingsregimer ved PPROM	side 68-69
Appendiks 1: COI for forfattere	side 70
Appendiks 2: Patientinformation	side 71-76
Appendiks 3: Flow skema PPROM	side

#### Resume af kliniske rekommandationer: Vedrørende stimulation af fødslen versus afventende regime ved PPROM

Afventende regime for gruppen med PPROM kan tilbydes. For gruppen med PPROM i GA 34+0-36+6 kan afventende regime indtil GA 37+0 tilbydes.	A
Afventende regime for gruppen med PPROM i GA < 34+0 kan tilbydes. Ved meget lav GA ved PPROM kan graviditeten overvejes afsluttet i GA 34+0.	B
Fostre af kvinder med GBS-kolonisering kan have højere risiko for neonatal sepsis ved afventende regime og bør muligvis i stedet stimuleres til fødsel/ forløses umiddelbart efter 34+0.	A
Fra GA 34 kan der udføres GBS test ( <a href="#">DSOG Guideline om GBS</a> ) GBS test udføres ved PPROM fra GA 34+0, ikke for at undgå at give antibiotika under fødsel ved GA 34+0-34+6, men for at vurdere, om der anbefales umiddelbar stimulation af fødslen (ved pos GBS test) eller afventende regime (ved neg GBS test)	
Afventende regime er mest omkostningseffektivt fraset ved GBS-kolonisering, hvor forløsning i GA 34+0, eller ved PPROM i GA > 34+0 umiddelbart herefter, er mest omkostningseffektivt	B

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

Ved PPROM kan man vælge følgende antibiotikaregimer <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*</li><li>○ Erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl , gerne 1 g i.v. x 3 første døgn<ul style="list-style-type: none"><li>▪ (NB! erythromycin må ikke gives uforyndet i.v.)</li></ul></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 1g i.v. x 3 første døgn</li><li>○ Pivampicillin 500 mg p.o. x 3 dgl*</li><li>○ Erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl* i kombination med Metronidazol 500 mg p.o. x 3 dgl*</li></ul></li></ul> <p>* gerne i.v eller i.m. første døgn</p>	B
Ved PPROM bør behandlingsvarigheden med antibiotika være 7 dage	A-B

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

Der findes ikke evidens for at ændre det nuværende regi, hvad angår monitorering af kliniske symptomer. Således anbefales daglig vurdering af tegn til infektion ved måling af temperatur, puls og BT samt vurdering af uterus og fostervand (farve og lugt).	B
CRP er fortsat den bedst anvendelige biomarkør for chorioamnionitis, hvorfor der ikke findes evidens for at ændre klinisk praksis med måling af infektionstal (CRP og L) efter PPRM.	B
Vanlig guideline indenfor CTG-tolkning efter GA kan anvendes ved PPRM.	
UL bør indgå ved diagnosen PPRM, hvor abdominal ultralyd anbefales med henblik på fostervandsmængde og fosterpræsentation. Vaginal ultralyd kan foretages med henblik på at vurdere, om cervixinsufficiens kan være udløsende årsag.	B
Der anbefales individuelt fastlagt kontrolforløb med gentagne tilvækstscanninger med 2-4 ugers interval og revurdering af fostervandsmængde hver uge (ift. risikoen for lungehypoplasi og kontrakturer) samt føtale flows. Ultralyd har begrænset værdi til at diagnosticere lungehypoplasi, men vedvarende DVP <2 cm øger risikoen.	B
Der findes ikke evidens for at føtale flowmålinger kan indgå i diagnostikken af chorioamnionitis.	C
Det er ikke muligt at rekommandere et separat kontrolregime hos gravid med PPRM mellem GA 34+0 – 36+6	

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

Ambulant kontrol, herunder hjemmemonitorering, er et muligt alternativ til fortsat indlæggelse i udvalgte tilfælde ved PPRM før GA 34+0.	B
Ved PPRM før GA 29+0 synes latenstiden fra PPRM til fødsel længere, men ved anamnese med tidligere PPRM eller præterm fødsel tilrådes forsigtighed ved ambulant kontrol. Ved PPRM efter GA 29+0 er latenstiden kortere, men efter 72 timers observation uden tegn til infektion eller fødsel (veer eller yderligere påvirkning af de cervikale forhold) er ambulant kontrol et muligt alternativ.	B
Faktorer som gestationsalder, fostervandsmængde og parakliniske tegn på infektion på tidspunktet for PPRM, kan være med til at forudsige latenstiden. Paritet og tidligere anamnese med PPRM eller præterm fødsel kan endvidere indgå i	√

vurderingen. Det kan være vejledende for klinikerne i beslutningen om planlægning af ambulante kontrolregi, for at undgå lange indlæggelsesperioder.	
Som svar på spørgsmålet "Kan gravide med PPROM fra GA 34+0 -36+6 følges ambulant indtil fødsel?" henvises der til resume af kliniske rekommandationer vedrørende stimulation af fødslen versus afventende regime 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
Afventende regime ved PPROM giver muligvis forsinkelse i den neurologiske udvikling ved 2 år alderen.	B
Antenatal steroid ved PPROM ved GA < 34 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:	Gestationsalder
GBS:	Gruppe B streptokokker
HCA:	Histologisk chorioamnionitis
IV:	Intravenøst
MESH:	Medical subject headings
PCT:	Procalcitonin
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

## INDUKTION /STIMULATION

I hele vores dokument anvendes følgende terminologi:

I engelsk sprog litteratur benævnes det som ”induktion”, når der stimuleres til fødsel efter PPROM

I Danmark, benævnes det som stimulation, når der har været PPROM, og der stimuleres til fødsel.

## 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 >1 time. PPROM komplicerer 1-5 % af alle graviditeter og er årsag til 30 – 40 % af alle præterme fødsler.

PPROM øger den materielle, føtale og perinatale morbiditet og mortalitet qua den forøgede risiko for chorioamnionitis og neonatal sepsis, abruptio placentae, navlesnorsfremfald og endelig intrauterin fosterdød (ofte som følge af de nævnte) samt lungehypoplasi.

Hidtil har praksis, også i Danmark, været konservativt regime under antibiotikadække ved PPROM før GA 34+0 og aktiv behandling med stimulation af fødslen efter GA 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 GA 34+0 til 36+6 og på risikoen for infektion ved konservativt regime ved PPROM efter GA 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 de samme specifikke spørgsmål angående de nævnte problemstillinger, som vi gjorde i 2017 og søgt efter svar i litteraturen.

Med hensyn til diagnostik af PPROM henvises til DSOG guideline "Partus Præmaturus Imminens - screening og diagnostik" fra 2016 ([klik her](#)).

## Diagnosekoder

- DO422 (PPROM)
- DO470 (plukkeveer før 37 uger)
- DO472 (truende for tidlig fødsel)
- DO343A (klinisk cervixinsufficiens)
- DO348G (ultralydpåvist kort cervix)
- DO411B (chorioamnionitis)



### **Litteratursøgning**

Der er overordnet søgt litteratur i følgende søgemaskiner: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science. Vi har søgt litteratur 10 år bagud, dvs. 2013-2023. 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. Stimulation versus afventende regime

1. Kan man afvente med stimulation af fødsel hos gravide kvinder med præterm, primær vandafgang før GA 34+0?
2. Kan man afvente med stimulation af fødsel hos gravide kvinder med præterm, primær vandafgang fra GA 34+0-36+6?

## Litteratursøgningsmetode

### Opdateret litteratursøgning:

Publikationsperiode: 2013–2023

Databaser: Pubmed

Dato for søgningen: 22/09-2023

Søgestreng (Pubmed):

((("preterm premature rupture of fetal membrane"[Text Word] OR "premature rupture of membrane"[Text Word] OR "amnioniti\*"[Text Word] OR "fetal membranes, premature rupture"[MeSH Terms] OR ("PPROM"[Text Word] OR "preterm prelabour rupture of membranes"[Text Word]) OR "chorioamnionit\*"[Text Word]) AND ("labor, induced"[MeSH Terms] OR "Obstetric Labor Complications"[MeSH Terms] OR ("induction of labor"[Text Word] OR "labor induction\*"[Text Word] OR "induced labor"[Text Word] OR "labor induced"[Text Word] OR "artificial rupture of membrane"[Text Word] OR "labor complicat\*"[Text Word] OR "amniotom\*"[Text Word]) AND ("Infant Mortality"[MeSH Terms] OR "infant, newborn, diseases"[MeSH Terms] OR "Infant Welfare"[MeSH Terms] OR "Infant Health"[MeSH Terms] OR ("postneonatal mortalit\*"[Text Word] OR "neonatal mortalit\*"[Text Word] OR "perinatal mortalit\*"[Text Word] OR "infant mortalit\*"[Text Word] OR "newborn diseas\*"[Text Word] OR "neonatal diseas\*"[Text Word] OR "premature diseas\*"[Text Word] OR "infant welfare\*"[Text Word] OR "welfare of infant\*"[Text Word] OR "infant well being"[Text Word] OR "health of newborn\*"[Text Word] OR "Infant Health"[Text Word] OR "premature birth\*"[Text Word]) OR "infant, newborn"[MeSH Terms] OR "newborn\*"[Text Word]) AND ("outcome\*"[All Fields] OR "effect\*"[All Fields] OR "impact\*"[All Fields] OR "consequen\*"[All Fields] OR "derivativ\*"[All Fields])) NOT ("Animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND (y\_10[Filter])

Samlet hits: 1618. Disse studier er kigget igennem og sorteret manuelt. Samlede relevante studier var på 46. Ovenstående søgning dækker både afsnit 1 "Induktion versus ekspekterende behandling" og afsnit 5 "Langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0 -36+6) hos børnene".

## Problemstilling

Det optimale tidspunkt for forløsning ved PPRM er omdiskuteret og spørgsmålet om, hvorvidt kvinder med vandafgang før GA 34 uger skal håndteres på samme måde som kvinder med vandafgang efter GA 34+0, er ikke godt belyst. Nedenfor gennemgås litteraturen.

## Litteratur om stimulation versus afventende regime

### RCT:

Fra 1981 til 1998 blev der publiceret syv RCT, som alle er små og uden sufficient statistisk styrke. Data fra disse RCT er brugt i en række metaanalyser, som beskrives i afsnittet nedenfor.

I 2019 blev MICADO studiet publiceret, en RCT fra Frankrig og Schweiz. Der indgik kvinder med PPRM fra 28+0 til 32+0. De blev randomiseret til forløsning 24 timer efter kortikosteroid behandling (69 kvinder) eller ekspekterende til uge 34+0 (70 kvinder). Man havde planlagt at inkludere 360 gravide, men studiet blev stoppet før tid pga. rekrutteringsproblemer, hvor man kun randomiserede 139 (40%). Der blev ikke fundet forskel i neonatale outcomes i de to grupper (1).

De 3 RCT, som er de største og med væsentligt bidrag til emnet, er PPRMEXIL 1 (n = 536 gravide) (2), PPRMEXIL 2 (n = 195 gravide) (3) fra 2012, samt PPRMPT studiet fra 2016 (n = 1839 gravide) (4). I alle 3 studier blev gravide med PPRM GA < 34 først randomiseret ved GA 34+0 til enten induktion af fødslen inden for 24 timer fra randomisering eller ekspekterende behandling. Der indgik hhv. 74 og 33 kvinder med vandafgang før GA 34+0 i PPRMEXIL studierne og 395 kvinder med vandafgang før GA 34+0 i PPRMPT. I PPRMEXIL studierne blev gravide i den ekspekterende gruppe forløst ved 37+0. I PPRMPT studiet blev gravide i ekspekterende gruppe forløst på obstetrisk indikation. Alle 3 studier giver antibiotika, tokolyse og kortikosteroid efter lokal instruks.

PPRMEXIL 2 blev udført, idet PPRMEXIL 1 viste en incidens af neonatal sepsis, som var lavere end forventet, og studiet var uden tilstrækkelig styrke. Der blev inkluderet singletons og gemelli, men der indgik kun i alt 9 gemelli gravide i de to trials.

I PPRMEXIL 1 studiet havde induktionsgruppen lavere forekomst af histologisk chorioamnionitis, højere risiko for hypoglykæmi og hyperbilirubinæmi, men ingen signifikant forskel i andre maternelle eller neonatale outcomes sammenlignet med kvinderne, som fik ekspekterende behandling.

I PPRMEXIL 2 studiet havde induktionsgruppen lavere frekvens af klinisk chorioamnionitis, men ikke af histologisk chorioamnionitis. Man fandt ikke forskel i hypoglykæmi og hyperbilirubinæmi imellem grupperne og heller ikke andre maternelle eller neonatale forskelle. Det er ikke muligt at vurdere resultaterne for kvinder med PPRM GA < 34 eller GA 34-37 separat i PPRMEXIL studierne. Der er i begge studier kun få dages forskel på, hvornår kvinderne i de to grupper føder:

I PPRMEXIL 1 føder kvinderne i induktionsgruppen i gennemsnit 3,3 dage tidligere end kvinderne i den ekspekterende gruppe, og i PPRMEXIL 2 er forskellen 3,5 dage (95 % CI 1,8-5,2 dage).

Det samlede resultat for neonatal sepsis fra de to trials, når de blev kombineret, viste en relativ risiko på 0,66 (95 % CI 0,30-1,5) og number needed to treat var 71 for et tilfælde af neonatal sepsis (3).

PPROMPT studiet viste, at børnene i induktionsgruppen havde højere risiko for respiratorisk distress, behov for ventilation samt længere indlæggelsestid på NICU og øget sectiofrekvens. Ekspekterende 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 PPROM opstod. Dog fandt man i en subgruppe analyse, at ved interval mere end 48 timer fra vandafgang til randomisering var der en tendens (men ikke signifikant) til øgning i neonatal sepsis (1% versus 4%,  $P=0,07$ ). I PPRoMT angives ikke nøjagtigt interval imellem forskellen på, hvornår kvinderne i de to grupper føder.

#### **Metaanalyser og individual participant dataanalyse (IPD):**

Et Cochrane review omfattede 7 ældre RCT (1981 til 1998) med i alt 690 gravide (5). Alle gravide havde PPROM før GA 37. 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. I 2017 blev der publiceret en opdatering af samme Cochrane review, som inkluderede i alt 12 studier, dvs. 5 ekstra RCT, med i alt 3617 kvinder (6). Her fandt man ingen signifikant forskel mellem de to grupper mht. neonatal sepsis. Der var til gengæld signifikant øget risiko for respiratory distress syndrome (RDS), brug for ventilation, neonatal mortalitet, endometritis, indlæggelse på neonatal afdeling og risiko for forløsning ved sectio hos kvinderne, som blev induceret i modsætning til ekspekterende behandling. Risikoen for chorioamnionitis var reduceret hos kvinder, som blev induceret sammenlignet med ekspekterende behandling. De konkluderer i dette Cochrane review, at kvinder med PPROM < GA 37 uden andre kontraindikationer for at fortsætte graviditeten, har bedre outcomes, gældende for både mater og barn, ved ekspekterende behandling under observation.

Der blev i 2018 lavet en individual participant dataanalyse (IPD) på data fra PPRoMEXIL 1 og 2 samt PPRoMT (7). I alt 1289 kvinder blev igangsat (1291 børn) og 1274 kvinder fik ekspekterende behandling (1281 børn). Primære outcome var et sammensat mål af neonatale outcomes: Mulig eller sikker neonatal sepsis, nekrotiserende enterocolitis, RDS, dødfødsel eller neonatal død indenfor 28 dage efter fødsel. Der var forskellige definitioner af neonatal sepsis i studierne. Der blev ikke fundet signifikante forskelle imellem induktion og ekspekterende behandling i forhold til det primære outcome.

Ved induktion fandt man øget risiko for RDS, hyperbilirubinæmi og ophold på neonatal afdeling. Der var flere kvinder med chorioamnionitis og antepartum blødning i gruppen, som fik ekspekterende behandling. IPD analysen konkluderer, at ekspekterende behandling er et acceptabelt alternativ til øjeblikkelig forløsning (7).

#### **Retrospektive undersøgelser, registerstudier og kohortestudier:**

En række retrospektive undersøgelser finder ikke dårlige neonatale outcome på kort sigt ved afventende regime sammenlignet med umiddelbar forløsning (8–25).

Dog finder et enkelt studie, at PPROM >28 dage i GA fra 23 til 34 var associeret med øget mortalitet og nedsat sandsynlighed for overlevelse uden morbiditet uanset gestationsalder (24). En tysk registerundersøgelse af 3.017 gravide kvinder konkluderer, at der var større forekomst af tidlig indsættende neonatal infektion i den ekspekterende gruppe (26).

Et stort registerstudie fra USA med 134.502 kvinder med PPROM i GA 32+0-36+6, og tilsvarende antal kontroller i GA 37-40, fandt færre neonatale tilfælde med komplikationer og død jo højere gestationsalderen var ved forløsning (27).

Et prospektivt kohorte studie fra Frankrig med 702 singletons med PPROM i GA 24-32 uger fandt, at ekspekterende behandling ikke forværede det neonatale outcome (28).

#### **Konklusion:**

**Afventende regime for gruppen med PPROM kan tilbydes. For gruppen med PPROM i GA 34+0-36+6 kan afventende regime indtil GA 37+0 tilbydes.**

#### **Evidensgrad 1a-1b.**

**Afventende regime for gruppen med PPROM i GA < 34+0 kan tilbydes. Ved meget lav GA ved PPROM kan graviditeten overvejes afsluttet i GA 34+0.**

#### **Evidensgrad 2a.**

#### **Gruppe B streptokokker**

I en sekundær subgruppeanalyse af resultaterne fra PPROMEXIL 1 og 2 fandt man, at 103 (14%) af deltagerne havde vaginal GBS-kolonisation (29). Risikoen for tidlig neonatal sepsis hos GBS-positive kvinder var høj (15,2%) ved afventede behandling (også med profylaktisk antibiotika-behandling), men blev reduceret til 1,8% med umiddelbar forløsning. Risikoen for tidlig neonatal sepsis var lavere hos nyfødte af GBS-negative kvinder: 2,6% efter afventede behandling og 2,9% med umiddelbar forløsning.

I modsætning hertil rapporteredes der i PPROMT, at der heller ikke hos GBS-positive kvinder var nogen fordel ved umiddelbar forløsning sammenlignet med afventede behandling. Her var den neonatale sepsis-rate henholdsvis 3% og 4% (relativ risiko 0,9; 95% CI 0,2–4,5) ved profylaktisk antibiotikabehandling. Der blev podet for 14 forskellige agens inkl. GBS.

