

**Titel**

PROM

**Forfattere:**

Arendt, Linn Håkonsen	reservelæge (HU)	Skejby
Bungum, Helle Folge	reservelæge (HU)	Skejby
Hangaard, Martin Høhrmann	reservelæge (HU)	Esbjerg
Helmig, Rikke Bek	overlæge (tovholder)	Skejby
Krogh, Rubab Hassan Agha	overlæge	Herning
Munck, Dorete Frydshou	afdelingslæge	Odense
Panduro, Nathalie Sarup	reservelæge (barsel)	
Perslev, Kathrine	reservelæge (intro)	Herlev
Pløn, Marianne	jordemoder	Randers
Rasmussen, Lærke Vinberg	jordemoder (udvikling)	Herlev
Risager, Johanne Koba	reservelæge (intro)	Herning
Rosvig, Lena Hedegaard	reservelæge (HU) Ph.d.	
Sørensen, Anne Nødgaard Weidemann	overlæge	Aalborg
Virkus, Rie Adser	overlæge	Hillerød

**Korrespondance:**Rikke Bek Helmig: [rikkhelm@rm.dk](mailto:rikkhelm@rm.dk)**Status**

Første udkast: 01.05.2021

Diskuteret af Sandbjerg: 17 maj 2021

Korrigeret udkast dato: 25 juni 2021

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato: 17 maj 2024

**Externt review:**

Dette er en revision af PROM guideline fra 2009.

Der er ikke planlagt eksternt review af denne guideline.

**Indholdsfortegnelse:**

<b>Resume af kliniske rekommandationer:</b>	side	2-4
<b>Summary of clinical recommendations:</b>	side	4-6
<b>Indledning og diagnosekoder:</b>	side	7-8
<b>Litteratursøgningsmetode:</b>	side	8
<b>Stimulation eller afvente?</b>		
<b>PICO 1:</b> Vil stimulation i forhold til afventende regime efter PROM medføre ændret risiko for neonatal infektion, maternel infektion samt indgreb under fødslen?	side	8-14
<b>PICO 2:</b> Forskellige metoder til stimulation til fødsel efter PROM	side	15-24
<b>Opfølgning og regime</b>	side	25
<b>Fosterovervågning</b>		
<b>PICO 3:</b> Vil overvågning i forhold til ingen overvågning ved stimulation med Misoprostol ved PROM <18 timer medføre ændret risiko for neonatal asfyksi under fødslen?	side	26-28
<b>PICO 4:</b> Vil intermitterende eller kontinuerlig overvågning under fødslen af fødende i aktiv fødsel med PROM >18 timer i forhold til ingen overvågning medføre ændret risiko for neonatal asfyksi?	Side	28-29
<b>Diagnostik</b>		
<b>PICO 5:</b> Vil brug af klinisk undersøgelse inklusive vandafgangstest af fødende med mistanke om PROM i forhold til klinisk undersøgelse alene øge den diagnostiske sikkerhed?	Side	29-31
<b>Håndtering af fødsel ved langvarig vandafgang</b>	side	31-32
<b>Internationale retningslinjer</b>	side	32-34
<b>Spørgeskema angående PROM udsendt til alle fødeafdelinger</b>	side	35
<b>Referencer:</b>	side	36-39
<b>Appendiks 1:</b> COI for forfattere	side	39-43
<b>Appendiks 2:</b> Søgeprofiler	side	44
<b>Appendiks 3:</b> Patientinformation side		

**Resume af kliniske rekommandationer:****Stimulation eller afvente***Styrke*

Gravide med PROM og GA $\geq$ 37 bør tilbydes tidlig stimulation (indenfor 1-4 timer)	<b>B</b>
Stimulation kan dog afventes 18 timer hos lavrisiko gravide med normal CTG og uden tegn på chorionamnionitis,	<b>D</b>

hvis kvinden ønsker dette efter grundig information. <i>I så fald overvejes GBS test f.eks efter 14 timer, og hvis positiv anbefales stimulation.</i>	
--	--

### Metoder til stimulation

Ved PROM og umodne cervikale forhold anbefales stimulation med oral Misoprostol evt. efterfulgt af i.v. oxytocin.	<b>B</b>
Ved PROM og modne cervikale forhold anbefales stimulation med i.v. oxytocin	<b>B</b>
Ved PROM og umodne forhold kan Ballonkateter overvejes under antibiotika dække. Hvis der er mulighed for GBS-test anbefales denne udført forud for ballonanlæggelse. Ved positiv test gives antibiotikaproylakse.	<b>C</b>
Ved kontraindikationer imod Misoprostol, fx sectio antea, stimuleres med i.v. oxytocin	<b>D</b>

### Opfølgning og regime

Kontinuerlig CTG anbefales ved PROM>24 timer Indtil da kan man nøjes med intermitterende auskultation.	<b>D</b>
Temperatur (rektalt) bør måles så hurtigt som muligt efter vandafgang. Målingen gentages hver 2.-4. time. Dette gælder både hvis kvinden er hjemme og hvis hun er på afdelingen.	<b>D</b>
Det anbefales at måle BT og puls hver 2. – 4. time, når kvinden er i aktiv fødsel og er på afdelingen Skærpet opmærksomhed ved maternel takykardi (puls>100), der dog som eneste symptom har en lav prædiktiv værdi.	<b>D</b>
Ved febrilia skal skiftes til kontinuerlig CTG, og retningslinjer for feber under fødslen følges.	<b>D</b>
Klinisk undersøgelse med vurdering af fostervandets farve og observation af uterus for ømhed anbefales	<b>D</b>
Det anbefales at begrænse vaginale eksplorationer	<b>D</b>
Ved kendt/konstatering af positiv GBS-status opstartes antibiotikaproylakse, og der bør stimuleres.	<b>D</b>

### Fosterovervågning ved PROM og stimulation med Misoprostol

Ved ankomst til fødegangen med regelmæssige veer køres CTG. Hvis CTG er normal, og der er gået > 4 timer siden sidste Misoprostol, kan fødslen overvåges med auskultation ved PROM < 24 timer.	<b>D</b>
---	----------

### Fosterovervågning ved PROM og spontane veer

Ved PROM < 24 timer kan fødslen overvåges med auskultation. Ved PROM > 24 timer anbefales (at overveje) kontinuerlig CTG-overvågning.	<b>D</b>
--	----------

### Supplerende diagnostik

Ved tvivlstilfælde om PROM kan immunoassays bidrage til diagnostisk afklaring Testresultatet kun validt indenfor de første ca. 8-12 timer efter formodet vandafgang	<b>B</b>
--	----------

### Håndtering af fødsel ved langvarig vandafgang

Ved PROM gælder samme retningslinjer som for andre fødsler med samme gestationsalder mht. brug af badekar som smertelindring	<b>D</b>
Ved PROM anbefales kontinuerlig CTG ved vandafgang > 24 timer, hvorfor man kan benytte badekarret til smertelindring og fødsel, hvis man, mens den fødende er i badekarret, har mulighed for trådløs overvågning med CTG.	<b>D</b>
Ved infusion af antibiotika skal evt. dråbetæller køre på batteri – ikke tilsluttet el-net.	<b>D</b>
Det anbefales at måle rektal temperatur inden den fødende kommer i badekarret. Hvis den fødende er febril (>38.0), eller der af anden årsag er mistanke om amnionitis, frarådes kvinden brug af badekar (se DSOG guideline ”Feber under fødslen”).	<b>D</b>

### Summary of clinical recommendations:

#### Stimulation or expectation

	<i>Strength</i>
Pregnant women with PROM and gestational age > 37+0 ought to be offered early stimulation (within 1-4 hours)	<b>B</b>
Stimulation can wait for 18 hours in a low-risk pregnant woman with a normal CTG registration and no signs of chorioamnionitis, if the woman after thorough information wants to wait. <i>A GBS PCR test can be performed after fx. 14 hours. If the result is positive stimulation is recommended</i>	<b>D</b>

#### Methods of stimulation

With PROM and unripe cervical condition (low Bishop score) stimulation with oral Misoprostol and if necessary, followed by i.v. oxytocin is recommended	<b>B</b>
---	----------

With PROM and ripe cervical (high Bishop score) conditions stimulation with i.v. oxytocin is recommended	<b>B</b>
With PROM and low Bishop score placement of a balloon catheter under antibiotic coverage can be considered If a GBS PCR-test is a possibility, this is recommended before placement of the balloon catheter. If the test is positive antibiotic prophylaxis is given.	<b>C</b>
If Misoprostol is contraindicated as with former cesarean section, stimulation with i.v. syntocinon is recommended	<b>D</b>

### **Assessment and regime**

Continuously CTG registration is recommended with PROM > 24 hours. Intermittent auscultation can be used up to 24 hours after rupture of membranes	<b>D</b>
Rectal temperature should be measured when rupture of membranes is diagnosed. The measurement should be repeated every 2. – 4. Hours. This holds true when the woman is at home or if she is in the labor ward	<b>D</b>
Measurement of blood pressure and pulse is recommended every 2.- 4. Hours, when the woman is in active labor and present in the labor ward. Extra vigilance is recommended in case of maternal tachycardia (pulse>100).	<b>D</b>
With fever continuously CTG is recommended and guidelines for “Fever during delivery” should be followed.	<b>D</b>
Clinical examination of the uterus for tenderness and assessment of the color of the amniotic fluid is recommended.	<b>D</b>
The number of vaginal examinations should be limited.	<b>D</b>
In case of known GBS-positive status antibiotic prophylaxis is given and stimulation to labor is recommended	<b>D</b>

### **Fetal monitoring after PROM and stimulation with Misoprostol**

Upon arrival to the labor ward with regular contractions a CTG registration is performed. If the CTG is normal and > 4 hours has passed since last administration of Misoprostol, the labor can be monitored with auscultation.	<b>D</b>
--	----------

### **Fetal monitoring after PROM and spontaneous labor**

With PROM < 24 hours auscultation can be used for monitoring during labor. With PROM > 24 hours continuously CTG registration should be considered.	<b>D</b>
--	----------

### Additional diagnostics

In case of doubt of PROM, immunoassays can be used. The result of the PROM test is only valid for app 8. – 12. hours after presumed rupture of membranes.	B
--	---

### Handling of delivery after prolonged rupture of membranes.

With PROM the same guidelines as for other deliveries at the same gestational age, are valid in respect of use of bathtub for pain relief	D
With PROM >24 hours continuously CTG registration is recommended, thus using the bathtub for pain relief or delivery is possible, if facilities for wireless CTG registration, while being in the bathtub is available.	D
If using a drop counter for infusion of antibiotics this should be battery driven and not connected to the mains.	D
It is recommended to measure the rectal temperature of the laboring woman before she enters the bathtub. If the woman has a fever (>38.0°C) or with suspicion of chorioamnionitis use of bathtub is not recommended. (see DSOG guideline “Fever during delivery”)	D

### Forkortelser:

CI: confidence interval

CS: Sectio

CTG: Cardio-toco-grafi

GBS: Gruppe B Streptokokker

PPROM: preterm, prelabour rupture of membranes – præterm primær vandafgang

PROM: prelabour rupture of membranes – primær vandafgang

RCT: Randomized controlled trial

### Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler PROM, dvs vandafgang uden ledsagende veaktivitet ved gestationsalder  $\geq 37$  uger.

Denne guideline omhandler ikke PPRM, dvs vandafgang uden ledsagende veaktivitet ved gestationsalder  $< 37$  uger.

Der henvises til DSOG guideline PPRM – præterm primær vandafgang fra 2017

<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5911907c59cc680d387be209/1494323326746/170503+PPROM.endelig.18.12.16.pdf>

## Indledning:

### PROM

Vandafgang uden ledsagende veaktivitet ved gestationsalder  $\geq 37$  uger forekommer i ca. 8% (6-19%) af alle graviditeter (1). Prævalensen er bla afhængig af de anvendte diagnostiske kriterier. I nogle studier sættes grænsen ved  $\geq 34$  uger, og latensperioden fra vandafgang til veaktivitet varierer i forskellige definitioner fra en uspecifik tid til op til 8 timer.

79% af disse kvinder går spontant i fødsel inden 12 timer og 95% indenfor 24 timer (2,3). I litteraturen angives 50% af førstegangsfødende og 70% af flergangsfødende at have født inden for et døgn. Ved tidlig stimulation af fødslen efter PROM forventes 70% af førstegangsfødende at føde indenfor 18 timer, 90% indenfor 24 timer. Lidt højere frekvenser forventes for flergangsfødende.

Ved længerevarende vandafgang er der risiko for klinisk chorioamnionitis, post partum endometritis og neonatale infektioner.

Da man samtidigt efter uge 34 ikke har kunnet påvise fordele mht. alvorlig neonatal morbiditet ved afventende, konservativ behandling, taler det for at fremskynde fødslen.

### Neonatal sepsis

Tidligt indsættende neonatal sepsis (early-onset) med symptomdebut  $< 72$  timer post partum kan medføre alvorlig morbiditet og mortalitet hos nyfødte. Af de fatale tilfælde optræder nær 100 %  $< 24$  timer post partum. Symptomerne ved debut er i over halvdelen af tilfældene respiratoriske problemer og herefter klinisk sepsis. Ca. 10% debuterer med meningitis (2,3).

