

PPROM - præterm primær vandafgang

Forfattere

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

Korrespondance

Rikke Bek Helmig, Skejby rikkhelm@rm.dk

Helle Bungum, Skejby hellbung@rm.dk

Conflict of interests

Forfatterne angiver ingen conflicts of interests

Status

Revision af guideline vedtaget efter Sandbjerg mødet 20.01.2017

Diskuteret på Sandbjerg dato: 18.01.2024

Korrigeret udkast dato: 19.02.2024

Endelig guideline dato: 19.02.2024

Guideline skal revideres seneste dato: 19.02.2027

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

Eksternt review

Der er ikke planlagt eksternt review på ovennævnte reviderede guideline.

Denne guideline er som orientering sendt til formand for Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS), Sven Pörksen, som videresendte til fungerende formand for neonatologi-udvalget, Peter Agergaard. Peter Agergaard har på vegne af DPS' neonatologi-udvalg gennemset Flow-skemaet og har ingen bekymringer i forhold til forslaget.

Denne guideline er som orientering sendt til formand for Dansk Føtalmedicinsk Selskab (DFMS), Anne-Cathrine Shalmi. Anne-Cathrine Shalmi har på vegne af DFMS foreslået regime for opfølgning med Ultralyd skanning efter PPRM: Ultralydsskanning med vand, vægt og flow ved diagnose. Ultralydsskanning med vand og flow 1 uge efter PPRM. Herefter ultralydsskanning med tilvækst, vand og flow hver 2. uge.

Spørgsmål angående valg af antibiotika ved PPRM samt validiteten af GBS PCR-test/POCT test efter opstart af profylaktisk antibiotika ved PPRM-diagnosen, er drøftet med overlæge Jan Berg Gertsen, Klinisk mikrobiologisk afdeling, KMA, Aarhus Universitetshospital.

Indholdsfortegnelse

<i>Resume af kliniske rekommandationer</i>	4
<i>Forkortelser</i>	7
<i>Indledning</i>	8
<i>1. Stimulation versus afventende regime</i>	9
Referencer	16
<i>2. Antibiotika</i>	19
Referencer	22
<i>3. Kontrolregime ved PPROM < 37+0</i>	24
<i>4. Ultralyd ved PPROM GA <37+0</i>	32
Referencer	36
<i>5. Ambulant kontrol versus indlæggelse</i>	37
Referencer	41
<i>6. Langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0-36+6) hos børnene</i>	43
Referencer	50
<i>7. PPROM før grænsen for levedygtigt foster</i>	52
Referencer	59
<i>8. Sammenligning af internationale behandlingsregimer ved PPROM</i>	61
Referencer	63
<i>Appendiks 1: Forslag til patientinformation</i>	64
<i>Appendiks 2: Flowskema for PPROM</i>	70
<i>Appendiks 3: English summary of clinical recommendations</i>	71
<i>Appendiks 4: Flow chart for PPROM (English) x</i>	75

Resume af kliniske rekommandationer

Vedrørende stimulation af fødslen versus afventende regime ved PPROM	Evidensgrad
Ved PPROM før uge 34+0 Ved ukompliceret graviditet uden tegn på infektion og uden GBS, er det muligt at afvente med stimulation af fødsel længere end til GA 34+0. Ved meget lav GA ved PPROM (< GA 29) kan man overveje at stimulere til fødsel i GA 34+0. Ved påvist GBS bør man højst afvente til GA 34+0 pga. øget risiko for neonatal sepsis.	A
Ved PPROM GA 34+0-36+6 I forhold til maternelle og neonatale komplikationer på kort sigt er det muligt med afventende regime, så længe der ikke er obstetrisk indikation for forløsning. Øjeblikkelig stimulation reducerer ikke risikoen for neonatal sepsis. Ved mistanke om infektion eller ved påvisning af GBS anbefales stimulation til fødsel.	A
Langtidsstudier tyder ikke på dårligere neurologisk outcome ved afventende regime. Både umiddelbar forløsning og afventende regime er mulige tiltag ved PPROM, og disse undersøgelser åbner for, at der kan gives mere individualiseret behandling efter grundig information til forældrene	A
Fostre af kvinder med GBS-kolonisering kan have højere risiko for neonatal sepsis ved afventende regime og bør stimuleres til fødsel/forløses umiddelbart efter GA 34+0.	A
Fra GA 34 kan der udføres GBS test (DSOG Guideline om GBS). GBS-test udføres ved PPROM fra GA 34+0, ikke for at undgå at give antibiotika under fødsel ved GA 34+0-34+6, men for at vurdere, om der anbefales umiddelbar stimulation af fødslen (ved pos GBS-test) eller afventende regime (ved neg GBS-test). GBS- test udføres ugentligt efter PPROM diagnose fra GA 34+0. Hvis der er givet antibiotika indenfor 1 uge, kan der forekomme falsk-negativt svar, hvorfor test i dette tilfælde tolkes med forsigtighed.	
Afventende regime er mest omkostningseffektivt fraset ved GBS-kolonisering, hvor forløsning i GA 34+0, eller ved PPROM i GA > 34+0 umiddelbart herefter, er mest omkostningseffektivt.	B

Vedrørende antibiotikabehandling ved PPROM	Evidensgrad
Ved PPROM kan man vælge følgende antibiotikaregimer <ul style="list-style-type: none">Man kan vælge smalspektret behandling med:<ul style="list-style-type: none">Penicillin 800 mg/1 mill IE p.o. x 3 dgl*	B

<ul style="list-style-type: none"> • Man kan vælge bredspektret behandling med: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Amoxicillin 500 mg p.o. x 3 dgl,* <p>Ved penicillinallergi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefuroxim 750 mg x 3 i.v. første døgn, herefter • Tbl cefuroxim 500 mg x 2 dgl i 6 dage. <p>Ved type 1 penicillin allergi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapsel Clindamycin 600 mg x 3 dgl* <p>* gerne i.v eller i.m. første døgn</p>	
Ved PPROM bør behandlingsvarigheden med antibiotika være 7 dage	A-B

Vedrørende kontrolregime ved PPROM <37+0	Evidensgrad
Der findes ikke evidens for at ændre det nuværende regi, hvad angår monitorering af kliniske symptomer. Således anbefales daglig vurdering af tegn til infektion ved måling af temperatur, puls og BT samt vurdering af uterus og fostervand (farve og lugt).	B
CRP er fortsat den bedst anvendelige biomarkør for chorioamnionitis efter PPROM. Der kan suppleres med leukocyttal ved stigning i CRP.	B
CRP anbefales målt to gange om ugen.	
CTG-registrering anbefales dagligt, da føtal takykardi er markør for subklinisk infektion. Ved meget lav gestationsalder, hvor CTG-registrering ikke er muligt, kan det erstattes med registrering af hjertefrekvens-måling med Doptone.	B
Vanlig guideline inden for CTG-tolkning efter GA kan anvendes ved PPROM.	
UL bør indgå ved diagnosen PPROM, hvor abdominal ultralyd anbefales med henblik på fostervandsmængde og fosterpræsentation, samt vægt og føtale flows. Vaginal ultralyd kan foretages med henblik på at vurdere om cervixinsufficiens kan være udløsende årsag.	B
Revurdering af fostervandsmængde samt føtale flows anbefales en uge efter PPROM-diagnosen er stillet.	
Der anbefales fastlagt kontrolforløb med gentagne tilvækstscanninger med to ugers interval samt revurdering af fostervandsmængde (ift. risikoen for lungehypoplasi og kontrakturer) og føtale flows. Ultralyd har begrænset værdi til at diagnosticere lungehypoplasi, men vedvarende DVP <2 cm øger risikoen.	B
Der anbefales ved øvrige risikofaktorer udover PPROM individuelt fastlagt kontrolforløb.	

Der findes ikke evidens for at føtale flowmålinger kan indgå i diagnostikken af chorioamnionitis.	C
Det er ikke muligt at rekommandere et separat kontrolregime hos gravid med PPRM mellem GA 34+0 – 36+6.	

Vedrørende hjemmeregime i forhold til indlæggelse ved PPRM < 37+0	Evidensgrad
Ambulant kontrol, herunder hjemmemonitorering, er et muligt alternativ til fortsat indlæggelse i udvalgte tilfælde ved PPRM før GA 34+0.	B
Ved PPRM før GA 29+0 synes latenstiden fra PPRM til fødsel længere, men ved anamnese med tidligere PPRM eller præterm fødsel tilrådes forsigtighed ved ambulant kontrol. Ved PPRM efter GA 29+0 er latenstiden kortere, men efter 72 timers observation uden tegn til infektion eller fødsel (veer eller yderligere påvirkning af de cervikale forhold) er ambulant kontrol et muligt alternativ.	B
Faktorer som gestationsalder, fostervandsmængde og parakliniske tegn på infektion på tidspunktet for PPRM, kan være med til at forudsige latenstiden. Paritet og tidligere anamnese med PPRM eller præterm fødsel kan endvidere indgå i vurderingen. Det kan være vejledende for klinikerens beslutning om planlægning af ambulant kontrolregime, for at undgå lange indlæggelsesperioder.	√
Der findes ikke evidens for, at ambulant kontrol sammenlignet med indlæggelse ved PPRM <37+0 ændrer på det føtale/perinatale outcome.	B

Vedrørende langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0 - 36+6) hos børnene	Evidensgrad
Præterm fødsel er associeret med kognitive og indlæringsmæssigt deficit, hvor omfanget er direkte proportionelt med faldende gestationsalder.	B
Afventende regime ved PPRM har ikke vist signifikante negative outcomes i den neurologiske, motoriske og adfærdsmæssige udvikling ved 10-12 år alderen sammenlignet med umiddelbar forløsning, men der er heller ikke vist signifikant bedre outcomes.	B/C
Både umiddelbar forløsning og afventende regime er mulige tiltag ved PPRM, og det åbner for, at der kan gives mere individualiseret behandling efter grundig information til forældrene.	A
Antenatal steroid ved PPRM ved GA < 34 beskytter mod neonatal morbiditet og må derfor anbefales.	A
Antibiotika ved PPRM beskytter mod neonatal morbiditet og må anbefales.	A

Forkortelser

ACOG:	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AFI:	Amnion fluid index
AUC:	Areal under kurven
CRP:	C reaktivt protein
CTG:	Cardiotocografi
GA:	Gestationsalder
GBS:	Gruppe B streptokokker
HCA:	Histologisk chorioamnionitis
IV:	Intravenøst
MESH:	Medical subject headings
PCT:	Procalcitonin
PP.med.:	Partus provokatus medicamentalis
PPROM:	præterm primær vandafgang før uge 37+0
PO:	per oral
RCOG:	Royal College of Obstreticians and Gynaecologists
RCT:	Randomized controlled trial
ROC:	Receiver operating characteristic

Brug af induktion/stimulation

I hele vores dokument anvendes følgende terminologi:

- I engelsksproget litteratur benævnes det som ”induktion”, når der stimuleres til fødsel efter PPRM.
- I Danmark, benævnes det som stimulation, når der har været PPRM, og der stimuleres til fødsel.