#### **Konklusion:**

**Føstre af kvinder med GBS-kolonisering kan have højere risiko for neonatal sepsis ved afventende regime og bør muligvis i stedet stimuleres til fødsel/forløses umiddelbart efter 34+0.**

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

#### **Økonomiske overvejelser af afventende behandling versus umiddelbar forløsning**

I både PPROMEXIL og PPRONT studiet udførtes analyser af udgiftsminimering fra sundhedssystemets perspektiv (30-31). I begge studier var eksperterende behandling dyrest ift. antenatale omkostninger (pga. længere indlæggelse før fødslen), mens induktion (vestimulation) var dyrest i ift. fødsels- og postpartum udgifter. Samlet set var det mest omkostningseffektivt med eksperterende behandling. I PPRONT studiet, der er multinationalt, fandt man store forskelle på omkostningerne landene imellem. Særligt vil andelen af kvinder, der følges i telemedicin/ambulant have betydning for det enkelte land/fødesteds omkostninger.

I en modelberegning af de samlede livstidsomkostninger med 37.455 fiktive gravide blev sandsynligheder for forskellige outcomes taget fra den videnskabelige litteratur og forskellige scenarier simuleret. Afventende behandling resulterede i 3.531 flere Quality-Adjusted Life Years (QALYs) og besparelser på \$71,9 million pr. år sammenlignet med umiddelbar forløsning. Afventende behandling gav således gennemsnitligt bedre outcomes og flere QALYs til færre udgifter (32).

I en modelberegning i en population af udelukkende **GBS positive gravide** giver umiddelbar forløsning en gennemsnitsudgift på £14.372 og 24.705 QALYs, mens afventende behandling koster £19.311 og 24.371 QALYs. I denne økonomiske modelberegning er det bedre og billigere at forløse umiddelbart, når kvinden er GBS positiv (33).

**Opsummerende er det mest omkostningseffektivt med afventende behandling, bortset fra hvis kvinden er GBS positiv i graviditeten, hvor umiddelbar forløsning er mest omkostningseffektivt.**

#### **Evidens niveau 2b**

#### **Besvarelse af PICO spørgsmål**

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

Ja, man kan afvente forløsning til GA 34+0

Ved ukompliceret graviditet uden tegn på infektion og uden GBS, kan man overveje at afvente længere end til GA 34+0.

Ved meget lav GA ved PPROM kan man overveje at afslutte graviditeten i GA 34+0.

Ved GBS bør man højst afvente til uge 34+0 pga. øget risiko for neonatal sepsis.

### Rekommandationsgrad A

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

I forhold til materielle og neonatale komplikationer på kort sigt bør afventende regime foretrækkes, så længe der ikke er obstetrisk indikation for forløsning.

Øjeblikkelig stimulation reducerer ikke risikoen for neonatal sepsis.

Langtidsstudier tyder ikke på dårligere neurologisk outcome ved afventende regime. Dette taler for afventende regime indtil GA 37+0. Der henvises til PICO

5.

### Rekommandationsgrad A

### Resume af inkluderede studier:

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

Forfatter	Metode	Intervention GA	N	Chorio amnionitis	Sectio	Neonatal sepsis	RDS	Perinatal mortalitet	Konklusion
Buchanan 2010 (5)	Meta-analyse 7 RCT	< 37	690	0,44 (0,17-1,14)	1,51 (1,08-2,10)	1,33 (0,72-2,47)	0,98 (0,74-1,29)	0,98 (0,41-2,36)	
Ham 2012 (2) Lavet i samme artikel hvor PPROMEXIL trial rapporteres	Meta-analyse 8 RCT Opdatering Buchanan metaanalyse	<37	1230 børn 1222 Kvinder,	-	NS 1,27 (0,98-1,65)	NS 1,06 (0,64-1,76)	NS 1,03 (0,80-1,33)	-	Induktion bedrer ikke neonatale outcomes
Ham 2012 (3) Meta-analyse lavet i samme artikel hvor PPROMEXIL-2 RCT rapporteres	Meta-analyse 9 RCT (RCT fra 1981-2012, inklusiv PPROMEXIL 1 og 2)	<37 Primære outcome: Neonatal sepsis	1428		1,12 (0,88-1,42) (n= 1417)	1,02 (0,63-1,65)	1,04 (0,81-1,33)		Ekspekterende tilgang anbefales
Quist-Nelson 2018 IPD (7)	Individual patient data analysis	34-37 Primære outcome var et	2563 kvind-er 2572 børn	Signifikant 0,21 (0,13-0,35) P<0,001	Signifikant 1,26 (1,08-1,47) P= 0,032	NS 0,74 (0,47-1,15)	NS 1,47 (1,10-1,97) P=0,009	-	Ekspekterende behandling og elektiv forløsning er ligestillede i forhold til neonatale outcomes

	3 RCT (PPRO-MEXIL 1 og 2 samt PPROMT)	sammen- sat mål af neo-natale out-comes							
Ham 2012 (2) PPRO-MEXIL trial	RCT PPROM fra uge 26+0 (Kun i alt 74 kvinder med PPROM før 34 uger)	34-37 Primære outcome: Neonatal sepsis	536	NS 0,40 (0,16-1,02)	NS 0,98 (0,64-1,50)	NS 0,34 (0,04-3,21)	NS 1,25 (0,67-2,31)	0 tilfælde	Induktion bedrer ikke neonatale outcomes
Ham 2012 (3) PPRO-MEXIL- 2 trial	RCT PPROM fra uge 26+0 (Kun ialt 33 kvinder med PPROM før 34 uger)	34-37 Primære outcome: Neonatal sepsis	195	Reduction af klinisk chorioamnioti- tis, men ikke histologisk chorioamnioti- tis (data not shown)	NS 0,58 (0,31-1,08)	NS 0,74 (0,17-3,2)	NS 1,18 (0,37-3,73)	NS	Neonatal sepsis er ikke reduceret efter induktion
Pasquier JC 2019 (1)  MICADO studiet	RCT PPROM fra uge 28+0-31+6	24 timer efter steroid beh- eller i GA 34+0 Primære outcome: Sammensa- t mål neonatale outcomes	139 (Stoppet før tid)	NS 2 cases begge i ekspekterende gruppe	-	NS	NS	NS	Kan ikke konkludere pga. lille sample size og for lav power.
Morris 2016 (4) PPROMT trial	RCT 65 centre 11 lande  PPROM fra GA <28+0 (ikke def- nærmere).  I alt 395 kvinder med PPROM < 34+0 svt. 20 %.	34-37  Primary outcome: Neonatal sepsis	1839: (924/915) Immediate/ expectant manageme- nt	1%/2%  RR 0,4 (0,2-0,9)  Def: Intrapartum feber Ellers eksklusions- kriterie	26%/19%  RR 1,4 (1,2- 1,7)  P=0,0001	2%/3%  NS RR 0,8 (0,5-1,3)	8%/5%  RR 1,6 (1,1-2,3)  P=0,008	<1%/<1%  NS RR 1,0 (0,2-4,9)	Anbefaler ekspekterende behandling



Bond 2017 (6)	Meta-analyse (Cochrane review) 12 RCT	< 37	3617	RR=0,50 (0,26-0,95)	RR=1,26 (1,05-1,11)	RR=0,93 (0,66-1,30)	RR=1,26 (1,05-1,53)	RR=1,76 (0,89-3,50)	Anbefaler ekspekterende behandling
---------------	---------------------------------------	------	------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	------------------------------------

**Table 2: Resume af de inkluderede studier ved økonomiske overvejelser af afventende behandling vs. umiddelbar forløsning**

Forfatter	Design	GA	N	Main economic outcome	Resultater	Konklusion
Lain 2016	Cost-effective analysis (PPROMT RCT)	34 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup>	1835	Total forskel i gennemsnitsudgifter (monitorering under graviditet, fødsel, indlæggelse efter fødsel) ml. afventende/umiddelbar forløsning	Gennemsnitsforskel £112 (95% CI: -431 til 662) i afventende behandlings favør	Ingen signifikant forskel i udgifter, dog meget afhængig af muligheden for ambulant behandling.
Vijgen 2014	Cost-effective analysis (PPROMEXIL RCT)	34 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup>	532	Total forskel i gennemsnitsudgifter (monitorering under graviditet, fødsel, indlæggelse efter fødsel) ml. afventende/umiddelbar forløsning.	Gennemsnitsforskel €754 (95% CI: -335 til 1835) i afventende behandlings favør	Ingen signifikant forskel i udgifter, dog meget afhængig af muligheden for ambulant behandling.
Dietz 2022	Decision analytic model	34 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup> <b>GBS pos</b>	n/a	Livstidsudgifter, kvalitetsjusterede leveår (QALYs) og incremental cost-effectiveness ratio (ICER)	334 flere QALYs og besparelse på £4939 ved umiddelbar forløsning.	Bedre outcomes og lavere udgifter ved umiddelbar forløsning ved GBS pos.

## Referencer

1. Pasquier JC, Claris O, Rabilloud M, Ecochard R, Picaud JC, Moret S, et al. Intentional early delivery versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 28-32 weeks' gestation: A multicentre randomized controlled trial (MICADO STUDY). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Nov 13];233:30–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553135/>
2. van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder ALM, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. PLoS Med [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Oct 23];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22545024/>

3. Van Der Ham DP, Van Der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder ALM, Moonen RMJ, Van Beek JJ, et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Oct 23];207(4):276.e1-276.e10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901981/>
4. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2016 Jan 30 [cited 2023 Oct 23];387(10017):444–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564381/>
5. SL B, CA C, KM L, P M, J M. 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* [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 23];101(3):159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20238332/>
6. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. 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* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2023 Oct 23];3(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257562/>
7. Quist-Nelson J, De Ruigh AA, Seidler AL, Van Der Ham DP, Willekes C, Berghella V, et al. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Oct 23];131(2):269–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324621/>
8. Ronzoni S, Cobo T, D'Souza R, Asztalos E, O'Rinn SE, Cao X, et al. Individualized treatment of preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Nov 13];227(2):296.e1-296.e18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35257664/>
9. Lynch TA, Malshe A, Dozier A, Seplaki CL. Preterm prelabor rupture of membranes: evaluating latency and neonatal morbidity for pregnancies with expectant management  $\geq 34$  weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 13];35(11):2135–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32597272/>
10. Bouchet N, Joal A, Gayet-Ageron A, Areta ML, Martinez De Tejada B. Impact of the new guidelines on the management of premature rupture of membranes for the prevention of late preterm birth: an 11-year retrospective study. *J Perinat Med* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Nov 13];47(3):341–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676007/>
11. Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Nov 13];214(6):743.e1-743.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26723194/>
12. Çetinkaya Demir B, Aslan K, Atalay MA. What is the optimal strategy in the management of patients with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks of gestation? *Turkish J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Nov 13];13(1):16–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913083/>
13. Subramaniam A, Cliver SS, Smeltzer S, Tita AT, Wetta LL. Preterm premature rupture of membranes (PPROM): outcomes of delivery at 32(°/7)-33(6/7) weeks after confirmed fetal lung maturity (FLM) versus expectant management until 34(°/7) weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016 Jun 17 [cited 2023 Nov 13];29(12):1895–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26334168/>
14. Van Teeffelen A, Van Der Heijden J, Van Der Ham D, Schaaf JM, Van Kuijk S, Ravelli ACJ, et al. The Relation between Duration of Ruptured Membranes and Perinatal Outcome in Patients with Midtrimester Prelabor Rupture of Membranes. *Am J Perinatol* [Internet]. 2015 May 13 [cited 2023

- Nov 13];32(12):1112–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970273/>
15. Cohen A, Skornick-Rapaport A, Cohen Y, Mandel D, Rimón E. The influence of prolonged preterm premature rupture of the membranes on neonatal outcome of the presenting and non-presenting twin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Nov 13];181:28–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124707/>
  16. Walker MW, Picklesimer AH, Clark RH, Spitzer AR, Garite TJ. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *J Perinatol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 13];34(9):669–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762412/>
  17. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M, Uyar I, Gulhan I. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 13];290(3):449–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24695905/>
  18. Müller H, Stähling AC, Bruns N, Weiss C, Ai M, Königer A, et al. Latency duration of preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a retrospective single-center experience. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Nov 13];181(2):801–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34605998/>
  19. Kacperczyk-Bartnik J, Bartnik P, Teliga-Czajkowska J, Malinowska-Polubiec A, Dobrowolska-Redo A, Romejko-Wolniewicz E, et al. Results of expectant management in singleton and twin pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Ginekol Pol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 13];93(12):999–1005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35106749/>
  20. Chioffi G, Di Tommaso M, Monari F, Consonni S, Strambi N, Zoccoli SG, et al. Neonatal outcomes and risk of neonatal sepsis in an expectantly managed cohort of late preterm prelabor rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Nov 13];261:1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857797/>
  21. Choi EK, Kim SY, Heo JM, Park KH, Kim HY, Choi BM, et al. Perinatal Outcomes Associated with Latency in Late Preterm Premature Rupture of Membranes. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Jan 2 [cited 2023 Nov 13];18(2):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466859/>
  22. Sgayer I, Naskovica K, Shaqara RA, Odeh M, Bornstein J, Wolf MF. Early planned labor induction vs expectant management in late preterm pre-labor rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Ginekol Pol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 13];92(7):498–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33844257/>
  23. Baser E, Aydogan Kirmizi D, Ulubas Isik D, Ozdemirci S, Onat T, Serdar Yalvac E, et al. The effects of latency period in PPRM cases managed expectantly. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2023 Nov 13];33(13):2274–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089027/>
  24. Pettit KE, Caballero A, Wakefield BW, Dudley DJ, Ferguson JE, Boyle A, et al. Targeted delivery at 34 versus 35 weeks in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019 Oct 18 [cited 2023 Nov 13];32(20):3331–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631456/>
  25. Lynch TA, Olson-Chen C, Colihan S, Meyers J, Holloman C, Li D, et al. Preterm Prelabor Rupture of Membranes: Outcomes with Expectant Management until 34 versus 35 Weeks. *Am J Perinatol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 13];36(7):659–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553236/>
  26. Bitenc M, Ovsenik L, Lučovnik M, Verdenik I, Kornhauser Cerar L. Association between latency period and perinatal outcomes after preterm premature rupture of membranes at 32-37 weeks of gestation: a perinatal registry-based cohort study. *J Perinat Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Nov

- 13];50(1):18–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284530/>
27. Madan I, Jackson FI, Figueroa R, Bahado-Singh R. Preterm prelabor rupture of membranes in singletons: maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Nov 13];51(6):787–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36732494/>
  28. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Nov 13];182:47-52.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28081890/>
  29. Tajik P, Van Der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MHP, Morris J, Franssen MTM, et al. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPRMEXIL trials. *BJOG* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 23];121(10):1263–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862166/>
  30. Vijgen SMC, Van Der Ham DP, Bijlenga D, Van Beek JJ, Bloemenkamp KWM, Kwee A, et al. Economic analysis comparing induction of labor and expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks (PPROMEXIL trial). *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 23];93(4):374–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24392746/>
  31. Lain SJ, Roberts CL, Bond DM, Smith J, Morris JM. An economic evaluation of planned immediate versus delayed birth for preterm prelabour rupture of membranes: findings from the PPRMEXIL randomised controlled trial. *BJOG* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Oct 24];124(4):623–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770483/>
  32. Dietz J, Plumb J, Banfield P, Soe A, Chehadah F, Chang-Douglass S, et al. Immediate birth for women between 34 and 37 weeks of gestation with prolonged preterm prelabour rupture of membranes and detection of vaginal or urine group B streptococcus: an economic evaluation. *BJOG* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Oct 23];129(10):1779–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35137528/>
  33. Petrou S, Johnson S, Wolke D, Marlow N. The association between neurodevelopmental disability and economic outcomes during mid-childhood. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Oct 24];39(3):345–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372844/>

## 2. Antibiotika

### Litteratursøgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2010-2023.

Databaser: PubMed, ClinicalTrials, Uptodate

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])

((agents, antibacterial[MeSH Terms]) OR (agents, antiinfective[MeSH Terms]) OR (antibacterial agents[MeSH Terms]) OR (antibiotic[MeSH Terms]) OR (agents, antimicrobial[MeSH Terms]) OR (antimicrobial agents[MeSH Terms])) AND ((premature rupture of fetal membranes[MeSH Terms]) OR (preterm premature rupture of fetal membranes[MeSH Terms]))

### 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 stadig omdiskuteret.

Pr. 1. november 2023 er ikke ændringer i guideline fra

- UpToDate (1): Anbefaler 2 døgns 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.

Der er ny litteratur omhandlende antibiotisk behandling ved PPROM, men ingen større randomiserede studier af god kvalitet, langt de fleste studier er retrospektive.

Fra tidligere litteraturgennemgang og nyere litteratur vedrørende antibiotisk behandling ved PPROM, ved vi, at sammenlignet med placebo/ingen antibiotika, var antibiotika associeret med lavere frekvens af chorionamnionitis, neonatale infektioner og intraventrikulær hæmorragi samt længere tid til fødsel (4-6).

Studierne anvender mange forskellige antibiotiske regimer. Der er stadig en anbefaling om at undgå amoxicillin med clavulansyre på baggrund af øget risiko for neonatal nekrotiserende enterocolitis.

Et systematisk review / network metaanalyse (7) sammenlignende ti forskellige antibiotiske regimer blandt 7671 kvinder med PPRM før GA 37. De fandt at penicillinregimer var de eneste med signifikant effekt på klinisk maternel chorionamnionit.

Lorthe et al.(8) lavede i 2021 sekundære analyser i den franske EPIPAGE-2 kohorten, blandt kvinder med PPRM i GA 24-31. De foreslår profylaktisk behandling med et 3. generations cefalosporin eller kombinationer hermed, da det viste bedre overlevelse uden øget morbiditet, sammenlignet med amoxicillin. Derudover findes talrige studier der sammenligner flere forskellige antibiotiske regimer, hvor det er svært at drage endelige konklusioner. Se tabel.

På nuværende tidspunkt og med udgangspunkt i det relative lavere resistensmønster i Danmark og Norden, er der ikke overbevisende evidens for at ændre nuværende antibiotisk regime ved PPRM.