Siden indførelsen af screening og profylaktisk antibiotika behandling til kvinder i høj risiko for at overføre gruppe B streptokokker (GBS) til barnet (4), er der sket en betydelig reduktion i antallet af GBS-sygdomstilfælde (3,5). Neonatal sepsis er dog stadig en alvorlig og frygtet komplikation, og GBS er fortsat den dominerende infektiøse årsag til morbiditet og mortalitet blandt nyfødte (3). Hyppigste patogener ved debut af infektion  $< 72$  timer er primært GBS, E. coli og enterokokker. Sjældnere Klebsiella og Listeria. Ved debut af infektion  $> 72$  timer skyldes det primært S. aureus, S. epidermidis (og andre koagulase negative stafylokokker), E. coli, enterokokker og GBS. Sjældnere Pseudomonas, Klebsiella, Listeria, Chlamydia og svampe (hyppigst Candida) (5,6) Trods reduktionen i incidensen af tidligt indsættende neonatal GBS-sepsis har man ikke set en stigning i incidensen af tidligt indsættende neonatal sepsis forårsaget af andre patogener, ej heller patogener kendt for antimicrobial resistent (ex E. coli) (3).

## Diagnosekoder:

DO235A Gruppe B streptokok-syndrom i graviditeten Som medfører antibiotikaproylakse ved fødslen

DO423 For tidlig vandafgang efter uge 37+0 uden regelmæssige veer (PROM) Vandafgang uden veer ( $\geq 37$  uger) hvor dette fører til stimulation  
BKHD30 Vestimulation med prostaglandin Ved PROM / PPRM, eller efter PPHSP  
BKHD31 Vestimulation med oxytocin Anvendes som indikation for PROM (DO423), PPRM (DO422) eller senere i fødsel pga vesvækkelse (DO622)

#### **Litteratur søgningsmetode:**

Databaser der er søgt i: PubMed, embase, samt guidelines via ACOG, RCOG, UpToDate, Norsk Gynecologisk Forening

Søgetermer: Se for de enkelte PICO i appendiks

Tidsperiode: Søgt 10 år tilbage i tiden

Sprogområde: Engelsk og nordisk

#### **Evidensgradering:**

Oxford gradering af evidens er benyttet (<http://www.dsog.dk/guidelines-2/om-guidelines/>)

#### **Emneopdelt gennemgang**

#### **PICO 1: Stimulation versus ekspekterende behandling:**

Vil stimulation i forhold til ekspekterende regime efter PROM medføre ændret risiko for neonatal infektion, maternel infektion samt indgreb under fødsel?

#### **Population:**

Gravid med vandafgang i GA  $\geq 37$  uger

#### **Intervention:**

Stimulation

#### **Comparison:**

Ekspekterende regime

#### **Outcome:**

- a) neonatal infektion
- b) maternel infektion
- c) indgreb under fødslen

## Problemstilling

PROM forekommer i ca. 8% af alle graviditeter i gestationsalder  $\geq 37$  uger (1). 79% af disse kvinder går spontant i fødsel inden 12 timer og 95% indenfor 24 timer (2,3). Den hidtidige anbefaling i Danmark er at tilbyde kvinden vurdering indenfor 4 timer efter PROM, og anbefale tidlig stimulation. Ved vandafgang  $\geq 18$  timer anbefales forebyggende antibiotika og observation af barnet 48 timer efter fødslen. Ved introduktion af intrapartum GBS-test, i nogle af landets afdelinger, kan man ved negativ test, undlade GBS profylakse og indlæggelse af barnet efter fødsel.

Vi vil ved gennemgang af den nyeste litteratur vurdere om gældende praksis af tidlig stimulation har fordele overfor eksperterende behandling, set i lyset af at der nu også er mulighed for lave intrapartum GBS-test.

## Resume af litteratur

Ved systematisk litteratursøgning fandt vi 11 studier, som undersøger eksperterende behandling versus tidlig stimulation ved PROM. Heraf fandtes fire randomiserede studier, de resterende syv var retrospektive kohortestudier. To af studierne blev ekskluderet på baggrund af deres kvalitet, herunder forkerte beregninger af signifikansværdier (Fatima *et al.*, Poornima *et al.*).

Den tilgængelige litteratur er præget af at studierne er små og heterogene, og generelt er kvaliteten ringe. Mange af studierne er udført i ikke-vestlige lande, hvor populationen og behandlingsregimer ikke umiddelbart kan sammenlignes med danske forhold. Der er ikke en entydig definition af eksperterende behandling, hvor behandling er alt fra 6 til 48 timer.

Regimerne for antibiotisk behandling er meget forskellige. To af studierne opgiver ikke indikation for antibiotisk behandling, hvoraf det ene studie ikke inkluderer kvinder med positiv GBS-status. De resterende studier administrer antibiotika fra 12-24 timer efter PROM eller ved tegn på infektion. Den udprægede brug af antibiotisk behandling ved PROM  $> x$  antal timer gør det svært at vurdere hvor udbredt infektion reelt er ved eksperterende behandling af PROM og det bliver således svært at være specifik i vores anbefaling til kvinden.

Maqbool *et al.* (Pakistan) randomiserede 560 kvinder med PROM  $< 4$  timer til enten at afvente fødsel op til 24 timer eller umiddelbar stimulation. Begge grupper fik profylaktisk antibiotika. I den eksperterende gruppe var der signifikant flere tilfælde af chorionamnionitis, dog uden at de diagnostiske kriterier for chorionamnionitis var nærmere specificeret. Der var flere spontane vaginale fødsler ved stimulation; 67% mod 39%. Signifikant flere i den eksperterende gruppe blev forløst ved sectio (CS); 61% vs. 33%. Indikation for CS blev ikke nævnt, men der var flere tilfælde af føtalt stress i den eksperterende gruppe; 36% mod 23% (4).

I Shah *et al.*'s RCT (Indien) fandtes signifikant kortere gennemsnitsinterval fra PROM til fødsel ved tidlig stimulation; 22 timer vs. 13 timer. Dette uden at CS frekvensen var øget. 76% havde født indenfor 24 timer ved eksperterende regime mod 88% i stimulations gruppe (NS) (5).

I et stort Norsk registerstudie med 559.972 fødsler i GA 37+0-43+6 blev der fundet en sammenhæng mellem forlænget interval fra PROM til fødsel og øget risiko for cerebral parese. Trods andet outcome end defineret i vores PICO, vurderer vi studiet som relevant. Blandt børn født efter forlænget interval ( $> 24$  t) efter PROM var der en OR for cerebral parese på 1,61 (95% CI: 1,19 til 2,18). Der var dog ikke opgørelser over hvor mange af børnene med cerebral parese som var født efter 42 uger (6).

Pintucci *et al.* (Italien) undersøgte retrospektivt 1.439 kvinder med PROM som blev behandlet ekspekterende op til 48 timer. Alle blev podet for GBS og antibiotika blev opstartet efter 24 timer, dog ved indlæggelse hvis positiv podning. 84% af kvinder gik i spontan fødsel indenfor 48 timer, 76,5% allerede indenfor 24 timer. De resterende 16% blev induceret på indikationer; graviditas prolongata, maternel feber, PROM > 48 timer og tegn på truende asfyksi. Incidensen af chorionamnionitis var 1.2%, stigende til 2.3% når man udelod de kvinder som fødte indenfor 24 timer. 77% af tilfældene blev diagnosticeret på baggrund af maternel temperatur  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ . Regressionsanalyse viste øget risiko for neonatal infektion ved GBS bærerstatus og kliniske tegn til chorionamnionitis. Både chorionamnionitis og neonatal infektion var associeret til antallet af vaginale eksplorationer (>8). Der var flere tilfælde af chorionamnionitis i stimulationsgruppen, dette skal dog tages med forbehold da selve indikation for stimulation kan give anledning til bias (7).

Chacon *et al.* (USA) undersøgte ekspekterende behandling i hjemmet sammenlignet med stimulation under indlæggelse. Alle blev podet for GBS, eksklusion ved positiv podning eller uerkendt status. Den ekspekterende gruppe havde signifikant længere gennemsnitstid fra PROM til fødsel, men til gengæld var der kortere indlæggelsestid. Der var ingen forskel i maternel eller neonatale outcomes (8).

Hagen *et al.* (USA) sammenlignede ekspekterende behandling ved PROM indlagt på hospital eller ambulantly i hjemmet. De fandt ingen forskel mellem grupperne ift. spontane vaginale fødsler eller behov for stimulation af fødsler (9). Sadeh-Mestechkin *et al.* (Israel) fandt signifikant flere CS samt længere indlæggelsestid ved ekspekterende behandling ved PROM op til 48 timer (10). Belussi *et al.* (Italien) undersøgte om der var mindre antibiotikabrug ved tidlig stimulation < 6 timer efter PROM sammenlignet > 6 timer. I den "sene" stimulation gruppe blev kvinderne stimuleret efter alt mellem 9 og 18 timer efter PROM. Der var signifikant mindre antibiotikabrug ved tidlig stimulation (11). Kui *et al.* (12) (Kina) sammenligner, blandt 579 kvinder med PROM, en gruppe der går spontant i fødsel < 12 timer med en gruppe der > 12 timer bliver induceret med oxytocin og en gruppe der får CS umiddelbart efter PROM. De fandt at stimulationssgruppen havde signifikant mere dystoci og infektionsraten både interuterint og neonatalt var signifikant højere sammenlignet med hhv. gruppe 1 og 3. Næsten halvdelen af gruppe 1 (45,7%) får CS grundet dystoci sammenlignet med 19,7% i gruppe 2.

#### Cochrane review:

Cochrane publicerede i 2017 et systematisk review omhandlende stimulation vs. ekspekterende behandling ved PROM. Reviewet indeholder 23 artikler hvoraf tre er publiceret efter 2010. Forfatterne konkluderer, at der er lav kvalitet af evidensen for at tidlig stimulation nedsætter risiko for maternel infektion (endometritis eller corionamnionitis), sepsis blandt nyfødte (definite or probable early-onset neonatal sepsis) samt reducerer risiko for NICU indlæggelse. Evidensen er nedgraderet grundet studier med bias, upræcise estimater og design begrænsninger (13).

#### International guidelines:

ACOG, RANCOG og UptoDate anbefaler stimulation ved PROM, der kan dog efter nøje overvejelser og information afventes op til 24 timer (14,15,16). Franske guidelines er mere tilbageholdende, og afventer op til 4 døgn. Behandlingen afhænger her af det enkelt sygehus og kvindes præference. (17) I Norge er holdningen ligeledes ekspekterende; såfremt en fødsel ikke spontant går i gang, foreslås stimulation efter ca. 24 timer. (18)

ACOG, RANCOG og UptoDate anbefaler kun antibiotika, hvis der er GBS risiko, hvorimod CNGOF anbefaler profylaktisk antibiotika efter 12 timer. I de Norske guidelines anbefales at opstarte antibiotika ved positiv GBS eller efter 18 timers vandafgang ligesom praksis i Danmark.

#### Konklusion:

Ny litteratur på området viser, at der er kortere interval fra PROM til fødsel ved stimulation i forhold til afventende regime uden signifikant forskel i maternal og/eller neonatal infektion. Der er dog en tendens til at tidlig stimulation nedsætter risikoen for maternal og neonatal infektion uden at øge risiko for CS. De fleste inkluderede studier er af særdeles lav kvalitet og udført i lande, hvor både population og behandlings regimer er markant anderledes end danske og med meget liberalt brug af antibiotika. Således kan resultaterne ikke direkte ekstrapoleres til danske forhold.

### ***Resume af evidens***

### ***Evidensgrad***

Se tabel nedenfor	Ib -2b/c
-------------------	----------

### ***Kliniske rekommandationer***

### ***Styrke***

Gravide med PROM og GA $\geq 37$ bør tilbydes tidlig stimulation (indenfor 1-4 timer)	<b>B</b>
Stimulation kan dog afventes 18 timer hos lavrisiko gravide med normal CTG og uden tegn på chorionamnionitis, hvis kvinden ønsker dette efter grundig information. <i>I så fald overvejes GBS test f.eks efter 14 timer, og hvis positiv anbefales stimulation.</i>	<b>D</b>