Indledning

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

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

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

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

I denne guideline har vi forsøgt at stille de samme specifikke spørgsmål angående de nævnte problemstillinger, som vi gjorde i 2017 og søgt efter svar i litteraturen.

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

Afgrænsning

Denne guideline omhandler **spontan** præterm primær vandafgang.

Diagnosekoder

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

Litteratursøgning

Der er overordnet søgt litteratur i følgende søgemaskiner: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science. Vi har søgt litteratur 10 år bagud, dvs. 2013-2023. Og udvidet søgningen yderligere 10 år bagud, hvis der ikke var litteratur at finde. Under hvert delafsnit er søgestrengen beskrevet.

Evidensgradering

Oxford-gradering af evidens.

1. Stimulation versus afventende regime

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

Litteratursøgningsmetode

Opdateret litteratursøgning:

Publikationsperiode: 2013–2023

Databaser: Pubmed

Dato for søgningen: 22/09-2023

Søgestreng (Pubmed):

```
((("preterm premature rupture of fetal membrane"[Text Word] OR "premature rupture of membrane"[Text Word] OR "amnioniti*"[Text Word] OR "fetal membranes, premature rupture"[MeSH Terms] OR ("PPROM"[Text Word] OR "preterm prelabour rupture of membranes"[Text Word]) OR "chorioamnionit*"[Text Word]) AND ("labor, induced"[MeSH Terms] OR "Obstetric Labor Complications"[MeSH Terms] OR ("induction of labor"[Text Word] OR "labor induction*"[Text Word] OR "induced labor"[Text Word] OR "labor induced"[Text Word] OR "artificial rupture of membrane"[Text Word]) OR "labor complicat*"[Text Word] OR "amniotom*"[Text Word]) AND ("Infant Mortality"[MeSH Terms] OR "infant, newborn, diseases"[MeSH Terms] OR "Infant Welfare"[MeSH Terms] OR "Infant Health"[MeSH Terms] OR ("postneonatal mortalit*"[Text Word] OR "neonatal mortalit*"[Text Word] OR "perinatal mortalit*"[Text Word] OR "infant mortalit*"[Text Word] OR "newborn diseas*"[Text Word] OR "neonatal diseas*"[Text Word] OR "premature diseas*"[Text Word] OR "infant welfare*"[Text Word] OR "welfare of infant*"[Text Word] OR "infant well being"[Text Word] OR "health of newborn*"[Text Word] OR "Infant Health"[Text Word] OR "premature birth*"[Text Word]) OR "infant, newborn"[MeSH Terms] OR "newborn*"[Text Word]) AND ("outcome*"[All Fields] OR "effect*"[All Fields] OR "impact*"[All Fields] OR "consequen*"[All Fields] OR "derivativ*"[All Fields])) NOT ("Animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND (y_10[Filter])
```

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

Problemstilling

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

Litteratur om stimulation versus afventende regime

RCT:

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

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

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

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

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

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

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

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

PPROMPT studiet viste, at børnene i induktionsgruppen havde højere risiko for respiratorisk distress, behov for ventilation samt længere indlæggelsestid på NICU og øget sectiofrekvens. Ekspekterende behandling var associeret med øget risiko for tidlig postpartum blødning, maternel feber og øget brug af antibiotika. Der var ingen forskel i neonatal sepsis imellem de to grupper, uanset ved hvilken gestationssalder PPRM opstod. Dog fandt man i en subgruppe analyse, at ved interval mere end 48 timer fra vandafgang til randomisering var der en tendens (men ikke signifikant) til øgning i neonatal sepsis (1% versus 4%, P=0,07). I PPROMT angives ikke nøjagtigt interval imellem forskellen på, hvornår kvinderne i de to grupper føder.

Metaanalyser og individual participant dataanalyse (IPD):

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

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

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

Retrospektive undersøgelser, registerstudier og kohortestudier:

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

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

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

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

Resume af evidens	Evidensgrad
Ved induktion er der øget risiko for RDS, hyperbilirubinæmi og ophold på neonatal afdeling. Ved ekspekterende behandling er der flere kvinder med chorioamnionitis og antepartum blødning.	Ia-Ib

Der er ingen forskel i neonatal sepsis imellem de to grupper.	
Ekspekterende behandling ved PPRM i uge 24-32 forværrer ikke det neonatale outcome.	2b
Der er ikke fundet dårligere neonatal outcome på kort sigt ved afventende regime sammenlignet med umiddelbar forløsning.	2b

Gruppe B streptokokker

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

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

Resume af evidens	Evidensgrad
Risikoen for tidlig neonatal sepsis hos børn af GBS-positive kvinder er høj ved afventende behandling.	Ia-Ib

Økonomiske overvejelser af afventende behandling versus umiddelbar forløsning

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

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

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

Resume af evidens	Evidensgrad
Det er mest omkostningseffektivt med afventende behandling ved PPRM, bortset fra hvis kvinden er GBS-positiv i graviditeten, hvor umiddelbar forløsning er mest omkostningseffektivt.	2b

Besvarelse af PICO spørgsmål

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

Ved ukompliceret graviditet uden tegn på infektion og uden GBS, er det muligt at afvente med stimulation af fødsel længere end til GA 34+0.

Ved meget lav GA ved PPRM (<29) kan man overveje at afslutte graviditeten i GA 34+0.

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

Rekommandationsgrad A

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

I forhold til maternelle og neonatale komplikationer på kort sigt er det muligt med afventende regime, så længe der ikke er obstetrisk indikation for forløsning.

Ved mistanke om infektion eller ved påvisning af GBS anbefales stimulation til fødsel.

Øjeblikkelig stimulation reducerer ikke risikoen for neonatal sepsis.

Rekommandationsgrad A

Langtidsstudier tyder ikke på dårligere neurologisk outcome ved afventende regime.

Både umiddelbar forløsning og afventende regime er mulige tiltag ved PPRM, og disse undersøgelser åbner for, at der kan gives mere individualiseret behandling efter grundig information til forældrene.

Der henvises til PICO 6.

Rekommandationsgrad A

Resume af inkluderede studier

Tabel 1.1. Elektiv forløsning versus afventende regime (OR/RR (95% CI))

Forfatter	Metode og evidensgrad	Intervention, GA	N	Chorioamnionitis	Sectio	Neonatal sepsis	RDS	Perinatal mortalitet	Konklusion
Buchanan 2010 (5)	Meta-analyse 7 RCT Ib	< 37	690	0,44 (0,17-1,14)	1,51 (1,08-2,10)	1,33 (0,72-2,47)	0,98 (0,74-1,29)	0,98 (0,41-2,36)	
Ham 2012 (2) Lavet i samme artikel hvor PPROMEXIL trial rapporteres	Meta-analyse 8 RCT Opdatering Buchanan metaanalyse Ia	<37	1222 kvinder 1230 børn	-	NS 1,27 (0,98-1,65)	NS 1,06 (0,64-1,76)	NS 1,03 (0,80-1,33)	-	Induktion bedrer ikke neonatale outcomes
Ham 2012 (3) Meta-analyse lavet i samme artikel hvor PPROMEXIL-2 RCT rapporteres	Meta-analyse 9 RCT (RCT fra 1981-2012, inklusiv PPROMEXIL 1 og 2) Ia	<37 Primære outcome: Neonatal sepsis	1428		1,12 (0,88-1,42) (n= 1417)	1,02 (0,63-1,65)	1,04 (0,81-1,33)		Ekspekterende tilgang anbefales
Quist-Nelson 2018 IPD (7)	Individual patient data analysis 3 RCT (PPRO-MEXIL 1 og 2 samt PPROMT) Ia	34-37 Primære outcome var et sammensat mål af neonatale outcomes	2563 kvinder 2572 børn	Signifikant 0,21 (0,13-0,35) P<0,001	Signifikant 1,26 (1,08-1,47) P= 0,032	NS 0,74 (0,47-1,15)	NS 1,47 (1,10-1,97) P=0,009	-	Ekspekterende behandling og elektiv forløsning er ligestillede i forhold til neonatale outcomes
Ham 2012 (2) PPRO-MEXIL trial	RCT PPROM fra uge 26+0 (Kun i alt 74 kvinder med PPROM før 34 uger) Ib	34-37 Primære outcome: Neonatal sepsis	536	NS 0,40 (0,16-1,02)	NS 0,98 (0,64-1,50)	NS 0,34 (0,04-3,21)	NS 1,25 (0,67-2,31)	0 tilfælde	Induktion bedrer ikke neonatale outcomes
Ham 2012 (3) PPRO-MEXIL-2 trial	RCT PPROM fra uge 26+0 (Kun ialt 33 kvinder med	34-37 Primære outcome: Neonatal sepsis	195	Reduktion af klinisk chorioamnionitis, men ikke histologisk chorioamnioniti	NS 0,58 (0,31-1,08)	NS 0,74 (0,17-3,2)	NS 1,18 (0,37-3,73)	NS	Neonatal sepsis er ikke reduceret efter induktion