Det er dog værd at være opmærksom på den udvikling, vi ser i amoxicillin resistente enterobakterier, hvor blandt andre Klebsiella sp. regnes som naturlig resistent for amoxicillin. Enterobakterier i sig selv udgør en stor risiko for ascenderende infektioner i forbindelse med PPRM.

## Besvarelse af PICO spørgsmål

### 1. Hvilket antibiotika regime skal anbefales til PPRM ?

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

\* gerne i.v eller i.m. første døgn

### 2.Hvor længe skal man behandles med antibiotika ved PPRM ?

Syv dage

**Rekommandationsgrad B**

**Rekommandationsgrad A-B**

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

Forfatter	Metode	Antibiotika	N	Chorioamnionitis	Endometritis	Sectio	Neonatal sepsis	RDS	IVH	NEC
Kenyon	Meta-analyse 22 RCT	Diverse	6872	RR 0,66 (0,46-0,96)		NS	RR 0,67 (0,52-0,85)		RR 0,81, (0,68-0,98)	
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)		
<b>Studier som sammenligner forskellige antibiotikaregimer</b>										
Kwak	RCT	Cefazolin vs. Cefazolin+ Erytromycin v s. Cefazolin +Claritromycin	102	Reduktion histologisk funisitis i 3. regime			NS	NS	NS	NS
Hernandez	RCT	Erytromycin vs Clindamycin		Øget ved erytromycin			Reduceret ved erytromycin			
Lee	Retrospektivt	Ampicillin/cephalosporin vs Ceftriaxon + clarithromycin + metronidazol	314	Reduktion histologisk chorioamnionitis og funisitis ved regime 2					Reduktion regime 2	
Lin x	Meta-analyse 23 studier GA 18+0 – 36+6	10 forskellige AB-regimer	7671	Signifikant reduktion ved clindamycin + gentamycin og penicillin		NS i alle regimer				
Martingano x	Prospektivt kohorte	Azithromycin + ampicillin vs. Erythromycin+ ampicillin		13,4% vs 25%	14,8% vs 31%	NS	4,9% vs 14,9%			

Slettet:

Wolf x	RCT	Ampicillin + roxythrocin vs cefuroxim + roxythrocin	84			NS	NS	NS		
Pierson	Retrospektiv kohort	Ampicillin + azithromycin vs. Ampicillin + erythromycin	168	NS		NS	NS			
Kahram-noglu	RCT	Ampicillin 1g vs Ampicillin 2g	158	18/84 vs 8/74 p < 0.05			NS	NS		
Lorthe et al	Kohorte	Amoxicillin, macrolide, third-generation cephalosporin or combinations	492				No increase in neonatal sepsis with 3. generation cephalosporin			



## 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.
3. 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
6. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001058. doi: 10.1002/14651858.CD001058. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD001058. PMID: 12804398.
7. Lin LL, Hung JN, Shiu SI, Su YH, Chen WC, Tseng JJ. Efficacy of prophylactic antibiotics for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Jul;5(7):100978. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100978. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37094635.
8. Lorthe E, Letouzey M, Torchin H, Foix L'Hélias L, Gras-Le Guen C, Benhammou V, Boileau P, Charlier C, Kayem G; EPIPAGE-2 Obstetric Writing Group. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24–31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort. *BJOG.* 2022 Aug;129(9):1560-1573. doi: 10.1111/1471-0528.17081. Epub 2022 Jan 13. PMID: 34954867; PMCID: PMC9546066.
9. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2017;182:47-52 e2
10. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jan;55(1):20-31. doi: 10.1002/uog.21884. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31633844.
11. 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.
12. 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.
13. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsathong 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.

14. Martingano D, Singh S, Mitrofanova A. Azithromycin in the Treatment of Preterm Prelabor Rupture of Membranes Demonstrates a Lower Risk of Chorioamnionitis and Postpartum Endometritis with an Equivalent Latency Period Compared with Erythromycin Antibiotic Regimens. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2020 Jul 9;2020:2093530. doi: 10.1155/2020/2093530. PMID: 32694907; PMCID: PMC7368187.
15. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2014 Sep;124(3):515-519. doi: 10.1097/AOG.0000000000000426. PMID: 25162251; PMCID: PMC4147675.
16. Kahramanoglu I, Baktiroglu M, Senol T, Kahramanoglu O, Ozkaya E, Ilhan O, Verit FF, Baydogan S, Yucel O. Comparison of two different antibiotic regimens for the prophylaxis of cases with preterm premature rupture of membranes: a randomized clinical trial. *Ginekol Pol.* 2016;87(10):701-705. doi: 10.5603/GP.2016.0071. PMID: 27958622.

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

1. Skal der ændres i det gældende kontroltilbud hos gravide med PPROM ved GA <34+0?
2. Hvorledes skal man kontrolleres ved PPROM imellem GA 34+0 og 36+6?

#### Litteratur søgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2010-2023.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed):

“Preterm Premature Rupture of Fetal Membranes, “[Mesh] OR “Prom, preterm pregnancy” [Mesh] AND “Biophysics” [Mesh] OR “Fetal Heart Rate” [Mesh] OR “C Reactive Protein” [Mesh] OR “Chorioamnionitis”.

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

Ved søgning på ”PPROM” på ClinicalTrials.gov var der 76 hits. Ingen af disse omhandlede problemstillinger diskuteret i dette afsnit.

#### Problemstilling

I dette afsnit gennemgås monitorering ved PPROM herunder kliniske symptomer, parakliniske samt biokemiske undersøgelser.

#### Litteratur vedrørende kliniske symptomer ved PPROM:

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 diagnosticering af klinisk chorioamnionitis. I 2013 lavede Van der Ham et al. en subanalyse af PPROMEXIL studiet med formål at finde en model til at forudse neonatal sepsis hos børn født af kvinder med PPROM (1). De fandt en positiv association mellem maters temperatur og neonatal sepsis. **Evidensgrad 1b.**

Romero et al (2) har undersøgt 45 kvinder til terminen med diagnosen klinisk chorioamnionitis. De undersøgte fostervandsprøver og fandt, at nøjagtigheden af hvert klinisk fund til at identificere en histologisk chorioamnionitis varierede mellem 46,7% til 57,8%. Desuden øgede flere kliniske kriterier ikke nøjagtigheden af diagnosen. Maternel og føtal takykardi havde en høj sensitivitet (77-88%) men en lav specificitet (0-30%). Modsat var sensitiviteten af ildelugtende udflåd og ømhed af uterus lav (8-12%) men specificiteten høj (95%). **Evidensgrad 2b.**

Curtin et al (3) har i et retrospektivt kohortestudie undersøgt placentae fra 641 kvinder, som fødte til termin. I 367 placentae fandt de histologisk chorioamnionitis med specificitet for maternel feber, maternel takykardi og føtal takykardi på hhv. 42%, 47% og 36% og sensitivitet på hhv. 86,5%, 70% og 83,7%. Kombination af de tre kliniske kriterier havde en lav sensitivitet (18,3%) men en høj specificitet (98,2 %). Nøjagtigheden af kriterierne varierede fra 56,5 % til 61,8% og var ikke øget ved kombination af flere kliniske kriterier. **Evidensgrad 2b.**

Fælles for studier er, at de undersøger kvinder i fødsel til terminen, og derfor kan resultaterne ikke overføres direkte til en PPROM-population.

Trods den lave specificitet af kliniske kriterier, er klinisk chorioamnionitis i de fleste studier defineret som maternel feber, eller maternel feber i kombination med en eller flere kliniske kriterier (maternel takykardi, ømhed af uterus, ildlugtende udflåd eller føtal takykardi).

Både UpToDate (rev 2023) og RCOG (rev 2019) rekommanderer, ligesom det er klinisk praksis i Danmark, at man dagligt vurderer tegn til infektion ved måling af temperatur, puls og BT samt vurdering af uterus og fostervand.

**Tablet vedrørende kliniske symptomer ved PPROM:**

Reference	Design	Design	Outcome	Resultat	Konklusion
Prædiktionsmodel baseret på PPROMEXIL 1 og 2 Van der Ham et al, 2014 (1) N=970		Maternel alder, maternel CRP, positiv GBS og maternel temperatur inkluderes i prædiktionsmodellen.	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 yderligere 2 kliniske kriterier – maternel takykardi, fetal takykardi, ømhed af uterus, ildlugtende udflåd, forhøjet leukocyter)	Nøjagtigheden af klinisk symptomer	Histologisk verificeret infektion i fostervand	Nøjagtigheden: Maternel 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: Maternel 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 prædiktion af histologisk chorioamnionitis	Chorioamnionitis verificeret ved placenta histologi.	Nøjagtigheden: Feber: 61.0 % Maternel 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

### Problemstilling

CRP og leukocytaltal er de klinisk mest anvendte biomarkører til monitorering for udvikling af evt. infektion, herunder også potentiel udvikling af chorioamnionitis ved PPRM. Der findes studier, der taler for såvel som imod brugen af CRP og leukocytaltal til dette, og ligeså litteratur, der undersøger biomarkører med potentiale til at have bedre sensitivitet såvel som specificitet. Med i vurderingen af biomarkører og monitorering for udvikling af chorioamnionitis bliver der nødt til at være en vurdering af de omtalte markørers tilgængelighed i klinikken, herunder mulighed for hurtigt svar, når der skal tages stilling til behandlingsregime ved PPRM.

### Litteratur omkring parakliniske og biokemiske markører:

Det primære er at diskutere værdien af CRP som prædiktør for chorioamnionitis. Tidligere review fra hhv. 2007 og 2009 (1, 2) med hhv. 8 og 5 studier inkluderet, konkluderede, at CRP var en værdiløs prædiktør for chorioamnionitis. De to reviews har begge **evidensgrad 2a**.

Et nyere systematisk review og meta-analyse fra 2020 (3), havde til formål at undersøge procalcitonin, (PCT), som prædiktør for chorioamnionitis ved PPRM op imod CRP og leukocytaltal.

Procalcitonin er en anerkendt markør for bakterielle infektioner og udvikling af sepsis ved ikke-gravide patienter, og forsøges nu undersøgt ift. dets prædiktive værdi ved PPRM og udvikling af chorioamnionitis. Forfatterne inkluderede 8 studier (335 cases, 6 studier publiceret før 2010), alle med GA 24-37, og fandt for PCT en lav sensitivitet på 50% samt en moderat specificitet på 72% for histologisk såvel som klinisk diagnosticeret chorioamnionit. CRP indgik i de 6 af studierne og havde en sensitivitet på 71% og specificitet på 75%. Forfatterne konkluderede, at CRP er den bedste markør for udvikling af chorioamnionitis på baggrund af bedre sensitivitet, overlegen til også leukocytaltal i dette review. **Evidensgrad 2a**.

I reviewet (3) indgik et prospektivt tværsnitstudie fra 2019 (4), der undersøgte den prædiktive værdi af CRP, PCT samt leukocytaltal. Dette studie inkluderede 75 kvinder med PPRM i GA 24-34 og fandt, at kvinder med chorioamnionitis (N=34) havde signifikant højere CRP, både ved indlæggelse og lige før fødsel.

Cut-off-værdien for diagnose blev sat til 16 mg/dl med sensitivitet 83%, specificitet 3%, positiv prædiktiv værdi 25% og negativ prædiktiv værdi 97%. De fandt, at CRP var bedre end både PCT og leukocytalt ift. prædiktio af chorioamnionitis. **Evidensgrad 2b.**

I 2011 blev et prospektivt studie publiceret (5), med formål at undersøge den prædiktive værdi af CRP, leukocytalt og bakteriologisk analyse af vaginalprøver for tidlig opstået neonatal infektion 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 <72 timer efter fødsel, klinisk og/eller histologisk chorioamnionitis, og her fandt man, at CRP  $\geq$  5 mg/L var signifikant associeret med tidlig neonatal infektion samt chorioamnionitis. **Evidensgrad Ib.** Dette resultat, er også understøttet af van der Ham et al (6), der fra PPRMEXIL trials 1 og 2, hvor man fandt signifikant højere CRP og leukocytter hos kvinder, der fødte børn med neonatal sepsis. **Evidensgrad Ib.**

Et studie fra 2015 (7) undersøgte PCT som prædiktio for chorioamnionitis ved et prospektivt kohortestudie af 28 PPRM-patienter. De fandt en sensitivitet på 50% samt specificitet på 55,6% for diagnose af chorioamnionitis, og konkluderede, at PCT er en dårlig prædiktio for chorioamnionitis ved PPRM, og fremlagde at disse formentlig kan skyldes, at mange af disse kvinder har en subklinisk infektion, der påvirker baseline PCT ved PPRM. **Evidensgrad Ib.** Således er nyeste litteratur, trods sparsom, altså støttende for anvendelsen af CRP for prædiktio af chorioamnionit.

Efter administration af antenatal kortikosteroid som lungemodning, skal man være opmærksom på, ved tolkning af blodprøve, at specielt leukocytterne kan være påvirkede af behandlingen. I 2023 blev et retrospektivt studie publiceret (8), der undersøgte CRP, PCT samt leukocytalt ved PPRM efter administration af dexamethason (hhv. 24, 48 og 72 timer efter) ift. prædiktio af chorioamnionitis. Af 157 kvinder med PPRM udviklede 98 histologisk chorioamnionitis. De fandt en høj sensitivitet for CRP samt PCT, hvor PCT havde bedre prædiktiv værdi (AUC = 93,6%), med cut-off på 0,051 ng/mL efter 72 timer efter administration. Forfatterne konkluderede, at PCT bør medtages som analysemarkør for at støtte CRP ved prædiktio af chorioamnionitis. **Evidensgrad 2b.**

Andre kombinationer af biomarkører er diskuteret i litteraturen. I et retrospektivt studie fra 2022 med data på 206 kvinder med PPRM og 60 raske kontroller, der fødte ved GA>37 udviklede 93 chorioamnionitis (9). Fra blodprøve taget <12 timer efter PPRM undersøgte de forskellige markører (CRP, leukocytalt, IL-6 og PCT) og fandt, at kombineret CRP og leukocytalt havde sensitivitet på 60,22% og specificitet på 76,11%, med bedst prædiktiv værdi ved GA>34.

#### **Evidensgrad 2b.**

Ratioen mellem neutrofile leukocytter /lymfocytter, er undersøgt i et prospektivt kohorte studie fra 2020 (10), hvor de inkluderede 60 kvinder med PPRM, 50 kvinder med truende for tidlig fødsel og 47 kontroller med tilsvarende gestationsalder. De fandt neutrofil-lymfocyt-ratio var signifikant forøget ved PPRM-gruppen ift. til de to kontrolgrupper og at ratio >5,14 var signifikant relateret til risiko for neonatal sepsis. **Evidensgrad 2b.**

Hvorvidt amniocentese kan bidrage med bedre prædiktiv værdi for histologisk chorioamnionitis og derved guide behandling er ligeledes undersøgt i flere studier. Amniocentese er, udover at være invasiv, en prøve med svartid på 1-2 dage. I et retrospektivt kohortestudie fra 2016 undersøgte man sammenhængen mellem histologisk chorioamnionitis, CRP og leukocytalt samt den prædiktive værdi af amniocentese og måling af IL-6 og leukocytter i amnionvæske (11). I en kohorte på 146 kvinder fandt man signifikant højere CRP og leukocytter. Man fandt ikke signifikant forskel i den prædiktive værdi ved den non-invasive og den invasive metode, og på den baggrund fandt man, at amniocentese ikke bidrog med yderligere information i forhold til at prædiktere risikoen for histologisk chorioamnionitis. **Evidensgrad 2b.**

**Opsummering:**

CRP må fortsat anses som den mest pålidelige prædiktor for chorioamnionitis med en sensitivitet på 71% og specificitet på 75%.

Tre af de efterfølgende beskrevne studier finder en signifikant sammenhæng mellem CRP og chorioamnionitis, samt to studier, der finder en signifikant sammenhæng mellem leukocytter og chorioamnionitis. I et studie (4) fandt man en sensitivitet på 83% og specificitet på 73% for et cut-off på CRP 16 mg/dl, og høj NPV på 97%.

Der er diskrepans omkring anvendelse af PCT som markør for chorioamnionitis.

Studie	Metode	Inklusion	Outcome	Resultat	Konklusion
Trochez-Matinez har i 2007	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	Review af 5 studier N=381	PPROM	HCA, klinisk chorioamnionit, klinisk og/eller paraklinisk neonatal sepsis	Stor heterogenitet mellem studierne resultater. En ROC kurve kunne således ikke fremstilles	Ingen sammenhæng mellem CRP, chorioamnionitis og/eller neonatal sepsis.
Areia 2020	Review og meta-analyse af 8 studier N= 335	PPROM	HCA	PCT havde sensitivitet på 50% samt en specificitet på 72% for chorioamnionit. CRP havde en sensitivitet på 71% og specificitet på 75%.	CRP bedre prædikator for chorioamnionit end PCT.
Thornburg 2015	Prospektivt kohortestudie N=22.	PPROM GA 22-33+6.	HCA	PCT sensitivitet på 50% og specificitet på 55,6% for diagnose af chorioamnionitis.	PCT dårlig prædikator for chorioamnionitis ved PPROM.
Asadi 2018	Prospektivt tværsektionelt studie N= 75	PPROM GA 24-34.	HCA	Cut-off serum CRP 16 mg/dl sensitivitet på 83%, specificitet på 73%, PPV 25% og NPV på 97%.	CRP overlegen ift. PCT og leukocyttal ift. at prædikere chorioamnionit.
Kong 2022	Retrospektivt studie N= 206	PPROM	HCA	Kombineret CRP og leukocyttal havde en sensitivitet på 60,22% og specificitet på 76,11%.	Bedst prædiktiv værdi ved kombineret CRP og leukocyttal ved GA>34.
Ozel 2020	Prospektivt kohortestudie N=110	PPROM og truende for tidlig fødsel	Neonatal sepsis	Neutrofil-lymfocyt-ratio var signifikant forøget ved PPROM-gruppen. Ratio>5,14 var det signifikant relateret til forøget risiko for neonatal sepsis.	Der kræves yderligere forskning på området.
Popowski 2011	Prospektivt studie N=399	GA ≥ 34 Fødsel indenfor 72 timer efter (P)PROM.	Neonatal infektion indenfor 72 timer efter fødsel, klinisk og/eller histologisk chorioamnionitis.	CRP ≥ 5 mg/L var signifikant associeret med tidlig neonatal infektion OR = 14,7. CRP som prædikator for chorioamnionit gav i en ROC kurve et AUC på 0,80.	
Van der Ham 2014	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	Retrospektivt kohortestudie N=146	PPROM 20-33 uger	HCA	CRP ved HCA vs. non-HCA: 12.7±1.68 vs. 4.8±5.2 P <0.001 Leukocytter ved HCA vs. non-HCA:	CRP og leukocytter signifikant højere ved HCA.