## PICO 1: Stimulation versus ekspekterende behandling. Oversigt over inkluderede studier.

Author, year	Study design Evidensniveau	Aim	Study population	Exposure/ Intervention/ Comparison	No. Included	Outcome(s) studied	Findings
Kui 2010 China	Retrospective cohort 2b	To determine the best management for women with premature rupture of membranes at term	PROM $\leq$ 37 CP	PROM: 1: <12 h. spontan. labor 2: >12 h. oxy + 3: accepted cesarean delivery immediately after PROM or failed induction $\rightarrow$ CS	579 PROM 1: 292 spontan. labour <12 t 2: 234 3: 53	PROM to delivery Induction to delivery (dystocia) Intrauterin infection Neonatal infection	<ul style="list-style-type: none"> <li>Group 2: sign. more dystocia, intrauterin and neonatal infection</li> <li>45.7% vs 19.7% (gr.1 vs gr.2) CS on indication dystocia</li> <li>No difference in inst. delivery</li> </ul>
Shah et al. 2012 India	Randomized controlled trial <sup>[1]</sup> <sub>SEP</sub>	To assess the effectiveness of early labor induction with cervical prostaglandin E2 versus expectant management	GA 37-41 CP, PROM <6 h. cervical dilatation <3 cm	Group A Expectant up until 24 hours Group B Induction within 6 hours (PGE2 gel) - reinduction after 10 hours  Both groups IV Ampicillin 500 mg x 4 og IV Gentamycin 80 mg x 2 until delivery	100 50/50	PROM-delivery interval, mode of delivery, neonatal and maternal morbidity, and period of maternal and/or neonatal hospitalization	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increase in maternal-neonatal infection rate and hospital stay were noted in expectant group (NS)</li> <li>Rate of CS almost same 20%</li> <li>(50 % in re-inductingsgroup)</li> </ul>
Pintucci et al. 2014 Italy	Observational cohort 2b	Waiting for the onset of spontaneous labor within 48 h of PROM.	PROM with no obstetric risk factors	Expectant management 48 h. Induction after 48 h. Antibiotics after 24 h. or at admission if GBS carrier or if there was clinical symptoms of CA Other reasons for induction: Post-term pregnancies >48 h PROM meconium stained liq maternal fever PROM >48 hours Suspected fetal stress	1,439	Primary outcome was rate of chorioamnionitis and neonatal infection  Secondary outcome CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall incidence of chorioamnionitis 1,2 <math>\rightarrow</math> 2,3% when excluding deliveries &lt;24t (77% diagnosed because og temp. <math>\geq</math> 37,5!)</li> <li>Overall neonatal infection rate of 2,5%</li> <li>Overall low rate of CS 4.5%</li> <li>More CS in inductiongroup</li> </ul>
Maqbool et al. 2014 Pakistan	RCT 2b, low quality RCT	Evaluate outcomes after management of PROM	Women 18-35 years, PROM $\geq$ 4 t GA $\geq$ 37, P0-P4, CP	Induction group A: Misoprostol 100 $\mu$ g sublingual Group B: Expectant 24 h. Profylactic ab both groups	560 280/280	Outcomes in term of mode of delivery (LSCS), and chorioamnionitis were observed for both groups	<ul style="list-style-type: none"> <li>Significantly higher rate of CA in expectant group; 5% vs. 25%</li> <li>More vaginal deliveries in induction group</li> <li>More fetal distress i gruppe</li> </ul>

							<p>(36% vs 22%, significant??)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Significantly higher rate of CS in expectant group 61% vs 33% in induction group</li> </ul>
Sadeh-Mestechkin et al. 2016 Israel	Retrospective cohort 2b	To compare maternal and neonatal outcomes in induced vs. expectant management of term PROM	PROM GA 37-41. Singleton, CP Bishop <6	Immediate induction or expectant management up to 48 hours	325 enrolled. 213 induced, 112 expectant	Primary outcome: maternal or foetal signs of infection (chorioamnionitis, early neonatal sepsis or postpartum endometritis) or prolonged maternal hospitalization Secondary outcome: CS rate.	<ul style="list-style-type: none"> <li>No difference in rate of CA or endometritis.</li> <li>Ingen neonatal sepsis</li> <li>Significantly higher rate of prolonged hospitalization in expectant group (<i>maternal complications</i>)</li> <li>Expectant group significantly higher rate of caesarean delivery compared with controls</li> <li>No difference in rate of vacuum extractions</li> </ul>
Chacon et al. 2019 Boston, USA	Retrospective cohort 2b	To examine outcomes among women with prelabor rupture of membranes (PROM) who declined induction and chose outpatient expectant management compared with those admitted for induction	PROM GA $\geq$ 37 Singleton in CP Neg. GBS	Expectant outpatient management OR admission and induction GBS swab, pos. or unknown status excluded Antibiotics?	166 105 admitted and induced  62 expectant outpatient	Time to delivery - ROM – delivery, - admission – delivery  Adverse maternal or neonatal outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>85 % of Expec. managed required induction, <ul style="list-style-type: none"> <li>they had shorter time from admission to delivery</li> </ul> </li> <li>No differences in secondary outcomes</li> <li>No info on instr. deliveries</li> </ul>
Mynarek 2020 Norway	Cohorte/register study 2b/2c	To investigate if the interval between PROM and delivery was associated with increased risk of CP	All singleton without congenital malformations born between GA 37+0 and 43+6 during 1999–2009 with information on PROM	PROM: < 12 h 12-24 h >24 h AB kun ved inf.tegn og PROM >24 h	559,972 <ul style="list-style-type: none"> <li>494,881 (ref)</li> <li>34,759 intermediat 12-24 h</li> <li>30,332 prolonged &gt;24h</li> </ul>	Primary outcome variable was CP Secondary outcomes were stillbirth, death during delivery or in the neonatal period.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increasing prevalence of CP with increasing intervals between PROM and delivery (p= 0.002) <ul style="list-style-type: none"> <li>intermediate interval NS (OR: 1.16; CI: 0.83 to 1.61).</li> <li>prolonged intervals was 1.61 (CI: 1.19 to 2.18) compared with children in the reference group</li> </ul> </li> <li>Higher rate of CS in prolonged group</li> <li>Less still births in prolonged group (reverse causality)</li> </ul>

Belussi et al. 2020 Italy	Retrospective cohort 2b	To evaluate whether induction of labor at 6 hours from PROM with iv oxytocin reduces the administration of intravenous antibiotic agents	GA $\geq$ 37 No regular uterine contractions Neg. GBS	PROM: 113 induction $\geq$ 6 h 53 induction < 6 h Antibiotics at temp. $\geq$ 38°C or PROM>18 h.	166	Primary outcome was the incidence of IV antibiotic use. Secondary was obstetrical and neonatal outcomes.	<p>Women induced &lt;6 hours</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• were significantly less exposed to iv antibiotic prophylaxis compared with women induced at &gt;6 hours (36% vs 80.5%)</li> <li>• had increased chance of spontaneous delivery within 12h and 24 h.</li> <li>• had lower rate of nonreassuring cardiotocogram</li> </ul>
Hagen et al. 2021 Michigan, USA	RCT	To assess rates of induction/augmentation of labor, maternal infection, neonatal outcomes, and time to birth when women were expectantly managed after term prelabor rupture of membranes (PROM) at home or in the hospital	Women who received midwifery care, experienced term PROM, and had singleton fetuses in the vertex position No info on bishop score	Expectant management of PROM GBS swab Antibiotics after 12 h if pos. GBS or unknown status Recommended induction after 24 h or at 12 hours if GBS pos	281 PROM 150 outpatient expectant 102 admitted expectant 21 admitted for til induction 8 admitted for acute CS	Rate of induction, maternal infection, neonatal outcomes and PROM to delivery interval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rates of CA and endometritis were not significantly different between the expectant management groups or compared with national averages.</li> <li>• No difference in instrumental deliveries between expectant group,</li> <li>• No instr. delivery in induction group</li> <li>• No difference in neonatal outcomes</li> </ul>

Abbreviations: h; hours, GA; gestational age, CA; chorionamnionitis, CS; cecarean sectio, CP; cerebral palsy, PROM; prelabour rupture of membranes, RCT; randomized controlled trial

## PICO 2: Forskellige metoder til stimulation til fødsel efter PROM

Vil valg af metode til igangsættelse efter PROM medføre ændret risiko for neonatal infektion, maternel infektion samt indgreb under fødsel?

### Population:

Gravide GA > 37 med PROM

### Intervention

Stimulation med misoprostol eller anden igangsættelsesmetode

### Control:

Stimulation med syntocinon

### Outcome:

- a) Neonatal infektion
- b) Maternel infektion
- c) Indgreb under fødslen

### Eksisterende praksis i Danmark

I Danmark er den anbefalede praksis oral Misoprostol ved umodne cervikale forhold efter PROM evt. efterfulgt af i.v. oxytocin. Ved modne cervikale forhold anbefales i.v. oxytocin. Både Misoprostol og Dinoproston er prostaglandinanaloger, som kan bruges til bl.a. igangsættelse af fødsel, da de har uteruskontraherende effekt. Misoprostol er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (pro.medicin.dk). Misoprostol kan administreres både oralt, sublingualt og vaginalt. Dinoproston fås som vaginalindlæg, vagitorier og gel til intracervikal applikation. Misoprostol har været førstevalg i Danmark, da det har vist sig mere effektivt.

I Danmark har man ikke haft tradition for at anvende ballonkateter til stimulation til fødsel efter PROM, og ballonkateter er aktuelt kun førstevalg ved igangsættelse af fødsel efter tidligere CS. Derudover anvendes ballonkateter ved igangsættelsesforløb, hvor Misoprostol (Angusta®) ikke har haft effekt.

Der er i stigende grad interesse for en så naturlig tilgang som muligt, også til igangsættelsesforløb, og gerne en begrænset medicinsk intervention.

I disse tilfælde ville det være fordelagtigt at vide, om ballonkateter er et trygt og ligeværdigt tilbud til stimulation – også efter PROM. Der skal bemærkes, at man flere steder i Danmark anvender såkaldt ”dobbeltballon” (COOK), men der også udbredt brug af almindeligt foleykateter. Foleykateter anvendes i de omtalte studier.

I det nedenstående afsnit gennemgås studierne kort ud fra stimulationsmetoder og cervikale forhold, hvorefter evidensen opsummeres.

### Resume af litteratur

## **Oxytocin versus prostaglandin**

Der er i alt syv studier, der sammenligner oxytocin og prostaglandin ved PROM, heraf seks randomiserede studier (RCT) (Kunt *et al.*, Rijal *et al.*, Mbaluka *et al.*, Mahomed *et al.*, Pourali *et al.*, Güngördük *et al.*) og et retrospektivt kohortestudie (Freret *et al.*). Studierne er alle relativt små med antal inkluderede fra 72 til 255 kvinder. I de randomiserede studier fik kvinderne enten prostaglandin eller i.v. oxytocin. Et enkelt studie sammenligner prostaglandin efterfulgt af oxytocin med oxytocin alene (Güngördük *et al.*). De fleste af kvinderne havde umodne cervikale forhold med Bishop score  $\leq 6$  (Kunt *et al.*, Rijal *et al.*, Pourali *et al.*, Güngördük *et al.*), enkelte studier beskrev ikke de præinducerede cervikale forhold (Mbaluka *et al.*, Mahomed *et al.*, Freret *et al.*).

### ***Umodne cervicale forhold***

Kunt *et al.* (Tyrkiet) fandt i et af de større RCT (N = 255) et signifikant kortere tidsinterval fra stimulation til aktiv fase samt fra stimulation til fødsel ved behandling med i.v. oxytocin i forhold til vaginal prostaglandin. Flere kvinder måtte afbryde behandling med vaginal prostaglandin grundet tachysystoli. De fandt ingen tilfælde af chorionamnionitis eller endometritis, og ingen forskel i CS-frekvens eller neonatale outcomes.

I et mindre RCT af Rijal *et al.* (Nepal) (N = 72) fandtes ligeledes kortere tid fra stimulation til fødsel ved i.v. oxytocin i forhold til vaginal prostaglandin men ingen forskel i tid fra stimulation til aktiv fase. Der var ingen forskel i CS-frekvens, materielle eller neonatale outcomes.

Pourali *et al.* (Iran) fandt i deres RCT (N = 270) samme tidsinterval fra stimulation til aktive fase ved oral Misoprostol og i.v. oxytocin. Til gengæld var andet stadie af fødslen signifikant kortere for gruppen, der fik Misoprostol. Der var flere bivirkninger i form af tachysystoli, hypertont uterus og hyperstimulation i Misoprostol gruppen, men flere tilfælde af postpartum blødning i oxytocin gruppen.

I det største RCT af Güngördük *et al.* (Tyrkiet) (N = 450) fandt de, at andelen af vaginale fødsler indenfor 24 timer var signifikant større ved stimulation med vaginal Dinoproston efterfulgt af i.v. oxytocin i forhold til stimulation med i.v. oxytocin alene. Tidsintervallet fra stimulation til fødsel var ligeledes signifikant kortere ved Dinoproston efterfulgt af oxytocin.

### ***Ukendt/blandede cervicale forhold***

Mbaluka *et al.* (Kenya) fandt i et mindre RCT (N = 83) ingen forskel i tidsintervallet fra stimulation til aktiv fase eller fra stimulation til fødsel ved i.v. oxytocin i forhold til oral Misoprostol. Der var heller ingen forskel i fødselsmåde eller CS-frekvens.

Mahomed *et al.* (Australien) fandt i RCT (N = 184), at tidsintervallet fra stimulation til aktiv fødsel var signifikant kortere ved stimulation med i.v. oxytocin i forhold til vaginal prostaglandin. Der var dog signifikant flere CTG-forandringer, der krævede intervention hos nullipara i oxytocin gruppen. Der var ingen forskel mellem grupperne med hensyn til CS-frekvens, maternel eller neonatal infektion.

Endeligt fandt Freret *et al.* (USA) i et retrospektivt kohortestudie (N = 130), at tidsinterval mellem indlæggelse og fødsel var signifikant længere ved oral Misoprostol i forhold til i.v. oxytocin. Der var en større andel, der fødte vaginalt i oxytocin gruppen, men forskellen var ikke signifikant. Der var ingen forskel i antal tilfælde af chorionamnionitis eller neonatale outcomes.

## Sammenligning af typer prostanglandin

Chadchuri *et al.* (Indien) sammenlignede i et større RCT (N = 932) vaginal Misoprostol-tablet med vaginal prostaglandin-gel og fandt sammenlignelige tidsintervaller fra stimulation til fødsel mellem grupperne samt sammenlignelige CS-frekvenser. I Misoprostol gruppen blev flere forløst instrumentelt, mens neonatale og maternelle outcomes var sammenlignelige.

