

# Obstetrisk Guidelinemøde 2024

## PPROM Guideline

*Opdatering fra 2017*



# PPROM Guideline | Gruppedeltagere

- **Rikke Bek Helmig**, (tovholder)
- **Helle Bungum**, (tovholder)
  
- **Lene Drasbek Huusom**, ÆØ
- **Julie Kristine Guldborg Stryhn**, ÆØ
- **Amalie Bøggild Schmidt**, YØ
- **Katrine Jeong Jørgensen**, YØ
- **Rohina Noorzae**, YØ
- **Iben Sundtoft**, ÆV
- **Anne Katrine Leonhard**, YV
- **Sophie Ovesen**, YV
- **Caroline Laurvig Deichmann**, jdm Ø
- **Monica Ladekarl**, jdm Ø



## PPROM er årsag til mere end 1/3 af alle præterme fødsler

Definition	Defineres som vandafgang <b>uden veer</b> før uge GA 37+0
Forekomst	Forekommer hos 1-5 % af alle fødsler
Komplikation	Forårsager 30-40% af de præterme fødsler



## Fra PPRM Guideline 2017 anbefalede man..

### PPROM Guideline 2017

PPROM før GA 34+0	Konservativt regime under antibiotikadække
	Stimulation til fødsel GA 34+0
	Tidligere stimulation til fødsel/sectio ved tegn på infektion
PPROM fra GA 34+0	Stimulation til fødsel



## 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



## Internationale anbefalinger

	Tokolyse	Lungemodning	Antibiotika	Forløsnings tidspunkt	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 sterioddække 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 eythromycin + amoxicillin i 7 Behandling kan seponeres før ved neg. dyrkning	Afventende indtil GA 37	--
WHO (9)	Anbefales ikke men kan overvejes til sterioddække	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	--



# PPROM Guideline | Dagsorden

1 **PICO 6:** Langtidseffekt af sen præterm fødsel, GA 34+0 – 36+6

2 **PICO 1:** Stimulation versus afventende regime

3 **PICO 5:** Ambulant kontrol versus indlæggelse

4 **Forslag** til flowchart for kontrolregime og stimulation

5 **Diskussion**



## PPROM Guideline | Dagsorden

### For PICO 1, 5 og 6..

- Præsentation af **vores anbefaling** i den reviderede guideline
- Gennemgang af **relevante studier**, der ligger til grund for anbefalingen

### For PICO 1 og 5 desuden også..

- Svar på spørgeskema fra landets fødeafdelinger om hvorledes der gøres nu

Til sidst mulighed for **diskussion** af fremlagte anbefalinger





# PPROM Guideline | Dagsorden

1 **PICO 6:** Langtidseffekt af sen præterm fødsel, GA 34+0 – 36+6

2 **PICO 1:** Stimulation versus afventende regime

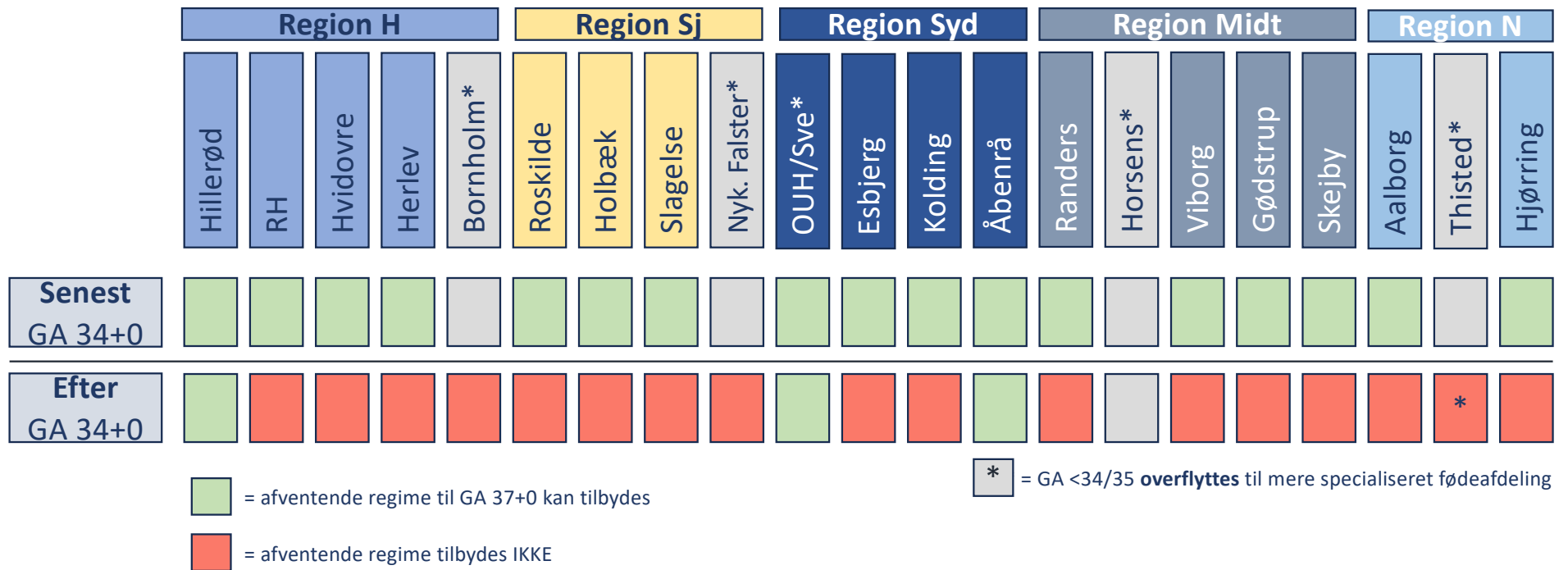
3 **PICO 5:** Ambulant kontrol versus indlæggelse

4 **Forslag** til flowchart for kontrolregime og stimulation

5 **Diskussion**



## I dag: kun tre hospitaler i DK tilbyder afventende regime til GA 36+6 (svar via spørgeskema)



## Spørgeskema: kommentarer knyttet til afventende regime

Hillerød	<i>"Som hovedregel stimuleres GA 34+0 og da med oxytocin, men i tilfælde af gendannet vandmængde og periode uden synlig vandafgang forlænger vi gestationsalderen hen mod GA 37+0"</i>
OUH/Sve*	<i>"Ekspekterende behandling kan overvejes, hvis der ikke er tegn på infektion. Dette skal foregå under nøje observation, og efter grundig information af patienten. Evt. ekspekterende behandling skal bero på en konferencebeslutning og max indtil GA 36+6 (afventende behandling gøres i praksis stort set aldrig)"</i>
Åbenrå	<i>"Enten ved tegn på komplikationer eller senest GA 37+0"</i>