	PPROM før 34 uger) Ib			s (data not shown)					
Pasquier JC 2019 (1) MICADO studiet	RCT PPROM fra uge 28+0-31+6 Ib	24 timer efter steroid beh eller i GA 34+0 Primære outcome: Sammensat mål neonatale outcomes	139 (Stoppet før tid)	NS 2 cases begge i ekspekterende gruppe	-	NS	NS	NS	Kan ikke konkludere pga. lille sample size og for lav power.
Morris 2016 (4) PPROMT trial	RCT 65 centre 11 lande Ib PPROM fra GA <28+0 (ikke def nærmere). I alt 395 kvinder med PPROM < 34+0 svt. 20 %.	34-37 Primary outcome: Neonatal sepsis	1839: (924/915) Immediate/expectant management	1%/2% RR 0,4 (0,2-0,9) Def: Intrapartum feber Ellers eksklusionskriterie	26%/19% RR 1,4 (1,2-1,7) P=0,0001	2%/3% NS RR 0,8 (0,5-1,3)	8%/5% RR 1,6 (1,1-2,3) P=0,008	<1%/<1% NS RR 1,0 (0,2-4,9)	Anbefaler ekspekterende behandling
Bond 2017 (6)	Meta-analyse (Cochrane review) 12 RCT Ia	< 37	3617	RR=0,50 (0,26 - 0,95)	RR=1,26 (1,05-1,11)	RR=0,93 (0,66-1,30)	RR=1,26 (1,05-1,53)	RR=1,76 (0,89-3,50)	Anbefaler ekspekterende behandling

Tabel 1.2. Økonomiske overvejelser af afventende behandling vs. umiddelbar forløsning

Forfatter	Design	GA	N	Main economic outcome	Resultater	Konklusion
Lain 2016	Cost-effective analysis (PPROMT RCT)	34 ⁺⁰ -36 ⁺⁶	1835	Total forskel i gennemsnitsudgifter (monitorering under graviditet, fødsel, indlæggelse efter fødsel) ml. afventende/umiddelbar forløsning	Gennemsnitsforskel £112 (95% CI: -431 til 662) i afventende behandlings favør	Ingen signifikant forskel i udgifter, dog meget afhængig af muligheden for ambulant behandling.
Vijgen 2014	Cost-effective analysis (PPROMEXIL RCT)	34 ⁺⁰ -36 ⁺⁶	532	Total forskel i gennemsnitsudgifter (monitorering under graviditet, fødsel, indlæggelse efter fødsel) ml. afventende/umiddelbar forløsning.	Gennemsnitsforskel €754 (95% CI: -335 til 1835) i afventende behandlings favør	Ingen signifikant forskel i udgifter, dog meget afhængig af muligheden for ambulant behandling.

Dietz 2022	Decision analytic model	34 ⁺⁰ -36 ⁺⁶ GBS pos	n/a	Livstidsudgifter, kvalitetsjusterede leveår (QALYs) og incremental cost-effectiveness ratio (ICER)	334 flere QALYs og besparelse på £4939 ved umiddelbar forløsning.	Bedre outcomes og lavere udgifter ved umiddelbar forløsning ved GBS pos.
------------	-------------------------	--	-----	--	---	--

Referencer

1. Pasquier JC, Claris O, Rabilloud M, Ecochard R, Picaud JC, Moret S, et al. Intentional early delivery versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 28-32 weeks' gestation: A multicentre randomized controlled trial (MICADO STUDY). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Nov 13];233:30–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553135/>
2. van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder ALM, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Oct 23];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22545024/>
3. Van Der Ham DP, Van Der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder ALM, Moonen RMJ, Van Beek JJ, et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Oct 23];207(4):276.e1-276.e10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901981/>
4. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2016 Jan 30 [cited 2023 Oct 23];387(10017):444–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564381/>
5. SL B, CA C, KM L, P M, J M. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 23];101(3):159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20238332/>
6. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2023 Oct 23];3(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257562/>
7. Quist-Nelson J, De Ruigh AA, Seidler AL, Van Der Ham DP, Willekes C, Berghella V, et al. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Oct 23];131(2):269–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324621/>
8. Ronzoni S, Cobo T, D'Souza R, Asztalos E, O'Rinn SE, Cao X, et al. Individualized treatment of preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Nov 13];227(2):296.e1-296.e18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35257664/>
9. Lynch TA, Malshe A, Dozier A, Seplaki CL. Preterm prelabor rupture of membranes: evaluating latency and neonatal morbidity for pregnancies with expectant management ≥ 34 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 13];35(11):2135–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32597272/>
10. Bouchet N, Joal A, Gayet-Ageron A, Areta ML, Martinez De Tejada B. Impact of the new guidelines on the management of premature rupture of membranes for the prevention of late preterm birth: an 11-year retrospective study. *J Perinat Med* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Nov 13];47(3):341–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676007/>

11. Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Nov 13];214(6):743.e1-743.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26723194/>
12. Çetinkaya Demir B, Aslan K, Atalay MA. What is the optimal strategy in the management of patients with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks of gestation? *Turkish J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Nov 13];13(1):16–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913083/>
13. Subramaniam A, Cliver SS, Smeltzer S, Tita AT, Wetta LL. Preterm premature rupture of membranes (PPROM): outcomes of delivery at 32(°/7)-33(6/7) weeks after confirmed fetal lung maturity (FLM) versus expectant management until 34(°/7) weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016 Jun 17 [cited 2023 Nov 13];29(12):1895–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26334168/>
14. Van Teeffelen A, Van Der Heijden J, Van Der Ham D, Schaaf JM, Van Kuijk S, Ravelli ACJ, et al. The Relation between Duration of Ruptured Membranes and Perinatal Outcome in Patients with Midtrimester Prelabor Rupture of Membranes. *Am J Perinatol* [Internet]. 2015 May 13 [cited 2023 Nov 13];32(12):1112–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970273/>
15. Cohen A, Skornick-Rapaport A, Cohen Y, Mandel D, Rimon E. The influence of prolonged preterm premature rupture of the membranes on neonatal outcome of the presenting and non-presenting twin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Nov 13];181:28–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124707/>
16. Walker MW, Picklesimer AH, Clark RH, Spitzer AR, Garite TJ. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *J Perinatol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 13];34(9):669–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762412/>
17. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M, Uyar I, Gulhan I. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 13];290(3):449–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24695905/>
18. Müller H, Stähling AC, Bruns N, Weiss C, Ai M, Köninger A, et al. Latency duration of preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a retrospective single-center experience. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Nov 13];181(2):801–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34605998/>
19. Kacperczyk-Bartnik J, Bartnik P, Teliga-Czajkowska J, Malinowska-Polubiec A, Dobrowolska-Redo A, Romejko-Wolniewicz E, et al. Results of expectant management in singleton and twin pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Ginekol Pol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 13];93(12):999–1005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35106749/>
20. Chiossi G, Di Tommaso M, Monari F, Consonni S, Strambi N, Zoccoli SG, et al. Neonatal outcomes and risk of neonatal sepsis in an expectantly managed cohort of late preterm prelabor rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Nov 13];261:1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857797/>
21. Choi EK, Kim SY, Heo JM, Park KH, Kim HY, Choi BM, et al. Perinatal Outcomes Associated with Latency in Late Preterm Premature Rupture of Membranes. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Jan 2 [cited 2023 Nov 13];18(2):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466859/>
22. Sgayer I, Naskovica K, Shaqara RA, Odeh M, Bornstein J, Wolf MF. Early planned labor induction vs expectant management in late preterm pre-labor rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Ginekol Pol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 13];92(7):498–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33844257/>
23. Baser E, Aydogan Kirmizi D, Ulubas Isik D, Ozdemirci S, Onat T, Serdar Yalvac E, et al. The effects of latency period in PPRM cases managed

- expectantly. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2023 Nov 13];33(13):2274–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089027/>
24. Pettit KE, Caballero A, Wakefield BW, Dudley DJ, Ferguson JE, Boyle A, et al. Targeted delivery at 34 versus 35 weeks in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019 Oct 18 [cited 2023 Nov 13];32(20):3331–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631456/>
 25. Lynch TA, Olson-Chen C, Colihan S, Meyers J, Holloman C, Li D, et al. Preterm Prelabor Rupture of Membranes: Outcomes with Expectant Management until 34 versus 35 Weeks. *Am J Perinatol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 13];36(7):659–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553236/>
 26. Bitenc M, Ovsenik L, Lučovnik M, Verdenik I, Kornhauser Cerar L. Association between latency period and perinatal outcomes after preterm premature rupture of membranes at 32-37 weeks of gestation: a perinatal registry-based cohort study. *J Perinat Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Nov 13];50(1):18–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284530/>
 27. Madan I, Jackson FI, Figueroa R, Bahado-Singh R. Preterm prelabor rupture of membranes in singletons: maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Nov 13];51(6):787–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36732494/>
 28. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Nov 13];182:47-52.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28081890/>
 29. Tajik P, Van Der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MHP, Morris J, Franssen MTM, et al. Using vaginal Group B Streptococcus colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPRMEXIL trials. *BJOG* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 23];121(10):1263–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862166/>
 30. Vijgen SMC, Van Der Ham DP, Bijlenga D, Van Beek JJ, Bloemenkamp KWM, Kwee A, et al. Economic analysis comparing induction of labor and expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks (PPROMEXIL trial). *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 23];93(4):374–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24392746/>
 31. Lain SJ, Roberts CL, Bond DM, Smith J, Morris JM. An economic evaluation of planned immediate versus delayed birth for preterm prelabour rupture of membranes: findings from the PPRMEXIL randomised controlled trial. *BJOG* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Oct 24];124(4):623–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770483/>
 32. Dietz J, Plumb J, Banfield P, Soe A, Chehadah F, Chang-Douglass S, et al. Immediate birth for women between 34 and 37 weeks of gestation with prolonged preterm prelabour rupture of membranes and detection of vaginal or urine group B streptococcus: an economic evaluation. *BJOG* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Oct 23];129(10):1779–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35137528/>
 33. Petrou S, Johnson S, Wolke D, Marlow N. The association between neurodevelopmental disability and economic outcomes during mid-childhood. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Oct 24];39(3):345–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372844/>

2. Antibiotika

Litteratursøgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2010-2023.