## Ballon kateter (foleykateter)

Fire studier undersøger anvendelse af ballon (foley) kateter ved PROM. Et randomiseret studie (Kruit *et al.* 2016) samt tre andre retrospektive opgørelser/kohorte studier (Cabrera *et al.*, Kruti *et al.* 2020 samt Athiel *et al.*)

I RCT af Kruits *et al.* (Finland) (N = 202) blev kvinder med PROM randomiseret til enten foleykateter i otte timer eller stimulation med Misoprostol. Begge grupper fik profylaktisk antibiotika. Der var ingen forskel i tidsinterval fra stimulation til fødsel, CS-frekvens eller maternelle og neonatale outcomes.

Athiel *et al.* (Frankrig) undersøgte med retrospektivt indsamlede data to forskellige stimulationsregimer (vaginalt Dinoproston vs. foleykateter i 24 timer) efter PROM og Bishop <6. Ved positiv GBS podning, grønt vand eller afvigende hjertelyd blev fødsel stimuleret umiddelbart, og kvinderne blev opstartet i antibiotika. Alle andre blev først stimuleret efter 24 timer. Antibiotika blev i sidstnævnte gruppe administreret efter 12 timer. Der var signifikant længere tidsinterval fra stimulation til fødsel ved brug af foleykateter. De fandt ingen forskel i maternelle eller neonatale outcomes, men der var tendens til flere CS i gruppen, stimuleret med foleykateter (20,6% vs. 13%) (NS). Hyppigste indikation i for CS i gruppen stimuleret med foleykateter var manglende progression, mens det ved stimulation med Dinoproston var abnorm hjertelyd/patologisk CTG.

Cabrera *et al.* (USA) sammenlignende retrospektivt kvinder med PROM og lav bishopscore (<4) stimuleret enten med foleykateter og/eller oxytocin.

Foleykateter lå i gennemsnit 3.84±2.2 timer. Blandt kvinder stimuleret med foleykateter var signifikant flere nullipara og med lavere Bishop score.

Overraskende mange fik anlagt intrauterint trykkateter (IUPC) uden, at indikationen er oplyst (50% blandt kvinder stimuleret med foleykateter vs. 26.8% blandt kvinder stimuleret med oxytocin ( $p=0.01$ )). Primært outcome var chorionamnionitis, hvor man fandt en ikke-signifikant øget andel blandt foleykateter gruppen (28.6% vs. 15.9%). Der var signifikant flere CS i foleykateter gruppen, men indikation blev ikke oplyst. Regressionsanalyse viste, at chorionamnionitis var associeret til nulliparitet og brug af IUPC. Alle fødsels stadier varede i gennemsnit længere ved stimulation med foley kateter. Der var ingen oplysninger om administration af antibiotika til kvinderne.

Endeligt undersøgte et nyligt publiceret stort finsk kohortestudie af Kruit *et al* (Finland) forekomsten af maternel og neonatal infektion blandt 1.923 kvinder, som blev stimuleret med foleykateter efter PROM sammenlignet med kvinder, der blev induceret med foleykateter på anden indikation. Foleykateter blev fjernet efter hhv. 8 eller 24 timer. Alle kvinder med PROM fik profylaktisk antibiotika. Ved induktion af andre grunde blev antibiotika givet ved positiv GBS-podning eller ved vandafgang. Flere af kvinderne, induceret af andre grunde end PROM, var overvægtige, rygere, diagnosticeret med GDM og > GA 41. Der var signifikant flere tilfælde af intrapartum og neonatal infektion i non-PROM gruppen. Efter korrektion for confoundere blev intrapartum infektion associeret til nulliparitet, tidligere CS, GA>41 og tidsinterval > 48 timer fra stimulation til fødsel.

## Opsummering

Efter fornyet gennemgang af eksisterende litteratur, som udelukkende inkluderer studier publiceret inden for de seneste 10 år, findes der ikke overbevisende evidens for at ændre i eksisterende regime for stimulation efter PROM.

Overordnet set er kvaliteten af de randomiserede studier, der foreligger, af lav kvalitet, og populationen er markant anderledes end den danske. De fleste studier inkluderer relativt få kvinder og har ikke den nødvendige power. Studierne er relativt heterogene ift. de behandlinger, de sammenligner, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne fund studierne i mellem samt at forholde det til den nuværende praksis i Danmark. Derudover forholder de fleste af studierne sig primært til tidsaspektet og i mindre grad til maternelle, føtale og neonatale udfald. Ingen studier forholder sig til udfald senere i barndommen. Der er udpræget brug af profylaktisk antibiotika.

#### *Modne cervikale forhold*

Stimulation med i.v. oxytocin i forhold til prostaglandinanaloger ser ud til at give lige stor chance for vaginal forløsning og samme risiko for CS. Det tyder fortsat på, at i.v. oxytocin afkorter tidsintervallet fra stimulation til aktiv fase og fra stimulation til fødsel mere end ved stimulation med prostaglandin analog alene (og ved prostaglandinanaloger efterfulgt af i.v. oxytocin). Oxytocin vurderes således mere effektivt til stimulation ved modne cervikale forhold.

#### *Umodne cervikale forhold*

Ved umodne cervikale forhold, defineret ved Bishop score  $\leq 6$ , tegner der sig et billede af, at prostaglandinanaloger kan afkorte tidsintervallet fra stimulation til aktiv fase af fødslen og fra stimulation til fødsel. Særligt hvis prostaglandin analog følges op af i.v. oxytocin, synes denne kombination at være mest effektiv til stimulation ved umodne forhold. Ved kontraindikationer imod anvendelse af prostaglandin analog vurderes i.v. oxytocin fortsat effektivt selv ved umodne cervikale forhold.

I forhold til valg af applikationsform synes oral administration at være mest effektiv sammenlignet med vaginal administration. Dette kan skyldes, at man ved vaginal administration risikerer, at prostaglandindosering ikke opnår fulde effekt (og at man kan være i tvivl om given dosis) i og med, at noget af doseringen risikerer at blive tabt igen sammen med sivende fostervand. Desuden tyder det på, at gentagne vaginaleksplorationer under fødsel med PROM øger risikoen for infektioner (maternelle og neonatale), hvorfor vaginal administration ikke synes fordelagtigt.

#### *Bivirkninger og dosering*

Både i.v. oxytocin og prostaglandinanalaloger synes sikre at bruge i de doseringer, der anvendes i dag og med acceptable maternel bivirkningsprofil og neonatal outcome. For prostaglandinanalaloger er hyppigste bivirkning kvalme/opkast, diare samt tachysystoli/hyperstimulation. For i.v. oxytocin er hyppigste bivirkning tachysystoli/hyperstimulation.

Dosis af oral prostaglandin synes at variere mellem 20-50  $\mu\text{g}$  /2-4 time, max antal doseringer 6. Disse doseringer er alle fundet med acceptabel bivirkningsprofil.

#### ***Ballonkateter***

Den udbredte administration af profylaktiske antibiotika, vanskeliggør vurderingen af den reelle infektionsrisiko ved brug af foleykateter. Derudover er der stor spredning mellem studierne i forhold til stimulation til fødsel interval. I den begrænsede litteratur, som forligger, er der ikke tungvejende evidens for at anbefale foleykateter ved stimulation efter PROM, men det kan overvejes under antibiotikadække.

***Resume af evidens***

***Evidensgrad***

Se tabel nedenfor	I – 2 b/c
-------------------	-----------

***Kliniske rekommandationer***

***Styrke***

Ved PROM og umodne cervikale forhold anbefales stimulation med oral Misoprostol evt. efterfulgt af i.v. oxytocin.	<b>B</b>
Ved PROM og modne cervikale forhold anbefales stimulation med i.v. oxytocin	<b>B</b>
Ved PROM og umodne forhold kan Ballonkateter overvejes under antibiotika dække. Hvis der er mulighed for GBS-test anbefales denne udført forud for ballonanlæggelse. Ved positiv test gives antibiotikaproylakse.	<b>C</b>
Ved kontraindikationer imod Misoprostol, fx sectio antea, stimuleres med i.v. oxytocin	<b>D</b>

**PICO 2: Forskellige metoder til stimulation til fødsel efter PROM. Oversigt over inkluderede studier.**

Author, year	Study design	Aim	Study population	Exposure/ Intervention/ Comparison	No. included	Outcome(s) studied	Findings
<b><i>Prostaglandin vs. Oxytocin</i></b>							
Kunt et al. 2010 Tyrkey	RCT	To compare the efficacy and safety of vaginal prostaglandin (PGE2) vs oxytocin	Singleton, CP, PROM $\geq$ 12 hours, reactive non-stress tests, no previous uterine surgery, and Bishop scores $\leq$ 6	Vaginal PGE2 or IV oxytocin	N = 255 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 120 PGE2</li> <li>• 120 Oxytocin</li> </ul>	Primary outcome: induction-to-delivery interval. Secondary outcomes: maternal and neonatal outcomes	Proportion of nulliparous similar in both groups. - Comparable outcomes for nulliparous <ul style="list-style-type: none"> <li>• No intrapartum CA</li> <li>• No difference in mean Apgar at 1 and 5</li> <li>• No postpartum endometritis</li> <li>• Similar CS rate and indications for CS</li> </ul>
Güngördük et al. 2012 Tyrkey	RCT	To compare two protocols for inducing labour in women with PROM at term	Women with singleton pregnancy (GA 37-42), PROM and a Bishop score $\leq$ 5	Intravenous oxytocin infusion or a dinoprostone pessary followed 6 hours later by an intravenous oxytocin infusion  Separate analysis for nulliparous vs multiparous	N=450 <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 223 Oxytocin</li> <li>• B: 227 Dinoproston + oxytocin 6 h later</li> </ul>	Main outcome: vaginal delivery within 24 hours Secondary outcome: maternal and neonatal outcomes	Proportion of nulliparous similar in both groups oxytocin vs dinoprostone+oxytocin : NS difference: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neonatal ICU 2.7% vs 1.8%</li> <li>• CA 1,4% vs 3,1 %</li> <li>• Endometritis: 0,9% vs 1.8%</li> <li>• More CS in oxytocin group (30.3% vs 18.4%; RR, 1.17; 95% CI, 1.05–1.30; <math>P=0.004</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ More failed induction w/oxy</li> <li>○ More fetal distress with dinoprostone+oxytocin</li> </ul> </li> </ul> Nulliparous: Difference in mode if delivery: More vaginal and less CS in group B ( dinoprostone+oxytocin) ( $p=0.03$ ) Similar results for multiparous
Rijal et al. 2012.	RCT	To compare induction of PROM	PROM <12 h	PGE2 vaginal gel vs iv. oxytocin	N = 72 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 36 PGE2</li> </ul>	Progress of labour i.e. onset of active	Proportion of nulliparous similar in both groups

Nepal		with PGE2 vaginal gel vs iv. oxytocin	parity < 3, CP Bishop Score ≤ 6, reassuring CTG		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 36 oxy</li> </ul>	stage and leaking to delivery interval. Mode of delivery	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NS difference in the mode of delivery among the two groups.</li> <li>• CS all nulliparous, most frequent indication was failure to progress</li> </ul>
Mbaluka et al. 2014 Kenya	RCT	To determine the effectiveness and safety of oral misoprostol solution compared to iv oxytocin	PROM for ≥4 hours at GA ≥ 37	Oral misoprostol 20 mcg 2-hourly max of 4 OR IV oxytocin according to the WHO protocol.	N=83 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 41 miso</li> <li>• 42 oxy</li> </ul>	Induction to delivery Adverse neonatal and maternal outcomes	Proportion of nulliparous similar in both groups <ul style="list-style-type: none"> <li>• No fetal or neonatal morbidity</li> <li>• Same freq of failed induction</li> <li>• No difference in mode of delivery <ul style="list-style-type: none"> <li>○ similar CS rates</li> </ul> </li> <li>• No info on instrumental delivery</li> </ul>
Pourali et al. 2018 Iran	RCT	To compare oxytocin and sublingual misoprostol for labour induction	PROM, CP, <5 vag. Deliveries, Bishop ≤6, reassuring CTG	Oxytocin infusion (low dose protocol) vs sublingual Misoprostol 25 ug / 4 h	N = 270 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 120 oxy</li> <li>• 150 miso</li> </ul>	Time interval from induction to active phase of labour + maternal side effects and neonatal outcome	No info on nulli vs multiparous <ul style="list-style-type: none"> <li>• Median 5 min Apgar score better in miso group (<math>P=0.025</math>)</li> <li>• NICU admission similar</li> <li>• Similar CS rates, but sign. diff. in indications <ul style="list-style-type: none"> <li>○ More fetal distress in miso</li> <li>○ More failure to progress in oxy</li> </ul> </li> </ul>
Kassam Mahomed, 2018 Australia	RCT	To assess the safety and efficacy of vaginal prostaglandin (PG) compared to syntocinon for induction of labour in term-PROM.	Uncomplicated pregnancy ≥37 GA with PROM CP No info on bishop	Prostaglandin gel vs oxytocin	N=184 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 90 PGE2 gel</li> <li>• 94 oxy</li> </ul>	Safety and efficacy of vaginal prostaglandin (PG) compared to syntocinon	Proportion of nulliparous similar in both groups <ul style="list-style-type: none"> <li>• No difference in maternal infection</li> <li>• NS difference in sepsis (proven or suspected) RR 1.76 (0.84 – 3.67) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nulliparous RR 2.76 (0.14-6.74)</li> </ul> </li> <li>• NICU adm. similar</li> <li>• More FHR abnorm. among nulliparous in oxygroup (RR) 9.25; 95%CI 1.23–69.8.</li> <li>• Similar CS rates</li> </ul>