## 2-års follow-up: flere børn udviklingsmæssigt forsinkede i den ekspekterende gruppe, men ingen forskel i adfærdsmæssige problemer mellem grupperne

Studie	Van der Heyden et al 2015: 2 års follow-up studie på PROMEXIL 1
Population	234 (44 % af de 532 inkluderede, response rate 59 %)
Vurdering	Baseret på forældrenes vurdering af barnets udvikling og adfærd i 2 års alder: <ul style="list-style-type: none"><li>• ASQ abnorm score: Stimulation 14% vs ekspekterende 26% (-21,9 - -0,98, P = 0,033)</li><li>• CBCL abnorm score: Stimulation 13% vs ekspekterende 15% (-11,2 - 6,94, P = 0,645)</li></ul>
Konklusion	<b>Ekspekterende:</b> flere børn <b>udviklingsmæssigt forsinkede</b> på grovmotoriske færdigheder og social interaktion i 2 årsalderen
	<b>Ingen forskel</b> i forekomsten af adfærdsmæssige problemer



## Metode ved 10-12 års follow-up

Studie	Simons NE et al 2023: 10-12 års follow-up studie på PROMEXIL 1 og 2
Population	248 (35 % af de 711 overlevende børn, tvillinger ekskluderet) <ul style="list-style-type: none"><li>• 3 børn døde: 1 foetus mors (stim gruppe), 1 døde indenfor 48 time pp (stim gruppe), 1 døde ved 5 mdr alder ukendt årsag (ekspekterende gruppe)</li></ul>
Vurdering	Baseret på en række kognitive og motoriske funktions- og adfærdstest ( <i>se næste slide</i> ): <ul style="list-style-type: none"><li>• 6 børn deltog kun med spørgeskemaer (5 fra stimulations gruppe, 1 fra ekspekterende gruppe)</li></ul>
Primære outcomes	Kognitiv og motorisk udvikling samt adfærd
Sekundære outcomes	Sensorisk bearbejdning, respiratoriske problemer, uddannelses formåen og generelle helbred



## Tests ved 10-12 års follow-up

Test	Udført af
Wechsler Intelligence Scale for children -V-NL (WISC-V-NL)	Psykolog + læge
Color Word Interference Test (CWIT)	Psykolog + læge
Movement Assessment battery for Children-2 (MABC)	Psykolog + læge
Puberty Development Scale (PDS)	Børnene
Child Behaviour Checklist (CBCL/6-18)	Forældre
Short Sensory Profile (SSP)	Forældre
International Study of Astma and Allergies in Childhood	Forældre
General questionnaire	Forældre



## Forskel mellem grupperne i baseline-karakteristika

Baselinekarakteristika	Stimulation	Ekspekterende	P-værdi
Rygning	20,3%	10,9%	0,046
Høj uddannelse	46,4%	61,2%	0,045
Gestationsalder ved PPRM	35,7 (34,7 – 36,3)	35,6 (34,7 – 36,1)	
Latenstid	2,0 dage (2,0 - 4,0)	5,0 dage (3,0 - 9,0)	<0,001



## Resultater

**TABLE 2**  
**Primary outcomes**

Outcomes	Induction of labor		Expectant management		Risk ratio or MD (95% CI)	Adjusted risk ratio or MD (95% CI) <sup>a</sup>
	n	n (%), mean (SD)	n	n (%), mean (SD)		
<b>WISC</b>	122		120			
Full scale IQ score		104.8 (12.2)		104.3 (14.2)	0.50 (−2.86 to 3.85)	1.68 (−1.64 to 5.01)
−1 SD		7 (5.7%)		12 (10.0%)	0.57 (0.23–1.41)	0.52 (0.20–1.28)
−2 SD		0		1 (0.8%)	n/a	n/a
<b>Movement ABC</b>	122		120			
Total standard score		8.1 (2.7)		7.5 (2.8)	0.64 (−0.06 to 1.34)	0.68 (−0.04 to 1.42)
16th percentile		42 (34.4%)		55 (45.8%)	0.75 (0.55–1.03)	0.75 (0.54–1.04)
5th percentile		20 (16.4%)		26 (21.7%)	0.76 (0.45–1.28)	0.71 (0.40–1.23)
<b>CBCL</b>	125		118			
Total problems score		53.3 (10.3)		53.8 (9.1)	−0.43 (−2.90 to 2.04)	−0.98 (−3.50 to 1.55)
84th percentile		37 (29.6%)		33 (28.0%)	1.05 (0.71–1.57)	0.91 (0.61–1.37)
90th percentile		25 (20.0%)		13 (11.0%)	1.82 (0.98–3.38)	1.58 (0.86–3.10)

*CBCL*, Child Behavior Checklist; *CI*, confidence interval; *IQ*, intelligence quotient; *MD*, mean difference; *Movement ABC*, Movement Assessment Battery for Children; *n/a*, not applicable; *SD*, standard deviation; *WISC*, Wechsler intelligence scale for children.

<sup>a</sup> Regression analysis adjusted for parental education and maternal smoking during pregnancy.

*Simons. Childhood outcomes after induction of labor or expectant management for late preterm prelabor rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2023.*





## Resultater af de primære outcomes



Ingen **signifikante** forskellige i kognitive eller motoriske udvikling eller i adfærdsmønstre imellem de to grupper



**Mild forsinkelse** i motorisk funktion: Stimulation 34,4 % vs ekspekterende 45,8 % (RR 0,75; 95 % CI 0,55-1,03)



Ingen ændring af tendenser, når der blev korrigeret for maternel uddannelse og rygning.

*Forfatterne af undersøgelsen spekulerer over, om **korrelationen** ville være **stærkere i et større studie***



## Signifikante forskelle mellem eksperterende og stimulerede i forhold til hospitalsindlæggelse og operationer ved 10-12 års follow-up

	Stimulation	Ekspekterende	RR / CI
Hospitalsindlæggelse	38,9 %	57 %	(RR 0,68; 95 % CI 0,52-0,89)
Operation	26,2 %	45,5 %	(RR 0,58; 95 % CI 0,41-0,82)
Medicforbrug	Ingen forskel		
Forældre-rapporterede diagnoser	Ingen forskel (neuromotoriske-, respiratoriske- og adfærds-diagnoser)		



## Forfatterens konklusion af 10-12 års follow-up studie

Afventende regime bedrer ikke outcomes

Ekspekterende behandling **bedrer ikke** outcomes hos børnene ved 10-12 årsalderen, sammenlignet med dem som blev forløst øjeblikkeligt

Stimulation reducerer risiko

Mild kognitiv og motorisk forsinkelse ser ud til at **reduceres** ved induktion (dog ikke signifikant)

Forskel i follow-up kan skævvride resultater

Signifikant flere højt uddannede og færre rygere i follow-up gruppen end dem der ikke har lavet follow-up

Ikke alle GA medtaget i follow-up

Kvinder med GA < 34+0 er slet ikke med blandt follow up deltagere



## Konklusion af 10-12 års follow-up studie

### Konklusion

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



## Besvarelse af PICO spørgsmål

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

Afventende regime ved PPRM 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.