				(cells/mm <sup>3</sup> ) 12037±3623 vs 10434±3516 P <0.01	
Peng 2023	Retrospektivt studie N=157	PPROM, administration af steroid.	HCA	PCT havde bedst prædiktiv værdi (AUC = 93,6%), med cut-off på 0,051 ng/mL efter 72 timer efter administration.	PCT kan støtte CRP ved prædiktion af chorioamnionit.

### CTG

CTG anvendes ved PPRM til føtal overvågning af neurologisk status og bevægelser, og CTG tolkes ud fra den aktuelle gestationsalder, jf guideline. [CTG 2014](#) Mængden af studier, som undersøger evidensen for CTG-forandringer ved chorioamnionitis ved PPRM, er sparsom. Vandenbroucke et al. (1) undersøgte retrospektivt 23 cases med PPRM i GA 26-34, hvoraf 13 kvinder fik konstateret chorioamnionitis ved placenta histologi. Der var signifikant flere episoder med højere basislinie ved tolkning af CTG ved cases med konstateret chorioamnionitis. Muraoka et al. (2) undersøgte ligeledes ved retrospektive surveys cases af fødsler kompliceret ved chorioamnionitis og GA>34. De fandt, at nedsat variabilitet var associeret til chorioamnionitis. Selvom studiet undersøgte ved GA>34, var der ingen med GA<37 i gruppen med chorioamnionitis, og derfor kan resultaterne ikke overføres direkte til population med PPRM.

Studie	Metode	Inklusion	Outcome	Resultat	Konklusion
Vandenbroucke 2017	Retrospektivt review of medical records.  N = 222 (PPROM) / N = 23 (CTG)	PPROM GA 26-34	CTG ved PPRM. Ændring af variabilitet ved chorioamnionitis. Minimum 6 CTG målinger indenfor 72 timer foregående fødslen.	13 cases med PPRM og HC, 10 cases i kontrolgruppen med PPRM uden HC. Sammenlignelige grupper ang. alder, paritet, GA ved PPRM, varighed af PPRM og neonatale karakteristika.	Forandringer ses i FHR variabiliteten. CTG-målinger kan anvendes til klinisk vurdering og diagnosticering af chorioamnionitis i latensperioden ved PPRM.
Muraoka 2021	Retrospektivt survey  N = 498	GA >37	Undersøger FHR ved chorioamnionitis.	Sene decelerationer og nedsat baseline variabilitet ved CTG tolkning findes associeret med dårlig perinatalt outcome.	Kombineret sene decelerationer og nedsat variabilitet kan forudsige dårlig perinatalt outcome ved diagnosticeret chorioamnionit. Ses både i cases med klinisk og subklinisk chorioamnionitis.

HC: histologisk chorioamnionitis.

## Besvarelse af PICO spørgsmål

### 1. Skal der ændres i det gældende kontroltilbud hos gravide med PPROM ved GA <34+0?

Der findes ikke evidens for at ændre det nuværende regi, hvad angår monitorering af kliniske symptomer. Således anbefales daglig vurdering af tegn til infektion ved måling af temperatur, puls og BT samt vurdering af ømhed af uterus og farve og lugt af fostervand.

#### Rekommandationsgrad B

CRP er fortsat den bedst anvendelige biomarkør for chorioamnionitis, hvorfor der ikke findes evidens for at ændre klinisk praksis med måling af infektionstal efter PPROM. Leukocytter kan støtte CRP, imens PCT kan medtages, hvis erfaren tolkning af markøren er mulig.

CRP anbefales kontrolleret 2 gange ugentligt.

#### Rekommandationsgrad B

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

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

## Referencer

### Kliniske 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; PPRMEXIL 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, Chaemsaihong 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:

1. 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.
2. 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 neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Dec;147(2):124-9
3. Areia AL, Areia M, Mota-Pinto A. Procalcitonin in preterm rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Maternal-fetal medicine.* 2020 maj; 303: 917-924

4. Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosefi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 147: 83-88
5. 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.
6. 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; PPROEXIL 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.
7. Thornburg LL, Queenan R, Brandt-Griffith B, Pressmann EK. Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*: 2016; 29(13): 2056-2061
8. Peng J, Chen Y, Wan S, Zhou T, Chang Y, Zhao X, Hua X. Predictors for histological chorioamnionitis among women with preterm prelabour rupture of membranes after dexamethasone. *BJOG*. 2023; 130: 1072-1079.
9. Kong X, Jiang L, Zhang B, Sun L, Liu K. Predicting chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes using inflammatory indexes: a retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*: 62 (2023) 112-118
10. Ozel A, Davutoglu EA, Yurtkal A, Madazli R. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *Journal of obstetrics and gynaecology*: 2020: vol 40, no. 2, 195-199
11. 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.

**CTG:**

1. Vandenbroucke L, Doyen M, Lous ML, Beuchee A, Loget P, Carrault G, Pladys P. Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability. *PLOS ONE*. 2017: pp 1-9
2. Muraoka J, Kodama Y, Ohashi M, Goto T, Sameshima H. Intrapartum fetal heart rate patterns and perinatal outcome in chorioamnionitis at or beyond 34 weeks of gestation. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2021;47:1170-1117.

#### 4. Ultralyd ved PPROM GA <37+0

- 1..Hvorledes kan ultralyd indgå i kontrolforløb efter PPROM?
2. Kan chorioamnionitis påvises ved ultralyd?

#### Litteratursøgningsmetode

Publikationsperiode 2010-2016.

Ved revidering: 2013-2023.

Databaser: I PubMed i alt 56 hits (søgning afgrænset til clinical trials, meta-analyses, RCTs, reviews og systematic reviews på dansk eller engelsk), hvoraf 6 var anvendelige. Søgestreng i Embase og Scopus var ikke mulig. Søgningen afsluttet 23/10-2023.

Ved søgning i "Web of science" var der 0 hits

Ved søgning i "Clinical Trials" på "fetal membranes, premature rupture" og "preterm prelabour rupture of membranes" og "preterm premature rupture of membranes" var der 51 hits, men ingen anvendelige

Anvendt søgestreng (PubMed):

"((fetal membranes, premature rupture[MeSH Terms] OR premature rupture of fetal membranes[MeSH Terms] OR preterm premature rupture of fetal membranes[MeSH Terms]) AND (fetal ultrasound OR flow measurements OR biophysical profile))"

#### Problemstilling

PPROM øger den føtale og perinatale morbiditet og mortalitet qua den forøgede risiko for chorioamnionitis og neonatal sepsis, abruptio placentae, navlesnorsfremfald og endelig intrauterin fosterdød (ofte som følge af de nævnte) samt lungehypoplasi. Fostervandsmængden er en velkendt prædikator for føtalt udkomme samt for latenstid til fødslen (1-3). Udover amniocentese har man ingen sikre diagnostiske værktøjer til at påvise føtalt inflammatorisk respons. Da 25-40% af præterme fødsler er udløst af infektion, hvoraf mange er subkliniske (4), er der brug for noninvasive metoder til at kunne diagnosticere infektion og føtalt stress.

I denne del af guideline har gruppen valgt at fokusere på evidensen for hyppighed af kontrolforløb med ultralyd, samt om der er evidens for, at flowmålinger eller andre sonografiske målinger kan indgå i diagnosticeringen af intrauterin infektion og lungehypoplasi.

#### Litteratur vedrørende brug af ultralyd ved PPROM:

Der er ikke meget litteratur tilgængeligt vedrørende ultralyds-kontrol af gravide med PPROM. Den foreliggende litteratur fokuserer overvejende på ultrasoniske prædiktorer / diagnostiske kriterier for udvikling af lungehypoplasi samt på at finde markører for intrauterin infektion. I det følgende gives en kronologisk

gennemgang af foreliggende litteratur, opdelt på de to PICO-spørgsmål. For studier vedrørende fostervandsmængden henvises endvidere til referencer fra øvrige kapitler i denne guideline (1, 2, 5).

**Van Teeffelen** et al udgav i 2012 et systematisk review. Her indgik studier med PPRM i GA 14-27, hvor man vha. estimerede føtale biometrier (målt ved UL eller MRI) forsøgte at diagnosticere lungehypoplasi. Lungehypoplasi kunne efterfølgende diagnosticeres klinisk, radiologisk eller ved obduktion, og hypoplasien blev inddelt i ”dødelig” eller ”al hypoplasi” (dødelig + ikke-dødelig). Da næsten alle studier omhandlede kategorien ”dødelig”, indsnævrede man til kun at analysere på dette og lavede en metaanalyse på 13 udvalgte studier (udført i perioden 1988-2006). Disse studier målte blandt andet på brystomfang, brystomfang /abdominal-omfang ratio og brystomfang/femurlængde ratio. Et enkelt studie målte desuden på flows ved samtidige føtale respirationsbevægelser. Samlet viste undersøgelsen, at det var meget begrænset, hvad billeddiagnostik kunne bruges til ift. at forudsige lungehypoplasi ud fra føtale biometrier, idet alle studier fraset et enkelt frembød suboptimal sensitivitet og specificitet for den billeddiagnostiske undersøgelse ift. outcome (6) (van Teeffelen, 2012).

#### **Evidensniveau 3a**

**Sharp** et al udgav i 2014 et systematisk Cochrane review. Studiet medtages pga. et afsnit vedrørende sikkerheden af vaginal ultralydskontrol (ugentlig vaginal ultralyd). Studiet baserer sig på et ældre studie fra 1997 på i alt 93 kvinder (46 cases, 47 kontroller). Man fandt ikke en øget risiko for hverken neonatal død, chorioamnionitis, sectio eller øget indlæggelsestid ved ugentlig vaginal UL som led i et kontrolprogram. **Evidensniveau 1a**

**Tchirikov** et al udgav i 2018 et review omhandlende al litteratur om PPRM fra GA 18-28, der var udgivet i perioden 2000-2017. I dette review angives, at ultralyd er en vigtig del af diagnostikken af PPRM, samt at ultralyd har en vigtig rolle for prædiktion af det føtale udkomme.

Ved klassisk vandafgang (supracervikal PPRM), hvor fosteret er i UK eller tværleje, vil man ofte finde anhydramnion, mens man ved hovedstilling sagtens kan finde søer af vand trods vandafgang. Ved ”high PPRM” (hul på hinderne højere oppe end vanligt) kan man finde normal fostervandsmængde trods andre tegn på vandafgang. Sidstnævnte har formodentlig en bedre prognose som for PPRM efter indgreb (amniocentese eller føtoskopisk kirurgi). Ultralyd beskrives således som en vigtig del af diagnostikken af, hvor vandet kommer fra. Ultralyd kan også bruges i diagnostikken af ”pre-PPRM”, hvor man med et godt ultralyds-apparat kan påvise den chorio-amniotiske separation af de to membraner.

Tilstedeværelsen af vedvarende oligo- eller anhydramnion efter PPRM med dybeste sø (DVP) mindre end 2 cm i 2. trimester, øger risikoen for lungehypoplasi og hermed risikoen for dårligt neonatalt udkomme. Omvendt vil store tilbageværende søer af fostervand øge chancen for føtal overlevelse. Ultrasonisk påvisning af lungehypoplasi angives at være vanskelig. **Evidensniveau 4**

**Shaddeau** et al udgav i 2020 en artikel vedrørende antenatal kontrol efter PPRM. I denne artikel anbefales ultralyd at indgå ved diagnosen ift. fosterpræsentation og fostervandsmængde. Men UL anbefales også i kontrolforløbet efter PPRM, hvor man anbefaler tilvækstscanning med 3-4 ugers interval. Ultralyd anbefales også at indgå som en del af fosterets biofysiske profil, der kan afgøre om fosteret trives. Det anbefales at måle fostervandsmængden (der gives point for en sø på min. 2x2 cm), at måle fosterbevægelser (der gives point for min. 3 sete bevægelser, for flexion eller extension af en ekstremitet eller for åbne/lukke bevægelse af hånden) og vedvarende føtale respirationsbevægelser i 30 sekunder eller mere. Sensitivitet og specificitet for disse målinger angives ikke, ej heller hyppighed. Artiklen sammenfatter desuden, at der mangler store studier vedrørende anvendeligheden af føtale doppler målinger. De studier, der foreligger, vedrørende føtale flows er ikke entydige og er svære at tolke. **Evidensniveau 4**

### Litteratur vedrørende brug af ultralyd ved PPROM ift chorioamnionitis:

**Sciaky-Tamir et al** publicerede i 2015 et review over litteraturen vedrørende brug af ultralyd i identifikationen af fostre med føtalt inflammatorisk respons. Artiklen opfordrer til, at man overvejer at bruge størrelsen på den føtale thymus (udmålt ved ultralyd) som markør for infektion, idet man i studier har fundet, at en meget lille thymus (under 5-percentilen) er associeret med intrauterin infektion (4). **Evidensniveau 4**

**Mastrolia et al** beskrev i 2016 hvorledes man kunne påvise relevante forandringer af flere føtale organer ved chorioamnionitis, herunder thymus. Hjerne, milt og binyrer lades dog også til at blive påvirket ved intrauterin infektion. Artiklen beskriver ikke, hvorledes studierne er udvalgt. Således er koblingen til PPROM muligvis kun tilstede, fordi PPROM er associeret med øget risiko for intrauterin infektion. **Evidensniveau 5**

Et studie, der medtages her som fremtidsperspektiv, selvom det er udover PICO spørgsmålet, er et nyt studie fra **2022 af Hall et al**, som i et review afdækker brugen af ultralyd vs. MRI til at diagnosticere chorioamnionitis. I dette review fremhæves igen, at en involunteret føtal thymus (thymus under 5-percentilen) er associeret med chorioamnionitis. MR-scanning ser dog umiddelbart ud til at udmåle thymus-størrelsen mere nøjagtigt, da UL har flere begrænsende faktorer (nedsat indblik sfa. fosterlejring, oligohydramnios, maternelle forhold). **Evidensniveau 3b**

### Besvarelse af PICO-spørgsmål

#### 1. Hvorledes kan ultralyd indgå i kontrolforløb efter PPROM?

UL bør indgå ved diagnosen PPROM, hvor abdominal ultralyd anbefales med henblik på fostervandsmængde, fosterpræsentation, samt evt. type af PPROM. Vaginal ultralyd kan foretages med henblik på at vurdere, om cervixinsufficiens kan være udløsende årsag.

Vaginal ultralyd bør foretages sterilt.

Der anbefales individuelt fastlagt kontrolforløb med gentagne tilvækstscanninger med 2-4 ugers interval og re-vurdering af fostervandsmængde hver uge (ift. risikoen for lungehypoplasi og kontrakturer) samt føtale flows (ift. fosterets ”trivsel”). Ultralyd har begrænset værdi til at diagnosticere lungehypoplasi, men vedvarende DVP < 2 cm øger risikoen. **Rekommendationsgrad B**

#### 2. Kan chorioamnionitis påvises ved ultralyd

Der foreligger kun få studier på eksperimentelt niveau vedrørende diagnosticering af chorioamnionitis ved ultralyd, heri indgår sonografisk vurdering af føtale organer. Særligt en involunteret føtal thymus lader til at kunne være associeret med chorioamnionitis. Måling af thymus ved PPROM anses dog på nuværende tidspunkt for værende eksperimentel, og bør derfor ikke indgå i nationale retningslinjer.

Der foreligger ikke evidens for at føtale flowmålinger kan indgå i diagnostikken af chorioamnionitis.

**Rekommendationsgrad C**

## Resume vedrørende brug af ultralyd ved PPROM

Studie	Metode	Inklusion	Outcome	Resultat	Konklusion
2012, Van Teeffelen et al (6)	Systematic review, meta-analyse Evidensniveau 3A	Studier med PPROM GA 14-27 og biometriske parametre målt ved UL eller MRI mhp. at diagnosticere føtal lungehypoplasi	Letal lungehypoplasi	Mange svagheder ved de inkluderede studier, og alle fraset ét havde suboptimal sensitivitet og specificitet	Begrænset værdi af biometriske parametre ift. at kunne forudsige lungehypoplasi
2014, Sharp et al (7)	Cochrane database Systematic Review	RCT med 97 deltagere med PPROM, hvor 46 blev undersøgt ugentligt med vaginal ultralyd. 47 fungerede som kontroller.	Føtal død, neonatal død, maternel chorioamnionitis, maternel endometritis, fødselsmåde, indlæggelsesdage postnalt	Ingen øget risiko ved ugentlig vaginal ultralyd. Mindsket risiko for endometritis.	Vaginal UL kan bruges til at vurdere cervixlængden ved PPROM, uden væsentligt øgede risici
2018, Tchirikov et al (3)	Review Evidensniveau 4	Litteratur fra 2000-2017 omhandlende PPROM fra GA 18-28	Sammenfatter data vedrørende ætiologi, diagnose, sygdomsmekanismer, behandlingsmuligheder, maternelt og neonatalt udkomme	DVP har en central rolle i diagnostikken og for prognosen ved PPROM	UL er en vigtig del af diagnostikken ift. fostervandsmængden – samt kan prædikere prognosen
2020, Shaddeau et al (8)	Review /ekspertmening Evidensniveau 4	Søgekriterier angives ikke	Angives ikke	Et forslag til kontrolforløb angives, hvor UL indgår med måling af fostervand ved diagnose, samt siden vurdering af tilvækst og fosteraktivitet	UL anbefales i diagnostikken af PPROM samt i kontrolforløbet

## Resume vedrørende brug af ultralyd ved PPROM ift. chorioamnionitis

Studie	Metode	Inklusion	Outcome	Resultat	Konklusion
2015, Sciaky-Tamir et al (4)	Review Evidensgrad 4	Ikke specifikt angivet, men artikler omhandlende intrauterin infektion og fosterets thymus vurderet ved UL	Føtal thymus' størrelse og diagnosticeret intrauterin infektion	Ved intrauterin infektion vil fosterets thymus være lille (under 5-percentilen)	Mere forskning er nødvendig. Men man opfordrer til at lade størrelsen på fosterets thymus indgå i den samlede vurdering
2016, Mastrolia et al (9)	Ekspert review Evidensgrad 5	Ikke angivet	Beskrivelse af relevante sonografiske forandringer ved de føtale organer som følge af føtalt inflammatorisk respons	Hjertet påvirkes, thymus mindskes, i milten optræder pulsalt flow-mønster, binyrernes volumen øges og der tilkommer oligohydramnios ved føtalt inflammatorisk respons	Man bør træne UL-ekspertiser og lade de nævnte parametre indgå i vurderingen af føtalt inflammatorisk respons

## Referencer

1. Siegler Y, Weiner Z, Solt I. ACOG Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):1061.
2. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;236:1-6.
3. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* 2018;46(5):465-88.
4. Sciaky-Tamir Y, Hershkovitz R, Mazor M, et al. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome-imaging of the fetal thymus. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):413-9.
5. McElrath T. Prelabor rupture of membranes before and at the limit of viability. *UpToDate.* 2023.
6. van Teeffelen AS, Van Der Heijden J, Oei SG, et al. Accuracy of imaging parameters in the prediction of lethal pulmonary hypoplasia secondary to mid-trimester prelabor rupture of fetal membranes: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):495-9.
7. Sharp GC, Stock SJ, Norman JE. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3(10):Cd010209.
8. Shaddeau AK, Burd I. Antenatal Monitoring After Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(4):625-32.
9. Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, et al. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):9-20.