Freret et al. 2019 USA	Retrospective study	Do admission-to-delivery times vary between nulliparous w/ PROM initially receiving oxytocin vs buccal misoprostol	Nulliparous women with PROM	iv. oxytocin vs buccal (slimhindeopløst) misoprostol	N = 130 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 Miso</li> <li>• 80 Oxy</li> </ul>	Admission-to-delivery times Adverse maternal and neonatal outcomes	All nulliparous <ul style="list-style-type: none"> <li>• No difference in rate of CA</li> <li>• NICU adm. similar</li> <li>• No difference in mode of delivery <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Vaginal or CS rates</li> </ul> </li> </ul>
<b>Balloon catheter vs PGE and/or oxytocin</b>							
Cabrera et al. 2016 USA	Retrospective cohort	To determine if induction with foley catheter in PROM increases risk of CA compared to oxytocin alone	Singleton in CP GA ≥37 Bishop ≤4	FC and/or oxytocin	N=124 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 42 FC</li> <li>• 82 oxytocin</li> </ul>	1. Rate of CA 2. CS rates, length of first and second stage,	More nulliparous in FC group <i>p=0.001</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NS difference in CA FC vs. oxy; 28.6% vs 15.9% <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Digital exams, nulliparity and IUPC were associated with CA</li> </ul> </li> <li>• No difference in neonatal outcomes</li> <li>• Significantly higher rate of CS in FC group <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 45.2% vs 22% <i>p=0.007</i></li> </ul> </li> </ul>
Kruti et al. 2016 Finland	RCT	Compare induction with foley or misoprostol in women with PROM	PROM > 18 hours, singleton in CP, unfavourable cervix, no prior CS	Foley for 8 hours or misoprostol 50 µgorally every 4 h. At Bishop score ≥ 6, oxytocin induction if not regular contractions. All had prophylactic AB	N=202 89 FC 99 miso 14 FC and miso	Rate of CS Maternal and neonatal infections	Proportion of nulliparous similar in both groups <ul style="list-style-type: none"> <li>• No difference in maternal infections (intra- or postpartum)</li> <li>• No difference in neonatal infections; APGAR or NICU admissions</li> <li>• Similar CS rates <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ More CS fetal distress in PGE vs failure to progress in FC (NS)</li> </ul> </li> </ul>
Kruit et al. 2020	Retrospective cohort	Maternal and neonatal infection in	PROM, singleton pregnancy in CP at	BC for labour induction in women	N = 1,923	Primary outcomes: Rates of maternal	More nulliparous in FC group <i>p&lt;0.001</i>

Finland		women with balloon catheter for cervical ripening following PROM, compared to women with intact membranes undergoing cervical ripening with balloon catheter	<p>≥37 weeks with Bishop&lt;6</p> <p>Women at term with induction for other reasons</p>	<p>with PROM and women with other reasons for induction.</p> <p>All PROM women had prophylactic AB</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>641 (33.3%) following PROM</li> <li>1,282 (66.6%) induction for other reason. Two induction for other reason for every PROM induction</li> </ul>	<p>and neonatal infections.</p> <p>Sec. outcomes: mode of delivery, induction to delivery interval and other adverse neonatal and maternal outcomes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Higher rate of intraprtum infections in non-PROM (<math>P = .001</math>) OBS intact membranes did not receive ab unless GBS pos</li> <li>No difference in rate of postpartum infection</li> <li>Sign. diff in neonatal infections 1.7% vs 3.8% (<math>p= 0.01</math>) PROM vs intact membranes</li> <li>Higher NICU rates with intact memabranes <ul style="list-style-type: none"> <li>Obs indications for induction</li> </ul> </li> <li>Similar rates of CS and operative vaginal deliveries</li> <li>Indications for CS: <ul style="list-style-type: none"> <li>More fetal distress in intact membranes</li> <li>More failure to progress in PROM</li> </ul> </li> </ul>
Athiel et al. 2020 France	Retrospective cohort	Comparing dinoprostone vs Foley catheter for cervical ripening in PROM	GA ≥37 weeks, CP Bishop ≤6	<p>Delayed cervical ripening 24 h.: Dinorpostone (gel or pessary) or FC (foley catheter)</p> <p>1/3 of both groups had immediate induction on indication.</p> <p>AB at 12 h GBS: immediate administration</p> <p>Second maturation with PGE or FC</p>	238 131 with dinoprostone 107 with FC	Rate of CS Maternal and neonatal adverse oucomes	<p>Proportion of nulliparous similar in both groups</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No difference in maternel fever during labour</li> <li>NS difference in postpartum endometritis <ul style="list-style-type: none"> <li>2.8% vs 1.5%, FC vs PGE</li> </ul> </li> <li>NS difference in CS rates <ul style="list-style-type: none"> <li>20.6% vs 13%, FC vs PGE</li> <li>PGE: More fetal distres</li> <li>FC: More failure to progress</li> </ul> </li> <li>Vaginal delivery rates 79.4% vs 87%</li> </ul>
... other ....							

Chaudhuri et al. 2011 India	RCT	To compare immediate induction with vaginal misoprostol and immediate induction with dinoprostone gel in women with PROM at term.	Women with singleton pregnancy >GA 37 with PROM, regardless of Bishop score	Intravaginal 25 mg misoprostol PGE1 tablet, 4-hourly, with a maximum of five doses Or 0.5 mg intravaginal PGE2 gel, 6-hourly, with a maximum of two doses. All women received prophylactic AB on admission	N = 212  Misoprostol (n = 105)  PGE2 (n = 102)	Primary outcome: admission-to-delivery interval and the induction-to-delivery interval.  Secondary outcomes: maternal and neonatal outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion of nulliparous similar in both groups</li> <li>• NS difference in NICU admission: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 14.28% vs 10.42 % <i>p</i>=0.073 (PGE1 vs PGE2)</li> </ul> </li> <li>• No events of CA</li> <li>• NS difference in neonatal infections <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 10.6% vs 7.2% <i>p</i>=0.07</li> </ul> </li> <li>• No difference in postpartum fever</li> <li>• Similar CS rates <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Significantly more failure to progress with PGE2 gel</li> </ul> </li> <li>• Significantly more operative vaginal deliveries w/ PGE1 (<i>p</i>=0.03)</li> </ul>
--------------------------------	-----	---	---	---	--	---	---

Abbreviations: AB; antibiotics, h; hours, GA; gestational age, CA; chorionamnionitis, CS; cesarean sectio, PROM; prelabour rupture of membranes, RCT; randomized controlled trial

## Opfølgning og regime

### Problemstilling:

Blandt kvinder med PROM vil nogle ønske at afvente stimulation af vekraften, hvis der ikke kommer spontane veer efter vandafgang. De vil ønske at få viden om, hvordan de skal følges, og hvor længe de kan vente med stimulation, hvis veerne ikke opstår spontant.

### Forslag til overvågning ved afventende holdning ved PROM:

Risikoen for alvorlig neonatal infektion er opgjort til 1% for børn ved fødsel startende med PROM i forhold til 0,5% hvor fødslen starter med intakte hinder (NICE Guideline 2014 CG190, opdateret i februar 2017). Derudover vil risikoen for infektion peri- og postpartum hos den gravide være øget. Det er derfor nærliggende, at der er gjort overvejelser af passende overvågning af mor og foster undervejs i fødslen. Føtal takykardi er ofte første tegn på infektion under fødslen.

### *Kliniske rekommandationer*

	<i>Styrke</i>
Kontinuerlig CTG anbefales ved PROM>24 timer Indtil da kan man nøjes med intermitterende auskultation.	<b>D</b>
Temperatur (rektalt) bør måles så hurtigt som muligt efter vandafgang. Målingen gentages hver 2.-4. time. Dette gælder både hvis kvinden er hjemme og hvis hun er på afdelingen.	<b>D</b>
Det anbefales at måle BT og puls hver 2. – 4. time, når kvinden er i aktiv fødsel og er på afdelingen Skærpet opmærksomhed ved maternel takykardi (puls>100), der dog som eneste symptom har en lav prædiktiv værdi.	<b>D</b>
Ved febrilia skal skiftes til kontinuerlig CTG, og retningslinjer for feber under fødslen følges.	<b>D</b>
Klinisk undersøgelse med vurdering af fostervandets farve og observation af uterus for ømhed anbefales	<b>D</b>
Det anbefales at begrænse vaginale eksplorationer	<b>D</b>
Ved kendt/konstatering af positiv GBS-status opstartes antibiotikaproylakse, og der bør stimuleres.	<b>D</b>

### PICO 3: Fosterovervågning ved PROM < 18 timer

Vil overvågning i forhold til ingen overvågning ved stimulation med misoprostol ved PROM <18 timer medføre ændret risiko for neonatal asfyksi under fødslen?

#### Population

fødende med PROM <18 timer

#### Intervention

intermitterende/kontinuerlig CTG-overvågning

#### Comparison

ingen overvågning

#### Outcome

neonatal asfyksi

#### Problemstilling:

Ved PROM anbefales ve-stimulation med henblik på at afkorte tiden mellem vandafgang og fødsel. Ved umodne cervikale forhold stimuleres vanligt med Misoprostol. For mange gravide er fosterovervågningen i forbindelse med ve-stimulation en barriere i forhold til at modtage ve-stimulation. CTG-overvågningen kolliderer med forventningen om en naturlig fødsel f.eks. med mulighed for fødsel i vand. Det er således afgørende, at anbefalingen om CTG i forbindelse med ve-stimulation med Misoprostol bliver ensrettet og evidensbaseret på landets fødeafdelinger.

#### Resumé af litteratur:

Ved systematisk litteratursøgning er der ikke fundet relevante artikler. Ved kædesøgning på baggrund af referencelister i nationale og internationale kliniske retningslinjer fandtes heller ingen studier, der sammenligner forskellige overvågningsregimer ved stimulation med Misoprostol i forbindelse med PROM.

#### Guidelines:

DSOG guideline om Foster monitorering fra 2017 ([Fosterovervågning+under+fødslen+27.2.docx.pdf \(squarespace.com\)](#)) indeholder en oversigt over anbefalinger om fosterovervågning af lav risiko gravide under forskellige typer af ve stimulation. Der er ikke international konsensus om dette, hvilket formentlig er en konsekvens af manglende evidens.

Tabel 4. Anbefalinger fra Internationale guidelines vedrørende fosterovervågning i forbindelse med igangsættelse

	Igangsættelse generelt	Oxytocin	Prostaglandin	Ballonkateter + HSP
NICE <sup>8,19</sup>	-	Kont. CTG	Kont. CTG initielt, i fald normal CTG da IA (anbefalingen vedrører vaginal adm. Prostaglandin).	Betragter ikke HSP i forbindelse med fremskyndelse af fødsel som indikation for kont. CTG.
Norge <sup>9</sup>	CTG	-	-	-
RANZCOG <sup>11</sup>	-	Kont. CTG	Kont. CTG	-
ACOG <sup>12</sup>	-	-	Kont. CTG	-
FIGO <sup>13</sup>	Kont. CTG i situationer, hvor der er risiko for tachysystoli som eksempelvis igangsættelse.	-	-	-
SOGC <sup>10</sup>	-	Kont. CTG	Vil ikke komme med anbefaling grundet manglende evidens.	-
Spansk <sup>20</sup>	-	-	-	-

Kont. CTG: Kontinuerlig CTG

CTG: CTG uden specifikation om hvorvidt det drejer sig om kontinuerlig eller intermitterende CTG

IA: Intermitterende auskultation

Konklusionen på DSOG guideline er, at ved pp-med med Misoprostol skal der anvendes intermitterende CTG i udvidelsesfasen (20 minutter hver 2. time) og kontinuerlig CTG i pressefasen. Ved stimulation med oxytocin skal der anvendes kontinuerlig CTG.

#### Lokale instrukser:

- Aalborg: Intermitterende CTG i udvidelsen og kontinuerlig CTG i pressefasen
- Skejby: 20-30 minutters CTG ved regelmæssige veer. Intet specifikt omkring pressefasen
- Herning: 20-30 minutters CTG ved regelmæssige veer. Intet specifikt omkring pressefasen

- RH: Intermitterende CTG i udvidelsen og kontinuerlig CTG i pressefasen.

### Farmakokinetik:

Misoprostol har maximal plasmakoncentration efter 30 minutter og halveringstid på er 45 minutter.

### Konklusion

Der er ingen (sikker) evidens for, hvilken overvågning der skal anvendes ved spontan vandafgang < 18 timer og stimulation med Misoprostol. Praksis for overvågning er meget forskellig på landets hospitaler.

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Ingen tilgængelig litteratur adresserer vores problemstilling	
---	--

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

Ved ankomst til fødegangen med regelmæssige veer køres CTG. Hvis CTG er normal, og der er gået > 4 timer siden sidste Misoprostol, kan fødslen overvåges med auskultation.	<b>D</b>
---	----------

### PICO 4: Fosterovervågning ved PROM > 18 timer

Vil intermitterende eller kontinuerlig overvågning under fødslen af fødende i aktiv fødsel med PROM >18 timer i forhold til ingen overvågning medføre ændret risiko for neonatal asfyxi?

### Population

fødende i aktiv fødsel med PROM>18 timer

### Intervention

intermitterende/kontinuerlig CTG-overvågning

### Comparison

ingen overvågning

## Outcome

neonatal asfyksi

### Problemstilling:

Ved PROM >18 timer vil der være en øget risiko for infektion. Vi vil undersøge, om der også er en øget risiko for neonatal asfyksi, og om typen af fosterovervågning ændrer risikoen herfor. Der er brug for ensartede og evidensbaserede retningslinjer for overvågning af fosteret under fødslen.