Databaser: PubMed, ClinicalTrials, Uptodate

Søgestreng:

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

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

Problemstilling

Ved afventende behandling er der risiko for chorioamnionitis, endometritis og neonatal infektion mm. Profylaktisk antibiotika anbefales af de fleste, men valg af regime og varighed af behandling er stadig omdiskuteret.

Pr. 1 november 2023 er ikke ændringer i guideline fra

- UpToDate (1): Anbefaler 2 døgns iv ampicillin efterfulgt af peroral amoxicillin i 5 dage samt engangsdosis azitromycin.
- RCOG Green-top guideline (2): Anbefaler 10 dages peroral behandling med erytromycin
- ACOG (3): Anbefaler 7 dages peroral behandling med erytromycin og ampicillin/amoxicillin.

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

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

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

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

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

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

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

Resume af evidens	Evidensgrad
Anvendelse af antibiotika ved PPRM er associeret til lavere frekvens af chorioamnionitis, neonatal infektion, intraventrikulær blødning samt længere latenstid til fødsel.	Ia
Amoxicillin/clavulansyre bør undgås, da det er associeret til øget risiko for nekrotiserende enterokolitis.	
Det anbefales at foretage vaginalpodning til dyrkning og resistens ved diagnose af PPRM.	
Vaginalpodning til dyrkning og resistens er i øvrigt kun indiceret ved PPRM, hvis der opstår tegn på infektion.	

Besvarelse af PICO spørgsmål

1. Hvilket antibiotikaregime skal anbefales til PPRM?

Rekommandationsgrad B

- Man kan vælge smalspektret behandling med:
 - Penicillin 800 mg/1 mill IE p.o. x 3 dgl*
- Man kan vælge bredspektret behandling med:
 - Amoxicillin 500 mg p.o. x 3 dgl*
- Ved penicillinallergi:
 - Cefuroxim 750 mg x 3 i.v. første døgn, herefter
 - Tbl cefuroxim 500 mg x 2 dgl i 6 dage
- Ved type 1 penicillin allergi:
 - Kapsel Clindamycin 600 mg x 3 dgl*

* gerne i.v eller i.m. første døgn

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

Rekommandationsgrad A-B

- Syv dage

Resume af inkluderede studier

Tabel 2.1. Antibiotika versus placebo/ingen antibiotika (OR/RR (95% CI))

Forfatter	Metode og evidensgrad	Antibiotika	N	Chorioamnionitis	Endometritis	Seccio	Neonatal sepsis	RDS	IVH	NEC
Kenyon	Meta-analyse 22 RCT Ia	Diverse	6872	RR 0,66 (0,46-0,96)		NS	RR 0,67 (0,52-0,85)		RR 0,81, (0,68-0,98)	
Mercer	Meta-analyse 6 RCT Ia	Diverse	1062	0,67 (0,54-0,82)	NS	NS	0,66 (0,49-0,91)	0,81 (0,7-0,9)	0,73 (0,56-0,95)	NS
Cousens	Meta-analyse 18 RCT Ia	Diverse					0,61 (0,48-0,77)	0,88 (0,8-0,97)		
<i>Studier som sammenligner forskellige antibiotikaregimer</i>										
Kwak	RCT Ib	Cefazolin vs. Cefazolin+ Erytromycin vs. Cefazolin +Clarithromycin	102	Reduktion histologisk funisitis i 3. regime			NS	NS	NS	NS
Hernandez	RCT Ib	Erytromycin vs Clindamycin		Øget ved erytromycin			Reduceret ved erytromycin			
Lee	Retrospektivt 2b	Ampicillin/ cephalosporin vs Ceftriaxon + clarithromycin + metronidazol	314	Reduktion histologisk chorioamnionitis og funisitis ved regime 2					Reduktion regime 2	
Lin x	Meta-analyse 23 studier GA 18+0 – 36+6 Ia	10 forskellige AB-regimer	7671	Signifikant reduktion ved clindamycin + gentamycin og penicillin		NS i alle regimer				
Martingano x	Prospektivt kohorte Ib	Azithromycin + ampicillin vs. Erythromycin+ ampicillin		13.4% vs 25%	14.8% vs 31%	NS	4.9% vs 14.9%			
Wolf x	RCT Ib	Ampicillin + roxythrocine vs cefuroxim + roxythrocine	84			NS	NS	NS		
Pierson	Retrospektiv kohort 2b	Ampicillin + azithromycin vs. Ampicillin + erythromycin	168	NS		NS	NS			
Kahram- noglu	RCT Ib	Ampicillin 1g vs Ampicillin 2g	158	18/84 vs 8/74 p < 0.05			NS	NS		

Lorthe et al	Kohorte 2b	Amoxicillin, macrolide, third-generation cephalosporin or combinations	492				No increase in neonatal sepsis with 3. generation cephalosporin			
--------------	----------------------	--	-----	--	--	--	--	--	--	--

Referencer

1. www.uptodate.com.
2. RCOG. Green-top Guideline No. 44. November 2006 I Minor amendment october 2010. Preterm prelabour rupture of membranes.
3. ACOG Practice bulletin summary. Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2016;127(1): 192-93.
4. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001058. DOI: 10.1002/14651858.CD001058.pub3.
5. Mercer B Antibiotics in the Management of PROM and Preterm Labor. *Obstet Gynecol Clin N Am* 39 (2012) 65–76.
6. Cousens S, Blencowe H, Gravett M and Lawn JE. Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection *International Journal of Epidemiology* 2010;39 Suppl 1:i134–i143
7. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001058. doi: 10.1002/14651858.CD001058. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD001058. PMID: 12804398.
8. Lin LL, Hung JN, Shiu SI, Su YH, Chen WC, Tseng JJ. Efficacy of prophylactic antibiotics for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Jul;5(7):100978. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100978. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37094635.
9. Lorthe E, Letouzey M, Torchin H, Foix L'Helias L, Gras-Le Guen C, Benhammou V, Boileau P, Charlier C, Kayem G; EPIPAGE-2 Obstetric Writing Group. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24-31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort. *BJOG.* 2022 Aug;129(9):1560-1573. doi: 10.1111/1471-0528.17081. Epub 2022 Jan 13. PMID: 34954867; PMCID: PMC9546066.
10. Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* 2017;182:47-52 e2
11. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jan;55(1):20-31. doi: 10.1002/uog.21884. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31633844.
12. Kwak HM, Shin MY, Cha HH S.-J. Choi SJ, Lee JH, Kim JS, Roh CR, Kim JH, Oh SY. The efficacy of cefazolin plus macrolide (erythromycin or clarithromycin) versus cefazolin alone in neonatal morbidity and placental inflammation for women with preterm premature rupture of membranes. *Placenta* 2013 Apr;34(4):346-52.
13. Hernandez y Ballinas A, LOpez faran JA, Gamez Guevara C. Comparison of maternal and perinatal outcomes in the conservative treatment preterm premature membrane rupture between the use of erythromycin and clindamycin. *Ginecol Obstet Mex* 2011 Jul;79(7):403-10. Article in spanish.

14. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaithong P, Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal neonatal Med* 2016;29(5):707-720.
15. Martingano D, Singh S, Mitrofanova A. Azithromycin in the Treatment of Preterm Prelabor Rupture of Membranes Demonstrates a Lower Risk of Chorioamnionitis and Postpartum Endometritis with an Equivalent Latency Period Compared with Erythromycin Antibiotic Regimens. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2020 Jul 9;2020:2093530. doi: 10.1155/2020/2093530. PMID: 32694907; PMCID: PMC7368187.
16. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2014 Sep;124(3):515-519. doi: 10.1097/AOG.0000000000000426. PMID: 25162251; PMCID: PMC4147675.
17. Kahramanoglu I, Baktiroglu M, Senol T, Kahramanoglu O, Ozkaya E, Ilhan O, Verit FF, Baydogan S, Yucel O. Comparison of two different antibiotic regimens for the prophylaxis of cases with preterm premature rupture of membranes: a randomized clinical trial. *Ginekol Pol.* 2016;87(10):701-705. doi: 10.5603/GP.2016.0071. PMID: 27958622.

