

PPROM- PRÆTERM PRIMÆR VANDAFGANG

ARBEJDSGRUPPENS MEDLEMMER

Hans Jakob Andersen, Britta Frederiksen-Møller, Merete Hein, Rikke Bek Helmig (tovholder), Tine Brink Henriksen, Jens Svare, Hanne Benedicte Wielandt

Nedenstående er en revision af guidelines fra Sandbjerg mødet 1998, som blev fremlagt ved Sandbjergmødet 2008 og endeligt godkendt på mødet 2009.

DEFINITION, FOREKOMST, KLINISKE PROBLEMER

PPROM- Preterm prelabour rupture of the membranes- eller præterm vandafgang- primær vandafgang før veaktivitet ved gestationsalder <37 uger. Ingen enighed om latensperioden til veaktivitet, nogle siger minimum 1 time.

Prævalens ca 2% af alle graviditeter (1), men forudgår ca. 30-40% af alle præterme fødsler og kan resultere i signifikant neonatal morbiditet og mortalitet. De 3 hovedårsager til neonatal død associeret til PPRM er præmaturitet, sepsis og pulmonal hypoplasi (2). Kvinder med intrauterin infektion føder hurtigere end ikke-inficerede kvinder, og børn født med sepsis har en mortalitetsrate 4 gange højere end dem uden sepsis.

Der er evidens for en association imellem ascenderende infektion fra nedre genitalia og PPRM. Hos kvinder med PPRM har ca 1/3 positive amnionvæske kulturer (3) og tidligere studier har vist, at bakterier kan passere fosterhinderne (4).

Diagnosekode DO422

GUIDELINES

DIAGNOSTIK

Diagnose: Er der vandafgang ?

- Anamnese. Undersøge bind/trusser. **B**
- Inspektion med spekler
- Evt undersøgelse med kemiske vandafgangstest fx amnisure
- UL undersøgelse mhp fostervandsmængde, stilling, vægt, cervixlængde

Ingen af de ovennævnte tests for vandafgang er absolut sikre i den akutte situation.

Undersøgelser:

- Evt. podning for gruppe B streptokokker i forbindelse med inspektion
- Vaginaleksploration øger risikoen for infektion, udføres derfor kun ved veer/komplikationer som CTG påvirkning/opmodning af cervix/stimulation, altid sterile handsker.

BEHANDLING

Behandlingen afhænger af gestationsalderen, hvilket fremgår af nedenstående opdeling. Datering af graviditeten vigtig.

Gestationsalder <19+6 uger:

Kvinden informeres om, at chancen for et levende barn er meget lille (15%), og at risikoen for betydende handicap, herunder lunge hypoplasi er stor (50%), ligesom hun selv risikerer at pådrage sig en infektion. Hun tilbydes derfor at få den igangværende abort/ekstremt for tidlige fødsel

overstået ved hjælp af fx prostaglandin behandling. Der er ikke tale om ab.pro., hvorfor abortsamrådet ikke skal involveres.

Gestationsalder 20+0 til 23+6 uger:

- Individual plan afhængig af
 - a. Gestationsalder
 - b. Kvindens situation og holdning
 - c. UL med undersøgelse af mængden af fostervand, ved fortsat oligohydramnios med dybeste vertikale lomme < 2 cm er prognosen betydeligt dårligere.
- Antibiotika kan overvejes, hvis man vælger at fortsætte graviditeten (valg af antibiotika se nedenfor)
- Tokolytika frarådes normalt, men kan overvejes i forbindelse med overflytning til afdeling med neonatologisk service
- Der gives først celeston, når ”aktiv obstetrik” er indiceret, fra uge 24 (se Sandbjerg guideline: Ekstremt for tidlig fødsel)

Gestationsalder 24+0 til 33+6 uger:

Diagnose: Er der vandafgang ?

- Anamnese
- Undersøge bind/trusser.
- Inspektion med spekler
- Evt undersøgelse med kemiske vandafgangstest fx amnisure
- UL undersøgelse mhp fostervandsmængde, stilling, vægt, cervixlængde

Ingen af de ovennævnte tests for vandafgang er absolut sikre i den akutte situation.

Undersøgelser:

- Evt. podning for gruppe B streptokokker i forbindelse med inspektion
- Vaginaleksploration øger risikoen for infektion, udføres derfor kun ved veer/komplikationer som CTG påvirkning/opmodning af cervix/stimulation, altid sterile handsker.

Antibiotika:

- Der bør gives antibiotika straks uafhængigt af kvindens GBS-status mhp **A**
 - a. At reducere risikoen for neonatal og maternel infektion
 - b. At forlænge latenstiden før fødsel
- Behandlingen bør være 7-10 dage (RCOG 10, ACOG 7)
- Man kan vælge smalspektret behandling med et af følgende præparater
 - a. Penicillin 800 mg/1 mill IE p.o. x 3 dgl, gerne i.v eller i.m. første døgn
 - b. Erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne 1 g i.v. x 3 første døgn (NB ! erythromycin må ikke gives ufortyndet i.v.)
- Man kan vælge bredspektret behandling med
 - a. Ampicillin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne 1 gr i.v. x 3 første døgn
 - b. Pivampicillin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn eller erythromycin 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn, i kombination med

Metronidazol 500 mg p.o. x 3 dgl, gerne i.v. eller i.m. det første døgn

For at hindre infektion af barnet med GBS:

A

Intravenøs intrapartum antibiotika anbefales til alle med vandafgang >18 timer eller andre risikofaktorer for GBS infektion (se GBS guideline)

Celeston:

- 12 mg straks samt efter 12-24 timer
- Ingen holdepunkt for at gentage celeston rutinemæssigt hver 7. eller 14. dag

A

Tokolyse:

- **Profylaktisk tokolyse** til kvinder med PPRM uden veaktivitet kan ikke anbefales
- **Terapeutisk tokolyse:** Tokolytisk behandling kan gives mhp at opnå fuld effekt af celeston og antibiotika, men tokolytisk behandling er ikke indiceret ved veaktivitet, der opstår efter kvinden er Celestondækket. (se Sandbjerg guideline angående tokolytisk behandling)
 - a. Tractocile i.v.
 - b. Beta-mimetika i.v.
 - c. Indomethacin eller andre NSAID præparater som f.eks. diclofenac kan anvendes i kombination med beta-mimetika eller ved bivirkninger som alternativ. Fex. Confortid supp 100 mg som bolus efterfulgt af 50 mg x 3 i højst 2 døgn.
- **Tokolyse er kontraindiceret** ved feber eller anden mistanke om chorioamnionitis, mistanke om abruptio placentae eller føtal distress

A

Amnioinfusion:

- Transvaginal amnioinfusion under fødslen hos kvinder med PPRM anbefales ikke
- Transabdominal amnioinfusion som metode til forebyggelse af lunge hypoplasi ved meget tidlig PPRM anbefales ikke

A

Amniocentese til diagnostik af intrauterin mikrobiel kolonisation/infektion:

- Rutinemæssig amniocentese ved PPRM anbefales ikke

PPROM hos patient med cervical cerclage:

Det optimale tidspunkt til fjernelse af cerclagen er ukendt. Man kan vælge at bibeholde cerclagen til fuld effekt af Celeston og antibiotika er opnået og derefter fjerne den.

Regime under indlæggelse:

C

- Observeres mhp amnionit 1-2 gange dagligt, idet nedenstående variable tidligst kan forventes at ændre sig 1 døgn før betydende amnionit
 - a. Rektaltemperatur < 38 grader C
 - b. Observere fostervandets farve og lugt
 - c. CTG mhp accelerationer og stigning i basislinie x 2 dgl
 - d. Den gravides oplysning om fosteraktivitet
Samt evt.
 - e. Biofysisk profil med UL (AFI hver uge obs lungehypoplasi, vægtestimat hver anden uge)
 - f. CRP eller leukocytal hver uge

- Ingen grund til fast sengeleje, hvis ikke de cervikale forhold indicerer dette. Ved fast sengeleje, husk tromboseprofylakse

Eventuelt ambulanseregime:

- Patienten kan i særlige tilfælde, bla hvis den gravide oplever det meget belastende at være indlagt, udskrives til roligt regime hjemme, tidligst efter 48-72 timer
- Enkelt foster i hovedstilling
- Dybeste sø af amnionvæske >2 cm ved UL scan
- Transportmulighed til hospital
- Bopæl i nær afstand af hospital (20 min)
- Ambulant kontrol med CTG og evt. infektionstal
- Ugentlig UL kontrol (AFI obs lungehypoplasi, præsentation), fostervægt hver anden uge
- Registrering af fosterbevægelser dagligt x5
- Kvinden skal måle temperatur og puls x2 gange dagligt, samt ved fornemmelse af feber
- Kvinden skal henvende sig til jdm ved
 - a. Temperaturforhøjelse
 - b. Ændret farve og lugt af fostervand
 - c. Ubehag
 - d. Ændret fosteraktivitet
 - e. Frisk blødning per vaginam

Hvornår skal der forløses:

- Gestationsalder 34 uger
- Overvejes fra uge 32+0 til 33+6
- Amnionit
- Tegn på intrauterin asfyxi

B

Gestationsalder 34+0 til 36+6 uger:

Induktion af fødslen anbefales indenfor 1-4 timer, metoden afhængig af de cervikale forhold

Ved modne cervicale forhold

B

- (collum udslettet, orificium >2-3 cm) stimuleres veaktiviteten med oxytocin-drop 1-4 timer efter vandafgang

Ved umodne cervicale forhold

- (collum bevaret, orificium <2 cm) induceres med misoprostol p.o. 50 mikrogram hver 4 time, maksimalt 3 gange, herefter opstartes med oxytocindrop som ovenfor, hvis ikke patienten er i aktiv fødsel.
- Alternativt kan der ved umodne cervikale forhold induceres med misoprostol 25 mikrogram vaginalt, hver 6 time maksimalt 4 gange eller dinoprostol vagitorier.

Evt kan man afvente spontane veer 4 timer eller igangsættelse snarest muligt i dagtid

Sectio antea/myomektomi

- Tilbydes stimulation af veaktiviteten med oxytocin-drop 1-4 timer efter vandafgang

- Kan ved meget umodne cervikale forhold induceres med prostaglandin, i såfald anvendes dinoprostol frem for misoprostol pga mindre risiko for uterusruptur. Ved brug af prostaglandin ved sectio antea sker induktion under indlæggelse.
- **Ved PPROM uden veer med foster i UK/tværleje gøres sectio**

Håndtering af fødsel 24+0-36+6 uger:

- Samme retningslinier som for andre fødsler med samme gestationsalder, også med hensyn til skalpelektrode, badekar og amnioinfusion

A

Ved vandafgang over 18 timer eller andre risikofaktorer for GBS infektion bør den fødende behandles med i.v. penicillin, når hun er i aktiv fødsel (se GBS-guideline) og ambulat fødsel er ikke mulig

- a. Penicillin 5 MIO i.v. initialt + 2 MIO i.v./4. time til fødsel af barn.
- b. Ved penicillinallergi gives erythromycin 500 mg i.v. /6. time til fødsel af barn.