Er der således indikation for kontinuerlig CTG under fødslen ved PROM >18 timer?

### Resume af litteratur:

Der er ved litteratursøgningen ikke fundet studier, som understøtter hvilken form for fosterovervågning, der er indiceret ved vandafgang over 18 timer ved PROM.

Et Cochrane review fra 2017 (1) har dog sammenlignet en gruppe af fødende med PROM med tidlig igangsættelse (<24 timer) mod afventende behandling (>24 timer). I alt er inkluderet 23 studier med i alt 8615 kvinder. I den afventende gruppe, fandtes øget risiko for maternel infektion i form af chorioamnionitis og/eller endometritis, mulig early-onset neonatal sepsis (men ikke øget risiko for sikker early-onset neonatal sepsis) samt indlæggelse på neonatalafdeling. Infektion vil ofte kunne ses på CTG som føtal takykardi. Da der er øget risiko for infektion ved langvarig vandafgang ved PROM, understøtter dette anbefaling om kontinuerlig CTG trods manglende evidens i litteraturen. Dette er også, hvad flere internationale guidelines anbefaler:

- NICE guideline (2) fra 2017 anbefaler kontinuerlig overvågning ved vandafgang > 24 timer inden fødselens start (1.4.9).
- RANZOG guideline (3) fra 2019 anbefaler ligeledes kontinuerlig CTG ved vandafgang > 24 timer.
- Den norske guideline (4) fra 2014 anbefaler kontinuerlig CTG ved vandafgang >18 timer.

### *Kliniske rekommandationer*

### *Styrke*

Ved PROM < 24 timer kan fødslen overvåges med auskultation. Ved PROM > 24 timer anbefales at overveje kontinuerlig CTG-overvågning.	<b>D</b>
--	----------

DSOG guideline om indikationer for fosterovervågning under fødslen fra 2017 anbefaler intermitterende auskultation under fødsler uden tegn på infektion ved vandafgang >24 timer. Denne guideline blev lavet ud fra NICE guideline fra 2014, der dengang anbefalede det samme. NICA guideline er ændret ved opdatering.

### PICO 5: Diagnostik

**Population**

Fødende med mistanke om PROM

**Intervention**

klinisk undersøgelse + vandafgangstest

**Comparison**

Klinisk undersøgelse

**Outcome**

neonatal infektion/chorioamnionitis/ infektion mater

**Problemstilling:**

PROM er en hyppig obstetrisk problemstilling, men kan til tider være diagnostisk udfordrende. PROM øger risikoen for infektion hos mor og barn, og derfor er tidlig og sikker diagnostik af PROM vigtig. I Danmark er der tradition for at diagnosticere PROM ud fra en klinisk undersøgelse, som består af anamnese og undersøgelse med steril speculum samt evt. transabdominal ultralyd, som har høj diagnostisk præcision [1, 2]. På nogle obstetriske afdelinger benyttes også immunoassays i tvivlstilfælde, men disse tests er dyre, og brugen er lettere omstændig.

Immunoassays benytter sig af antigen-antistof reaktion til at detektere proteiner, som specifikt forekommer i meget høje koncentrationer i amnionvæsken. I Danmark benyttes AmniSure® (undersøger for placentar alpha-microglobulin-1 (PAMG-1)) og ROM Plus® (undersøger for både Alpha-føtoprotein (AFP) and Insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1)).

Ved mistanke om vandafgang indføres en vatpind i fornix posterior, som opsamler evt. forstervand over minutters varighed. Vatpinden skal dernæst ligge i et solvent, hvorefter en teststrimmel sættes i solventet. Resultat kan aflæses efter få minutter.

**Resume af litteratur:**

Vi fik til opgave at finde svar på, om tillæg af vandafgangstest til vanlig klinisk undersøgelse for PROM vil nedsætte risikoen for infektion hos mor og barn. Dette findes der i litteraturen ikke svar på. Vi finder ingen studier, som svarer på dette spørgsmål.

*5a. Vil brug af klinisk undersøgelse inklusive vandafgangstest af fødende med mistanke om PROM i forhold til klinisk undersøgelse alene ændre risikoen for neonatal infektion?*

Der foreligger ikke studier, som har undersøgt dette spørgsmål i forhold til PROM. Der foreligger et enkelt studie, som har undersøgt spørgsmålet i forhold til PPRM [3]. Her findes der ingen forskel på risikoen for neonatal infektion.

*5b. Vil brug af klinisk undersøgelse inklusive vandafgangstest af fødende med mistanke om PROM i forhold til klinisk undersøgelse alene ændre risikoen for chorioamnionitis eller maternel infektion?*

Der foreligger ikke studier, som har undersøgt dette spørgsmål i forhold til PROM. Der foreligger et enkelt studie, som har undersøgt spørgsmålet i forhold til PPROM [3].

Der forekom otte tilfælde af chorioamnionitis ved brug af steril speculum alene, men ingen tilfælde af chorioamnionitis ved at supplere med immunoassay. Der var dog ingen statistisk signifikant forskel på resultaterne.

Da der ikke foreligger studier, som kunne besvare vores oprindelige spørgsmål, valgte vi at stille spørgsmålet:

5c. Vil brug af klinisk undersøgelse inklusive vandafgangstest af fødende med mistanke om PROM i forhold til klinisk undersøgelse alene øge den diagnostiske sikkerhed?

Samlet set har de forskellige immunoassays høj sensitivitet og specificitet, som er på højde med [4-6] eller højere end klinisk undersøgelse alene [7-9].

Såfremt diagnosen synes oplagt efter den kliniske undersøgelse, bidrager immunoassays ikke til yderligere diagnostisk sikkerhed [10]. Ved klinisk undersøgelse kan diagnosen stilles i 9 ud af 10 tilfælde [10].

Immunoassays kan dog bidrage til diagnostisk afklaring i tvivlstilfælde [4]. Immunoassays kan derfor anbefales til brug i klinikken, såfremt man har disse til rådighed.

Samme anbefaling giver ACOG i deres PROM guideline og uddyber, at PROM diagnosen aldrig må basere sig på immunoassays alene, men stilles på baggrund af en samlet vurdering [11].

#### ***Resume af evidens***

#### ***Evidensgrad***

For test for vandafgang ved termin	2b
------------------------------------	----

#### ***Kliniske rekommandationer***

#### ***Styrke***

Ved tvivlstilfælde om PROM kan immunoassays bidrage til diagnostisk afklaring Testresultatet kun validt indenfor de første ca. 8-12 timer efter formodet vandafgang	B
--	---

### **Håndtering af fødsel ved langvarig vandafgang**

#### **Problemstilling:**

Kvinder med langvarig vandafgang kan have ønsker til deres fødsel, som vi kan være i tvivl, om det er trygt at opfylde. Herunder vil der oftest spørges til, om smertelindring og fødsel i badekar er forsvarligt i forhold til infektionsrisikoen ved langvarig vandafgang.

#### **Resumé af litteratur:**

Der er søgt i PubMed på Water birth i kombination med Immersion, Hydrotherapy, Infections, PROM, GBS

Der er ikke fundet litteratur, der belyser risikoen for brug af badekar under fødslen ved PROM.

Der er ikke fundet litteratur, der belyser risikoen for brug af badekar ved GBS positive mødre.

Der er fundet to studier, der belyser neonatal outcome ved vandfødsler og finder, at der ikke er signifikant øget risiko for GBS-infektioner hos børn født i vand (1,2).

### **Resume af evidens**

### **Evidensgrad**

Der er ikke fundet litteratur til at belyse vores problemstilling	
---	--

### **Kliniske rekommandationer**

### **Styrke**

Ved PROM gælder samme retningslinjer som for andre fødsler med samme gestationsalder mht. brug af badekar som smertelindring	<b>D</b>
Ved PROM anbefales kontinuerlig CTG ved vandafgang > 24 timer, hvorfor man kan benytte badekarret til smertelindring og fødsel, hvis man, mens den fødende er i badekarret, har mulighed for trådløs overvågning med CTG.	<b>D</b>
Ved infusion af antibiotika skal evt. dråbetæller køre på batteri – ikke tilsluttes el-net.	<b>D</b>
Det anbefales at måle rektal temperatur inden den fødende kommer i badekarret. Hvis den fødende er febril (>38.0) eller der af anden årsag er mistanke om amnionitis frarådes kvinden brug af badekar (se DSOG guideline ”Feber under fødslen”).	<b>D</b>

### **Internationale retningslinjer**

Guideline og år	Diagnostik	Monitorering	Fremgang: Afvente eller Stimulere	Stimulations metoder: Prostaglandin, oxytocin eller ballon	Antibiotika
-----------------	------------	--------------	--------------------------------------	--	-------------

<p><b>CNGOF</b> <b>August 2020</b> (Clinical practice from the French college of gynaecologist and Obstetricians)</p>		<p>Indlægges til observation specielt mhp infektion Blodprøve ikke rekommanderet</p> <p>GBS-test (hvis ikke gennemført mellem 34-38 uger) CTG</p>	<p>Afhængig af sygehus og kvindes præference efter information – ikke risiko for infektion trods GBS positiv. Ikke risiko for CS trods stimulation Individuel vurdering til evt stimulation (også ved pos GBS screeningstest) Hvis mekonium eller PROM &gt; 4 dage, da stimulation</p>	<p>Ligeværdigt</p>	<p>Ved vandafgang over 12 timer Betalactam førstevalg</p>
<p><b>ACOG Practice Bulletin</b> <b>March 2020</b></p>	<p>GU Ph test af fostervand Ferning test "pooled fluid in posterior fornix" Ultrasonisk guided transabdominal installation methyblåt i fostervand og efterfølgende visualisering vaginalt</p>	<p>Observere for: Intrauterine infektion Abruptio Fetal wellbeing (CTG) Undgå vaginal eksploration</p>	<p>Gerne stimulere Kan afvente 12-24 timer så længe alt er normalt Hvis GBS positiv så stimulere</p>	<p>Ikke data nok til rekommandere Ballon kateter og risiko for øget infektion påvist i et enkelt studie. Ved stimulation med oxytocin – afvente 12-18 timer inden diagnosen "mislykket pmed"</p>	<p>Antibiotisk profylakse kun hvis risiko for GBS infektion (ikke kun langvarig vandafgang)</p>
<p><b>RANZCOG</b> <b>March 2017</b> The Royal Australian and Newzealand College of Obstetricians and gynaecologists</p>	<p>Ved tvivl: GU ph test Amnisure (evt) "pooled fluid in posterior fornix"  Undgå vaginal eksploration</p>	<p>Maternal infektion (feber, høj puls m.m) CTG Observation – hver 4 time med temp, fostervand og fosterhertelyd</p>	<p>Anbefales stimulation mhp nedsat risiko for maternel infektion (øger ikke CS frekvens) og nedsat risiko for indlæggelser på neonatal afdeling Kan efter nøje overvejelser afvente op til 24 timer Kvinden bør informeres og selv være med i beslutningen</p>	<p>Helst oxytocin Ved meget umodne forhold evt. prostaglandin</p>	<p>Hvis kendt GBS da antibiotika</p>

			Ved pos GBS-test stimulation med det samme		
<b>UptoDate march 2020</b>	Anamnese GU "pooled fluid in posterior fornix"  Undgå vaginal eksploration	Fosterstilling CTG Temperatur, puls m.m	Tidlig stimulation Anbefales stimulation mhp nedsat risiko for maternal infektion (øger ikke CS frekvens) og nedsat risiko for indlæggelser på neonatal afdeling Anbefales stimulation hvis meconium farvet FV eller kendt GBS Kan evt afvente 24 timer, hvis ønske fra kvinde og alt ellers normal og helst under indlæggelse	Helst oxytocin I nogle tilfælde kan prostaglandin bruges Helst ikke ballon kateter (infektions risiko)	Hvis indikation for GBS profylakse (ikke kun PROM)
<b>Norske selskab for Obstetrik og Gynækologi</b>	GU Evt Ferningtest		Stimulation efter 24 timer såfremt alt er normalt. Ved kendt GBS positiv stimulation med det samme	Ingen rekommandationer	Ved kendt GBS antibiotika med det samme Ved vandafgang >18 timer Benzylpenicillin er førstevalg

## Spørgeskema angående PROM udsendt til alle fødeafdelinger

Kære Kolleger.

Vi rundsender denne forespørgsel, da vi er ved at opdatere PROM guideline.

1.Bruger afdelingen vandafgangstest til terminen?

Ja \_\_\_\_\_ nej \_\_\_\_\_

hvis ja, hvilken test bruges?

\_\_\_\_\_

2.Har afdelingen indført intrapartum PCR-test for GBS?

ja \_\_\_\_\_ nej \_\_\_\_\_

hvis ja, hvilken test?

\_\_\_\_\_

3.Hvis afdelingen ikke har vandafgangstest eller GBS-test, arbejdes der så for at få disse?

ja \_\_\_\_\_ nej \_\_\_\_\_

Hvis ja, hvilke test er det der ønskes indført?