3. Kontrolregime ved PPROM < 37+0

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

Litteratursøgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2010-2023.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed):

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

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

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

Problemstilling

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

Litteratur vedrørende kliniske symptomer ved PPROM

Kliniske fund associeret ved klinisk chorioamnionitis er temperatur ≥ 38 grader, takykardi hos mater, ømhed af uterus, ildelugtende udflåd og føtal takykardi. Feber er et af de vigtigste kliniske tegn i diagnosticering af klinisk chorioamnionitis. I 2013 lavede Van der Ham et al. en subanalyse af PPROMEXIL studiet med formål at finde en model til at forudse neonatal sepsis hos børn født af kvinder med PPROM (1). De fandt en positiv association mellem maters temperatur og neonatal sepsis. **Evidensgrad 1b.**

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

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

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

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

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

Resume af inkluderede studier

Tabel 3.1. Kliniske symptomer ved PPROM

Forfattere	Design	N	Inklusion/variable	Outcome	Resultat	Konklusion
Van der Ham et al, 2014 (1)	Prædiktions model baseret på PPROMEXIL 1 og 2	970	Maternel alder, maternel CRP, positiv GBS og maternel temperatur inkluderes i prædiktionsmodellen.	Neonatal sepsis	OR 1.80 per centigrad temperatur	Der er en positiv association mellem maters temperatur og neonatal sepsis
Romero et al, 2015 (2)	Retrospektivt cross-sectionelt studie.	45	Kvinder til termin i fødsel med klinisk chorioamnionitis (feber kombineret med yderligere 2 kliniske kriterier – maternel takykardi, fetal takykardi, ømhed af uterus, ildlugtende udflåd, forhøjet leukocyter)	Histologisk verificeret infektion i fostervand	Nøjagtigheden: Maternel takykardi: 51,1% Føtal takykardi: 57,8 % Ildlugtende udflåd: 46,7% Ømhed af uterus: 48,9% Leukocyter >15,000: 55,6% > 3 kriterie: 55,6 % > 4 kriterie: 48,9 %	Nøjagtigheden af klinisk kriterier varierer mellem 46,7% til 57,8 % til at identificere en histologisk chorioamnionitis
				Histologisk verificeret inflammation i fostervand uden mikroorganism	Nøjagtigheden: Maternel takykardi: 68,8% Føtal takykardi: 66,7% Ildlugtende udflåd: 24,4 % Ømhed af uterus: 26,7 % Leukocyter >15,000: 64,4% > 3 kriterie: 46,7 % > 4 kriterie: 26,7 %	
Curtin et al, 2013 (3)	Retrospektivt kohortestudie	641	Nøjagtigheden af kliniske symptomer til prædiktions af histologisk chorioamnionitis	Chorioamnionitis verificeret ved placenta histologi.	Nøjagtigheden: Feber: 61.0 % Maternel takykardi: 56,8% Føtal takykardi: 56,5% > 2 kriterie: 60,8% Alle kriterie: 52,4 %	Nøjagtigheden af klinisk kriterie er dårlige til at identificere en manifest chorioamnionitis

Problemstilling

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

Litteratur omkring parakliniske og biokemiske markører

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

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

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

I reviewet (3) indgik et prospektivt tværsnitstudie fra 2019 (4), der undersøgte den prædiktive værdi af CRP, PCT samt leukocytaltal. Dette studie inkluderede 75 kvinder med PPRM i GA 24-34 og fandt, at kvinder med chorioamnionitis (N=34) havde signifikant højere CRP, både ved indlæggelse og lige før fødsel. Cut-off-værdien for diagnose blev sat til 16 mg/dl med sensitivitet 83%, specificitet 3%, positiv prædiktiv værdi 25% og negativ prædiktiv værdi 97%. De fandt, at CRP var bedre end både PCT og leukocytaltal ift. prædiktation af chorioamnionitis. **Evidensgrad 2b**.

I 2011 blev et prospektivt studie publiceret (5), med formål at undersøge den prædiktive værdi af CRP, leukocytaltal og bakteriologisk analyse af vaginalprøver for tidlig opstået neonatal infektion efter både PPRM og PROM. Inklusionskriterier var GA \geq 34 uger og fødsel indenfor 72 timer efter vandafgang (N = 399). Outcomes blev målt som neonatal infektion <72 timer efter fødsel, klinisk og/eller histologisk chorioamnionitis, og her fandt man, at CRP \geq 5 mg/L var signifikant associeret med tidlig neonatal infektion samt chorioamnionitis. **Evidensgrad 1b**. Dette resultat, er også understøttet af van der Ham et al (6), der fra PPRMEXIL trials 1 og 2, hvor man fandt signifikant højere CRP og leukocytter hos kvinder, der fødte børn med neonatal sepsis. **Evidensgrad 1b**.

Et studie fra 2015 (7) undersøgte PCT som prædiktor for chorioamnionitis ved et prospektivt kohortestudie af 28 PPRM-patienter. De fandt en sensitivitet på 50% samt specificitet på 55,6% for diagnose af chorioamnionitis, og konkluderede, at PCT er en dårlig prædiktor for chorioamnionitis ved PPRM, og fremlagde at disse formentlig kan skyldes, at mange af disse kvinder har en subklinisk infektion, der påvirker baseline PCT ved PPRM. **Evidensgrad 1b**. Således er nyeste litteratur, trods sparsom, altså støttende for anvendelsen af CRP for prædiktation af chorioamnionit.

Efter administration af antenatal kortikosteroid som lungemodning, skal man være opmærksom på, ved tolkning af blodprøve, at specielt leukocytterne kan være påvirkede af behandlingen. I 2023 blev et retrospektivt studie publiceret (8), der undersøgte CRP, PCT samt leukocytaltal ved PPRM efter administration

af dexamethason (hhv. 24, 48 og 72 timer efter) ift. prædiktion af chorioamnionitis. Af 157 kvinder med PPRM udviklede 98 histologisk chorioamnionitis. De fandt en høj sensitivitet for CRP samt PCT, hvor PCT havde bedre prædiktiv værdi (AUC = 93,6%), med cut-off på 0,051 ng/mL efter 72 timer efter administration. Forfatterne konkluderede, at PCT bør medtages som analysemarkør for at støtte CRP ved prædiktion af chorioamnionitis. **Evidensgrad 2b.**

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

Evidensgrad 2b.

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

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

Resume af evidens	Evidensgrad
CRP er signifikant associeret med tidlig neonatal infektion samt chorioamnionitis.	Ib
CRP må fortsat anses som den mest pålidelige prædiktør for chorioamnionitis med en sensitivitet på 71% og specificitet på 75%.	
Der er diskrepans omkring anvendelse af procalcitonin (PCT) som markør for chorioamnionitis.	2b
Amniocentese bidrager ikke med yderligere information i forhold til at prædiktere risikoen for histologisk chorioamnionitis.	2b

Resume af inkluderede studier

Tabel 3.2. Parakliniske og biokemiske markører ved PPRM

Forfattere	Metode	Inklusion	Outcome	Resultat	Konklusion
Trochez-Matinez har i 2007	Review af 8 studier N=610	PPROM	Histologisk chorioamnionit (HCA)	Stor heterogenitet mellem likelihood OR og diagnostic OR.	Ingen sammenhæng mellem CRP og HCA

Van de Laar 2009	Review af 5 studier N=381	PPROM	HCA, klinisk chorioamnionit, klinisk og/eller paraklinisk neonatal sepsis	Stor heterogenitet mellem studierne resultater. En ROC kurve kunne således ikke fremstilles	Ingen sammenhæng mellem CRP, chorioamnionitis og/eller neonatal sepsis.
Areia 2020	Review og meta-analyse af 8 studier N= 335	PPROM	HCA	PCT havde sensitivitet på 50% samt en specificitet på 72% for chorioamnionit. CRP havde en sensitivitet på 71% og specificitet på 75%.	CRP bedre prædikator for chorioamnionit end PCT.
Thornburg 2015	Prospektivt kohortestudie N=22.	PPROM GA 22-33+6.	HCA	PCT sensitivitet på 50% og specificitet på 55,6% for diagnose af chorioamnionitis.	PCT dårlig prædikator for chorioamnionitis ved PPROM.
Asadi 2018	Prospektivt tværsektionelt studie N= 75	PPROM GA 24-34.	HCA	Cut-off serum CRP 16 mg/dl sensitivitet på 83%, specificitet på 73%, PPV 25% og NPV på 97%.	CRP overlegen ift. PCT og leukocytal ift. at prædikere chorioamnionit.
Kong 2022	Retrospektivt studie N= 206	PPROM	HCA	Kombineret CRP og leukocytal havde en sensitivitet på 60,22% og specificitet på 76,11%.	Bedst prædiktiv værdi ved kombineret CRP og leukocytal ved GA>34.
Ozel 2020	Prospektivt kohortestudie N=110	PPROM og truende for tidlig fødsel	Neonatal sepsis	Neutrofil-lymfocyt-ratio var signifikant forøget ved PPROM-gruppen. Ratio>5,14 var det signifikant relateret til forøget risiko for neonatal sepsis.	Der kræves yderligere forskning på området.
Popowski 2011	Prospektivt studie N=399	GA ≥ 34 Fødsel indenfor 72 timer efter (P)PPROM.	Neonatal infektion indenfor 72 timer efter fødsel, klinisk og/eller histologisk chorioamnionitis.	CRP ≥ 5 mg/L var signifikant associeret med tidlig neonatal infektion OR = 14,7. CRP som prædikator for chorioamnionit gav i en ROC kurve et AUC på 0,80.	
Van der Ham 2014	Prædiktionsmodel baseret på PPROMEXIL 1 og 2 N=970		Neonatal sepsis	Maternel alder, maternal CRP, positiv GBS og maternal temperatur inkluderes i prædiktionsmodellen. AUC = 0,71	God evne til at diskriminere ved brug af prædiktionsmodellen.
Kim 2016	Retrospektivt kohortestudie N=146	PPROM 20-33 uger	HCA	CRP ved HCA vs. non-HCA: 12.7±1.68 vs. 4.8±5.2 P <0.001 Leukocytter ved HCA vs. non-HCA: (cells/mm ³) 12037±3623 vs 10434±3516 P <0.01	CRP og leukocytter signifikant højere ved HCA.
Peng 2023	Retrospektivt studie N=157	PPROM, administration af steroid.	HCA	PCT havde bedst prædiktiv værdi (AUC = 93,6%), med cut-off på 0,051 ng/mL efter 72 timer efter administration.	PCT kan støtte CRP ved prædiktions af chorioamnionit.