Amnionit :

- Bloddyrkning ved febrilia over 38.5 grader C
- Intravenøs antibiotikabehandling f.eks. Zinacef i.v. 1,5 gr x 3 dgl og metronidazol 500 mg x 3 dg
- Alternativt meropenem 1 gr i.v. x 3 dgl.
- Alternativt: ampicillin 1 gr x 4 dgl, samt metronidazol 500 mg x 3 dg
- Ved penicillinallergi: erythromycin i.v. 500 mg x 4 dgl og metronidazol 500 mg x 3 dg
- Behandlingen suppleres evt. med gentamycin i.v.
- Forløsning indenfor timer (idet differentialdiagnoser som influenza og lignende dog overvejes ved meget lav gestationsalder)
- Planlægning af neonatale håndtering med neonatolog (se guideline intrapartum feber (66))

(Ekstrem) PPROM i tidligere graviditet:

Gentagelsesrisikoen for PPROM er mellem 16-32%. (5,6)

Følgende overvejes:

- Evt. undersøge en gang for bakteriel vaginose mhp metronidazolbehandling i tidlig graviditet
- Overveje undersøgelse for GBS-uri i tidlig graviditet (se GBS-guideline)
- Hvis pt er koniseret x 2 eller flere evt UL undersøgelse af cervixlængde fra ca uge 16-18. Ved afkortet cervix inden uge 24 overvej cerclage samt okklusionsutur

VURDERINGER

KOMPLIKATIONER

PPROM er forbundet med en stor risiko for præterm fødsel (næsten 100% føder prætermt) og dermed øget perinatal mortalitet og morbiditet (respiratorisk distress syndrom (RDS), lungehypoplasi, neonatale infektioner, periventrikulær leukomalaci, cerebral parese (7,8) og ekstremitetsdeformiteter). PPROM medfører også øget risiko for navlesnorskomplikationer, abruptio placentae, chorioamnionitis og post partum endometritis.

Kvinder som tidligere har født præterm, kvinder med en afkortet cervix i tidlig graviditet og kvinder med præterme veer eller symptomgivende kontraktioner i graviditeten er i risiko for tidlig fødsel og PPRM. Disse kvinder udgør kun en lille del af de kvinder, som præsenterer sig med PPRM, idet størstedelen ikke har kendte risikofaktorer.

DIAGNOSTIK

Diagnosen PPRM

Anamnesen kan give oplysning om afgang af en større skylle vand eller langsom siven af fostervand, dette sidste kan forveksles med urininkontinens. Ved indlæggelsen kan trusser/bind inspiceres og ved vaginalinspektion med sterile instrumenter kan der ses pooling af fostervand i fornix posterior. Vandets farve og lugt noteres, og samtidig foretages podning samt evt vurdering af collum og orificium.

I tvivlstilfælde kan væsken undersøges med forskellige konfirmatoriske tests, som krystallisering (ferning), måling af pH (nitrazin, bromtymoltest) og de nyere test baseret på antigen-antistof reaktion med påvisning af føtalt fibronectin, IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein-1) og PAMG-1 (Placental Alpha Microglobulin-1) (Amnisure testsystem). Der rapporteres om sensitivitet på 75-94% og specificitet på 97% ved disse tests. (9,10).

Ultralydsscanning med påvisning af oligohydramnios kan medvirke til at konfirmere diagnosen PPRM, men er ikke diagnostisk.

Ved fortsat tvivl om diagnosen PPRM kan man lade kvinde gå rundt med et sterilt bind i nogle timer eller indlægge hende til observation.

Da antallet af vaginaleksplorationer er vist at korrelere til risikoen for infektion, bør denne undersøgelse undlades medmindre der er veer/komplikationer som CTG påvirkning ved ex navlesnorsfremfald eller ved vurdering mhp opmodning af cervix eller stimulation. I disse tilfælde bruges altid sterile handsker.

Diagnostik af maternel infektion:

De kliniske kriterier for diagnosen chorioamnionitis er temperatur \geq 38 grader C, takykardi hos mater, ømhed af uterus og ildelugtende udflod/fostervand. Føtal takykardi (>160) på CTG repræsenterer et sent tegn på infektion, og det bruges i flere studier i den kliniske diagnostik af chorioamnionitis (11). Værdien af CRP, leukocytal, SR er formentlig begrænset og i bedste fald uspecifik, hvis der ikke samtidigt er kliniske tegn på infektion. Leukocyt tallet vil være forhøjet hos 23-80 % med intraamniotisk infektion og er en uspecifik markør for infektion. Det samme gælder for CRP (59). I forbindelse med celestonbehandling ses øget leukocytal.

Amniocentese til diagnostik af intrauterin mikrobiel kolonisation/infektion og lungemodning:

Positive dyrkninger af amnionvæsken findes hos ca 35% med PPRM (24). I de fleste tilfælde er der ikke kliniske symptomer på infektion. Positiv amnionvæskeskultur er associeret til præterm fødsel og neonatal morbiditet, men det er uafklaret om anvendelse af amniocentese og dyrkning af fostervandet medfører et bedre neonatalt outcome (51).