**Evidensgrad 1b.**

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

Antenatal steroid ved PPRM GA < 34+0 beskytter mod neonatal morbiditet og bør derfor anbefales.  
Anbefales ikke efter GA 34+0.

**Evidensgrad 1a.**

Antibiotika ved PPRM beskytter mod neonatal morbiditet og må anbefales.

**Evidensgrad 2a/2b.**



# PPROM Guideline | Dagsorden

1 **PICO 6:** Langtidseffekt af sen præterm fødsel, GA 34+0 – 36+6

2 **PICO 1:** Stimulation versus afventende regime

3 **PICO 5:** Ambulant kontrol versus indlæggelse

4 **Forslag** til flowchart for kontrolregime og stimulation

5 **Diskussion**



## Kliniske rekommandationer: stimulation versus afventende regime

### Kliniske rekommandationer

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

Fra GA 34 kan der udføres GBS test (DSOG Guideline om GBS)  
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**



## Adskillige studiedesigns kigger nærmere på stimulation versus afventende regime ved PPR0M

Studiedesign	Studier	Kommentar
RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 RCT publiceret mellem 1981 – 1998</li> <li>• 3 RCT publiceret mellem 2012 – 2016</li> <li>• 1 RCT publiceret i 2019</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Små og uden sufficient styrke</li> <li>• <b>Større og væsentlig bidrag til emnet</b></li> <li>• Stoppet grundet rekrutteringsproblemer</li> </ul>
Metaanalyser og IPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2010, Cochrane review</li> <li>• 2017, Update af samme Cochrane review</li> <li>• 2018, IPD (individual participant dataanalyse)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indehold: De 7 RCT fra 1981-1998</li> <li>• Inklusiv: Alle ovenstående studier</li> <li>• Data: De 3 RCT'er fra 2012 – 2016</li> </ul>
Øvrige	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospektive undersøgelser</li> <li>• Registerstudier</li> <li>• Kohortestudier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 studier</li> </ul>





## 3 RCT er publiceret mellem 2012-2016

### RCT

2012 PPROMEXIL 1, van der Ham et. al., PLoS MEDICINE

2012 PPROMEXIL 2, van der Ham et. al., AJOG

2016 PPROMT, Morris et.al., Lancet

Studierne vil **blive gennemgået** på de følgende slides



# PPROMEXIL Trial 1: PPRoM EXpectant management vs. Induction of Labour

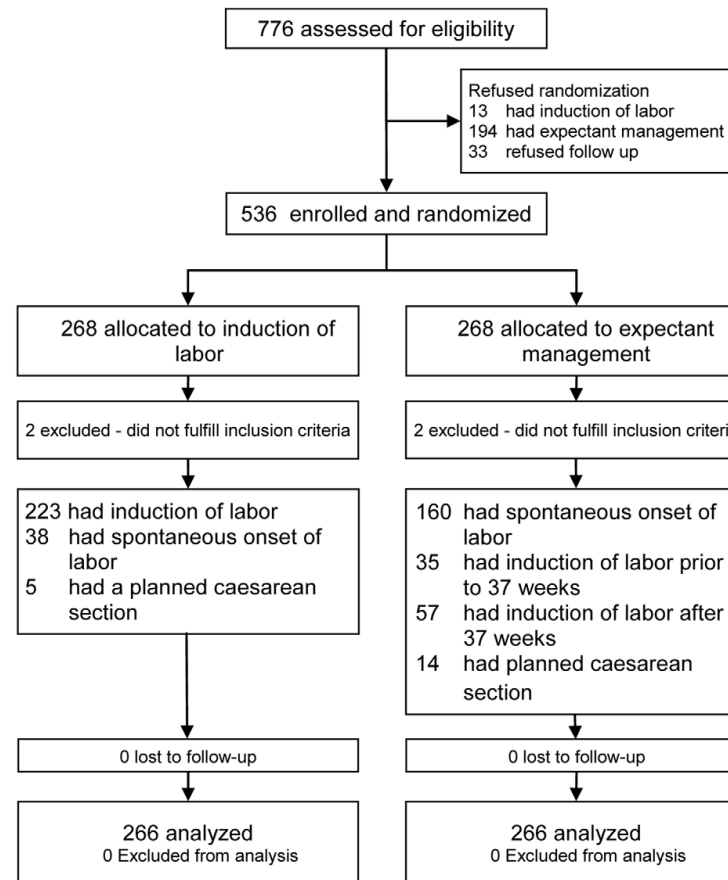
Rekruttering: 01/01-2007 – 09/09-2009

## Inklusionskriterier

- PPRoM mellem GA 26+0 – 36+6
- PPRoM fra GA 26+0, som IKKE har født indtil GA 34+0
- Både vaginale fødsler og sectio tilladt i protokollen

## Eksklusionskriterier

- Monochoriske flerefoldsgraviditeter
- Grønt vand
- Tegn til intrauterin infektion
- Abnorm CTG
- Store føtale anomalier
- Svær PE og/eller HELLP



## Induktion/stimulation (IoL)

- Induceret med prostaglandin eller oxytocin (inden for 24 timer fra randomiseringen)
- Pt'er med elektiv sectio forløst, når det var passende efter randomiseringen

## Ekspekterende (EM)

- Fulgt efter lokale instrukser indtil spontan fødsel (enten ambulante eller under indlæggelse)
- Ved GA 37+0 igangsat efter nationale guidelines
- Elektiv sectio pt'er forløst ved begyndende fødsel
- Daglig temp og 2 x ugentlig infektionstal (leu + CRP)
- Ved klinisk tegn til infektion, da forløsning inden 37+0



## PPROMEXIL Trial 1: PPROM EXpectant management vs. Induction of Labour

### Primære outcomes

#### Neonatal sepsis:

- Positive bloddyrkning taget ved fødslen (fraset staph epidermidis) eller
- $\geq 2$  symptomer på infektion (apnø, svingende temp, respirations distress, hæmodynamisk instabilitet, feeding intolerance, lethargy (slap)) indenfor 72 timer efter fødslen med mindst en af følgende:
  - Positiv bloddyrkning
  - CRP > 20
  - Positiv dyrkning af kendt virulent patogen