## 5. Ambulant control versus indlæggelse

1. Kan gravide med PPROM før GA 34+0 følges med ambulant kontrol indtil fødsel?
2. Kan gravide med PPROM fra GA 34+0 til 36+6 følges med ambulant kontrol indtil fødsel?

### Litteratursøgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2010-2023.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed):

“Preterm Premature Rupture of Fetal Membranes” [Mesh] OR “Prom, preterm pregnancy” [Mesh] AND “Disease Management” [Mesh] OR “Hospitalization” [Mesh] OR “Disease Managements” [Mesh] OR “Latency period” [Mesh] OR “Cervical Length Measurement” [Mesh] OR “Care, outpatient” [Mesh].

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

### Problemstilling

PPROM øger, ud over risikoen for præterm fødsel, blandt andet risikoen for navlesnorsfremfald, placentalsøstning og chorioamnionitis. Latenstiden, dvs. tiden fra PPRM til fødsel, ser ud til at være omvendt proportionalt relateret til gestationsalderen ved PPRM: 60-84% vil ved PPRM i 24.-28. gestationsuge ikke have født inden for 7 dage, efter 14 dage drejer det sig om 34-41%. For PPRM i 29. til 31. gestationsuge falder denne andel: 42-53% efter 7 dage, 21-30% efter 14 dage (1,2). Latenstiden efter PPRM er endvidere vist at være kortere i tvillingegraviditeter (1). Udover gestationsalder ved PPRM, er kontraktioner, oligohydramnios samt paraklinisk tegn til infektion (leukocytose og forhøjet CRP) vist at være associeret med kortere latenstid. Der er ikke fundet association mellem cervixlængden og latenstid (2, 13), men der er i flere retrospektive studier tale om selektionsbias idet, der blandt indlagte gravide findes længere cervixlængde i forholde til gravide, der tilbydes ambulant kontrol efter PPRM (9, 10, 11). I et dansk studie fra 2021 var cervixlængden ikke et eksklusionskriterie for ambulant kontrol, og i løbet af studieperioden beskrives en aftagende restriktiv holdning til indlæggelsestiden efter PPRM på baggrund af cervixlængden (3). Eksklusionskriteriet for ambulant kontrol er i flere studier angivet som dilatation af orificium >3 cm (2, 11,13).

PPROM vil, grundet latenstiden til fødsel, for nogle kvinder medføre lange hospitalsindlæggelser med betydning for både kvinden og dennes familie (4). En lang indlæggelse er desuden vist at være væsentligt dyrere for sundhedsvæsenet end ambulant kontrol (4). Dette skal selvfølgelig vejes op imod risikoen for komplikationer uden for hospitalet herunder infektion, navlesnorsfremfald, placentalsøstning og fødsel.

Faktorer som paritet og tidligere anamnese med PPRM eller præterm fødsler samt gestationsalder ved PPRM, fostervandsmængde og tegn til infektion kan have betydning for latenstid og prognose. Disse faktorer har betydning for valg af, hvorvidt den gravide kvinde efter PPRM anbefales indlæggelse eller kan tilbydes ambulante kontrol for derved at undgå lange indlæggelsesperioder.

Ved ambulante kontrol kan kvinden enten følges ved:

1. Kontroller ved fremmøde på hospitalet
2. Kontroller udført af kvinden selv i hjemmet (hjemmemonitorering), enkelte dele af kontrollerne kræver dog fremmøde på hospital (fx tilvækstscanning)

Da alle nyere studier er retrospektive kohortestudier, skal man naturligvis være opmærksom på bl.a. risikoen for selektionsbias: kvinderne, der tilbydes ambulante kontrol vil alt andet lige være dem med den bedste obstetriske prognose, hvorimod kvinder, der indlægges, kan være mere komplekse (tidligere PPRM/præterm fødsel, kontraktioner, grænseforhøjede infektionstal etc.). Endvidere er flere af de alvorlige outcome sjældne begivenheder, hvilket stiller krav til størrelsen af studierne (power).

Det er ikke muligt at vurdere resultaterne for kvinder med PPRM GA <34+0 og GA 34+0-37+0 separat.

### **Maternelle outcome ved ambulante kontrol versus indlæggelse**

Carlan et al., 1993 (5) og Ryan et al., 1999 (6) er for nuværende de eneste randomiserede studier, hvor ambulante kontrol og indlæggelse sammenlignes hos kvinder med PPRM. Der findes ikke signifikante forskelle i de sammensatte materielle outcomes i de to grupper, men da studierne inkluderer meget små populationer, og de derfor ikke har statistisk styrke til at vise betydelig forskel, skal resultaterne tolkes med dette i mente. Der er endvidere sket væsentlige ændringer i behandlingsregimer ved PPRM siden 1990'erne, herunder profylaktisk antibiotika. Nyere og større retrospektive kohortestudier (se tabel 1 nedenfor) er sidenhen nået frem til samme konklusion; ingen signifikante forskelle i sammensatte materielle outcomes.

Udvælgelsen af kvinderne til ambulante kontrol er for de fleste inkluderede studier baseret på kriterier, der mindsker risikoen for maternel infektion og blødning samt neonatal mortalitet (ingen vaginal blødning, tegn til infektion eller præterm fødsel). Før en kvinde med PPRM kan udskrives til ambulante kontrol kræver de fleste studier klinisk stabilitet i 72 timer (3,7,8,9), andre i 48 timer (10,11) og enkelte i op til en uge (2,12,13). På baggrund af denne udvælgelse og ikke ved f.eks. randomisering, er der risiko for skævvridning i baseline-karakteristika med de indlagte kvinder, som værende i højere risiko for materielle og neonatale komplikationer (selektionsbias). Dette kan, trods justering for confoundere, maskere den reelle forskel i de materielle outcomes for ambulante kontrol versus indlæggelse.

I flere studier tager en sygeplejerske/jordemoder hjem til kvinden og foretager en klinisk undersøgelse, alternativt foregår undersøgelserne ambulante på hospitalet. Det eneste studie, der undersøger materielle og føtale outcome efter hjemmemonitorering, hvor kvinden selv registrerer og indsender udvalgte data elektronisk til hospitalet, er et dansk retrospektivt studie (3). I dette studie er der dog ikke præsenteret data for en tilsvarende gruppe af indlagte kvinder.

Adskillige studier nævner risikoen for navlesnorsfremfald ved PPROM og deraf nødvendigheden for akut intervention. Et studie finder, at denne risiko er øget ved underkropspræsentation (UK), men præsenterer ikke data for kvinder i ambulant kontrol versus indlagte (14). Et studie viser en øget risiko for placentløsning, navlesnorsfremfald og chorioamnionitis ved PPROM før GA 26+0 og foster i UK/tværleje samt oligohydramnios (13). Catt et al. finder en højere prævalens af UK-fødsler og dødfødsler blandt kvinder fulgt ved ambulant kontrol (12). Modsat finder Bouchghoul et al. en signifikant øget risiko for navlesnorsfremfald hos indlagte versus ambulante, med færre kvinder med et foster i hovedstilling blandt de indlagte (69,5% vs. 76,8%) (11). I studiet af Zizzo et al. indgår 85 kvinder med PPROM GA 20+0-33+6 heraf 11 med foster i UK. I denne kohorte rapporteres ingen tilfælde af intrauterin fosterdød, fødsel, navlesnorsfremfald eller chorioamnionitis i hjemmet (3).

### **Føtale/neonatale outcome ved ambulant kontrol versus indlæggelse**

Flere retrospektive kohortestudier viser ingen forskel ved indlagt versus ambulant kontrol i forhold til alvorlige neonatale outcomes som neonatal død, neonatal sepsis, bronkopulmonal dysplasi, nekrotiserende enterocolit og intraventrikulær blødning (10,11,13). Enkelte studie har tværtimod vist bedre neonatale outcome herunder højere gestationsalder ved fødsel, højere fødselsvægt, højere Apgar efter 5 minutter, længere latenstid og færre dage på neonatalafdeling i den ambulante gruppe (7,8,10,11,12). Forskellen er sandsynligvis betinget af den selektionsbias af patienter til henholdsvis indlæggelse eller ambulant kontrol, der uvægerligt vil forekomme i et retrospektivt studie. Dette er også konklusionen i et spansk kohortestudie, hvor man finder lavere sammensat neonatal outcome (BPD, NEC, IVH og neonatal død; OR 0,30, 95% CI 0,10-0,70) blandt gruppen af gravide med PPROM, der er fulgt ambulant (9).

### **Besvarelse af PICO spørgsmål**

#### **1. Kan gravide med PPROM før GA 34+0 følges med ambulant kontrol indtil fødsel?**

Ambulant kontrol, herunder hjemmemonitorering, er et muligt alternativ til fortsat indlæggelse i udvalgte tilfælde ved PPROM før GA 34+0.

#### **Rekommendationsgrad B**

Ved PPROM før GA 29+0 synes latenstiden fra PPROM til fødsel længere, men ved anamnese med tidligere PPROM eller præterm fødsel tilrådes forsigtighed ved ambulant kontrol. Ved PPROM efter GA 29+0 er latenstiden kortere, men efter 72 timers observation uden tegn til infektion eller veer er ambulant kontrol et muligt alternativ.

#### **Rekommendationsgrad B**

Faktorer som gestationsalder, fostervandsmængde og parakliniske tegn på infektion ved PPROM, kan være med til at forudsige latenstiden. Paritet og tidligere anamnese med PPROM eller præterm fødsel kan endvidere indgå i vurderingen. Det kan være vejledende for klinikerne i beslutningen om planlægning af ambulant kontrolregi, for at undgå lange indlæggelsesperioder. **Rekommendationsgrad** ✓

#### **2. Kan gravide med PPROM fra GA 34+0 til 36+6 følges med ambulant kontrol indtil fødsel?**

Der henvises til resume af kliniske rekommandationer vedrørende stimulation af fødslen versus afventende regime ved PPROM.

## Resume af inkluderede studier

**Tabel 1. Ambulant kontrol versus indlæggelse.**

Studie, år, land	Metode	N	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Kontrolregime	Obstetriske og neonatale outcome
Carlan, 1993, USA (5)	Randomiseret studie	n = 31 ambulant n = 30 indlagt	PPROM GA <37+0. AFI <2, cm. Hovedstilling. Singleton.		Celeston ugentligt. Intervention ikke beskrevet.	Ingen forskel i kliniske outcome.
Ryan, 1993 (6)	Randomiseret studie	n = 28 ambulant n = 27 indlagt			Tp x 3 dagligt. Sengeleje.	Kortere indlæggelse, færre omkostninger. Dog understreges det at der er tale om meget striks selektion.
Beckman, 2012, Australien (7)	Retrospektivt kohortestudie	n = 53 ambulant n = 91 indlagt	PPROM GA <34+0. Tid fra PPROM >72 timer.	Infektion. Kontraktioner.	Klinisk vurdering inkl. CTG og blødprøver x 2 ugentligt. UL tilvækst og fostervand hver 14. dag.	Ingen forskel i neonatal eller maternel morbiditet og mortalitet. Længere latenstid fra PPROM til fødsel, højere GA ved fødsel, højere fødselsvægt og færre dage på neonatal afd. ved ambulant kontrol.
Catt, 2015, Canada (12)	Retrospektivt kohortestudie	n = 133 ambulant n = 122 indlagt	PPROM GA 20+0 til 34+0. Tid fra PPROM >7 dage. Hovedstilling eller komplet UK. Bopæl tæt på hospital.	Kontraktioner. Infektion. Vaginal blødning.	Ikke beskrevet	Flere med histologisk chorioamnionitis blandt indlagte. Længere latenstid fra PPROM til fødsel, højere GA ved fødsel og højere fødselsvægt ved ambulant kontrol.
Palmer, 2016, Canada (8)	Retrospektivt kohortestudie	n = 87 ambulant n = 89 indlagt	PPROM GA 23+0 til 34+0. Tid fra PPROM >72 timer. Normal tilvækstscanning. Hovedstilling eller UK. Bopæl tæt på hospital.	Alvorlige føtale misdannelser. Infektion. Kontraktioner. Vaginalblødning.	Klinisk vurdering x 2-4 dagligt inkl. FHR hver 2. dag. UL tilvækst og fostervand hver 14. dag.	Ingen forskel i neonatal eller maternel morbiditet og mortalitet. Længere latenstid fra PPROM til fødsel, højere GA ved fødsel, højere fødselsvægt, færre dage på neonatal afd., færre dage med CPAP, mindre behov for sondeernæring og højere APGAR score ved ambulant kontrol.

Dusseux, 2018, Frankrig (10)	Retrospektivt kohortestudie	n = 90 ambulant n = 324 indlagt	PPROM GA 24+0 til 33+6. Tid fra PPRM til fødsel >48 timer. Hovedstilling. Singleton.	Alvorlige føtale misdannelser. Kontraktioner. Infektion.	Daglig klinisk vurdering inkl. FHR. Paraklinisk undersøgelse x 1-2 ugentligt. UL tilvækst og fostervand hver 14. dag.	Lavere GA og længere cervixlængde på tidspunktet for PPRM i den ambulante gruppe. Længere latenstid fra PPRM til fødsel, højere GA ved fødsel ved ambulant kontrol. Ingen forskel i alvorlige obstetriske komplikationer inkl. chorioamnionit, intrauterin fosterdød, placentløsning og navlesnorsfremfald. Ingen forskel i neonatale outcomes inkl. neonatal død, sepsis, BPD, PVL ell. NEC. Øget risiko for IVH ved ambulant regime.
Petit, 2018, Frankrig (13)	Retrospektivt kohortestudie	n=187 (ukompliceret PPRM n=175, kompliceret PPRM n=12)	PPROM GA 24+0 til 35+6. Tid fra PPRM til fødsel >5-7 dage. Singleton. Ingen tegn på infektion. Orificium <3 cm. Bopæl tæt på hospital.	Føtale misdannelser. Sproglige udfordringer.	Klinisk vurdering inkl. FHR x 3 ugentligt. Paraklinisk undersøgelse x 2 ugentligt. UL tilvækst og fostervand hver 14. dag	PPROM GA <26+0, UK/tværleje og oligohydramnios øger risikoen for komplikationer ved PPRM (placentløsning, navlesnorsfremfald, chorioamnionit og fødsel uden for hospital): ét kriterie OR 1,2, to kriterier OR 6,9 og tre kriterier OR 32,8
Bouchghoul, 2019, Frankrig (11)	Retrospektivt kohortestudie	n = 66 ambulant n = 66 indlagt (n = 341 tilbud om ambulant regi, n=246 ikke tilbud om ambulant regi)	PPROM GA 24+0 til 33+6. Tid fra PPRM til fødsel >48 timer. Singleton. Ingen tegn på infektion.	Føtale misdannelser. Kontraktioner. Orificium > 3 cm.	Daglig CTG. Blodprøver x 2 ugentligt. Klinisk kontrol samt UL tilvækst og/eller fostervand ugentligt.	Ingen forskel i latenstid fra PPRM til fødsel eller GA ved fødsel. Ingen forskel i alvorlige obstetriske komplikationer inkl. chorioamnionit, intrauterin fosterdød, placentløsning og navlesnorsfremfald. Ingen forskel i komposit neonatale outcome inkl. perinatal død, neonatal sepsis, RDS, BPD, IVH og NEC.
Zizzo, 2022, Danmark (3)	Retrospektivt kohortestudie	PPROM n = 85 (n = 23 før GA 24+0, n = 62 GA 24+0 til 33+6)	GA 20+0 til 33+6. Ingen tegn på infektion. Tid fra PPRM til fødsel initielt >72 timer men afkortet i løbet af studieperioden.	Sproglige udfordringer på dansk/engelsk.	Daglig vurdering foretaget af kvinden i hjemmet: CTG, temperatur, BT, CRP-måling samt spørgeskema. UL tilvækst og fostervand hver. 14. dag. Urinstix og blodprøve hver 14. dag.	15% chorioamnionit. Ingen tilfælde af intrauterin fosterdød, navlesnorsfremfald, alvorlig chorioamnionit eller fødsel uden for hospital.