Af andre indikatorer i amnionvæsken for infektion kan nævnes: påvisning af bakterier ved Gram farvning, øget antal leukocytter ved mikroskopi af amnionvæske, reduceret koncentration af glucose, påvisning af interleukiner og matrix-metalloproteinaser (52). Den kliniske betydning af disse faktorer er uafklaret (53).

Amniocentese med bestemmelse af L/S ratio i fostervand eller analyse af phosphatidylglycerol i fostervand opsamlet fra vagina. Ved tegn til lungemodning induceres fødslen. Værdien af undersøgelserne er uafklaret (1).

Mikrobiologisk screening ved PPRM:

Nogle case-kontrol undersøgelser har fundet en øget prævalens i vagina/cervix af Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis, Bacteroides species, Klebsiella species, Haemophilus species, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, gruppe B streptokokker samt bakteriel vaginose hos kvinder med PPRM. Ingen metaanalyser angående kolonisation ved PPRM. Flere foretager ugentlige podninger fra cervix/vagina i forbindelse med den kliniske håndtering af PPRM. Denne rutine har ikke vist sikker værdi i behandlingen. Ved fund af GBS, vil patienten i næste graviditet blive behandlet ifølge instruks (se GBS-guideline).

Argumenter for podning ved PPRM:

Identificere bærere af GBS mhp håndtering i kommende graviditeter.

Brug af UL scanning til vurdering af fosteret:

Ultralyd undersøgelse med påvisning af oligohydramnios vil understøtte diagnosen PPRM, men er ikke diagnostisk. Det er vist, at abnorm biofysisk profil og øget systolisk/diastolisk ratio i arteria umbilicalis er en markør for intrauterin infektion. Men da den positive prædiktive værdi af abnorm biofysisk profil til at forudsige klinisk chorioamnionitis varierer meget (25-80%) og de falsk positive rater er mellem 2-9% er værdien begrænset (12-14). I et mindre studie angives sandsynligheden for fødsel indenfor 7 dage til 83% ved en cervixlængde ved UL på 1-10 mm, i forhold til en sandsynlighed på 18% ved en cervixlængde over 30 mm (54).

BEHANDLING:

Overvejelser ved lav gestationsalder:

Tidspunktet for PPRM - jo lavere gestationsalder, jo større er chancen for, at fødslen ikke går i gang indenfor syv dage (1). I et retrospektiv kohorte studie fra 2008 (55) gennemgik man alle fødsler med diagnosen PPRM fra uge 24+0-34+0 (n=1168), for at undersøge betydningen af varigheden fra PPRM til fødsel (latenstiden) for neonatal og maternel morbiditet. Man fandt tilsvarende, at latenstiden til fødsel er omvendt proportional gestationsalderen ved PPRM ($p < 0.001$). Neonatal sepsis og chorioamnionitis var ikke associeret med lang latenstid.

Overlevelse ved PPRM: ved gestationsalder < 20 uger: 15% - ved GA 20-24 uger: 30% - ved GA 24-26 uger: 65% (15). Disse tal stammer dog fra 1996 og må derfor tages med forbehold.

Lungehypoplasi: ved GA < 26 uger: 6% - ved GA > 26 uger: <1% (15).

Mængden af fostervand: Hvis dybeste vertikale lomme ved gentagne målinger er < 1-2 cm er prognosen meget dårligere (ved GA 25 uger: 30% overlevelse og 70% infektion) end hvis dybeste vertikale lomme er > 2-3 cm (ved GA 25 uger: 89% overlevelse og 15% infektion) (15). Latenstid fra PPRM til fødsel er kortere og perinatal mortalitet, forekomst af amnionit, lungeproblemer og hjerneblødning er øget ved nedsat fostervandsmængde (16,17).

Andre overvejelser: overflytning til center med neonatalafdeling; kontraindikationer for afventende behandling: intrauterin infektion, svær IUGR, mistanke om føtal hypoxi, svær præeklamsi, abruptio.

Følgende gælder for gestationsalder 24+0 til 33+6 uger:

Antibiotikabehandling:

Mindst 32 studier har undersøgt effekten af behandling med antibiotika ved præterm vandafgang (18,19). I studierne er anvendt en række forskellige antibiotika med forskellige antibakterielle spektra (ampicillin, penicillin, amoxicillin, erytromycin piperacillin, sulbactam, metronidazol, clavulansyre, gentamycin, mezlocillin og kombinationer af disse antibiotika). Desuden er der forskelle i undersøgelsesdesign og i samtidig brug af væhæmmende og lungemodnende medicin. Studierne er også gennemført i populationer med forskellig hyppighed af præterm fødsel. Den seneste Cochrane meta-analyse (18) der inkluderer 22 kontrollerede studier med mere end 6000 patienter i alt (heraf 4826 fra ORACLE I studiet (20)) fandt, at antibiotika-behandling ved PPRM medfører signifikant reduktion i hyppighed af: chorio-ammionitis (RR 0,57 95%CI 0,37-0,86), fødsel indenfor 2 døgn (RR 0,71 95%CI 0,58-0,87) og syv døgn (RR 0,80 95%CI 0,71-0,90) efter randomisering, neonatal infektion (RR 0,68 95%CI 0,53-0,87), behov for oxygentilskud (RR 0,88 95%CI 0,81-0,96), behov for surfactantbehandling (RR 0,83 95%CI 0,72-0,96) samt færre børn med cerebral patologi ved UL scanning.