### Sekundære outcomes

#### Neonatale outcomes:

- RDS, våde lunger, mekonium aspirations syndrom, pneumothorax/pneumomediastinum, asfyksi, late onset neonatal sepsis, hypoglykæmi, nekrotiserende enterokolitis, hyperbilirubinæmi, intraventrikulær hæmorrhagi, andre komplikationer, intrapartumdød, indlæggelsestid på hospitalet og på NICU

#### Maternelle outcomes:

- Blødning, uterusruptur, navlesnorsfremfald, tegn til chorioamnionitis, sepsis, tromboemboliske komplikationer, UVI, endometritis, pneumoni, anafylaktisk chok, HELLP, død, indlæggelsestid



## PPROMEXIL Trial 1: Ekspekterende gruppe har færre episoder med hypoglykæmi, hyperbilirubinæmi, kortere indlæggelser inkl. på NICU

### Resultater

### Kommentar

**Table 3.** Neonatal outcomes.

Outcome <sup>a</sup>	IoL (n=268)	EM (n=270)	RR or Mean Difference (95% CI; p-Value)	Absolute Risk Reduction (95% CI)
<b>Primary outcome</b>				
Proven neonatal sepsis	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0.34 (0.04 to 3.21; 0.319)	0.74% (-0.71% to 2.19%)
Suspected neonatal sepsis	6 (2.2%)	8 (2.9%)	0.76 (0.27 to 2.15; 0.598)	0.72% (-1.96% to 3.41%)
Sepsis overall	7 (2.6%)	11 (4.1%)	0.64 (0.25 to 1.63; 0.346)	1.46% (-1.57% to 4.50%)
...				
<b>Secondary outcomes</b>				
Apgar score at 1 min <7	12 (4.5%)	17 (6.4%)	0.70 (0.34 to 1.44; 0.340)	1.87% (-1.97% to 5.71%)
Apgar score at 5 min <7	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2.02 (0.18 to 22.1; 0.558)	-0.38% (-1.64% to 0.89%)
Neonatal temperature >38.0°C <sup>b</sup>	16 (11%)	6 (4.1%)	2.74 (1.10 to 6.81; 0.022)	-7.06% (-13.1% to -1.02%)
...				
Hypoglycemia	49 (19%)	23 (8.9%)	2.16 (1.36 to 3.43; 0.0008)	-10.3% (-16.2% to -4.33%)
Hyperbilirubinemia	96 (38%)	67 (26%)	1.47 (1.13 to 1.90; 0.004)	-11.9% (-19.9% to -3.97%)
...				
Neonatal death	0 (0%)	0 (0%)	NA	NA
Hospital admission	251 (94%)	253 (94%)	0.999 (0.96 to 1.05; 0.98)	0.05% (4.1% to 4.2%)
Length of hospital stay, mean [±SD] (median) [IQR], d	8.0 [±7.1] (6) [2.5-11]	6.5 [±7.9] (4) [2-9]	1.4 (0.11 to 2.74; 0.034) <sup>c</sup>	NA
NICU admission	24 (9.0%)	15 (5.6%)	1.61 (0.86 to 3.00; 0.128)	-3.40% (-7.78% to 0.98%)
Length of NICU stay, mean [±SD] (median) [IQR], d	4.1 [±4.1] (2) [1-6]	8.1 [±7.9] (5) [3-12]	-3.98 (-7.89 to -0.08; 0.046) <sup>c</sup>	NA

- Ingen forskel i primær outcome
- RR = 2.74 (obs! Mange "missing data")
- IoL = flere hypoglykæmi (RR=2.2) og hyperbilirubinæmi (RR=1.5)
- IoL = 1,4 dage længere indlæggelse
- IoL = 4 dage kortere NICU-indlæggelse



## PPROMEXIL Trial 1: Højere risiko for UVI i stimulationsgruppen, men højere risiko for histologisk chorioamnionitis hvis ekspekterende

### Resultater

### Kommentar

Table 5. Maternal outcomes.

Outcome <sup>a</sup>	IoL (n=266)	EM (n=266)	RR (95% CI; p-Value)	Absolute Risk Reduction (95% CI)
<b>Maternal complications</b>				
Antepartum hemorrhage	2 (0.8%)	5 (1.9%)	0.40 (0.08 to 2.04; 0.255)	1.13% (-0.81% to 3.06%)
Cord prolapse	1 (0.4%)	0 (0%)	0.319	-0.38% (-1.11% to 0.36%)
Uterine rupture	1 (0.4%)	0 (0%)	0.319	-0.38% (-1.11% to 0.36%)
Clinical chorioamnionitis	6 (2.3%)	15 (5.6%)	0.40 (0.16 to 1.02; 0.045)	3.38% (0.09% to 6.68%)
Sepsis	6 (2.3%)	1 (0.4%)	6.00 (0.72 to 49.5; 0.057)	-1.88% (-3.81% to 0.05%)
Thromboembolic complications	0 (0%)	1 (0.4%)	0.319	0.38% (-0.36% to 1.11%)
Urinary tract infections treated with antibiotics	4 (1.5%)	0 (0%)	0.045	-1.50% (-2.97% to -0.04%)
Endometritis	2 (0.8%)	4 (1.5%)	0.50 (0.09 to 2.71; 0.412)	0.75% (-1.04% to 2.55%)
...				
<b>Chorioamnionitis</b>				
Histological chorioamnionitis <sup>b</sup>	43 (22%)	62 (32%)	0.69 (0.49 to 0.96; 0.026)	9.86% (1.22% to 18.5%)
Histological funisitis <sup>b</sup>	21 (11%)	34 (18%)	0.61 (0.36 to 1.004; 0.048)	6.99% (0.07% to 13.9%)
<b>Other complications</b>	16 (6.0%)	15 (5.6%)	1.07 (0.54 to 2.11; 0.853)	-0.38% (-4.36% to 3.61%)

- IoL = UVI behandlet med AB
- Histologisk chorioamnionitis (obs! Mange "missing data")