\_\_\_\_\_

Mvh Dorete Munck, Obstetriker OUH, På vegne af PROM guideline gruppe

## Monitorering:

Forekomst af neonatal sepsis med GBS og andre organismer

## Referenceliste:

### Indledning

- 1.
2. DPS Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom 2015; 3. CDC Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease 2010.
4. DSOG guideline GBS – Gruppe B Streptokok Syndrom 2019)
5. Stoll et al Early onset neonatal sepsis 2011
6. DPS Neonatal sepsis og meningitis 2018

### PICO 1:

1. Cammu H, Verlaenen H, Derde M. Premature rupture of membranes at term in nulliparous women: a hazard? *Obstetrics & Gynecology* 1990; 76:671-4.
2. Conway D, Prendiville W, Morris A, Speller D, Stirrat G. Management of spontaneous rupture of the membranes in the absence of labor in primigravid women at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984; 150:947-51.
3. Zlatnik FJ. Management of premature rupture of membranes at term. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1992;19(2):353-64.
4. Maqbool S, Usmani AS, Bano B. Comparison of induction and expectant management of prelabour rupture of membranes at term for maternal outcome. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2014; Vol. 8, issue 3:648-51
5. Shah K, Doshi H. Premature rupture of membrane at term: Early induction versus expectant management. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2012;62(2):172-5. doi: 10.1007/s13224-012-0172-6. Epub 2012 Jun 1.
6. Mynarek M, Bjellmo S, Lydersen S, Strand KM, Afset JE, Andersen GL, Vik T. Prelabor rupture of membranes and the association with cerebral palsy in term born children: a national registry-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020 Jan 31;20(1):67. doi: 10.1186/s12884-020-2751-3
7. Pintucci A, Meregalli V, Colombo P, Fiorilli A. Premature rupture of membranes at term in low risk women: how long should we wait in the "latent phase"? *J Perinat Med* 2014 Mar;42(2):189-96. doi: 10.1515/jpm-2013-0017
8. Chacón KM, Bryant Mantha AS, Clapp MA. Outpatient Expectant Management of Term Prelabor Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *Am J Perinatol* 2019 Dec 31. doi: 10.1055/s-0039-3400997.
9. Hagen ID, Bailey JM, Zielinski RE. Outcomes of Expectant Management of Term Prelabor Rupture of Membranes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2021 Mar;50(2):122-132. doi: 10.1016/j.jogn.2020.10.010. Epub 2021 Jan 23.
10. Sadeh-Mestechkin D, Samara N, Wisner A, Markovitch O, Shechter-Maor G, Biron-Shental. Premature rupture of the membranes at term: time to reevaluate the management. *T. Arch Gynecol Obstet.* 2016 Nov;294(6):1203-1207. doi: 10.1007/s00404-016-4165-z. Epub 2016 Aug 8.
11. Bellussi F, Livi A, Diglio J, Lenzi J, Magnani L, Pilu G. Timing of induction for term prelabour rupture of membranes and intravenous antibiotics. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021 Jan;3(1):100245. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100245. Epub 2020 Oct 6.
12. [Kui Li<sup>1</sup>](#), [Yanping Wang](#), [Haiyan Li](#), [Huixia Yang](#). A study of 579 pregnant women with premature rupture of membranes at term. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Jan;112(1):45-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.07.026. Epub 2010 Sep 25.
13. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more) *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 4;1(1):CD005302. doi: 10.1002/14651858.CD005302.pub3.

14. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):e1-e14. doi: 10.1097/AOG.0000000000002455.
15. Term Prelabour Rupture of Membranes (Term PROM). The Royal Australian and Newzealand college of Obstetricians and Gynecologists (RANZCOG). March 2017
16. UpToDate. Management of prelabor rupture of the fetal membranes at term. Feb 2021
17. Term Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice - Timing of Labor Induction. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020 Jan;48(1):35-47. doi: 10.1016/j.gofs.2019.10.015. Epub 2019 Oct 25.
18. Norsk Gynekologisk Forening. Preterm vannavgang (pPROM) og primær vannavgang ved/nær termin (PROM). Februar 2020
19. Li K, Wang Y, Li H, Yang H. A study of 579 pregnant women with premature rupture of membranes at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2011 Jan;112(1):457. doi:10.1016/j.ijgo.2010.07.026. Epub 2010 Sep 25.

*Poornima B, Dharma Reddy DB. Premature Rupture of Membranes at Term: Immediate Induction With PGE (2) Gel Compared With Delayed Induction With Oxytocin. J Obstet Gynaecol India 2011 Oct;61(5):516-8. doi: 10.1007/s13224-011-0086-8. Epub 2011 Nov 16.*

*Fatima S, Rizvi S, Saeed G, Jafri A, Eusaph A, Haider R. Expectant vs active management of prelabour rupture of membranes at term. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences 2015;9(4):1353-7.*

## PICO 2

1. Kunt C, Kanat-Pektas M, Gungor AN, Kurt RK, Ozat M, Gulerman C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. Randomized trial of vaginal prostaglandin E2 versus oxytocin for labor induction in term premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010 Mar;49(1):57-61. doi: 10.1016/S1028-4559(10)60010-1. PMID: 20466294.
2. Rijal H, Manandhar R, Pradhan N. A randomized study comparing intravaginal prostaglandin (PGE2) with oxytocin for induction of labour in premature rupture of membrane at term. *Nepal Med Coll J.* 2012 Sep;14(3):199-203. PMID: 24047015.
3. Mbaluka CM, Kamau K, Karanja JG, Mugo N. Effectiveness and safety of 2-hourly 20 mcg oral misoprostol solution compared to standard intravenous oxytocin in labour induction due to pre-labour rupture of membranes at term: A randomized clinical trial at Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J.* 2014 Sep;91(9):303-10. PMID: 26866082.
4. Mahomed K, Wild K, Weekes CR. Prostaglandin gel versus oxytocin - prelabour rupture of membranes at term - A randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018 Dec;58(6):654-659. doi: 10.1111/ajo.12788. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29468633.
5. Pourali L, Saghafi N, Eslami Hasan Abadi S, Tara F, Vatanchi AM, Motamedi E. Induction of labour in term premature rupture of membranes; oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;38(2):167-171. doi: 10.1080/01443615.2017.1329284. Epub 2017 Aug 8. Erratum in: *J Obstet Gynaecol.* 2019 Jul;39(5):735. PMID: 28784054.
6. Güngördük K, Ascioglu O, Besimoglu B, Güngördük OC, Yildirm G, Ark C, Sahbaz A. Labor induction in term premature rupture of membranes: comparison between oxytocin and dinoprostone followed 6 hours later by oxytocin. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Jan;206(1):60.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.035. Epub 2011 Jul 30. PMID: 21924396.
7. Freret TS, Chacón KM, Bryant AS, Kaimal AJ, Clapp MA. Oxytocin Compared to Buccal Misoprostol for Induction of Labor after Term Prelabor Rupture of Membranes. *Am J Perinatol.* 2021 Feb;38(3):224-230. doi: 10.1055/s-0039-1696642. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31491801.
8. Kruit H, Tihtonen K, Raudaskoski T, Ulander VM, Aitokallio-Tallberg A, Heikinheimo O, Paavonen J, Rahkonen L. Foley Catheter or Oral Misoprostol for Induction of Labor in Women with Term Premature Rupture of Membranes: A Randomized Multicenter Trial. *Am J Perinatol.* 2016 Jul;33(9):866-72. doi: 10.1055/s-0036-1580608. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27031055.
9. Cabrera IB, Quiñones JN, Durie D, Rust J, Smulian JC, Scorza WE. Use of intracervical balloons and chorioamnionitis in term premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Mar;29(6):967-71. doi: 10.3109/14767058.2015.1027191. Epub 2015 Sep 25. PMID: 25845274.
10. Kruit H, Tolvanen J, Eriksson J, Place K, Nupponen I, Rahkonen L. Balloon catheter use for cervical ripening in women with term pre-labor rupture of membranes: A 5-year cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Sep;99(9):1174-1180. doi: 10.1111/aogs.13856. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32242917.

11. Athiel Y, Crequit S, Bongiorno M, Sanyan S, Renevier B. Term prelabor rupture of membranes: Foley catheter versus dinoprostone as ripening agent. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Oct;49(8):101834. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101834. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32585393.
12. Chaudhuri S, Mitra SN, Banerjee PK, Biswas PK, Bhattacharyya S. Comparison of vaginal misoprostol tablets and prostaglandin E2 gel for the induction of labor in premature rupture of membranes at term: a randomized comparative trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Nov;37(11):1564-71. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01575.x. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21676083.

## Opfølgning og regime

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>

### PICO 4:

1. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 3;3(3).
2. Intrapartum care for healthy women and babies. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2017.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg190/resources/intrapartum-care-for-healthy-women-and-babies-pdf-35109866447557>
3. Intrapartum Fetal Surveillance. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. 2019  
[https://ranzocg.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/IFS-Guideline-4thEdition-2019.pdf?ext=.pdf](https://ranzocg.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/IFS-Guideline-4thEdition-2019.pdf?ext=.pdf)
4. Fosterovervåkning under fødsel, avnavling og syre-baseprøver fra navlesnor. Norsk Gynekologisk Forening. 2014.  
<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/arkiv-utgatte-veiledere/veileder-i-fodsels hjelp-2014/26.-fosterovervakning-under-fodsels-avnavling-og-syre-baseprover-fra-navlesnor/>

### PICO 5:

1. Ladfors L, Mattsson L. Reply: prospective studies to show possible benefits with tests for rupture of membranes (ROM) in equivocal ROM are still missing. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2013; **92**: 1117-8.
2. Peirce S, Ray A, Carolan-Rees G. Diagnostic reliability of sterile speculum exam for rupture of membranes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2013; **92**: 1116-7.
3. Esin S, Tohma YA, Alay İ et al. Comparison of placental  $\alpha$  microglobulin-1 protein assay (Amnisure) with speculum examination for the diagnosis of premature preterm rupture of membranes (PPROM): a clinical evaluation. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2020: 1-5.
4. Albayrak M, Ozdemir I, Koc O et al. Comparison of the diagnostic efficacy of the two rapid bedside immunoassays and combined clinical conventional diagnosis in prelabour rupture of membranes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011; **158**: 179-82.
5. Ruanphoo P, Phupong V. Evaluation of the performance of the insulin-like growth factor-binding protein-1/alpha-fetoprotein test in diagnosing ruptured fetal membranes in pregnant women. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2015; **35**: 558-60.
6. Sean Esplin M, Hoffman MK, Theilen L, Kupchak P. Prospective evaluation of the efficacy of immunoassays in the diagnosis of rupture of the membranes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2020; **33**: 2594-600.
7. Lee SE, Park JS, Norwitz ER et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstetrics and gynecology* 2007; **109**: 634-40.
8. Igbinosa I, Moore FA, 3rd, Johnson C, Block JE. Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. *BMC pregnancy and childbirth* 2017; **17**: 128.
9. Birkenmaier A, Ries JJ, Kuhle J et al. Placental  $\alpha$ -microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012; **285**: 21-5.

10. van der Ham DP, van Melick MJ, Smits L et al. Methods for the diagnosis of rupture of the fetal membranes in equivocal cases: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011; **157**: 123-7.
11. Siegler Y, Weiner Z, Solt I. ACOG Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstetrics and gynecology* 2020; **136**: 1061.

### Håndtering af fødsel ved langvarig vandafgang:

Maternal and newborn outcomes following waterbirth: The Midwives Alliance of North America Statistics Project, 2004 to 2009 Cohort. Bovbjerg ML, Cheyney M, Everson C. *J Midwifery Women's Heal.* 2016;61:11–20.

Neonatal outcomes of waterbirth: a systematic review and meta-analysis. Taylor H, Kleine I, Bewley S, Loucaides E, Sutcliffe A. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:357–365.

### Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere

Ingen af gruppens medlemmer har COI at berette.

Appendiks 2: Søgeprofiler

#### PICO 1:

Publikationsperiode: 2010-2020

Databaser: PubMed.

Sprog: Engelsk, Dansk, Norsk, Svensk

Søgestreng (Pubmed):

(((((english[Language]) OR (danish[Language])) OR (norwegian[Language])) OR (swedish[Language]) AND (y\_10[Filter])) AND (((("Extraembryonic Membranes" [Mesh]) AND (rupture\*[Text Word])) OR (((fetal membranes, premature rupture [MeSH Terms]) OR (fetal membrane rupture\*[Text Word]))OR (extraembryonic membrane rupture\* [Text Word])) OR (prelabor rupture\* [Text Word])) AND ((induction[Text Word]) OR ("Labor, Induced"[Mesh])) AND (y\_10[Filter])) AND (y\_10[Filter])) OR ((((((watchful waiting [Text Word]) OR (expectant management [Text Word])) OR (active surveillance [Text Word])) OR ("Watchful Waiting" [Mesh])) AND (((("Extraembryonic Membranes"[Mesh]) AND (rupture\* [Text Word])) OR (((fetal membranes, premature rupture [MeSH Terms]) OR (fetal membrane rupture\*[Text Word])) OR (extraembryonic membrane rupture\*[Text Word])) OR (prelabor rupture\*[Text Word])))) AND (((english[Language]) OR (danish[Language])) OR (norwegian[Language])) OR (swedish[Language]) AND (y\_10[Filter]))

Søgningen gav 256 artikler. Seks studier var relevante heriblandt et Cochrane review.

Der er yderligere fundet fem studier ved gennemgang af reference lister.