Erytromycin, ampicillin og penicillin er de bedst undersøgte antibiotika ved PPRM. De tre nævnte antibiotika har ret få maternelle bivirkninger og ingen betydende føtale effekter. Erytromycin virker bakteriostatisk og har blandt andet effekt på Chlamydia og mycoplasmer, hvilket ikke er tilfældet for penicilliner. Behandling med erytromycin og ampicillin medfører en særlig risiko for udvikling af resistens. Resistens overfor erythromycin kan udgøre et særligt alvorligt problem ved infektion med hæmolytiske streptokokker, idet de kan være svære at behandle hos penicillinallergikere (21). Behandling med ampicillin medfører en risiko for udvikling af resistens hos især E.coli og Klebsiella. Neonatal sepsis med ampicillin resistente bakterier er et tiltagende problem (22).

I den amerikanske guideline fra ACOG 2007 (23) anbefales profylaktisk ampicillin eller amoxicillin i kombination med erytromycin ved PPRM samt intrapartum antibiotika mod GBS. I den britiske guideline om PPRM (RCOG 2006, 24) anbefales profylakse med erytromycin i 10 dage.

Endvidere anbefales intrapartum antibiotika ved kolonisation med GBS. I Sandbjerg guideline om antibiotika ved truende præterm fødsel fra 2003 (19) anbefales rutinemæssig profylakse med enten erytromycin, penicillin eller ampicillin.

Antibiotikabehandling ved klinisk chorioamnionitis

Dette spørgsmål er undersøgt i et ældre kontrolleret studie (25), som fandt at antibiotikabehandling i mindst 48 timer reducerede den perinatale mortalitet.

To studier har fundet, at antibiotikabehandling indledt før fødslen mere effektivt reducerer neonatal sepsis end antibiotikabehandling indledt efter fødslen (1).

I et studie randomiseres fødende efter 34 uge med klinisk chorioamnionitis til behandling med gentamycin i enten enkeltdosis (5.1 mg/kg hver 24 time) eller flerdosis (120 mg efterfulgt af 80 mg hver 8. time) regime. De fandt ingen forskel i maternelt eller neonalt outcome ved de 2 forskellige regimer (26).

De fleste er enige om, at man bør behandle med antibiotika og inducere fødslen ved feber/chorioamnionitis. (66)

Profylakse imod neonatal GBS-infektion:

Intrapartum antibiotikaprofylakse anbefales ved PPRM/præterm fødsel uanset den gravides GBS-bærerstatus. SE GBS-SYNDROM (27).

Podning og antibiotikabehandling af barnet

Rutinemæssig antibiotikabehandling anbefales ikke, der henvises til GBS-guideline.

Corticosteroider

Betydningen af antenatal indgift af corticosteroid efter PPRM på det neonatale udkomme er undersøgt i adskillige trials. Tre nyere meta-analyser, heraf to Cochrane review, viser, at indgift af en enkelt dosis corticosteroid reducerer risikoen for RDS, intraventrikulær blødning og nekrotiserende enterocolitis uden samtidig øget risiko for maternel eller neonatal infektion uanset gestationsalder (28,29,30). Risikoen for infektion ved brug i fulde 32-33 uger er ikke sikkert afklaret, men nogle mener, at det skal gives, specielt hvis man har påvist umodne lunger. Et andet nyere Cochrane review (31) ser på effekten af gentagne steroid doser. Man finder reduceret neonatal lungesygdom og reduceret morbiditet i øvrigt. Der er dog mistanke om association til mindsket vækst af fosteret med SGA som følge, hvorfor anbefalingen ikke er klar. I de helt nye rekommandationer og guidelines for perinatal praksis publiceret i 2008 (56) er anbefalingen således fortsat 1) at administrere corticosteroid imellem uge 24+0-34+0 ved truende for tidlig fødsel 2) administrere corticosteroid efter uge 34+0, hvis pulmonal immaturitet er påvist. Corticosteroid skal gives intramuskulært i to doser af 12 mg, med 24 timers interval. Selv ved fødsel inden 24 timer, er der gavnlig effekt af en ufuldstændig steroid kur. Med hensyn til gentagne doser af steroid angiver forfatterne, at de ikke har nok viden til at ændre anbefalingen fra NIH (57) fra 2000, som anbefaler dette, blot anbefaler de ugentlige enkelt doser af steroid (12 mg) frem for fuld gentaget dosis (24 mg). Siden denne guideline er publiceret, er resultatet fra MACS studiet publiceret i The Lancet i december 2008 (58). I dette studie blev 1858 kvinder i 25-32 gestationsuge, som ikke havde født 14-21 dage efter en initial steroidkur (24 mg i alt) randomiseret til gentagne steroidkure (n=937) eller placebo (n=921), hver 14. dag indtil uge 33 eller til fødsel, hvis det var først. Konklusionen på studiet er, at gentagne steroidkure hver 14 dag ikke bedrer udkomme ved præterm fødsel, og at det er associeret til nedsat vægt, længde og hovedcircumferens ved fødsel. Derfor anbefales dette regime ikke.

Antenatal steroid har irreversibel effekt på alveolernes type II celler, så det virker nærliggende at overveje hvorvidt gentagelse af steroid kunne være hensigtsmæssig når der opstår veer flere uger efter første dosis givet inden uge 32, dvs på et tidspunkt, hvor hovedparten af type II cellerne er udviklet efter den første dosis er givet.