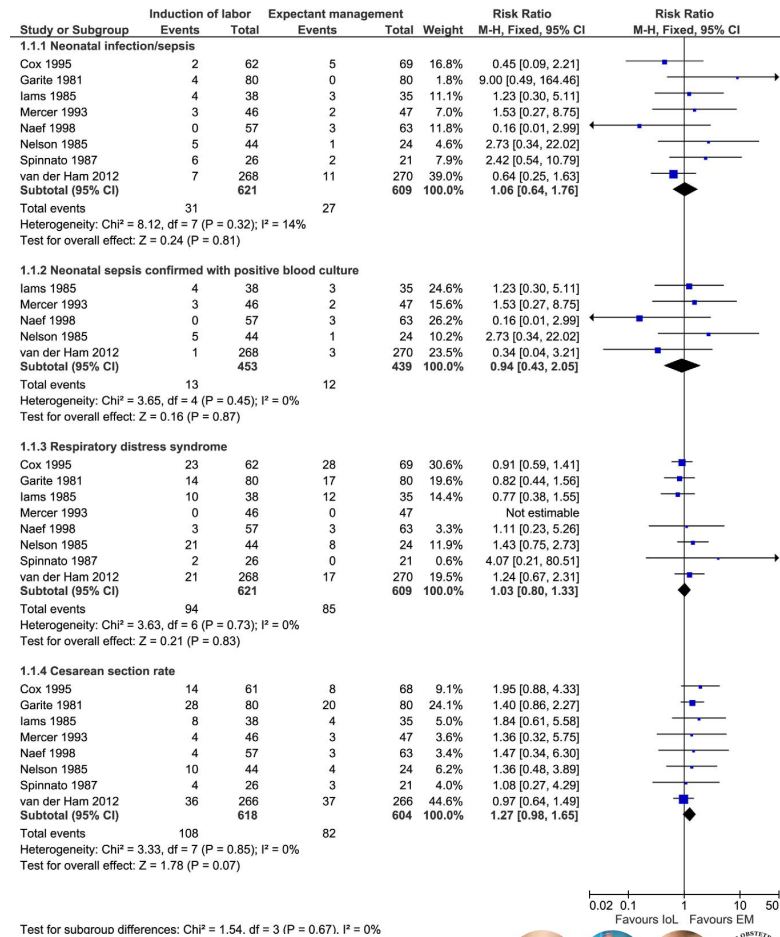


# PPROMEXIL Trial 1: Metaanalyse viser at ekspekterende behandling ved PPRM er sikkert

## Konklusion

Ekspekterende behandling ved PPRM er sikkert, når man kigger på outcomes som:

- Neonatal sepsis
- RDS
- Sectio rate



## PPROMEXIL Trial 1: Forekomst af neonatal sepsis er lav ved PPRM GA 34+0-36+6; induktion af fødsel forbedrer ikke outcomes

### Styrker

- Stort studie og velgennemført

### Svagheder

- Ikke tilstrækkelig power
- Forskel på induktion og ekspekterende → kun 3,3 dage
- Kun 74 kvinder med PPRM før GA 34+0

### Konklusion

- **Incidensen** af neonatal sepsis er **lav** ved PPRM i GA 34+0-36+6
- **Induktion** af fødsel **forbedrer IKKE** graviditetsoutcome sammenlignet med ekspekterende behandling



## PPROMEXIL Trial 2: PPROM EXpectant management vs. Induction of Labour

### Detaljer for studie

- December 2009 – januar 2011 med ca. 200 gravide

### Konklusion

Samme fund som PPROMEXIL 1 i:

- Primær outcome
- Metaanalyse

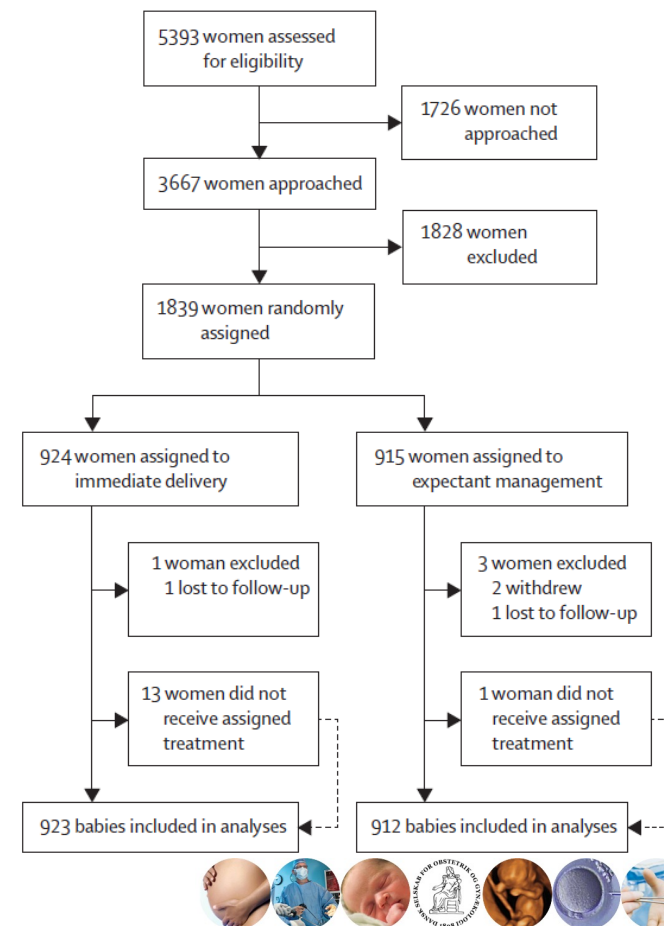
Obs. **Ingen forskel** i hypoglykæmi eller hyperbilirubinæmi, som man ellers så i PPROMEXIL 1





# PPROMT

<b>Studiedesign</b>	<p><b>Multicenter RCT med 65 centre i 11 lande:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Australien, New Zealand, Argentina, Sydafrika, Brasilien, UK, Norge, Egypten, Uruguay, Polen og Rumænien</li> </ul>
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rekruttering: 28/05-2004 – 30/06-2013</li> </ul>
<b>Primære outcomes</b>	Neonatal sepsis
<b>Sekundære outcomes</b>	<p><b>Neonatale outcomes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RDS, perinatal mortalitet, pneumoni, enhver mekanisk ventilation, længden af NICU indlæggelse, hospitalsindlæggelse, fødselsvægt, Apgar &lt; 7 ved 5 min, AB de første 48 timer, lumbalpunktur etc.</li> </ul> <p><b>Maternelle outcomes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antepartum/intrapartum blødning, trombose, navlesnorsfremfald, postpartum AB, intrapartum feber, PPH, fødselsmåde, indlæggelsestid, chorioamnionitis</li> </ul>



- Ingen forskel i primær outcome

	Immediate delivery	Expectant management	Relative risk (95% CI)	p value
<b>Primary outcome</b>				
Neonatal sepsis	23/923 (2%)	29/912 (3%)	0.8 (0.5-1.3)	0.37
<b>Secondary infant outcomes</b>				
Composite of neonatal morbidity and mortality (sepsis, ventilation ≥24 h, or death)	73/923 (8%)	61/911 (7%)	1.2 (0.9-1.6)	0.32
Perinatal or infant mortality	3/923 (<1%)	3/910 (<1%)	1.0 (0.2-4.9)	0.31
Respiratory distress syndrome	76/919 (8%)	47/910 (5%)	1.6 (1.1-2.3)	0.008
Pneumonia	3/919 (<1%)	4/910 (<1%)	0.7 (0.2-3.3)	0.27