#### PICO 2:

**Forskellige metoder til stimulation til fødsel efter PROM**

#### Litteratursøgning:

Publikationsperiode: 2010-2020

Pubmed søgestreng:

(((((("Extraembryonic Membranes"[Mesh]) AND (rupture\*[Text Word])) OR ((fetal membranes, premature rupture[MeSH Terms])) OR ((fetal membrane rupture\*[Text Word]) OR (extraembryonic membrane rupture\*[Text Word]) OR (prelabor rupture\* [Text Word]))) AND ((induction[Text Word]) OR ("Labor, Induced"[Mesh])) OR (watchful waiting[Text Word]) OR (expectant management[Text Word]) OR (active surveillance[Text Word]) OR ("Watchful Waiting" [Mesh])) AND (((("Extraembryonic Membranes"[Mesh]) AND (rupture\*[Text Word])) OR (((fetal membranes, premature rupture[MeSH Terms]) OR (fetal membrane rupture\*[Text Word])) OR (extraembryonic membrane rupture\*[Text Word]) OR (prelabor rupture\*[Text Word]) OR (misoprostol[Text Word]) OR (oxytocin[Text Word]))))

I den systematiske litteratursøgning er der identificeret i alt 12 nyere studier af relevans samt flere reviews, der undersøger induktionsmetoder ved PROM.

**PICO 3:**  
**Vil overvågning i forhold til ingen overvågning ved stimulation med misoprostol ved PROM <18 timer medføre ændret risiko for neonatal asfyksi under fødslen?**

((("cardiotocography"[MeSH Terms] OR "cardiotocography"[All Fields]) OR "FHR"[All Fields] OR ("foetal heart"[All Fields] OR "fetal heart"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "heart"[All Fields]) OR "fetal heart"[All Fields]) AND ("monitor s"[All Fields] OR "monitorable"[All Fields] OR "monitored"[All Fields] OR "monitoring"[All Fields] OR "monitoring s"[All Fields] OR "monitoring, physiologic"[MeSH Terms] OR ("monitoring"[All Fields] AND "physiologic"[All Fields]) OR "physiologic monitoring"[All Fields] OR "monitor"[All Fields] OR "monitorings"[All Fields] OR "monitorization"[All Fields] OR "monitorize"[All Fields] OR "monitorized"[All Fields] OR "monitors"[All Fields]))) AND ((("fetal membranes, premature rupture"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "membranes"[All Fields] AND "premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields]) OR "premature rupture fetal membranes"[All Fields] OR ("fetal"[All Fields] AND "membranes"[All Fields] AND "premature"[All Fields] AND "rupture"[All Fields]) OR "fetal membranes premature rupture"[All Fields] OR ("foetal membranes"[All Fields] OR "extraembryonic membranes"[MeSH Terms] OR ("extraembryonic"[All Fields] AND "membranes"[All Fields]) OR "extraembryonic membranes"[All Fields] OR ("fetal"[All Fields] AND "membranes"[All Fields]) OR "fetal membranes"[All Fields]) OR ((("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields] OR "prematurely"[All Fields] OR "prematures"[All Fields] OR "prematurities"[All Fields] OR "prematurity"[All Fields]) AND ("ruptur"[All Fields] OR "rupture"[MeSH Terms] OR "rupture"[All Fields] OR "ruptured"[All Fields] OR "ruptures"[All Fields] OR "rupturing"[All Fields])) OR "rupture of membranes"[All Fields]) AND ("misoprostol"[MeSH Terms] OR "misoprostol"[All Fields] OR "misoprostol s"[All Fields]) AND ("cloning transgenes"[Journal] OR "clin transl gastroenterol"[Journal] OR "ctg"[All Fields] OR ("cardiotocography"[MeSH Terms] OR "cardiotocography"[All Fields]) OR "FHR"[All Fields]))) AND ((("misoprostol"[MeSH Terms] OR "misoprostol"[All Fields] OR "misoprostol s"[All Fields]))

Filters: **in the last 10 years**

**PICO 4:**  
**Vil intermitterende eller kontinuerlig overvågning under fødslen af fødende i aktiv fødsel med PROM >18 timer i forhold til ingen overvågning medføre ændret risiko for neonatal asfyksi?**

Nedenstående søgestreng blev brugt og artikler screenet først ud fra overskrifter (i alt fire relevante) herefter screenet ud fra abstract (nul relevante).

Søgestreng (sidste 10 år)	Resultater	Relevant ud fra overskift	Relevant ud fra abstract
(PROM) AND (fetal monitoring)	96	0	0
(PROM) AND (CTG)	9	1	0
(((fetal monitoring) AND (prom)) NOT (preterm)) NOT (premature)	12	0	0

(((PROM) AND (delivery)) NOT (preterm)) NOT (premature)	196	3	0
---	-----	---	---

**PICO 5**

P – gravide med vandafgang	I – klinisk undersøgelse	C - vandafgangstest	O – maternel infektion
(((Fetal Membranes, Premature Rupture) OR (Fetal Membranes)) OR (premature rupture)) OR ("rupture of membranes")	(((diagnostic methods) OR (clinical evaluation)) OR (speculum examination)) OR (cervical assessment)) OR (speculum exam)) OR (Physical Examination)	((((((((PAMG-1 test) OR (IGFBP-1 test)) OR (PAMG-1 PROM test)) OR (IGFBP-1 PROM test)) OR (placental alpha microglobulin-1 PROM test)) OR (insulin-like factor binding protein-1 PROM test)) OR (AmniSure)) OR (Actim)) OR (immunoassay)) OR (placental alpha microglobulin-1)) OR (insulin-like factor binding protein-1)	(Puerperal Infection) OR (Chorioamnionitis)
Hits: 41.216	Hits: 5.911.155	Hits: 525.806	Hits: 9.068
P+I: 10.902			
P+I+C: 514			
P+I+C+O: 81			

P – gravide med vandafgang	I – klinisk undersøgelse	C - vandafgangstest	O – neonatal infektion
(((Fetal Membranes, Premature Rupture) OR (Fetal Membranes)) OR (premature rupture)) OR ("rupture of membranes")	(((diagnostic methods) OR (clinical evaluation)) OR (speculum examination)) OR (cervical assessment)) OR (speculum exam)) OR (Physical Examination)	((((((((PAMG-1 test) OR (IGFBP-1 test)) OR (PAMG-1 PROM test)) OR (IGFBP-1 PROM test)) OR (placental alpha microglobulin-1 PROM test)) OR (insulin-like factor binding protein-1 PROM test)) OR (AmniSure)) OR (Actim)) OR (immunoassay)) OR (placental alpha microglobulin-1)) OR (insulin-like factor binding protein-1)	(((Fetal Diseases) OR ("newborn infection")) OR (Bacterial Infections)) OR (fetal infection)) OR (neonatal infection)

Hits: 41.216	Hits: 5.911.155	Hits: 525.806	Hits: 1.168.165
P+I: 10.902			
P+I+C: 514			
P+I+C+O: 148			

### Cochrane

P – gravide med vandafgang rupture of mebranes	I - vandafgangstest (placental alpha microglobulin-1 PROM test) OR (insulin-like factor binding protein-1 PROM test) OR (AmniSure) OR (Actim) OR (immunoassay) OR (placental alpha microglobulin-1) OR (insulin-like factor binding protein-1)		
73 reviews	1877 trial	5 reviews	3702 trial
1 review			
20 trials			

P – rupture of mebranes

I - (placental alpha microglobulin-1 PROM test) OR (insulin-like factor binding protein-1 PROM test) OR (AmniSure) OR (Actim) OR (immunoassay) OR (placental alpha microglobulin-1) OR (insulin-like factor binding protein-1)

### Embase

P – gravide med vandafgang (((Fetal Membranes, Premature Rupture) OR (Fetal Membranes)) OR (premature rupture)) OR ("rupture of membranes")	I – klinisk undersøgelse ((((diagnostic methods) OR (clinical evaluation)) OR (speculum examination)) OR (cervical assessment)) OR (speculum exam)) OR (Physical Examination)	C - vandafgangstest ((((((((PAMG-1 test) OR (IGFBP-1 test)) OR (PAMG-1 PROM test)) OR (IGFBP-1 PROM test)) OR (placental alpha microglobulin-1 PROM test)) OR (insulin-like factor binding protein-1 PROM test)) OR (AmniSure)) OR (Actim)) OR (immunoassay)) OR (placental alpha microglobulin-1)) OR (insulin-like factor binding protein-1)	O – maternel infektion (((Fetal Diseases) OR ("newborn infection")) OR (Bacterial Infections)) OR (fetal infection)) OR (neonatal infection)
Hits: 14.825	Hits: 477.948	Hits: 150.906	Hits: 12.229
P+I+C+O: 6			

P – gravide med vandafgang	I – klinisk undersøgelse	C - vandafgangstest	O – neonatal infektion
----------------------------	--------------------------	---------------------	------------------------

(((Fetal Membranes, Premature Rupture) OR (Fetal Membranes)) OR (premature rupture)) OR ("rupture of membranes")	(((diagnostic methods) OR (clinical evaluation)) OR (speculum examination)) OR (cervical assessment)) OR (speculum exam)) OR (Physical Examination)	((((((((PAMG-1 test) OR (IGFBP-1 test)) OR (PAMG-1 PROM test)) OR (IGFBP-1 PROM test)) OR (placental alpha microglobulin-1 PROM test)) OR (insulin-like factor binding protein-1 PROM test)) OR (AmniSure)) OR (Actim)) OR (immunoassay)) OR (placental alpha microglobulin-1)) OR (insulin-like factor binding protein-1)	(((Fetal Diseases) OR ("newborn infection")) OR (Bacterial Infections)) OR (fetal infection)) OR (neonatal infection)
Hits: 14.825	Hits: 477.948	Hits: 150.906	Hits: 12.229
P+I+C+O: 0			

#### Håndtering af fødsel ved langvarig vandafgang.

Der er søgt i PubMed på Water birth i kombination med Immersion, Hydrotherapy, Infections, PROM

Søgningerne blev afgrænset til artikler publiceret inden for de sidste 10 år.

Der er søgt i UpTpDate med søgeord Water birth

(((labor[tw] OR labour[tw] OR birth\*[tw] OR "Natural Childbirth"[Mesh] OR childbirth\*[tw] OR "Labor, Obstetric"[Mesh]) AND (((("Immersion"[Mesh] OR immerse\*[tw] OR immersion\*[tw]) AND ("Water"[Mesh] OR water[ti])) OR ("Hydrotherapy"[Mesh] OR "Baths"[Mesh] OR bath\*[tw] OR hydrotherap\*[tw]))) OR ("water birth\*[tw]) OR (waterbirth\*[tw])) AND ("Infections"[Mesh] OR infect\*[tw] OR "Infectious Disease Transmission, Vertical"[Mesh])

### **Appendiks 3:**

#### **PATIENTINFORMATION**

Hos hver 10. gravide vil en fødsel starte med vandafgang, før der kommer veer. Dette anses således for en helt naturlig og normal start af en fødsel.

Vandafgang kan være et tegn på, at din krop er ved at være klar til fødsel. Inden for et døgn vil veerne starte hos langt de fleste (70%). Hos 95% starter veerne inden for 3 døgn.

Ved vandafgang er der gået hul på fosterhinderne, som har omgivet fosteret inde i livmoderen og skabt et beskyttet miljø. Ved længerevarende vandafgang, er der risiko for, at bakterier fra skeden kan komme op i livmoderen og give infektion. Risikoen for infektion under fødslen for fødende med vandafgang uden veer er omkring 1%, mens den generelle risiko for infektion under fødslen er omkring 0,5%.

Hvis der opstår tegn på infektion, vil der blive behandlet med antibiotika, oftest via et drop i hånden.

Når du mener, at vandet er gået, opfordrer vi dig derfor til at kontakte dit fødested med henblik på at lave en fælles plan for fødslen.

Jeres fødested vil tilbyde:

- Undersøgelse ved jordemoder for at bekræfte at der er tale om vandafgang, samt undersøgelse af livmoderhalsen for at finde ud af, hvor langt du er i fødselsprocessen.
- Temperaturmåling, som kan afsløre en begyndende infektion
- Fosterherteovervågning og ve-registrering (CTG) for at vurdere, om fosteret har det godt, og om veerne er begyndt

#### **Igangsættelse eller spontant forløbende fødsel**

Hvis ikke veerne kommer af sig selv, vil vi tilbyde stimulation for at få fødslen til at gå i gang. Det er op til jer, om I ønsker stimulation, men stimulation tilbydes for at undgå infektion.

Vi vil som udgangspunkt tilbyde stimulation af fødslen 1-4 timer efter vandafgang, såfremt veerne ikke er gået i gang af sig selv.

Stimulation af fødslen øger ikke din risiko for at føde med sugekop eller at få lavet et kejsersnit.

Vælger du at få stimulation til fødslen afhænger metoden af, om du tidligere har fået foretaget kejsersnit, og af hvor langt du er i fødselsprocessen (hvor moden din livmoderhals er).

- **Angusta® (tabletter):** Tilbydes hvis din livmoderhals ikke er moden til fødsel, og du ikke tidligere har fået foretaget kejsersnit. Stimulation til fødsel kan efter opstart i afdelingen som hovedregel foregå hjemme.
- **Syntocinon (drop):** Tilbydes hvis din livmoderhals er moden til fødsel eller du tidligere har fået foretaget kejsersnit. Stimulation med syntocinon drop foregår på fødegangen.
- **Ballonkateter:** Kan tilbydes, hvis din livmoderhals ikke er moden til fødsel og du helst undgår medicinsk stimulation af fødslen. Efter anlæggelsen kan der være mulighed for at komme hjem på orlov efter aftale.
- **Ballon kateter** kan også bruges, hvis du tidligere har fået lavet kejsersnit. Du vil da anbefales at forblive indlagt til fødsel.
- Vi anbefaler at der behandles med antibiotika så længe ballonkateteret er anlagt.