Både ACOG (23) og RCOG (24) anbefaler en enkelt steroid kur (24 mg i alt) ved PPRM uge 24-34.

Tokolytisk behandling

Der er to nyere Cochrane reviews (32, 33) angående tokolytisk behandling. Et angående brug af atosiban som vehæmmer, et med brug af calciumblokkere som vehæmmer. Begge konkluderer at hæmning af veer er effektivt, men for ingen af de to reviews er der data angående veer + PPRM. Der findes ikke sikker litteratur på emnet, men en pragmatisk holdning er, at hvis der er veer, før der er fuld effekt af celestonbehandling og antibiotika, kan man forsøge vehæmning for at opnå fuld effekt. Det er således også anbefalingen fra både RCOG og ACOG, men samtidigt erkendes risikoen for at hæmme en fødsel fra en inficeret uterus ved brug af tokolyse.

En nyere oversigtsartikel (34) tyder på, at man ved tokolyse kan forlænge graviditeten mhp lungemodning og antibiotika, uden større risiko for fosteret.

Amnioinfusion

Et Cochrane review gennemgår studier af transvaginal amnioinfusion under fødslen hos kvinder med spontan vandafgang imellem uge 26 og uge 35 (35). Resultatet viste ikke nogle signifikante forskelle i sectio-raten, lav Apgar score, eller neonatal død ved sammenligning af dem som fik amnioinfusion og dem som ikke fik det.

En nyere undersøgelse af 65 kvinder med PPROM imellem uge 24 og 33, som blev randomiseret til afventende behandling eller transabdominal amnioinfusion viste heller ikke sikker gavnlig effekt (36).

Der er i øjeblikket en randomiseret undersøgelse i gang, som undersøger effekten af seriel amnioinfusion ved meget tidlig PPROM, idet et mindre studie har vist mulig bedret overlevelse ved amnioinfusion ved PPROM før 26 uge (37).

Overvågning ved PPROM

Formål:

Detektere tidlige tegn på intrauterin-infektion, veaktivitet, truende asfyxi m.m.

Variable bør formentlig undersøges 1-2 gange daglig (11). Temperatur, puls, CTG (takykardi > 160/fracvæ af accelerationer indikerer infektion), CRP, leukocytal, SR formentlig uden værdi.

Alternativt kan anvendes registrering af fosterbevægelser/biofysisk profil. Værdien af undersøgelserne er uafklaret.

Ambulant regime versus indlæggelse

Historisk set findes mange opgørelser angående PPROM, hvor det konkluderes, at disse patienter trygt kan følges i eget hjem (59). I 1950'erne skitserede Calkin en "hjemmeprotokol" for patienter med PPROM, som indbefattede en initial observationsperiode på 72 timer på hospitalet. I 1993 blev resultatet fra et randomiseret studie publiceret af Carlan (60). Det viste, at hjemmeregime ved PPROM var sikkert, men kun hos en selekteret gruppe af kvinder (17% i studiet) med PPROM. Resultatet er konfirmeret i 2 senere retrospektive studier. I et studie fra 2008 har man behandlet kvinder med PPROM under indlæggelse, men set hvem af disse kvinder, som kunne have været kandidater til ambulant regime i henhold til Carlans kriterier (61). 65 kvinder opfyldte kriterierne til ambulant behandling. Af disse 65 kvinder fødte 12(18%) indenfor 2 timer efter index hændelsen. Forfatterne konkluderer, at de hændelser, disse kvinder og de nyfødte blev udsat for, kunne have været katastrofale, hvis de havde været hjemme. De anbefaler derfor, at kvinder med PPROM ved en gestationsalder, hvor barnet kan overleve fødsel, skal være indlagt på en afdeling med neonatologisk ekspertise.

Sengeleje

Har ingen dokumenteret effekt.

Igangsættelse af fødslen

Ved længerevarende vandafgang er der risiko for klinisk chorioamnionitis, postpartum endometritis og neonatale infektioner. Da man samtidigt efter uge 34 ikke kunnet påvise fordele mht alvorlig neonatal morbiditet ved afventende, konservativ behandling, taler det for at fremskynde fødslen (62). I en retrospektiv serie undersøgte man tidspunktet, hvor den neonatale morbiditet var reduceret, og fandt at det var i uge 34 (38). I et arbejde fra 2005 anbefales, at hvis PPROM opstår efter uge 32+0 kan man overveje at forløse umiddelbart og altid ved PPROM efter uge 34+0 (55, 63).

Fødslen

Øget risiko for NS-komplikationer. CTG anbefales.

Forebyggelse af PPROM i efterfølgende graviditeter **Mikrobiologisk screening/antibiotikaprofylakse**

Antibiotika behandling ved bakteriel vaginose (BV) hos gravide uanset risikogruppe kan ikke reducere risikoen for præterm fødsel eller præterm vandafgang signifikant (39). Dog synes behandling af BV før 20 ugers gestationsalder at kunne reducere risiko for præterm fødsel (OR 0,63 95%CI 0,48-0,84). Behandling af BV hos gravide med tidligere præterm fødsel reducerer risikoen for efterfølgende PPRM og lav fødselsvægt, men ikke for præterm fødsel (39). Forfatterne anbefaler ikke screening for bakteriel vaginose hos gravide.