CTG

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

Resume af inkluderede studier

Tabel 3.3. CTG ved PPROM

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

HC: histologisk chorioamnionitis

Besvarelse af PICO spørgsmål

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

Der findes ikke evidens for at ændre det nuværende regi, hvad angår monitorering af kliniske symptomer.

Således anbefales daglig vurdering af tegn til infektion ved måling af temperatur, puls og BT samt vurdering af ømhed af uterus og farve og lugt af fostervand.

Rekommandationsgrad B

CRP er fortsat den bedst anvendelige biomarkør for chorioamnionitis efter PPROM.

Leukocytter kan støtte CRP, imens PCT kan medtages, hvis erfaren tolkning af markøren er mulig.

CRP anbefales kontrolleret 2 gange ugentligt.

Rekommandationsgrad B

CTG-registrering anbefales dagligt, da føtal takykardi er markør for subklinisk infektion

Rekommandationsgrad B

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

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

Referencer

Kliniske symptomer:

1. Van der Ham DP, van Kuijk S, Opmeer BC, Willekes C, van Beek JJ, Mulder AL, van Loon AJ, Groenewout M, Mantel GD, Bloemenkamp KW, Porath M, Kwee A, Akerboom BM, Papatsonis DN, Metz GC, Nijhuis JG, Mol BW; PPRMEXIL trial group.. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 May;176:90-5
2. Romero R, Chaemsaithong P, Korzeniewski SJ, Kusanovic JP, Docheva N, Martinez-Varea A, Ahmed AI, Yoon BH, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Yeo L. Clinical chorioamnionitis at term III: how well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection? J Perinat Med. 2016 Jan; 44(1):23-32.
3. Curtin WM, Katzman PJ, Florescue H, Metlay LA. Accuracy of signs of clinical chorioamnionitis in the term parturient. J Perinatol. 2013 Jun;33(6):422-8

Biomarkør:

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

2. Van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive Protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Dec;147(2):124-9
3. Areia AL, Areia M, Mota-Pinto A. Procalcitonin in preterm rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Maternal-fetal medicine.* 2020 maj; 303: 917-924
4. Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosefi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 147: 83-88
5. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011 Apr 7;11:26.
6. Van der Ham DP, van Kuijk S, Opmeer BC, Willekes C, van Beek JJ, Mulder AL, van Loon AJ, Groenewout M, Mantel GD, Bloemenkamp KW, Porath M, Kwee A, Akerboom BM, Papatsonis DN, Metz GC, Nijhuis JG, Mol BW; PPROEXIL trial group. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 May;176:90-5.
7. Thornburg LL, Queenan R, Brandt-Griffith B, Pressmann EK. Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med:* 2016; 29(13): 2056-2061
8. Peng J, Chen Y, Wan S, Zhou T, Chang Y, Zhao X, Hua X. Predictors for histological chorioamnionitis among women with preterm prelabour rupture of membranes after dexamethasone. *BJOG.* 2023; 130: 1072-1079.
9. Kong X, Jiang L, Zhang B, Sun L, Liu K. Predicting chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes using inflammatory indexes: a retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology:* 62 (2023) 112-118
10. Ozel A, Davutoglu EA, Yurtkal A, Madazli R. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *Journal of obstetrics and gynaecology:* 2020: vol 40, no. 2, 195-199
11. Kim SA, Park KH, Lee SM. Non-Invasive Prediction of Histologic Chorioamnionitis in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. *Yonsei Med J.* 2016 Mar;57(2):461-8.

CTG:

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

4. Ultralyd ved PPROM GA <37+0

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

2. Kan chorioamnionitis påvises ved ultralyd?

Litteratursøgningsmetode

Publikationsperiode 2010-2016.

Ved revidering: 2013-2023.

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

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

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

Anvendt søgestreng (PubMed):

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

Problemstilling

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

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

Litteratur vedrørende brug af ultralyd ved PPROM

Der er ikke meget litteratur tilgængeligt vedrørende ultralyds-kontrol af gravide med PPROM. Den foreliggende litteratur fokuserer overvejende på ultrasoniske prædiktorer / diagnostiske kriterier for udvikling af lungehypoplasi samt på at finde markører for intrauterin infektion. I det følgende gives en kronologisk gennemgang af foreliggende litteratur, opdelt på de to PICO-spørgsmål. For studier vedrørende fostervandsmængden henvises endvidere til referencer fra øvrige kapitler i denne guideline (1, 2, 5).

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

Evidensniveau 3a

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

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

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

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

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

Litteratur vedrørende brug af ultralyd ved PPROM ift chorioamnionitis:

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

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

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

Besvarelse af PICO-spørgsmål

1. Hvorledes kan ultralyd indgå i kontrolforløb efter PPROM?

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

Revurdering af fostervandsmængde samt føtale flows anbefales en uge efter at PPROM diagnosen er stillet

Der anbefales fastlagt kontrolforløb med gentagne tilvækstscanninger med to ugers interval inklusiv revurdering af fostervandsmængde (ift. risikoen for lungehypoplasi og kontrakturer) samt føtale flows.

Rekommendationsgrad B

Ultralyd har begrænset værdi til at diagnosticere lungehypoplasi, men vedvarende DVP <2 cm øger risikoen.

Der anbefales ved øvrige risikofaktorer udover PPROM individuelt fastlagt kontrolforløb

2. Kan chorioamnionitis påvises ved ultralyd

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

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

Rekommendationsgrad C

Resume af inkluderede studier

Tabel 4.1. Brug af ultralyd ved PPROM

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

Tabel 4.2. Brug af ultralyd ved PPROM ift. chorioamnionitis

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

Referencer

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

5. Ambulant kontrol versus indlæggelse

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

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

Litteratursøgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2010-2023.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed):

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

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

Problemstilling

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

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

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

Ved ambulant kontrol kan kvinden enten følges ved:

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

Da alle nyere studier er retrospektive kohortestudier (**evidensgrad 2b**), skal man naturligvis være opmærksom på bl.a. risikoen for selektionsbias: kvinderne, der tilbydes ambulant kontrol vil alt andet lige være dem med den bedste obstetriske prognose, hvorimod kvinder, der indlægges kan være mere komplekse (tidligere PPRM/præterm fødsel, kontraktioner, grænseforhøjede infektionstal etc.). Endvidere er flere af de alvorlige outcome sjældne begivenheder, hvilket stiller krav til størrelsen af studierne (power).

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

Maternelle outcome ved ambulant kontrol versus indlæggelse

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

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

I flere studier tager en sygeplejerske/jordemoder hjem til kvinden og foretager en klinisk undersøgelse, alternativt foregår undersøgelseerne ambulant på hospitalet. Det eneste studie, der undersøger maternelle og føtale outcome efter hjemmemonitorering, hvor kvinden selv registrerer og indsender udvalgte data elektronisk til hospitalet, er et dansk retrospektivt studie (3). I dette studie er der dog ikke præsenteret data for en tilsvarende gruppe af indlagte kvinder. Adskillige studier nævner risikoen for navlesnorsfremfald ved PPRM og deraf nødvendigheden for akut intervention. Et studie finder, at denne risiko er øget ved underkropspræsentation (UK), men præsenterer ikke data for kvinder i ambulant kontrol versus indlagte (14). Et studie viser en øget risiko for placentalsløsning, navlesnorsfremfald og chorioamnionitis ved PPRM før GA 26+0 og foster i UK/tværleje samt oligohydramnios (13). Catt et al. finder en højere prævalens af UK-fødsler og dødfødsler blandt kvinder fulgt ved ambulant kontrol (12). Modsat finder Bouchghoul et al. en signifikant øget risiko for navlesnorsfremfald hos indlagte versus ambulante, med færre kvinder med et foster i hovedstilling blandt de indlagte (69,5% vs. 76,8%) (11). I studiet af Zizzo et al. indgår 85 kvinder med PPRM GA 20+0-33+6 heraf 11 med foster i UK. I denne kohorte rapporteres ingen tilfælde af intrauterin fosterdød, fødsel, navlesnorsfremfald eller chorioamnionitis i hjemmet (3).

Føtale/neonatale outcome ved ambulant kontrol versus indlæggelse

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

Besvarelse af PICO spørgsmål

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

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

Rekommendationsgrad B

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

Rekommendationsgrad B

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

Rekommendationsgrad √

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

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

Resume af inkluderede studier

Table 5.1. Ambulant kontrol versus indlæggelse

Studie, år, land	Metode	N	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Kontrolregime	Obstetriske og neonatale outcome
Carlan, 1993, USA (5)	Randomiseret studie Ib	n = 31 ambulant n = 30 indlagt	PPROM GA <37+0. AFI <2, cm. Hovedstilling. Singleton.		Antenatal corticosteroid ugentligt. Intervention ikke beskrevet.	Ingen forskel i kliniske outcome.