Point, 2022, Frankrig (2)	Retrospektivt kohortestudie	n = 234 ambulant	PPROM GA 24+0 til 35+6. Tid fra PPROM til fødsel >5-7 dage. Singleton. Ingen tegn på infektion.	Føtale misdannelse. Orificium > 3 cm.	Klinisk vurdering i hjemmet af jordemoder x 3 ugentligt. Paraklinisk undersøgelse x 1 ugentligt. UL tilvækst og fostervand hver. 14. dag.	Følgende faktorer medfører kortere latenstid fra PPROM til fødsel: oligohydrammios, leucocytose og forhøjet CRP 7 dage efter PPROM. Cervixlængden er uden betydning for latenstiden fra PPROM til fødsel (missing data 114/234). Høj paritet og lavtliggende placenta er associeret med kortere latensfase.
Murillo, 2023, Spanien (9)	Retrospektivt kohortestudie	n = 80 ambulant n = 102 indlagt	PPROM GA 23+0 til 34+0 Tid fra PPROM >72 timer. Stabil cervixlængde. DVP ≥1 cm. Bopæl tæt på hospital.	Maternel alder <18 år Alvorlige føtale misdannelser. Placenta prævia. Infektion. Kontraktioner. Vaginalblødning.	Lidt uklart, men daglig selvmonitorering af symptomer samt klinisk vurdering ugentlig på hospital.	Komposit neonatal morbiditet og mortalitet outcomes var signifikant lavere hos de der var fulgt ved ambulant kontrol. Ingen forskel i komposit maternel-føtal morbiditet og mortalitet. Længere latenstid fra PPROM til fødsel ved ambulant kontrol

AFI: amnion fluid index; BPD: bronkopulmonal dysplasi; BT: blodtryk; CTG: cardiotokografi; DVP: deepest vertical pocket/ dybeste sø; FHR: fetal heart rate; GA: gestationsalder; IVH: intraventricular hemorrhage; NEC: nekrotiserende enterokolitis; PPROM: preterm prelabor rupture of membranes; PVL: periventrikulær leukomalaci; Tp: temperatur; UK: underkropspræsentation; UL: ultralyd

Klinisk vurdering: BT, puls, temperatur, ømhed af uterus, fostervand (mængde, farve, lugt) og fosterbevægelser.

Paraklinisk undersøgelse: blodprøver (leukocytal og/eller CRP), urin-stix og vaginal podning.

## Referencer

- (1) 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. doi: 10.1055/s-0034-1373846. Epub 2014 May 12. PMID: 24819145; PMCID: PMC4250427.
- (2) Point F, Ghesquiere L, Drumez E, Petit C, Subtil D, Houfflin-Debauge V, Garabedian C. Risk factors associated with shortened latency before delivery in outpatients managed for preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Jan;101(1):119-126. doi: 10.1111/aogs.14287. Epub 2021 Nov 7. PMID: 34747005; PMCID: PMC9564696.
- (3) Zizzo AR, Hvidman L, Salvig JD, Holst L, Kyng M, Petersen OB. Home management by remote self-monitoring in intermediate- and high-risk pregnancies: A retrospective study of 400 consecutive women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Jan;101(1):135-144. doi: 10.1111/aogs.14294. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34877659; PMCID: PMC9564422.
- (4) Lee A, Sandvei M, Hosbond T, Petersen J, Christiansen KR. Klinisk Integreret Hjemmemonitorering (KIH). Slutrapportering til Fonden for Velfærdsteknologi. MedCom; 2015
- (5) Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol*. 1993 Jan;81(1):61-4. PMID: 8416463.
- (6) Ryan, G., Oskamp, M., Seaward, P. G. R., Kitch, T., Barrett, J., & Brennan, B. (1999). Randomized controlled trial of inpatient vs outpatient management of PPRM. *Am J Obstet Gynecol*, 180(1 Pt 1), S95.
- (7) 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. doi: 10.1111/ajo.12021. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23216409.
- (8) Palmer L, Grabowska K, Burrows J, Rowe H, Billing E, Metcalfe A. A retrospective cohort study of hospital versus home care for pregnant women with preterm prelabor rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 May;137(2):180-184. doi: 10.1002/ijgo.12122. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28186639.
- (9) Murillo C, Ferrero S, Cobo T, Renau MI, Aldecoa V, Grau L, Ponce J, Rueda C, Palacio M. Outpatient management of preterm prelabor rupture of membranes before 34 weeks: Maternal and neonatal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Aug;162(2):703-710. doi: 10.1002/ijgo.14726. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36799695.
- (10) Dussaux C, Senat MV, Bouchghoul H, Benachi A, Mandelbrot L, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes: is home care acceptable? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep;31(17):2284-2292. doi: 10.1080/14767058.2017.1341482. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28612662.
- (11) Bouchghoul H, Kayem G, Schmitz T, Benachi A, Sentilhes L, Dussaux C, Senat MV. Outpatient versus inpatient care for preterm premature rupture of membranes before 34 weeks of gestation. *Sci Rep*. 2019 Mar 12;9(1):4280. doi: 10.1038/s41598-019-40585-8. PMID: 30862787; PMCID: PMC6414533.
- (12) 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. doi: 10.1016/j.jogc.2016.03.001. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27261218.

- (13) Petit C, Deruelle P, Behal H, Rakza T, Balagny S, Subtil D, Clouqueur E, Garabedian C. Preterm premature rupture of membranes: Which criteria contraindicate home care management? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Dec;97(12):1499-1507. doi: 10.1111/aogs.13433. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30080248.
- (14) Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK, Salas A, Canzoneri BJ, Horton K, Jaekle L, Stedman C. Expectant management of preterm premature rupture of membranes and nonvertex presentation: what are the risks? *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jun;196(6):566.e1-5; discussion 566.e5-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.02.023. PMID: 17547897.



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

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

### Litteratursøgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2013-2023.

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 identificeret ved ovenstående søgning. Disse blev identificeret ved en friségning 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 langtids outcome relateret til de interventioner, der er foretaget i graviditeten, er undersøgt.

### Opdatering:

Samme søgestreng som ved afsnit 1 ”Induktion versus ekspekterende behandling”

### Problemstilling

Sen præterm fødsel (GA 34-36+6) er langt fra uproblematisk, idet den neonatale mortalitetsrate for disse børn er 3-5 gange øget i forhold til børn født ved termin (1). Andelen af børn født sent præterm er stigende og udgør en anelig 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 ved PPRM af sen præterm fødsel (34+0-36+6) hos børnene

Langtidseffekterne af sen præterm fødsel for børnenes udvikling ved henholdsvis stimulation og afventende behandling ved PPRM er dårlig belyst. Der findes dog et randomiseret studie, af van der Heyden et al, som er et opfølgingsstudie på PROMEXIL studiet (2), baseret på forældrenes vurdering af barnets

udvikling og adfærd (Ages and Stages Questionnaire). Studiet viser, at flere børn født efter ekspekterende behandling ved PPRM var udviklingsmæssigt forsinket på grovmotoriske færdigheder og social interaktion i 2 årsalderen sammenlignet med børn født efter umiddelbar forløsning. Man fandt ingen forskel i forekomsten af adfærdsmæssige problemer.

Samme forskergruppe publicerede i maj 2023 en 10-12 års follow-up på PROMEXIL 1 og 2 studiet (3). Primære outcomes var kognitiv og motorisk udvikling samt adfærd. Sekundære outcomes var sensorisk bearbejdning, respiratoriske problemer, uddannelses formåen og generelle helbred. Der var inviteret 711 børn og i alt deltog 248 (35 %), heraf 127 fra gruppen som blev øjeblikkelig forløst og 121 fra den ekspekterende gruppe. Der blev fundet tendens til (ikke signifikant) mild kognitiv forsinkelse hos 5,7 % af børnene fra induktionsgruppen versus 10 % fra den ekspekterende gruppe (RR 0,57; 95 % CI 0,23-1,41). Samt mild forsinkelse i motorisk funktion hos 34,4 % versus 45,8 % (RR 0,75; 95 % CI 0,55-1,03). Mild adfærdsproblematik var ens i de to grupper hhv. 29,6 % og 28,0 %. Tendenserne ændrede sig ikke, når der blev korrigeret for maternel uddannelse og rygning. Forfatterne af undersøgelsen spekulerer over, om korrelationen ville være stærkere i et større studie.

For de sekundære outcomes fandtes ingen forskelle bortset fra, at signifikant flere børn fra den ekspekterende gruppe havde været hospitalsindlagt (RR 0,68; 95 % CI 0,52-0,89) eller opereret (RR 0,58; 95 % CI 0,41-0,82). Der blev ikke observeret forskel i brug af medicin imellem de to grupper. Og der var ikke forskel i forældre-rapporterede diagnoser imellem de to grupper (neuromotoriske-, respiratoriske- og adfærd-diagnoser).

I subgruppe analyser af følgende fandtes ingen forskelle mellem induktionsgruppen og den ekspekterende gruppe:

De børn, som også indgik i 2 års follow-up undersøgelsen (n=131), som udelukkende var baseret på forældrenes vurdering med Age and Stage Questionnaire.

Børn, hvis mødre fik påvist gruppe B streptokokker (n=27).

Børn, hvis mødre var diagnosticerede med chorioamnionitis (n=8).

Børn, hvis mødre fik antibiotika (n=85)

Børn, hvis mødre ikke fik antibiotika (n=163)

Dog var der en forskel i mild motorisk forsinkelse imellem grupperne blandt dem, som havde fået antibiotika: 32,5 % i induktionsgruppen versus 55,8 % i den ekspekterende gruppe ((RR 0,58; 95 % CI 0,35-0,98). Der blev ikke fundet forskel i svær motorisk funktion.

Forskergruppen konkluderer, at ekspekterende behandling ikke bedrer outcomes hos børnene ved 10-12 årsalderen, sammenlignet med dem som blev forløst øjeblikkeligt. Induktion ser ud til at reducere risikoen for mild kognitiv og motorisk forsinkelse (dog ikke signifikant). Både umiddelbar forløsning og ekspekterende regime er mulige tiltag ved PPRM, og denne undersøgelse åbner for, at der kan gives mere individualiseret behandling efter grundig information til forældrene.

Et stort Australsk register studie med 18.799 fødsler efter PPRM i uge 20-37 fandt ingen øget risiko for børnene for dårligere helbred, udvikling eller uddannelse, sammenlignet med børn med samme gestationsalder uden PPRM (4).

En sekundær analyse af en RCT om brug af magnesiumsulfat som forebyggelse for cerebral parese, undersøgte 1305 kvinder med PPRM, 1056 af dem havde et interval på <3 uger mellem PPRM og fødsel og 249 af dem havde et interval på ≥3 uger mellem PPRM og fødsel. Formålet var at undersøge, om prolongeret tid til fødsel efter PPRM var associeret med øget risiko for dårlige neurologiske outcomes ved 2 årsalderen. Konklusion blev, at i gruppen med

langvarig vandafgang var der dårligere neurologiske outcomes end ved kortere tid mellem PPRM og fødsel. Undersøgelsen blev kritiseret for at undlade at tage gestationsalder med i betragtning i konklusionen (5).

Der foreligger talrige studier, herunder en del reviews og longitudinelle kohorte studier, der underbygger ovenfor nævnte risiko for langtidsfølger hos børn født sent præterm sammenlignet med børn født til termin (6–9) herunder en øget risiko for dårligere helbredstilstand, trivsel, astma, adipositas og hospitalsindlæggelser (10), 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 for GA 34 (11). **Evidensgrad Ia**

I PPRMEXIL 1 studiet (12) blev kvinder med PPRM i GA 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 GA 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 GA 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 (13). **Evidensgrad Ib**

Et nyere studie fra New Zealand fra 2016 (14) 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 kortikosteroid 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 årsalderen, 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 kortikosteroid doser (29 %).

Der henvises også til den danske guideline antenatal kortikosteroid.

[https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5b2c00e58a922dce15584250/1529610473136/180621+Antenatal\\_corticosteroid\\_2018\\_final.pdf](https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5b2c00e58a922dce15584250/1529610473136/180621+Antenatal_corticosteroid_2018_final.pdf)

#### **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.

Dette er i overensstemmelse med anbefalingerne fra en Cochrane analyse fra 2013, som konkluderer, at antibiotika brug ved PPROM beskytter mod neonatal morbiditet, men ikke mortalitet (15). Se endvidere tidligere afsnit om antibiotika i denne guideline. **Evidensgrad Ia**

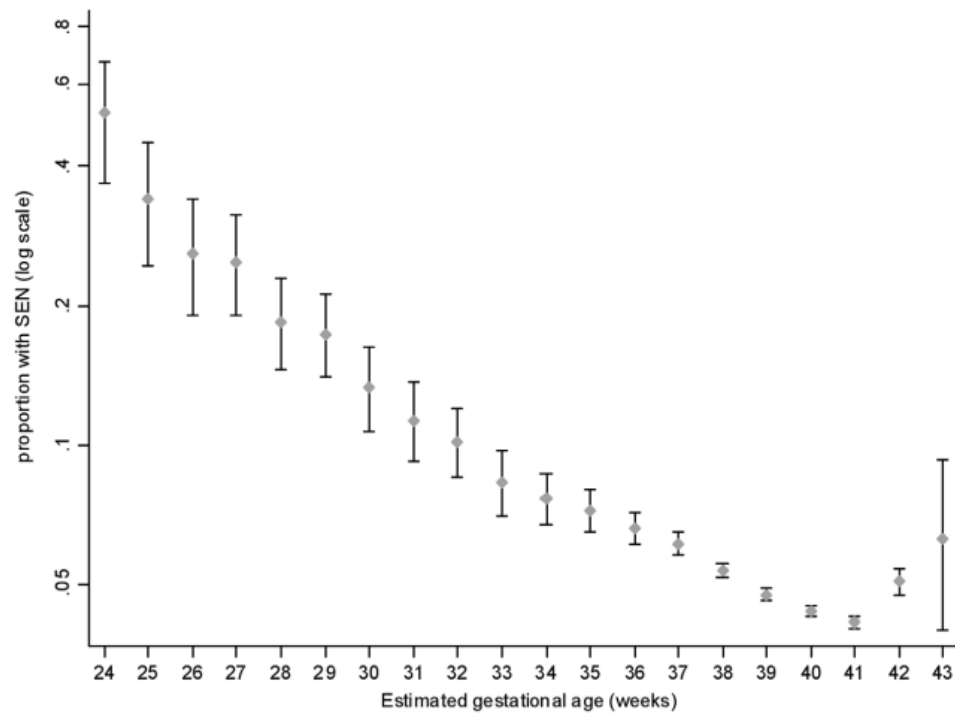
#### **Tractocile**

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 (16). **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 PPROMEXIL 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 ekspekterende afslutning af graviditeten i PPROMEXIL 1 studiet (12). Det

er kendt, at neonatal hypoglycæmi kan medføre kognitive og motoriske problemer ved 18 mdr. alderen (17). Der følges ikke op på hypoglycæmi i 10-12 års follow up undersøgelsen (3).

### **Chorioamnionitis**

Chorioamnionitis har i nogle undersøgelser vist, at øge risikoen for cerebral parese (18).

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.

I PPROMEXIL 2 studiet fandt man, at induktion var associeret med en lavere frekvens af klinisk chorioamnionitis, men ikke af histologisk chorioamnionitis.

En retrospektiv undersøgelse (19) sammenlignede en PPROM gruppe med GA 28-34 uger med en gruppe spontane præterme fødsler uden vandafgang, matchet 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 efter PPROM for børnenes udvikling?**

Afventende regime ved PPROM har ikke vist signifikante negative outcomes i den neurologiske, motoriske og adfærdsmæssige udvikling ved 10-12 år alderen sammenlignet med umiddelbar forløsning, men der er heller ikke vist signifikant bedre outcomes.

**Rekommandationsgrad 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 bør derfor anbefales.

Anbefales ikke efter uge 34+0.

**Rekommendationsgrad A.**

Antibiotika ved PPROM beskytter mod neonatal morbiditet og må anbefales.

**Rekommendationsgrad A.**

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

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 PPRM 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 udviklingsmæssige problemer.	
Simons NE 2023 (17)	Follow-up studie af PPROMEXIL 1 og 2 trials PPROM randomiseret til ekspekterende behandling eller induktion	Evaluering af børnene ved 10-12 års alder n=248 børn	127 fra induktions-gruppe 121 fra ekspekterende gruppe	Kognitive og motoriske function samt adfærdstest (Wechsler Intelligence Scale for children -V-NL og Movement Assessment battery og Child Behaviour Checklist)	Ingen signifikante forskellige i kognitive eller motoriske udvikling eller i adfærdsmønster imellem de to grupper	Signifikant flere børn i den ekspekterende gruppe havde haft en hospitalsindlæggelse eller kirurgi end børn fra induktionsgruppen



## Referencer

1. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, Van Kaam AH, Van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [cited 2023 Dec 7];205(4):374.e1-374.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864824/>
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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Oct 23];194:17–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319651/>
3. Simons NE, de Ruigh AA, van 't Hooft J, Aarnoudse-Moens CSH, van Wely M, van der Ham DP, et al. Childhood outcomes after induction of labor or expectant management for preterm prelabor rupture of membranes: a 10-year follow-up of the PPROMEXIL trials. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Nov 13];228(5):588.e1-588.e13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36787813/>
4. Roberts CL, Wagland P, Torvaldsen S, Bowen JR, Bentley JP, Morris JM. Childhood outcomes following preterm prelabor rupture of the membranes (PPROM): a population-based record linkage cohort study. *J Perinatol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Nov 13];37(11):1230–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771221/>
5. Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm prelabour rupture of membranes and neurodevelopmental outcomes: a secondary analysis. *BJOG* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Nov 13];123(10):1629–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27245741/>
6. Ryan W Loftin MHCCSCMCDLEAD. Late preterm birth - PubMed [Internet]. [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20508778/>
7. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Jun [cited 2023 Oct 23];127(6):1111–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21624885/>
8. Cheong JLY, Doyle LW. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Oct 23];48(9):784–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970672/>
9. Poulsen G, Wolke D, Kurinczuk JJ, Boyle EM, Field D, Alfirevic Z, et al. Gestational age and cognitive ability in early childhood: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Oct 23];27(4):371–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23772939/>
10. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2012 Mar 17 [cited 2023 Oct 23];344(7848). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381676/>
11. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2006 [cited 2023 Oct 23];(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856047/>

12. van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder ALM, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Oct 23];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22545024/>
13. 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* [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 Oct 23];14(3):164–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19109083/>
14. Crowther CA, Anderson PJ, McKinlay CJD, Harding JE, Ashwood PJ, Haslam RR, et al. Mid-Childhood Outcomes of Repeat Antenatal Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Oct 23];138(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650051/>
15. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2001 Apr 22 [cited 2023 Oct 23];(4):CD001058. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687090>
16. 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* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Oct 23];7(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20543995/>
17. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Jul [cited 2023 Oct 23];122(1):65–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18595988/>
18. Leviton A, Allred EN, Kuban KCK, Hecht JL, Onderdonk AB, O’Shea TM, et al. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant’s placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. the ELGAN study. *Pediatr Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Oct 23];67(1):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19745780/>
19. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [cited 2023 Oct 23];204(1):48.e1-48.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074135/>

## 7. PPROM før grænsen for levedygtigt foster

1. Hvilke maternelle og føtale risici er særligt knyttet til PPROM før grænsen for levedygtigt foster?
2. Hvilke behandlinger og kontroller kan overvejes ved PPROM før grænsen for levedygtigt foster?

### Litteratursøgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2010-2023.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed):

"fetal membranes, premature rupture" [MeSH Terms] OR "premature rupture of fetal membranes" [MeSH Terms] OR "preterm premature rupture of fetal membranes" [MeSH Terms] AND "fetal viability" [MeSH Terms]

Fra udvalgte artikler ud fra søgestrengen er supplerende artikler fundet ud fra referencer.

Søgestreng i Clinical trials: søgning på “fetal membranes, premature rupture” og “preterm prelabour rupture of membranes” og “preterm premature rupture of membranes: 51 hits, dog ingen anvendelige.

### Problemstilling

PPROM før grænsen for levedygtigt foster komplicerer 0,3-1% af alle graviditeter, og er forbundet med betydelig risiko for alvorlig neonatal morbiditet og mortalitet (1,2). Grænsen for levedygtigt foster defineres som det tidligste føtale stadium, hvor der er en rimelig chance for overlevelse, i litteraturen med gestationsalder (GA) mellem 22+0 og 24+6 (3,4,5,6). Grænsen for levedygtighed er konstant under udfordring grundet udviklingen inden for de neonatale behandlingsmuligheder. Nylige studier definerer således grænsen for levedygtighed helt ned til GA 20 (7,8).

Viden på området er baseret på små, retrospektive studier, der er foretaget i en periode, hvor grænsen for levedygtigt foster har været faldende, og behandlingsmulighederne stigende. De tilgængelige studier er altovervejende enige om, at GA ved PPROM samt latenstiden

fra vandafgang til fødsel er betydende for såvel de materielle som neonatale risici - men med stor variation i den rapporterede neonatale overlevelsrate og andelen, der overlever uden alvorlig morbiditet.

Samtalen med gravide med PPRM før grænsen for levedygtigt foster må derfor nødvendigvis indeholde en grundig diskussion af potentielle risici og handlingsmuligheder, herunder muligheden for at afslutte graviditeten. Rådgivningen udfordres af usikkerheden i den tilgængelige litteratur omkring frekvensen af dels neonatal morbiditet og mortalitet, dels maternel morbiditet og i sjældne tilfælde mortalitet (2). Dertil kommer udfordringen med at identificere risikofaktorer associeret med intrauterin fosterdød på den ene side og overlevelse med alvorlige følger for barnet på den anden side. Ud over disse udfordringer har et studie af Edmonds et al vist, at informationen og vejledningen, den gravide får, afhænger af hvem, der foretager samtalen. Neonatologer vil modsat obstetrikere være mere tilbøjelige til at give information om f.eks. sandsynligheden for at fosteret overlever (3).

Formålet med dette afsnit er, at bidrage med den foreliggende evidens til brug ved samtalen med gravide med vandafgang før grænsen for levedygtigt foster.

### **Maternelle og føtale risici ved PPRM før grænsen for levedygtigt foster/barn**

#### **Føtale risici:**

Føtale komplikationer til PPRM er neonatal død og alvorlig sygdom som lungehypoplasi, deformiteter, intraventrikulær blødning, periventrikulær leukomalaci, retinopati, nekrotiserende enterokolit, bronkopulmonal dysplasi samt neurologiske sequelae (7, 10).

Overlevelsen blandt fostre med PPRM før levedygtighedsgrænsen er ifølge franske guidelines 17-55% (størst ved fravær af oligohydramnios), hvoraf 26-63% overlever uden betydende morbiditet (1). I disse guidelines er der inkluderet studier af ældre dato og dermed studier, hvor grænsen i GA for levedygtighed, var højere end i dag.

ACOG anfører, at chancen for neonatal overlevelse er noget større ved vandafgang efter GA 22-23 (57,7-58%) end før GA 22 (14,4-22%) (2). Tallene afspejler dog kun overlevelse for de graviditeter, der ikke er afbrudt grundet vurderet høj risiko for et dårligt udkomme (2). I et mindre tysk studie (n=69) fandt man ligeledes sammenhæng mellem GA ved fødslen og overlevelse, men ikke med GA ved PPRM.

Blandt de 60%, hvor graviditeten fortsatte efter GA 24, fandt man overlevelse uden alvorlige komplikationer i omkring 50% af tilfældene (9).

I et deskriptivt, fransk studie var 315 ud af 427 (74%) levendefødte efter PPRM GA 22+0-25+6 (5). Af disse overlevede 201 børn (68%) til udskrivelse, heraf 51,6% uden svær morbiditet. Dårligste outcome var - ikke overraskende - blandt de 101 tilfælde med PPRM i GA 22+0-22+6, hvor kun 12 børn (14%) overlevede til udskrivelse, heraf 9 børn uden svær morbiditet. Ved PPRM GA 23+0-23+6 overlevede 30 børn (40%) til udskrivelse, heraf 19 børn uden svær morbiditet.

I det mindre, tyske studie fra 2016 (n=101) valgte 1/3 at afbryde graviditeten ved PPROM < GA 24+0, knap 1/3 fødte før GA 24+0 hvor der udelukkende blev givet palliativ behandling til barnet, og den sidste godt 1/3 (n=40) fødte efter GA 24 (9). Man fandt en høj overlevelsesprocent (95%) blandt børnene, der blev født efter GA 24, men også en høj andel af de overlevende (45%), der blev udskrevet med alvorlige følger (intraventrikulær blødning, periventriulær leukomalaci, retinopati, nekrotiserende enterokolit, bronkopulmonal dysplasi).

Grundet begrænset mængde af data er der stor variation i forekomsten af følger for barnet: Lungehypoplasi forekommer hos 1,7-29% (1) og er forbundet med høj mortalitet. Ved vandafgang efter GA 23-24 findes lav mortalitet formodentlig, fordi alveolerne ved denne GA er tilstrækkeligt udviklet til at danne basis for den postnatale lungemodning (2). PPROM ved lav GA og vedvarende oligohydramnios er forbundet med øget risiko for lungehypoplasi. Oligohydramnion er ifølge ACOG desuden forbundet med risiko for føtale kontrakturer og deformiteter med en forekomst på 1,5-38%. Kibel et al finder i et Canadisk studie kontrakturer hos 29% af børn født i GA 20+0-23+6 (10) mens Sorano et al kun finder dette blandt 6% født i samme lave GA (11). Disse kan ofte afhjælpes med fysioterapi efter fødslen og/eller udlignes af den postnatale vækst (2). Endeligt viste et stort fransk studie (EPIPAGE-2) en incidens for varierende grader af cerebral parese hos overlevende børn på hhv. 90% og 64% efter PPROM i henholdsvis GA 22 og 23 (5), mens et canadisk studie fandt en noget lavere forekomst på 7% ved follow-up i 18-21 måneders alder (16% lost to follow-up) (10).

#### **Overlevelse og neurologisk udvikling i de første leveår:**

Ved fødsel af levende barn i GA 22 og 23 er der fortsat høj dødelighed og risiko for sequelae, selvom barnet overlever initielt. I et multicenterstudie (11 centre) inkluderende 4200 børn stratificeret på fødsel i GA 22 og 23, undersøgte man dødelighed og neurologisk udvikling ved korregeret levealder 18-22 måneder, og om disse udfald var bedret fra 2000 til 2011. I gruppen af børn født i GA 22 overlevede 2%, heraf halvdelen uden mén. I gruppen af børn født i GA 23 overlevede omkring 20%, hvoraf 7-13% overlevede uden neurologiske mén (12). Ovenstående studie inkluderer alle præterm fødsler og har således ikke udelukkende PPROM som årsag til præterm fødsel. Studiet er medtaget for at give en fornemmelse af den overordnede mortalitet og morbiditet ved fødsel omkring levedygtighedsgrænsen.

#### **Maternelle risici:**

Maternelle komplikationer ved PPROM før levedygtighedsgrænsen er generelt de samme som for senere præterm vandafgang: chorioamnionitis, endometritis, abruptio placentae og retineret væv.

I ACOGs guideline beskrives komplikationer hos 14% af kvinder med PPROM før levedygtighedsgrænsen i form af infektion (inkl. sepsis), blødning (inkl. transfusionskrævende blødning), akut nyreskade og genindlæggelse (2).

Abruptio placentae er hyppigere ved PPROM omkring levedygtighedsgrænsen (2-44% vs. 0,4-1,3%) med højeste incidens før GA 20 (6), hvor op til 50% får abruptio imod 17% mellem GA 20 og 24 (7,10).

Sepsis er rapporteret blandt 1-5% der vælger at fortsætte graviditeten efter PPROM før levedygtighedsgrænsen (1, 2, 10) mens incidensen for maternel infektion generelt varierer i den tilgængelige litteratur fra 16-71% (1,6,10). Chorioamnionit er hyppigt forekommende (42,3-80,3%) (10,11), mens endometrit efter fødslen forekommer hos op mod 40% (7). Retineret væv er beskrevet hos 9-18% med højeste incidens ved PPROM før GA 20 (6).

### **Behandlinger og kontroller ved PPROM før grænsen for levedygtigt foster/barn**

ACOG anbefaler før levedygtighedsgrænsen rådgivning ved neonatolog og føtalmedicinere og herefter enten induktion eller afventen (2). NCGOF (franske selskab) anbefaler ligeledes grundig rådgivning om såvel den pre- som postnatale periode inkl. de materielle risici, samt overvågning af fostervandsmængden med 7-14 dages interval (1).

GBS profylakse, lungemodning, tokolyse og MgSO<sub>4</sub> anbefales ikke før levedygtighedsgrænsen – dog overvejes antibiotika fra GA 20 (2,6,7,8) eller ved afventen vælges opstart af 7 dages antibiotika-profylakse (indtil negativt dyrkningssvar) uafhængigt af GA (1,9).

PPROM før levedygtighedsgrænsen er ikke tilstrækkeligt belyst til at anbefale specifikke ambulante/hjemme-kontrolprogrammer (2). CNGOF har taget konsensus-beslutning om at anbefale initial indlæggelse, som i fravær af tegn til intrauterin infektion (kliniske + biokemiske/mikrobiologiske) kan konverteres til hjemmemonitorering (1). Det bemærkes, at det ved UL-kontrol er vanskeligt at kunne diagnosticere dødelig lungehypoplasi.

Et review fra 2020 vedrørende præterm fødsel (8) konkluderer, at man ved vandafgang ved 23+0 bør overveje GBS profylakse, magnesiumsulfat og lungemodnende behandling samt tokolyse. Før GA 23 kan man overveje antibiotika som det eneste behandlingstilbud, mhp. at forebygge infektion samt at øge GA til fødsel.

Der foreligger dog meget sparsom evidens for aggressiv behandling ved PPROM, idet der mangler nye og større studier af outcome. I et japansk studie (13) trak man data på 45 singleton graviditeter med PPROM før GA 23+0, der i perioden 2001-2009 blev behandlet med hospitalsindlæggelse og immobilisering, antibiotika, tokolyse, corticosteroid, cerclage og amnioninfusion. 38 af disse graviditeter resulterede i levendefødte børn, hvoraf 27 var levende ved udskrivelse fra hospitalet. Ud af de 38 levendefødte børn udviklede 83% bronkopulmonal dysplasi, 34% respiratorisk distress syndrom, 20% intraventrikulær blødning og 28% retinopati. Det skal dog anføres, at der er sket stor udvikling på neonatal området siden, og studiet her var lille.

Et andet japansk studie forholdt sig i en lidt senere periode (2007-2017) ligeledes til 66 graviditeter med PPROM i GA 20+0-26+6, hvor 54 ud af 66 (81%) overlevede indtil udskrivelse. 78% af de overlevende havde dog svær morbiditet i form af bronkopulmonal dysplasi (63%), neurologiske sequelae (11%) og svær retinopati (25%). Overlevelsen var som i andre studier associeret med GA ved PPROM samt latenstiden fra PPROM til fødsel. Ligeledes var morbiditet nedsat ved højere GA for PPROM og for fødsel (11).

I tråd med de japanske studier, observerede et mindre amerikansk studie i perioden 2000-2013 i alt 73 graviditeter med min. et døgnsvarende vandafgang fra GA 14-22. 67% fødte før GA 23, og der var flere tegn på infektion på placentahistologien før GA 23 (4).

Den samlede konklusion på foreliggende litteratur er, at PPROM før GA 23+0 - trods aggressivt behandlingsregime - konkluderes at være forbundet med høj mortalitet og morbiditet samt usikkerhed på prognose, hvilket forældrene bør informeres grundigt om, så de kan træffe et velinformeret valg om, hvorvidt de ønsker at se graviditeten an eller afbryde (før GA 22), og om hvorvidt de ønsker aktiv neonatal behandling, når fosteret fødes på grænsen til levedygtighed.

## Besvarelse af PICO spørgsmål

### 1. Hvilke maternelle og føtale risici er særligt knyttet til PPROM før grænsen for levedygtigt foster/barn

De maternelle risici udgøres overvejende af infektion (chorioamnionitis, sepsis med død, endometritis postpartum), men også af abruptio placentae, transfusionskrævende blødning og retineret væv.

De føtale risici udgør de samme risici som ved PPROM efter levedygtighedsgrænsen, omend ses lavere overlevelsesrate og højere morbiditet. Særligt morbiditet i form af lungehypoplasi, cerebral parese og kontrakturer er forbundet med PPROM før levedygtighed. Overlevelse og neonatal morbiditet er dog stigende med GA ved vandafgang og med GA ved fødsel, ligesom risikoen for kontrakturer og lungehypoplasi nedsættes med stigende fostervandsmængde.

### 2. Hvilke behandlinger og kontroller kan overvejes ved PPROM før grænsen for levedygtigt foster/barn

Beslutningen om at stimulere en igangværende abort eller afvente videre spontane forløb må afhænge af risikofaktorer og må træffes i hvert enkelte tilfælde i samarbejde med den gravide og dennes partner.

Afventes spontant forløb, er det god praksis at opstarte 7 dages antibiotika før GA 23, samt at følge fosteret ultrasonisk for fostervand og tilvækst samt føtale flows. Ved tegn på fødsel fra GA 23 iværksætte lungemodnende (antenatal kortikosteroid) og neuroprotektiv (MgSO<sub>4</sub>) behandling, evt. i dække af tocolyse.

## Resume af inkluderede studier

Studie, år, land	Metode	Antal	Inklusions-kriterier	Eksklusions-kriterier	Outcome Resultater	Evidens-niveau
Edmonds et al 2015 USA (3)	Simulation s-baseret komparativt studie.	16 obstetrikere 15 neonatologer	Obstetrikere eller neonatologer på et bestemt hospital	Gynækologer Deltagere i pilotprojekt eller i udvikling af casen	Neonatologer er mere præcise i deres information	3b
Kibel, 2016, Canada (10)	Retrospektivt kohortestudie, singlecenter. Inklusionsperiode: 2004-2014.	n=104	PPROM GA 20+0- 23+6	Føtale misdannelser. Afbudt graviditet efter PPRM.	51/104 overlevede til udskrivelse, overlevelse associeret med latenstid fra PPRM til fødsel og GA ved fødsel (12,5% GA 20, 65,2% GA 23). Maternel sepsis 4,8%, chorioamnionit 42,3%, abruptio 17,3%. Svær morbiditet blandt 24/51 af overlevende børn; 100% GA 20, 65,2% GA 23. 23,3% med landtidfølger ved 18-21 mdr.	2b
Wagner, 2016, Tyskland (9)	Retrospektivt kohortestudie, singlecenter. Inklusionsperiode: 2005-2015	n=69	PPROM GA <24+0	Flerfolds graviditet. Føtale misdannelser. PPROM efter invasiv procedure.	29/69 født < GA 24+0, modtog palliativ behandling. 40/69 (58%) født ≥ GA 24+0, alle overlevede fødslen. 38 overlevede til udskrivelse (95%), 22 (55%) uden svær morbiditet.	2b
Younge et al 2017 USA (12)	Prospektivt kohortestudie, multicenter (n=11)	n=4458 børn	Børn født GA 22+0-24+6 i perioden 2000-2011, som fremgik i et generisk dataregister for 11 centre.	Børn med samme inklusionskriterier, som ikke var født, på et af de 11 centre (n=427)	Andelen af børn, der overlevede <i>uden</i> neurologiske/udviklingsmæssige sequelae steg for GA 23	2c



	inklusion: 2000-2003 2004-2007 2008-2011		Data for primær outcome skulle være tilgængelige. n=4274 børn (96%)  NB! PPROM var ikke inklusionskriterium		og 24 i perioden, men var uændret for GA 22. Andelen af overlevende med neurologiske/udviklingsmæssige sequelae var uændret i perioden	
Panzer et al, 2019 USA (4)	Retrospekt ivt kohortestudie 2000-2015 Single center	n=73	PPROM med min. 24 timers latensfase i graviditetsuge 14,0-21,9. Levedygtighed defineret som GA 23. Både singletons og gemelli	Latentid < 24 timer Chorioamnionitis. Større foster-anomali. CVS eller amniocentese indenfor 2 uger. Hvis kvinden ønskede at afbryde graviditeten straks	49 (67%) fødte før levedygtighed (GA 23). Der var ikke nedsat sandsynlighed for at nå til levedygtighed (GA 23) ved flerfolds graviditet. Flere tegn på infektion på placentahistologi ved fødsel før GA 23	2b
Schmitz et al, 2019 Frankrig (1)	CNGOF guideline	8 referencer	PPROM guideline	Fravær af PPROM	Anbefalinger: Information Initiel hospitalisering Antibiotika UL hver 7.-14. Dag Ej evidens for om man kan følge ambulant siden	5
Sorano, 2020 Japan (11)	Retrospekt ivt kohortestudie Singlecenter Inklusionsperiode: 2007-2017	n=66	PPROM GA 20+0-23+6	Afbrudt graviditet efter PPROM. Føtale misdannelser.	54/66 overlevede til udskrivelse, 42 (77,8%) med svær morbiditet. Overlevelse associeret med GA ved PPROM og latentid fra PPROM til fødsel.	2b
Siegler et al, 2020 USA (2)	ACOG guideline	134 referencer	PPROM guideline	Fravær af PPROM		4
Gibson et al 2020 USA (7)	Review	84 referencer	Litteratur der behandler interventioner for PPROM omkring levedygtighedsgrænsen	-	Ingen RCT undersøger effekt af AB før GA 24, så data er ekstrapolerede Corticosteroid er undersøgt Tocolyse anvendes ej	4