Effekten af profylaktisk antibiotikabehandling ved kolonisation med GBS, Mycoplasma Hominis, Chlamydia Trachomatis eller bakteriel vaginose er undersøgt i enkelte studier (40,41). Nogle få af disse studier fandt, at profylaktisk antibiotikabehandling kunne reducere hyppigheden af præterm fødsel/lav fødselsvægt, specielt hos kvinder med øget risiko for præterm fødsel (40,41). For få studier til nogen samlet konklusion. Ingen metaanalyser. Tidlig mikrobiologisk screening/behandling kan ikke anbefales på dette grundlag.

Vaginal eksploration og ultralydsskanning af cervix

I ældre studier er det fundet at vaginalexploration har lav prædiktiv værdi med hensyn til at forudsige præterm veaktivitet (42). Undersøgelsen har højere prædiktiv værdi hos patienter med høj risiko for præterm fødsel end hos patienter uden en sådan risiko (43). Måling af cervix længde ved vaginal ultralydsskanning er muligvis bedre end eksploration (44). Kan ikke anbefales på dette grundlag.

Profylaktisk cerclage

Cervixinsufficiens er en mulig årsag til PPRM. Profylaktisk cerclage hos kvinder med øget risiko for cervixinsufficiens reducerede hyppigheden af præterm fødsel < 33 uger i et britisk studie (45).

Tidligere conisation

En metaanalyse har vist at cervikal conisation øger risikoen for præterm fødsel (OR 3,23 95% CI 2,29-4,55 og lav fødselsvægt (OR 2,97 95% CI 1,09-8,05)(46). Enkelte studier har fundet en sammenhæng mellem tidligere conisation og PPRM (47,48). Cervixinsufficiens er rapporteret at forekomme hos 15-19% af kvinder der får foretaget conisation (49,50). Der er to nyere Skandinaviske studier, som berører risikoen for PPRM efter tidligere conisation. Sjøborg (64) rapporterer en korrigeret OR for PPRM på 10,5 (95% SG:3,7-29,5) efter laser eller loop conus. Ørtoft (65) finder i et endnu ikke publiceret populationsbaseret kohorte studie (68.353 enkeltfødsler, 720 efter en conusoperation, 37 efter 2 conusoperationer), at risikoen for præterm fødsel er signifikant øget efter en og især efter to conus operationer. Tooghalvfjerds procent af fødsler efter en conus, og 92% af fødsler efter 2 conus starter med vandafgang.

Det vides ikke, om vaginal eksploration/ultralydsskanning af cervix hos kvinder med tidligere conisation kan forebygge cervixinsufficiens/præterm fødsel.

REFERENCER:

1. Keirse MJNC, Olsson A, Treffers PE, Kanhai HHH. Prelabour rupture of the membranes preterm. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press 1989: 39-65.
2. Merenstein GB, Weisman LE. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. *Semin Perinatol* 1996;20:375-80.
3. Brockhuizen FF, Gilman M, Hamilton PR. Amniocentesis for Gram stain and culture in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985;66:316-22.
4. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:915-28.
5. Lee T, Carpenter M, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:209-13.
6. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, Major CA, Nageotte MP, Towers CW et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1111-5.
7. Willoughly RE Jr, Nelson KB. Chorioamnionitis and brain injury. *Clin Perinatol* 2002 Dec; 29(4):603-21.
8. *Curr Opin Infect Dis* 2002 Jun;15(3):301-6. Sequelae of chorioamnionitis.
9. Ladfors L, Mattsson L-Å, Eriksson M, Fall O. Is speculum examination sufficient for excluding the diagnosis of ruptured fetal membranes ? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:739-42.
10. Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diaminoxidase. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:118-21
11. Carroll SG, Papiioannou S, Nicolaidis KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1427-35.
12. Yucel N, Yucel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:532-5.
13. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ, Mirochnick MH, Escoto DT. Fetal biophysical profile versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1986;68:488-94.
14. Goldstein I, Romero R, Merrill S, O'Connor WM, Mazor M, Hobbins JC. Fetal body and breathing movements as predictors of intraamniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:363-8.
15. Mercer BM. Premature rupture of the membranes. *Sem Perinatol* 1996; 20 (5).
16. Bourgeois FJ, Harbert GM Jr, Andersen WA, Thiagarajah S, Duffer J, Hendrickx K. Early versus late tocolytic treatment for preterm premature membrane rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 742-8.
17. Gonik B, Bottoms SF, Cotton DB. Amniotic fluid volume as a risk factor in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 63: 456-9.
18. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm, rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2
19. Sandbjerg guideline 2003. Antibiotika ved truende præterm fødsel samt PPROM efter ORACLE I og II.

20. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 979-88.
21. DANMAP (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme). *EPI-nyt* 2003, nr 1/2.
22. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD et al. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 816-21.
23. ACOG Practice Bulletin No. 80: PROM *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1007-19.
24. RCOG guideline No. 44. 2006. PPRM 1-11.
25. McCredie-Smith JA, Jennison RF, Langley FA. Perinatal infection and perinatal death. Clinical aspects. *Lancet* 1956; 2: 903-6.
26. Locksmith GJ, Chin A, Vu T, Shattuck KE, Hankins GD. High compared with standard gentamicin dosing for chorioamnionitis: a comparison of maternal and fetal serum drug levels. *Obstet Gynecol* 2005 Mar; 105(3):473-9.
27. Sandbjerg guideline 2004. Screening for GBS
28. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroid for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2006, issue 3.
29. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes ? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:131-9.
30. Crowther et al. Thyreotropin-releasing hormone added to corticosteroids *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2
31. Crowther et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3
32. Papatsonis et al: Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3
33. King et al Calcium channel blockers inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1
34. Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 487-96.
35. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane* 2000 (2).
36. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Scagnoli C. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *BJOG* 2005;112:759-63.
37. De Santis M, Scavvo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, Caruso A. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:412-7.
38. Neerhof MG, Cravello C, Haney EL, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks gestation, *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:349-52.
39. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
40. Svare J. Preterm delivery and subclinical uro-genital infection (Ph.D. afhandling) København 1997.
41. Gibbs RS, Eschenbach DA. Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 375-80.
42. Lumley J. The prevention of preterm birth: Unresolved problems and work in progress. *Aust Paediatr J* 1988; 24: 101-11.