Ryan, 1993 (6)	Randomiseret studie 1b	n = 28 ambulant n = 27 indlagt			Tp x 3 dagligt. Sengeleje.	Kortere indlæggelse, færre omkostninger. Dog understreges det at der er tale om meget striks selektion.
Beckman, 2012, Australien (7)	Retrospektivt kohortestudie 2b	n = 53 ambulant n = 91 indlagt	PPROM GA <34+0. Tid fra PPRM >72 timer.	Infektion. Kontraktioner.	Klinisk vurdering inkl. CTG og blodprøver x 2 ugentligt. UL tilvækst og fostervand hver 14. dag.	Ingen forskel i neonatal eller maternel morbiditet og mortalitet. Længere latenstid fra PPRM til fødsel, højere GA ved fødsel, højere fødselsvægt og færre dage på neonatal afd. ved ambulant kontrol.
Catt, 2015, Canada (12)	Retrospektivt kohortestudie 2b	n = 133 ambulant n = 122 indlagt	PPROM GA 20+0 til 34+0. Tid fra PPRM >7 dage. Hovedstilling eller komplet UK. Bopæl tæt på hospital.	Kontraktioner. Infektion. Vaginal blødning.	Ikke beskrevet	Flere med histologisk chorioamnionitis blandt indlagte. Længere latenstid fra PPRM til fødsel, højere GA ved fødsel og højere fødselsvægt ved ambulant kontrol.
Palmer, 2016, Canada (8)	Retrospektivt kohortestudie 2b	n = 87 ambulant n = 89 indlagt	PPROM GA 23+0 til 34+0. Tid fra PPRM >72 timer. Normal tilvækstscanning. Hovedstilling eller UK. Bopæl tæt på hospital.	Alvorlige føtale misdannelser. Infektion. Kontraktioner. Vaginalblødning.	Klinisk vurdering x 2-4 dagligt inkl. FHR hver 2. dag. UL tilvækst og fostervand hver 14. dag.	Ingen forskel i neonatal eller maternel morbiditet og mortalitet. Længere latenstid fra PPRM til fødsel, højere GA ved fødsel, højere fødselsvægt, færre dage på neonatal afd., færre dage med CPAP, mindre behov for sondeernæring og højere APGAR score ved ambulant kontrol.
Dusseux, 2018 Frankrig (10)	Retrospektivt kohortestudie 2b	n = 90 ambulant n = 324 indlagt	PPROM GA 24+0 til 33+6. Tid fra PPRM til fødsel >48 timer. Hovedstilling. Singleton.	Alvorlige føtale misdannelser. Kontraktioner. Infektion.	Daglig klinisk vurdering inkl. FHR. Paraklinisk undersøgelse x 1-2 ugentligt. UL tilvækst og fostervand hver 14. dag.	Lavere GA og længere cervixlængde på tidspunktet for PPRM i den ambulante gruppe. Længere latenstid fra PPRM til fødsel, højere GA ved fødsel ved ambulant kontrol. Ingen forskel i alvorlige obstetriske komplikationer inkl. chorioamnionit, intrauterin fosterdød, placentalløsning og navlesnorsfremfald. Ingen forskel i neonatale outcomes inkl. neonatal død, sepsis, BPD, PVL ell. NEC. Øget risiko for IVH ved ambulant regime.
Petit, 2018, Frankrig (13)	Retrospektivt kohortestudie 2b	n=187 (ukompliceret PPRM n=175, kompliceret PPRM n=12)	PPROM GA 24+0 til 35+6. Tid fra PPRM til fødsel >5-7 dage. Singleton. Ingen tegn på infektion. Orificium <3 cm. Bopæl tæt på hospital.	Føtale misdannelser. Sproglige udfordringer.	Klinisk vurdering inkl. FHR x 3 ugentligt. Paraklinisk undersøgelse x 2 ugentligt. UL tilvækst og fostervand hver 14. dag	PPROM GA <26+0, UK/tværleje og oligohydramnios øger risikoen for komplikationer ved PPRM (placentalløsning, navlesnorsfremfald, chorioamnionit og fødsel uden for hospital): ét kriterie OR 1,2, to kriterier OR 6,9 og tre kriterier OR 32,8
Bouchghoul, 2019,	Retrospektivt kohortestudie	n = 66 ambulant	PPROM GA 24+0 til 33+6.	Føtale misdannelser. Kontraktioner.	Daglig CTG. Blodprøver x 2 ugentligt.	Ingen forskel i latenstid fra PPRM til fødsel eller GA ved fødsel.

Frankrig (11)	2b	n = 66 indlagt (n = 341 tilbud om ambulans regi, n=246 ikke tilbud om ambulans regi)	Tid fra PPRM til fødsel >48 timer. Singleton. Ingen tegn på infektion.	Orificium > 3 cm.	Klinisk kontrol samt UL tilvækst og/eller fostervand ugentligt.	Ingen forskel i alvorlige obstetriske komplikationer inkl. chorioamnionit, intrauterin fosterdød, placentløsning og navlesnorsfremfald. Ingen forskel i komposit neonatale outcome inkl. perinatal død, neonatal sepsis, RDS, BPD, IVH og NEC.
Zizzo, 2022, Danmark (3)	Retrospektivt kohortestudie 2b	PPROM n = 85 (n = 23 før GA 24+0, n = 62 GA 24+0 til 33+6)	GA 20+0 til 33+6. Ingen tegn på infektion. Tid fra PPRM til fødsel initielt >72 timer men afkortet i løbet af studieperioden.	Sproglige udfordringer på dansk/engelsk.	Daglig vurdering foretaget af kvinden i hjemmet: CTG, temperatur, BT, CRP-måling samt spørgeskema. UL tilvækst og fostervand hver. 14. dag. Urin-stix og blodprøve hver 14. dag.	15% chorioamnionit. Ingen tilfælde af intrauterin fosterdød, navlesnorsfremfald, alvorlig chorioamnionit eller fødsel uden for hospital.
Point, 2022, Frankrig (2)	Retrospektivt kohortestudie 2b	n = 234 ambulans	PPROM GA 24+0 til 35+6. Tid fra PPRM til fødsel >5-7 dage. Singleton. Ingen tegn på infektion.	Føtale misdannelse. Orificium > 3 cm.	Klinisk vurdering i hjemmet af jordemoder x 3 ugentligt. Paraklinisk undersøgelse x 1 ugentligt. UL tilvækst og fostervand hver. 14. dag.	Følgende faktorer medfører kortere latenstid fra PPRM til fødsel: oligohydramnios, leucocytose og forhøjet CRP 7 dage efter PPRM. Cervixlængden er uden betydning for latenstiden fra PPRM til fødsel (missing data 114/234). Høj paritet og lavtliggende placenta er associeret med kortere latensfase.
Murillo, 2023, Spanien (9)	Retrospektivt kohortestudie 2b	n = 80 ambulans n = 102 indlagt	PPROM GA 23+0 til 34+0 Tid fra PPRM >72 timer. Stabil cervixlængde. DVP ≥1 cm. Bopæl tæt på hospital.	Maternel alder <18 år Alvorlige føtale misdannelser. Placenta prævia. Infektion. Kontraktioner. Vaginalblødning.	Lidt uklart, men daglig selvmonitorering af symptomer samt klinisk vurdering ugentlig på hospital.	Komposit neonatal morbiditet og mortalitet outcomes var signifikant lavere hos de der var fulgt ved ambulans kontrol. Ingen forskel i komposit maternel-føtal morbiditet og mortalitet. Længere latenstid fra PPRM til fødsel ved ambulans kontrol

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

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

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

Referencer

1. Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Varner MW, Thorp JM, Ramin SM, Malone FD, O'Sullivan MJ, Hankins GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Length of latency with preterm premature

- rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2015 Jan;32(1):57-62. doi: 10.1055/s-0034-1373846. Epub 2014 May 12. PMID: 24819145; PMCID: PMC4250427.
2. Point F, Ghesquiere L, Drumez E, Petit C, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Garabedian C. Risk factors associated with shortened latency before delivery in outpatients managed for preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Jan;101(1):119-126. doi: 10.1111/aogs.14287. Epub 2021 Nov 7. PMID: 34747005; PMCID: PMC9564696.
 3. Zizzo AR, Hvidman L, Salvig JD, Holst L, Kyng M, Petersen OB. Home management by remote self-monitoring in intermediate- and high-risk pregnancies: A retrospective study of 400 consecutive women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Jan;101(1):135-144. doi: 10.1111/aogs.14294. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34877659; PMCID: PMC9564422.
 4. Lee A, Sandvei M, Hosbond T, Petersen J, Christiansen KR. Klinisk Integreret Hjemmemonitorering (KIH). Slutrapportering til Fonden for Velfærdsteknologi. MedCom; 2015
 5. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol*. 1993 Jan;81(1):61-4. PMID: 8416463.
 6. Ryan, G., Oskamp, M., Seaward, P. G. R., Kitch, T., Barrett, J., & Brennan, B. (1999). Randomized controlled trial of inpatient vs outpatient management of PPRM. *Am J Obstet Gynecol*, 180(1 Pt 1), S95.
 7. Beckmann M, Gardener G. Hospital versus outpatient care for preterm pre-labour rupture of membranes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013 Apr;53(2):119-24. doi: 10.1111/ajo.12021. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23216409.
 8. Palmer L, Grabowska K, Burrows J, Rowe H, Billing E, Metcalfe A. A retrospective cohort study of hospital versus home care for pregnant women with preterm prelabor rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 May;137(2):180-184. doi: 10.1002/ijgo.12122. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28186639.
 9. Murillo C, Ferrero S, Cobo T, Renau MI, Aldecoa V, Grau L, Ponce J, Rueda C, Palacio M. Outpatient management of preterm prelabor rupture of membranes before 34 weeks: Maternal and neonatal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Aug;162(2):703-710. doi: 10.1002/ijgo.14726. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36799695.
 10. Dussaux C, Senat MV, Bouchghoul H, Benachi A, Mandelbrot L, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes: is home care acceptable? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep;31(17):2284-2292. doi: 10.1080/14767058.2017.1341482. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28612662.
 11. Bouchghoul H, Kayem G, Schmitz T, Benachi A, Sentilhes L, Dussaux C, Senat MV. Outpatient versus inpatient care for preterm premature rupture of membranes before 34 weeks of gestation. *Sci Rep*. 2019 Mar 12;9(1):4280. doi: 10.1038/s41598-019-40585-8. PMID: 30862787; PMCID: PMC6414533.
 12. Catt E, Chadha R, Tang S, Palmquist E, Lange I. Management of Preterm Premature Rupture of Membranes: A Comparison of Inpatient and Outpatient Care. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016 May;38(5):433-40. doi: 10.1016/j.jogc.2016.03.001. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27261218.
 13. Petit C, Deruelle P, Behal H, Rakza T, Balagny S, Subtil D, Clouqueur E, Garabedian C. Preterm premature rupture of membranes: Which criteria contraindicate home care management? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Dec;97(12):1499-1507. doi: 10.1111/aogs.13433. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30080248.
 14. Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK, Salas A, Canzoneri BJ, Horton K, Jaekle L, Stedman C. Expectant management of preterm premature rupture of membranes and nonvertex presentation: what are the risks? *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jun;196(6):566.e1-5; discussion 566.e5-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.02.023. PMID: 17547897.