Induktionsgruppen:

## Konklusion:

Ekspekterende behandling kan foretrækkes frem for induktion af fødslen hos kvinder med PPRM

- ↓ Ante-/intrapartum blødning
- ↓ Intrapartum feber
- ↓ Indlæggelse
- ↑ Sectio

Intrapartum feber	7/923 (1%)	18/912 (2%)	0.4 (0.2-0.9)	0.02
Post-partum antibiotics	151/923 (16%)	180/912 (20%)	0.8 (0.7-1.0)	0.06
Post-partum haemorrhage	29/803 (4%)	27/782 (3%)	1.0 (0.6-1.8)	0.56
Duration of hospital stay	5.0 (3.0-7.0)	6.0 (4.0-9.0)	..	<0.0001†
Caesarean delivery	239/923 (26%)	169/912 (19%)	1.4 (1.2-1.7)	0.0001
After spontaneous labour	24/180 (13%)	54/549 (10%)	1.4 (0.9-2.1)	0.19
After labour induction	119/647 (18%)	62/310 (20%)	0.9 (0.7-1.2)	0.55
Before labour	96/923 (10%)	53/912 (6%)	1.8 (1.3-2.5)	0.0003



## IPD (Individual participant data) PPROMEXIL 1&2 + PPROMT

**Primær outcome:**  
Neonatal sepsis, NEC, RDS, dødfødsel eller

**Sekundær outcome:**  
Neonatale sekundære outcomes og materielle

### Konklusion:

**Ekspekterende** behandling er et acceptabelt alternativ til  
øjeblikkelig forløsning

n=1274

Antepartum blødning



## Spørgeskema: ved GA <35+0 anvendes vaginal podning til D+R, derefter går mange hospitaler over til GBS-POCT

	Region H					Region Sj				Region Syd				Region Midt				Region N				
Obs! Alle laver urin D+R for GBS	Hillerød	RH	Hvidovre	Herlev	Bornholm*	Roskilde	Holbæk	Slagelse	Nyk. Falster*	OUH/Sve*	Esbjerg	Kolding	Åbenrå	Randers	Horsens*	Viborg	Gødstrup	Skejby	Aalborg	Thisted*	Hjørring	
Podning D+R	<35+0	<35+0	<35+0	<35+0					>34+0													
GBS-POCT	>35+0	>35+0	>35+0	>35+0	>35+0		>35+0	>35+0		>35+0	*			>35+0	>35+0	>35+0	>35+0	>35+0	>35+0			>35+0

\* = GA <34/35 **overflyttes** til mere specialiseret fødeafdeling

\* = GBS-test ved aktiv fødsel



## Hvis GBS-positiv ved GA 34+0-36+6 forløses der, da risikoen for neonatal sepsis er signifikant forøget

Table 2. Relationship between vaginal GBS colonisation and the occurrence of fetal and maternal outcomes in each trial arm

Outcomes

GBS Colonisation (n = 103)

No GBS Colonisation (n = 619)

### Konklusion:

GBS-positive PPRM 34+0-36+6 skal forløses for at reducere risikoen for neonatal sepsis med 86% relativ risiko reduktion og NNT på 7,5.

\*P-value for interaction = 0.04; The interaction P-value tests whether the two odds ratios (OR) are significantly different.

\*\*Mean difference with 95% CI.



## Besvarelse af PICO-spørgsmål

### 1. Kan man afvente med stimulation af fødsel hos gravide kvinder med PPRM 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 PPRM 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 PPRM fra GA 34+0-36+6?

I forhold til maternelle 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 6.

**Rekommandationsgrad A**



# PPROM Guideline | Dagsorden

1 **PICO 6:** Langtidseffekt af sen præterm fødsel, GA 34+0 – 36+6

2 **PICO 1:** Stimulation versus afventende regime

3 **PICO 5:** Ambulant kontrol versus indlæggelse

4 **Forslag** til flowchart for kontrolregime og stimulation

5 **Diskussion**



# Ambulant kontrol kan foregå ved fremmøde på hospital eller primært ved hjemmemonitorering

## Definition af ambulant kontrol

- 1 Kontroller ved **fremmøde** på hospital
- 2 Kontroller ved **hjemmemonitorering** udført af kvinden selv

## Kontrolregime

Eksempel på kontrolregime gennemgås i flowchart senere i præsentation





## De fleste hospitaler tilbyder enten ambulant kontrol med/uden hjemmemonitorering

	Region H					Region Sj				Region Syd				Region Midt				Region N				
	Hillerød	RH	Hvidovre	Herlev	Bornholm*	Roskilde	Holbæk	Slagelse	Nyk. Falster*	OUH/Sve*	Esbjerg	Kolding	Åbenrå	Randers	Horsens*	Viborg	Gødstrup	Skejby	Aalborg	Thisted*	Hjørring	
<b>Ambulant kontrol</b>	■	■	■	■	■	■	♥	♥	■	■	■	♥	■	■	■	♥	■	■	■	■	■	■
	■ = har mulighed for hjemmemonitorering					■ = har <b>IKKKE</b> mulighed for hjemmemonitorering					♥ = hjemmemonitorering, men CTG ved fremmøde					* = GA <34/35 <b>overflyttes</b> til mere specialiseret fødeafdeling						



## Hjemmemonitorering fungerer godt og kan være tidsbesparende, men tekniske udfordringer kan skabe utryghed

RH	<i>"Rigtigt mange føder inden for den første uge. Det er ikke mange, der får glæde af det, men det fungerer godt."</i>
Hvidovre	<i>"Patienterne er meget glade for at kunne være hjemme og vores erfaring er at de føler sig trygge."</i>
Gødstrup	<i>"Vi har gode erfaringer, tages godt imod af kvinderne/familierne. Af og til kan det give forstyrrelse og uro, hvis CTG ikke er teknisk tilfredsstillende og patienten kaldes ind til kontrol i klinikken. Hvis dette sker for ofte, kan der være behov for, at den daglige CTG kontrol hovedsageligt foretages via fremmøde."</i>
Aalborg	<i>"God og tidsbesparende både for patienten og personalet på hospitalet."</i>



## Kliniske rekommandationer: ambulant kontrol versus indlæggelse

### Kliniske rekommandationer (1/2)

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

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 fødsel (veer eller yderligere påvirkning af de cervikale forhold) er ambulant kontrol et muligt alternativ.

### Evidensgrad

B

B



## Kliniske rekommandationer: ambulant kontrol versus indlæggelse

### Kliniske rekommandationer (2/2)

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 klinikerens beslutning om planlægning af ambulant kontrolregi, for at undgå lange indlæggelsesperioder.