43. Mortensen OA, Franklin J, Lofstrand T, Svanberg B. Prediction of preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 507-12.
44. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859-67.
45. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetrician Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516-23.
46. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Wittrup M, Bock J. Cervical conization and preterm delivery/low birth weight. A systematic review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 640-44.
47. Svare J, Andersen LF, Langhoff-Roos J, Jensen ET, Bruun B, Lind I, Madsen H. The relationship between prior cervical conization, cervical microbial colonization and preterm premature rupture of the membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47: 41- 45.
48. Novak AZ, Pajntar M, Verdenik I. Rupture of the membranes and postpartum infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 141-6.
49. Ludviksson K, Sandström B. Outcome of pregnancy after cone biopsy - a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 14: 135-42.
50. Moinian M, Andersch B. Does cervix conization increase the risk of complications in subsequent pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 101-3.
51. Dudley J, Malcolm G, Ellwood D. Amniocentesis in the management of preterm, prelabour rupture of the membranes. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1991 Nov;31(4):331-6.
52. Kim KW, Romero R, Park HS et al. A rapid matrix-metalloproteinase-8 bedside test for the detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Sept;197(3):292.e1-5.
53. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342(20):1500-7.
54. Tsoi E, Fuchs I, Heinrich W et al. Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabor amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:550-3.
55. Aziz N, Cheng YW, Caughev AB. Factors and outcomes associated with longer latency in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008 nov;21(11):821-5.
56. Miracle X, Renzo GCD, Stark A et al. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008;36:191-6.
57. NIH consensus Development Panel. Antenatal corticosteroid revisited: repeat courses. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-50.
58. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2008;372:2143-51.
59. Bartfield MC, Carlan SJ. The home management of Preterm premature ruptured membranes. *Clinical obstetrics* 1998;41(3):503-14.
60. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT et al. Preterm premature rupture of membranes: A randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol* 1993;81:61-64.
61. Ellestad SC, Swamy GK, Sinclair T et al. Preterm premature rupture of membranemanagement-inpatient versus outpatient: a retrospective review. *Am J Perinat* 2008 25(1):69-73.
62. Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Preterm premature rupture of membranes: Is there an optimal gestational age for delivery ? *Obstet Gynecol* 2005;105:12-7.
63. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG*2005;112:32-7.
64. Sjøborg KD, Vistad I, Myhr SS et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(4):423-8.

65. Ørtoft G, Henriksen TB, Hansen ES, Petersen LK. After conisation of the cervix the perinatal mortality due to preterm delivery increases in subsequent pregnancy. BJOG in press.
66. Sandbjerg guideline. Intrapartum feber. 2003.

Tidlig vandafgang – før udgangen af 34. graviditetsuge

INFORMATION TIL PATIENTEN

Dit fostervand er gået alt for tidligt. Efter at vandet er gået, er der øget risiko for en infektion, idet barrieren imellem den normalt sterile livmoderhule og den normalt bakterierige skede er brudt. Risikoen for, at enten du eller dit barn får en infektion, øges jo længere tid, der går imellem vandet er gået, og du føder.

Behandlingen af dig nu er afhængig af, hvilken graviditetsuge du er i. Hvis du har det godt, og der ikke er tegn til infektion af hverken dig eller det barn, du venter, vil vi anbefale at graviditeten fortsætter til uge 32-34. På dette tidspunkt er barnet specielt med hensyn til lungerne modent og klar til at blive født.

Herefter er der ikke noget vundet for dit barn, ved at du fortsætter graviditeten. Vi vil i stedet anbefale, at du får hjælp til at få veer, hvis de ikke er kommet spontant, for at nedsætte risikoen for infektion. Hvis du ønsker at afvente spontane veer, kan du gøre dette, men vi anbefaler senest igangsættelse uge 34.

Der er forskellige metoder til at sætte gang i fødselsprocessen afhængig af hvor klar din egen krop er.

Du kan få en pille som vil hjælpe fødsels processen i gang. Denne behandling kan vi gentage op til 3 gange med 4 timer imellem, indtil du får veer. Hvis du fortsat ikke har fået egne veer, kan vi give dig noget medicin i et drop, som stimulerer din livmoder til at trække sig sammen. Hvis din livmoderhals ved den første undersøgelse findes moden, kan man opstarte med drop direkte.

Da du har haft vandafgang i længere tid før fødslen vil du få penicillinbehandling i et drop under fødslen, for at forebygge infektion.

Hvis du på noget tidspunkt under din indlæggelse viser tegn på begyndende infektion hos dig eller vi mistænker begyndende infektion hos dit barn, vil vi forløse dig. Det kan eventuelt være ved en almindelig fødsel, men hvis vi vurderer, at dette ikke kan lade sig gøre indenfor en i forhold til situationen rimelig tid, vil vi foretage et kejsersnit i stedet.