Lorthe, 2020, Frankrig (5)	Deskriptiv kohortestudie. Multicenter.	n=427 PPROM 22+0-25+6 (n=101 GA 22+0-22+6; n=95 GA 23+0-23+6)	PPROM GA 22+0 til 25+6	Intrauterin fosterdød før PPROM. Svære føtale misdannelser. Firlinge graviditet. Flerfolds graviditet med twin-to-twin transfusions syndrom.	315/427 er levendefødte, af disse overlevede 68,2% til udskrivelse, 51,6% uden svær morbiditet sv.t. 38,8% af alle med RRPOM < GA 26+0. Ved PPROM GA 22+0-22+6 overlevede 14,1% til udskrivelse, GA 23+0-23+6 39,5%. Ud af de 101 børn, der efter PPROM GA 22+0-22+6 overlevede til fødsel, overlevede 12 børn (14,1%) til udskrivelse og af disse 9 uden svær morbiditet. For PPROM GA 23+0-23+6 er de tilsvarende tal: 30/95 (39,5%) overlevede til udskrivelse, 19 overlevede uden svær morbiditet.	2b
Emeruwa et al 2020 USA (8)	Review	92 referencer	Præterm fødsel interventioner. Ikke specifikt PPROM	-	Antibiotika reducerer morbiditet ved PPROM og bør derfor overvejes i hele den periviable periode. Corticosteroid og tokolyse bør tidligst tilbydes fra GA 23 og er obligat fra GA 24.	4
McElrath 2023 (6)	Uptodate Review	92 referencer	-	-	Før levedygtighed tilbydes ikke tokolyse eller corticosteroid. Antibiotika kan tilbydes fra GA 20. Det er almindelig praksis ikke at tilbyde neonatal behandling før GA 22 pga. lav chance for at overleve uden mén. Omvendt kan corticosteroid og neonatal behandling tilbydes fra GA	5

					22-23/24, hvis der er den mindste chance for overlevelse, og ønske fra forældrene.	
--	--	--	--	--	--	--

## Referencer

1. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthé E et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;236:1-6.
2. Siegler Y, Weiner Z, Solt I. ACOG Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):1061.
3. Tucker Edmonds B, McKenzie F, Panoch JE, Frankel RM. Comparing neonatal morbidity and mortality estimates across specialty in periviable counseling. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28: 2145-9
4. Panzer A., Dotters-Katz S, Smid M et al. 'Factors Associated with Previabile Delivery following Second Trimester Rupture of Membranes. *Am J Perinatol* 2019;36: 812-17.
5. Lorthé E, Torchin H, Delorme P et al. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):298.e1-298.e14.
6. McElrath T. Prelabor rupture of membranes before and at the limit of viability. *UpToDate* 2023.
7. Gibson KS, Brackney K. Periviable Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(4):633-651
8. Emeruwa UN, Krenitsky NM, Sheen JJ. Advances in Management for Preterm Fetuses at Risk of Delivery. *Clin Perinatol.* 2020 ;47(4):685-703
9. Wagner P, Sonek J, Mayr S et al. Outcome of pregnancies with spontaneous PPRM before 24+0 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:121-6.
10. Kibel M, Asztalos E, Barrett J et al. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):313–20.
11. Sorano S, Fukuoka M, Kawakami K et al. Prognosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation: A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;5:100102.
12. Younge N, Goldstein RF, Bann CM et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med* 2017;376(7):617–28.
13. Miyazaki K, Furuhashi M, Yoshida K et al. Aggressive intervention of previable preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(8):923-9.

## 8. Sammenligning af internationale behandlingsregimer ved PPROM

	Tokolyse	Lungemodning	Antibiotika	Forløsningstidspunkt	GBS diagnostik
Holland (1)	--	23+5-34+0, rescue gives hvis ny udvikling og hvis >10-14 d. Anbefales ikke at gives mere end 2 gange	Anbefales GA <37 Amoxicillin 500mg x3 PO i syv dage (eller til en negativ GBS D+R eller hurtigt test)	PPROM GA 34-37 anbef. Induktion GA 37; hvis GBS positiv, da umiddelbar induktion	Ved alle kvinder i forestående for tidlig fødsel
Norge (2)	Anbefales kun til steroid-dække eller transport	23+0-33+6, ved GA 22+5 anbef. Konf. Med pædiater	Smalspekt GA 32-36+6: Penicillin iv. 2-3d, → tbl 5-7d. erythromycin 10d ved allergi Bredspekt ved GA 23-31+6: cefuroxin iv → tbl cefaleksin + clarithromycin	Forløsning vurderes mellem GA 34+0-36+6 Ved GBS forløses GA 34+0	--
Canada (3)	Kan gives ved GA<34 og uden tegn til infektion	Ja	Macrolid + ampicillin/amoxicillin (kan undværes ved neg. GBS status) op til 10 d	Afventende indtil mindst GA 35, overvej induktion ved pos. GBS	Ved PPROM diagnose
Australien (4)	Kan gives ved GA<34 og uden tegn til infektion	< GA34	Erythromycin 250mg x4 i 7d d + amoxicillin 2g IV 2 d → tbl amoxicillin 250mg x3 i 5 d	Ved pos. GBS induktion ved GA32 Afventende indtil GA 36	Ved PPROM diagnose
Green-top UK (5)	Anbefales ikke	24+0-33+6, kan overvejes indtil 35+6	Erythromycin 10 dage	Afventende indtil GA 37+0	Anbefales ikke <GA 34, i stedet antibiotika til alle
NICE UK (6)	Kan overvejes	Kan ved GA 22+0-23+6 multidisiplinær konf. Rutine til GA 24+0-33+6 34-35+6 kan overvejes	Erythromycin 250mg x4 i max 10d	--	--
ACOG (7)	--	22+0 kan overvejes Anbefales GA 24+0-33+6	Fra GA 20+0 Ampicillin 2g x4 + erythromycin 250mg x4 IV 2d, herefter tbl. i alt 7d	Afventende indtil GA 34, herefter afventende vs. induktion sidestillet	Fra GA 24
Frankrig (8)	--	<GA34	Amoxicillin, cephalosporin, eller erythromycin eller erythromycin + amoxicillin I 7	Afventende indtil GA 37	--

			Behandling kan seponeres før ved neg. dyrkning		
WHO (9)	Anbefales ikke men kan overvejes til steriod dække	Ja	Erythromycin 250mg x4 i max 10d Ved pos. GBS tillægges penicillin	Tilbyde induktion fra GA 34	--
Uptodate (10)	Kan bruges til at opnå sterioddække	23+0-33+6	Ampicillin 2g iv 2d + EGO 1g azithromycin, herefter amoxicillin 500mg x 3 i 5d Ved penicillin allergi gives i stedet cefuroxim	Afventende indtil GA34 herefter induktion	--

1. [Welke antibiotica-profylaxe bij preterm pre-labour rupture of membranes \(PPROM\) - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)
2. [Preterm vannavgang \(pPROM\) og primær vannavgang ved/nær termin \(PROM\) \(legeforeningen.no\)](#)
3. [Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes - Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada \(jogc.com\)](#)  
Ronzoni S, Boucoiran I, Yudin MH, Coolen J, Pylypjuk C, Melamed N, Holden AC, Smith G, Barrett J. Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes. J Obstet Gynaecol Can. 2022 Nov;44(11):1193-1208.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.08.014. Epub 2022 Oct 2. PMID: 36410937.
4. [Rupture of Membranes - Preterm Premature \(PPROM\) \(worldssl.net\)](#)
5. [Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation - Thomson - 2019 - BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology - Wiley Online Library](#)  
Thomson AJ; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24<sup>+0</sup> Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. BJOG. 2019 Aug;126(9):e152-e166. doi: 10.1111/1471-0528.15803. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31207667.
6. [Preterm labour and birth \(nice.org.uk\)](#)
7. [Prelabor Rupture of Membranes | ACOG](#)
8. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthé E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, Beucher G, Charlier C, Cazanave C, Delorme P, Garabédian C, Azria E, Tessier V, Sénat MV, Kayem G. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 May;236:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30870741.
9. [BRN-MN-21-01-GUIDELINE-2013-eng-Management-Preterm-Prelabour-Rupture-Membranes.pdf \(who.int\)](#)
10. [Preterm prelabor rupture of membranes: Management and outcome - UpToDate](#)

**Appendiks 1: Conflicts of interests for forfattere**

Forfatterne angiver ingen conflicts of interest

## **Forslag til patientinformation:**

### **Når fostervandet er gået før graviditetsuge 37**

#### **Hvad betyder det, at fostervandet er gået for tidligt?**

Når fostervandet går, før du er nået til graviditetsuge 37, uden at du samtidig får veer, kalder man det for tidlig vandafgang. Man kalder det for tidligt, fordi det sker før tre uger inden den fastsatte termin. Det betyder for dig, at vi som sundhedspersonale skal følge mere med i din graviditet for at vurdere, hvornår det er bedst at anbefale fødsel, og hvilken behandling der i mellemtiden anbefales. Anbefalingen afhænger af mange faktorer, og det er derfor vigtigt, at tage så meget hensyn som muligt til dit barn og til dig selv.

For tidlig vandafgang sker i omkring 1-5% af alle graviditeter.

Inde i livmoderen er der nogle hinder, der omslutter barnet og fostervandet, og lukker tæt som en lukket pose. Når barnet ligger i vandet kan det bevæge sig frit og er beskyttet for bakterier. Når der går hul på hinderne, kan fostervandet løbe ud, og bakterier kan potentielt komme ind.

Når fostervandet går for tidligt, skal man holde øje med om der er tegn på, at din fødsel er ved at gå i gang, om der kommer bakterier ind i livmoderen og hvordan I begge har det.

#### **Hvad sker der lige når fostervandet er gået?**

Som sundhedspersonale vil vi foretage nogle undersøgelser for bedre at kunne udtale os om, hvorfor fostervandet er gået for tidligt. Afhængigt af hvor langt du er i graviditeten, vil vi foretage ultralydsundersøgelse og registrering af hjertelydskurve for at vurdere, hvordan barnet har det. Derudover vil vi undersøge dig med blodprøver, urin-undersøgelse, måle din temperatur samt puls og blodtryk og undersøge din livmoderhals ved en ultralydsscanning igennem skeden.

Hvis du er længere end graviditetsuge 34, vil vi desuden lave en undersøgelse for Gruppe B Streptokokker, en bakterie, som findes hos op til 30% af gravide. Dette vil have betydning for, hvordan vi vil anbefale dit fremadrettede forløb.

Oftest vil du blive anbefalet 3 dages indlæggelse, for at se hvordan din graviditet udvikler sig lige efter, fostervandet er gået.

Du vil blive anbefalet behandling med antibiotika for at forebygge en infektion. I starten vil denne behandling være ved drop, hvor du får medicinen direkte ind i årene og herefter vil behandlingen være som tabletter. Alt efter hvor langt du er i graviditeten, vil du også blive tilbudt anden behandling, som f.eks. lungemodnende behandling for barnet. Det vil du modtage mere information herom, hvis det anbefales i dit tilfælde.

### **Hvad skal du være opmærksom på?**

Du vil blive rådet og vejledt af personalet om, hvilke tegn du skal reagere på, hvis noget skulle ændre sig i din graviditet.

Generelt skal du kontakte personalet, hvis du

- opdager, at fostervandet ændrer lugt eller farve
- føler du får tiltagende plukkeveer eller veer
- mærker mindre liv
- ser blødning fra skeden
- føler dig syg eller er utilpas
- mærker en ømhed, tyngdefornemmelse eller smerter i livmoderen
- mærker forandringer, der gør dig utryk

### **Hvordan er et kontrolforløb?**

Efter den første tid er gået, kan du i nogle tilfælde tilbydes kontrolforløb på sygehuset eller kontrolforløb hjemme. Du og din evt. partner vil sammen med sundhedspersonalet lægge den bedste plan for jer med henblik på kontrol, og hvornår det anbefales at føde.

Kontrolforløbet vil indeholde:

- CTG-registreringer, der registrer barnets hjerterytme og viser, hvis du har plukkeveer eller veer
- Ultralydsscanning af barnet hver uge for at følge med i hvordan moderkagen fungerer og hver anden uge for at se, hvordan barnet vokser
- Blodprøve fra dig et par gange om ugen, der kan afsløre tegn på infektion
- Daglige måling af din temperatur
- Daglige målinger af din puls og blodtryk



- En generel kontrol med, hvordan du har det

### **Hvornår kan jeg regne med at skulle føde?**

Alt efter hvor langt du er i graviditeten, og hvordan din graviditet udvikler sig, vil der blive anbefalet tidspunkt for din fødsel ud fra, hvad der vurderes bedst for dig og dit barn. Nogle gange anbefales det at føde omkring graviditetsuge 34, andre gange kan det være muligt at afvente fødsel til omkring graviditetsuge 37.

## Når du skal have et kontrolforløb hjemme, efter fostervandet er gået før uge 37

### Hvordan foregår et kontrolforløb hjemmefra?

Indtil du skal føde, skal vi kunne holde øje med din graviditet og hvordan den udvikler sig.

Du har mulighed for at være derhjemme, men skal i så tilfælde selv foretage nogle målinger, så vi som sundhedspersonale kan vurdere, hvordan det går med dit barn og med dig selv.

Det betyder, at du selv skal:

- **lave CTG-registreringer**, der registrerer barnets hjerterytme og viser, hvis du har plukkeveer eller veer

Mandag: \_\_ Tirsdag: \_\_ Onsdag: \_\_ torsdag: \_\_ Fredag: \_\_ Lørdag: \_\_ Søndag: \_\_

- **måle dit blodtryk og puls**

Mandag: \_\_ Tirsdag: \_\_ Onsdag: \_\_ torsdag: \_\_ Fredag: \_\_ Lørdag: \_\_ Søndag: \_\_

- **måle din temperatur**

Morgen: \_\_

følgende dage

Mandag: \_\_ Tirsdag: \_\_ Onsdag: \_\_ torsdag: \_\_ Fredag: \_\_ Lørdag: \_\_ Søndag: \_\_

Aften: \_\_

Mandag: \_\_ Tirsdag: \_\_ Onsdag: \_\_ torsdag: \_\_ Fredag: \_\_ Lørdag: \_\_ Søndag: \_\_

- **udfylde spørgeskemaer**

Mandag: \_\_ Tirsdag: \_\_ Onsdag: \_\_ torsdag: \_\_ Fredag: \_\_ Lørdag: \_\_ Søndag: \_\_

Vi kontrollerer dine målinger:

Mandag: \_\_ Tirsdag: \_\_ Onsdag: \_\_ torsdag: \_\_ Fredag: \_\_ Lørdag: \_\_ Søndag: \_\_

De dage, hvor vi kontrollerer dine målinger, skal du sende dine data inden klokken \_\_\_\_\_

Du skal to gange om ugen have taget en blodprøve:

Mandag: \_\_ Tirsdag: \_\_ Onsdag: \_\_ torsdag: \_\_ Fredag: \_\_ Lørdag: \_\_ Søndag: \_\_

Du skal selv booke tid til blodprøve via \_\_\_\_\_

Du skal scannes i hver uge, for at følge med i hvor meget fostervand, der er. Og hver 2-4 uge vil du blive tilbudt scanning for at se, hvordan barnet vokser. Vi aftaler sammen ny tid til dig, hver gang du har været til scanning.

### **Hvad skal jeg være opmærksom på?**

Kontakt os med det samme, hvis du

- opdager, at fostervandet ændrer lugt eller farve
- får tiltagende plukkeveer eller veer
- mærker mindre liv
- bløder fra skeden
- føler dig syg eller utilpas
- har en temperatur over 37,8
- får en puls over 100
- mærker ømhed, tyngdefornemmelse eller smerter i livmoderen
- mærker forandringer i din graviditet, der gør dig utryg

Se telefonnummer under kontaktoplysningerne.

### **Hvordan gør jeg?**

#### **Måling af dit blodtryk og puls**

Find et sted, hvor du kan sidde uforstyrret, mens du laver målingerne. Du må ikke tale, se fjernsyn, eller bruge en mobil/tablet under målingerne. Du skal sidde i en stol med ryglæn med begge fødder på gulvet, uden korslagte ben.

- Hvil dig i 5 minutter, inden du starter
- Sæt manchetten på din venstre overarm, så slangen fra blodtryksmåleren sidder på indersiden af armen. Manchetten skal sidde et par centimeter over albuen bøjning.
- Mål dit blodtryk ved at trykke på knappen, og vent
- Gentag målingen 3 gange med cirka 1 minuts mellemrum, hvis dit blodtryk ligger over 140/90, og send os de to sidste værdier. Ligger dit blodtryk under 140/90, skal du blot måle det én gang og indsende den ene værdi

Send målingerne via \_\_\_\_\_

## Lav CTG-registreringen

Når du skal lave CTG-registrering, skal du følge vejledningen omkring hjemmemonitorering af barnets hjerterytme ved CTG-registrering

### Hvordan foregår det praktiske?

#### Datatjek

Når du har afsluttet dine målinger, kigger jordemoderen på dine indsendte data. Hun vil vurdere dem, samt om datakvaliteten er i orden og kontakter dig, hvis det er nødvendigt. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at gentage en måling.

Du kan følge med i vores notater på [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk) eller i appen MinSundhed.

Husk altid at kontakte os ved ændringer i din tilstand.

#### Aflever udstyret

Når du ikke længere skal lave registreringer, skal du snarest muligt aflevere udstyret til os igen. Husk derfor at medbringe alt udstyret, hvis du skal indlægges i graviditeten, eller når du skal føde.

#### Hvem skal jeg kontakte hvornår?

Du er altid velkommen til at kontakte os, hvis du har spørgsmål.

KLINIK/AFSNIT \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Telefontid: \_\_\_\_\_

Uden for telefontiden kan du kontakte:

KLINIK/AFSNIT \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Du kan også skrive til os på EVT. X (MinSP, EMENTO forløbsguide, eller andet)