Som svar på spørgsmålet "Kan gravide med PPRM 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 PPRM.

Der findes ikke evidens for, at ambulant kontrol sammenlignet med indlæggelse ved PPRM <37+0 ændrer på det føtale/perinatale outcome.

### Evidensgrad

V

B



## Ingen forskel i komposit maternel eller neonatal morbiditet eller mortalitet, men resultater skal tolkes med selektionsbias in mente

	Studiedesign	Population	Inklusionskriterier	Resultater
Studier medtaget	2 RCT	Populationer fra 28 ambulante til 234 ambulante patienter	Klinisk stabilitet i 48 timer til 1 uge* Ingen tegn på infektion Hovedstilling/UK	<b>Ingen forskel</b> i komposit maternel eller neonatal morbiditet og mortalitet
	9 retrospektive kohortestudier	Det er ikke muligt at vurdere resultaterne for kvinder med PPROM GA <34+0 og GA 34+0-37+0 separat	Singleton Orificium < 3 cm	Højere GA ved fødsel, længere latenstid, højere fødselsvægt, færre dage på neonatal afd.
Kommentar	Selektionsbias	Mangler power til at kunne vise de sjældne obstetriske outcomes	Bemærk at cervixlængde ikke er et kriterie** i studierne	Se næste slide for detaljer

Noter: \*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) \*\* I dansk studie Zizzo et al. (2021) var cervixlængden ikke et eksklusionskriterie for ambulant kontrol



## Signifikant større, ældre og klinisk mere robuste børn i gruppen af PPRM fulgt ved ambulant kontrol vs indlagte

  = P-værdi <0,001

	Beckmann et al (2012)		Catt et al (2015)		Palmer et al (2016)		Dussaux et al (2018)	
	Indlagte	Ambulant kontrol	Indlagte	Ambulant kontrol	Indlagte	Ambulant kontrol	Indlagte	Ambulant kontrol
Population	91	53	122	133	89	87	324	90
GA ved PPRM	28,5 (26,3-31,3)	28,0 (24,0-317)	28,3	28,6	29+5 (18+1-34+4)	30+5 (19+5-33+2)	30,3 (27,6-32,1)	28,8 (26,6-30,5)
GA ved fødsel, uger	30,4	<b>32,7</b>	30,6	<b>32,3</b>	238 dage	<b>224 dage</b>	32 (29,4-33,8)	<b>33,6 (31,1-34,4)</b>
Latenstid, dage	12,4 (4,2-14,6)	<b>32,6 (14,3-43,2)</b>	11	<b>18</b>	12	<b>17</b>	11,5 ± 10,5	<b>29,9 ± 17,6</b>
Fødselsvægt, g	1602	<b>2121</b>	1599,1	<b>1887,8</b>	1807,5	<b>2134</b>	1676,7	<b>1971,8</b>
Neonatal afd., dage	32,8	20,2			20	13	27,3	<b>17,8</b>
Kommentar	Flere igangsættelser (24,5% vs 13,2%) og akutte sectioer (43,4 % vs 36,3%) i ambulant-gruppen		Flere med histologisk chorioamnionitis blandt indlagte (64% vs 47%)		På trods af at alle i ambulant-gruppen ikke fik antenatal steroid selvom indikation		Flere risikofaktorer hos de indlagte end hos de ambulante	



# PPROM Guideline | Dagsorden

1 **PICO 6:** Langtidseffekt af sen præterm fødsel, GA 34+0 – 36+6

2 **PICO 1:** Stimulation versus afventende regime

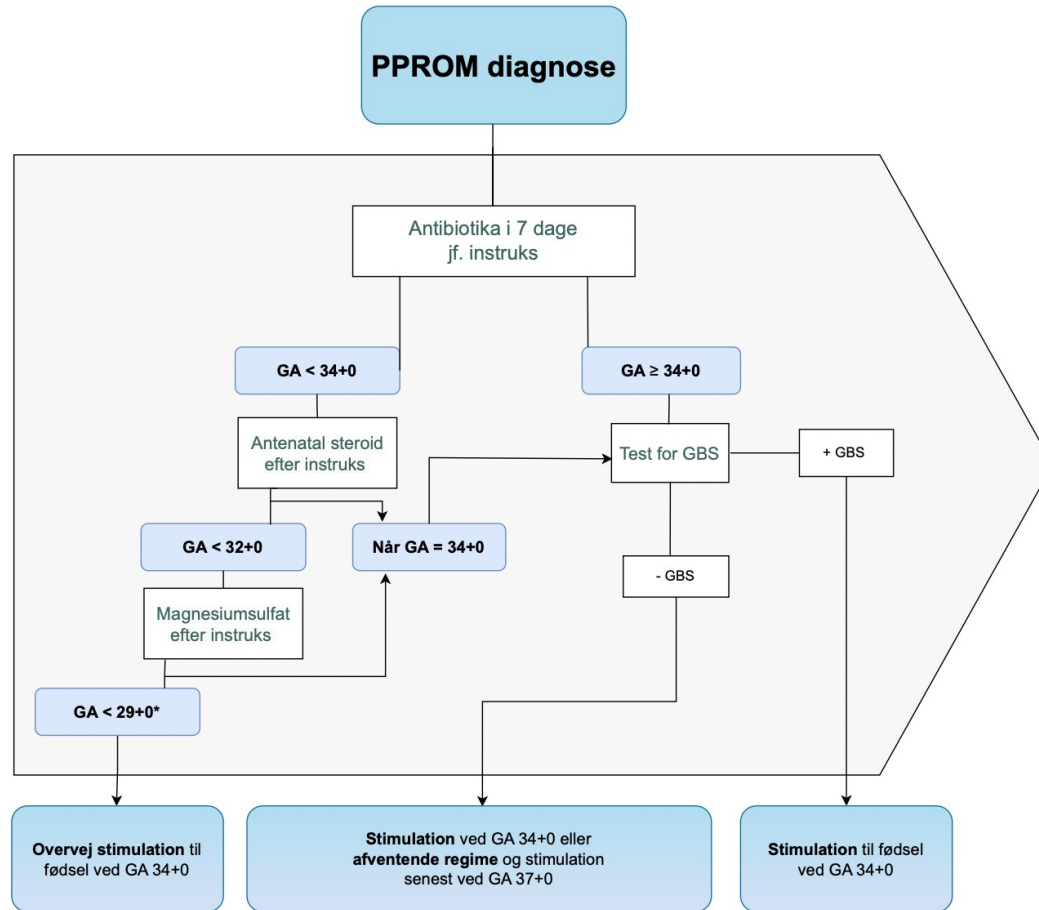
3 **PICO 5:** Ambulant kontrol versus indlæggelse

4 **Forslag til flowchart for kontrolregime og stimulation**

5 **Diskussion**



PPROM Guideline | Forslag til flowchart for kontrolregime



Kontrol regime

**Op til 72 timers observation mhp. veaktivitet og tegn på infektion hos mor og barn før individuel vurdering om hjemmemonitorering kan tilbydes**

**Daglig**

- BT og puls
- Vurdering af fostervand (farve og lugt)
- Vurdering af uterus
- Temperatur x 2
- Fosterbevægelser
- CTG

**Ugentlig**

- UL med vand og flow 1. uge efter PPROM
- CRP (+ leukocytter\*\*) x 2
- GBS test efter GA 34+0

**Hver 2. uge**

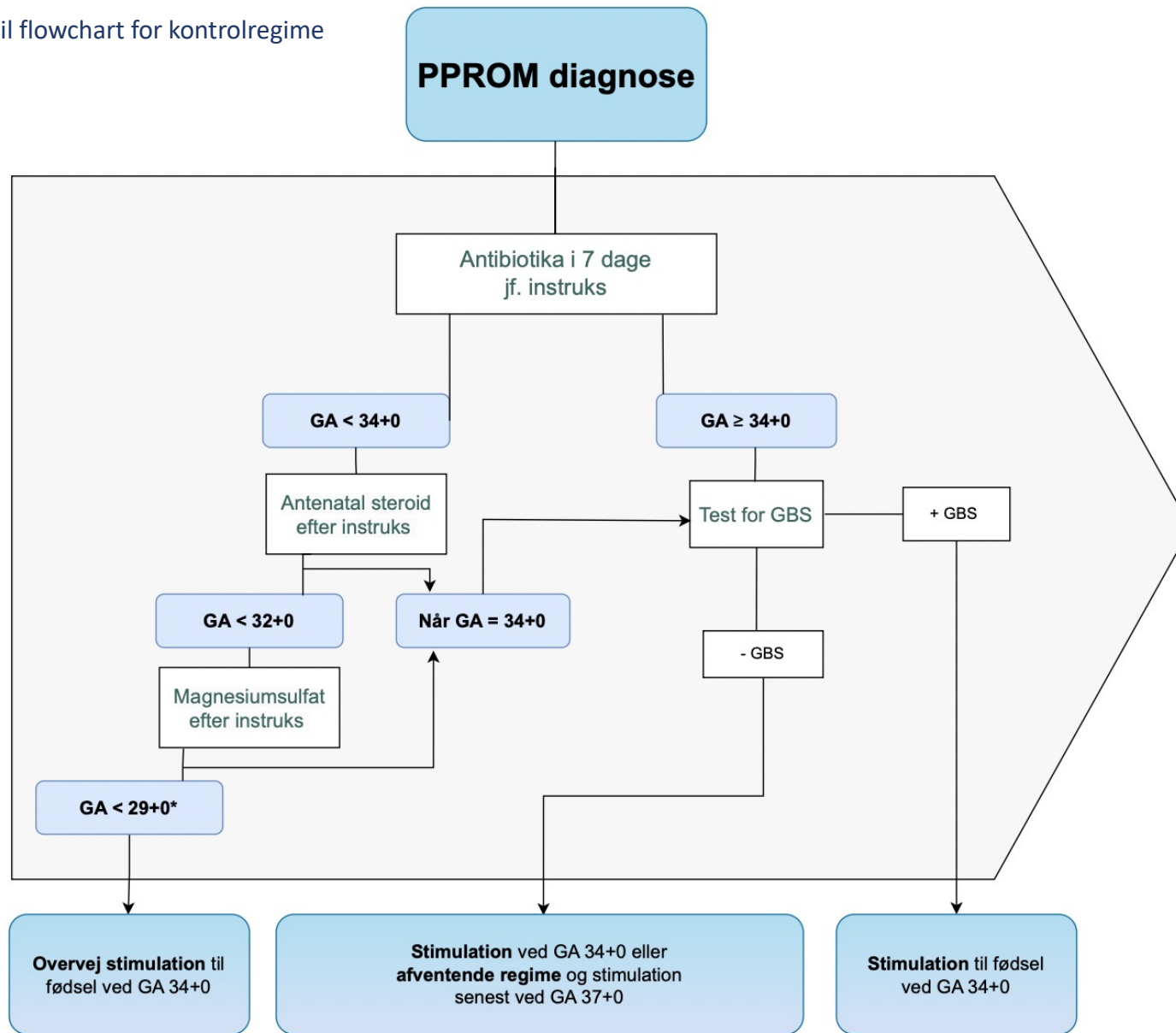
- UL med tilvækst, vand og flow efter individuel vurdering

\*\* Leukocytter understøtter CRP, men kan udelades ugentligt hvis dette er til hindrer for hjemmemonitorering. Kan i disse tilfælde tages ved hospitalsbesøg.

\*Ved grænsen til levedygtigt foster, se PPROM-guideline for yderligere







## Kontrol regime

**Op til 72 timers observation  
mhp. veaktivitet og tegn på infektion  
hos mor og barn før individuel vurdering  
om hjemmemonitorering  
kan tilbydes**

### ***Daglig***

- BT og puls
- Vurdering af fostervand (farve og lugt)
- Vurdering af uterus
- Temperatur x 2
- Fosterbevægelser
- CTG

### ***Ugentlig***

- UL med vand og flow 1. uge efter PPRM
- CRP (+ leukocytter\*\*) x 2
- GBS test efter GA 34+0

### ***Hver 2. uge***

- UL med tilvækst, vand og flow  
efter individuel vurdering

## Vores anbefaling sammenlignet med de internationale

	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 sterioddække 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 eythromycin + amoxicillin I 7 Behandling kan seponeres før ved neg. dyrkning	Afventende indtil GA 37	--
WHO (9)	Anbefales ikke men kan overvejes til sterioddække	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	--
<b>DSOG</b>	Kan bruges til at opnå sterioddække og ved overflytning	< GA34	Man kan vælge smal- eller bredspektret AB i henhold til guideline, gerne iv det første døgn	Afventende regime indtil GA 37+0 såfremt der ikke er tegn på infektion eller anden obstetrisk komplikation	GA 34+0. Hvis neg. gentages ugentligt indtil forløsning



# PPROM Guideline | Dagsorden

1 **PICO 1:** Stimulation versus afventende regime

2 **PICO 5:** Ambulant kontrol versus indlæggelse

3 Forslag til flowchart for kontrolregime og stimulation

4 **PICO 6:** Langtidseffekt af sen præterm fødsel, GA 34+0 – 36+6

5 **Diskussion**



# Opdateret flow 22.01.24. Måske ændres det yderligere !