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

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

Litteratursøgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2013-2023.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed):

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

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

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

Opdatering:

Samme søgestreng som ved afsnit 1 "*Induktion versus eksperterende behandling*"

Problemstilling

Sen præterm fødsel (GA 34-36+6) er langt fra uproblematisk, idet den neonatale mortalitetsrate for disse børn er 3-5 gange øget i forhold til børn født ved termin (1). Andelen af børn født sent præterm er stigende og udgør en anselig udfordring for sundhedsvæsenet. De seneste år har opmærksomheden og forskningen især været rettet mod de kognitive, motoriske og indlæringsmæssige langtidseffekter, man har observeret hos børn født sent præterm.

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

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

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

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

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

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

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

Børn, hvis mødre fik påvist gruppe B streptokokker (n=27). Børn, hvis mødre var diagnosticerede med chorioamnionitis (n=8). Børn, hvis mødre fik antibiotika (n=85) Børn, hvis mødre ikke fik antibiotika (n=163).

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

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

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

En sekundær analyse af en RCT om brug af magnesiumsulfat som forebyggelse for cerebral parese, undersøgte 1305 kvinder med PPRM, 1056 af dem havde et interval på <3 uger mellem PPRM og fødsel og 249 af dem havde et interval på ≥3 uger mellem PPRM og fødsel. Formålet var at undersøge, om prolongeret tid til fødsel efter PPRM var associeret med øget risiko for dårlige neurologiske outcomes ved 2 årsalderen. Konklusion blev, at i gruppen med langvarig vandafgang var der dårligere neurologiske outcomes end ved kortere tid mellem PPRM og fødsel. Undersøgelsen blev kritiseret for at undlade at tage gestationsalder med i betragtning i konklusionen (5).

Der foreligger talrige studier, herunder en del reviews og longitudinelle kohorte studier, der underbygger ovenfor nævnte risiko for langtidsfølger hos børn født sent præterm sammenlignet med børn født til termin (6–11) herunder en øget risiko for dårligere helbredstilstand, trivsel, astma, adipositas og hospitalsindlæggelser (12), men disse studier er ikke specifikke for PPRM.

Interventioner i graviditeten

Antenatal steroid

Det er velkendt, at antenatal steroid behandling signifikant reducerer neonatal morbiditet og mortalitet ved præterm fødsel med og uden PPRM før GA 34 (13). **Evidensgrad Ia**

I PPRMEXIL 1 studiet (14) blev kvinder med PPRM i GA 34-37 uger randomiseret til enten umiddelbar forløsning eller ekspekterende behandling. Nogle af kvinderne havde vandafgang før 34 uger, men blev først randomiseret til projektet i GA 34+0. I alt fik 15 % af kvinderne i begge grupper antenatal steroid, og kun 14 % af kvinderne i begge grupper havde debut af PPRM i GA mindre end 34 uger. Ved follow up på børnene i 2 års alderen (2) fandt man en signifikant øget risiko for adfærdsmæssige/følelsesmæssige problemer i gruppen af børn, hvis mødre havde fået steroid i graviditeten. Data stammer fra spørgeskema tilsendt forældrene. Andre studier har også fundet samme tendens (15). **Evidensgrad Ib**

Et nyere studie fra New Zealand fra 2016 (16) med follow up på børn i 6-8 års alderen viste dog et andet resultat. I alt 963 mødre med risiko for præterm fødsel, som mindst 7 dage inden rekruttering havde fået en fuld kortikosteroid kur, blev rekrutteret til enten intramuskulær antenatal steroid 11,4 mg ugentligt eller placebo indtil uge 32+0. Børnene blev vurderet i forhold til neurokognitiv funktion, adfærd, lunge funktion, blodtryk, brug af sundhedssystemet. Primære outcome var overlevelse uden neurologiske problemer. Der var ikke forskel imellem grupperne i forhold til neurokognitive- eller adfærdsmæssige problemer ved 6-8 årsalderen, og heller ingen forskel i forhold til de øvrige outcomes. Der var lidt flere kvinder med PPRM i placebogruppen (36 %) i forhold til i gruppen som fik gentagne kortikosteroid doser (29 %).

Der henvises også til [DSOG's guideline antenatal kortikosteroid](#). **Evidensgrad 2b**

Antibiotika

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

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

Dette er i overensstemmelse med anbefalingerne fra en Cochrane analyse fra 2013, som konkluderer, at antibiotika brug ved PPRM beskytter mod neonatal morbiditet, men ikke mortalitet (17). Se endvidere tidligere afsnit om antibiotika i denne guideline. **Evidensgrad Ia**

Tokolyse

Tokolyse er ikke særskilt undersøgt i forhold til dets indflydelse på langtidsoutcome hos børn.

Tokolyse kan bruges til at opnå steroiddække.

Tokolyse anvendes ikke ved tegn på infektion.

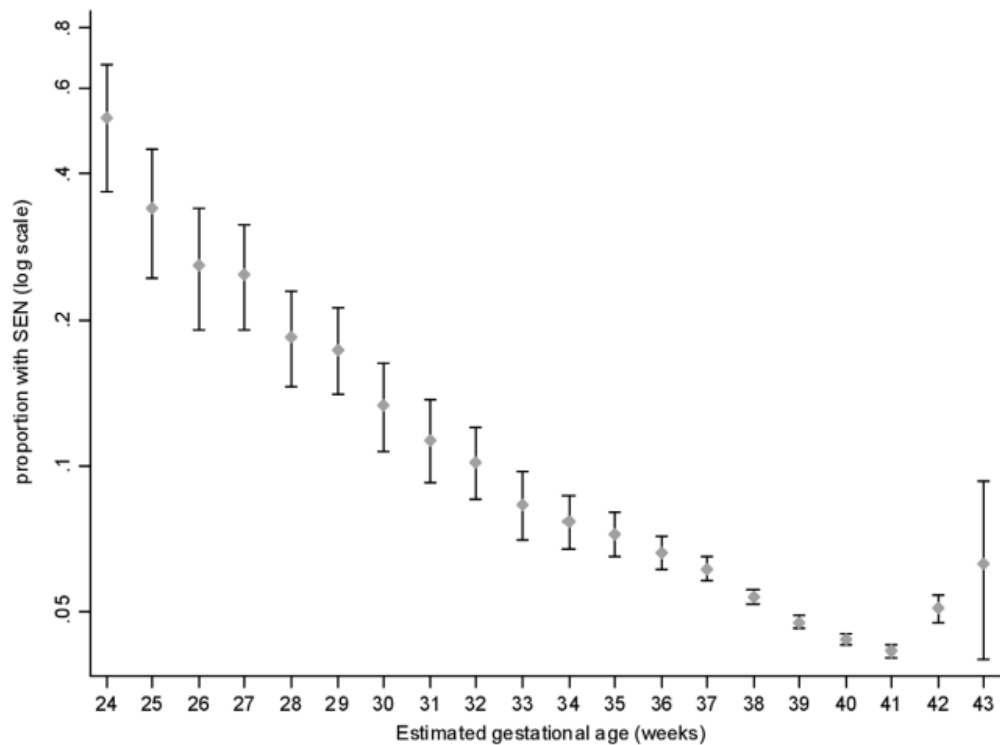


Figure 1. Prevalence of special educational need by gestation at delivery.
doi:10.1371/journal.pmed.1000289.g001

Andre faktorer som har betydning for langtidsoutcome

Gestationsalder

Gestationsalderen alene har stor betydning for børnenes langtidsoutcome. Et stort retrospektivt studie af MacKay på 407.503 skolebørn viste sammenhæng mellem behov for special undervisning og gestationsalder, således, at der ved GA 24-27 var 6,92 gange øget behov for specialundervisning, ved GA 28-32 uger 2,66 gange og 33-36 uger 1,53 gange sammenlignet med børn født ved terminen (18).

Evidensgrad 2b

Hypoglykæmi

I 2 års follow up på PPROMEXIL 1 studiet (2) fandt man, at der var en signifikant øget risiko for neurologiske sequelae ved hypoglykæmi i neonatal perioden. Der var flere børn med hypoglykæmi i interventions gruppen end i den gruppe som ekspekterende afslutning af graviditeten i PPROMEXIL 1 studiet (14). Det er kendt, at neonatal hypoglykæmi kan medføre kognitive og motoriske problemer ved 18 mdr. alderen (19). Der følges ikke op på hypoglykæmi i 10-12 års follow-up undersøgelsen (3).

Chorioamnionitis

Chorioamnionitis har i nogle undersøgelser vist, at øge risikoen for cerebral parese (20).

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

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

I PPROMEXIL 2 studiet fandt man, at induktion var associeret med en lavere frekvens af klinisk chorioamnionitis, men ikke af histologisk chorioamnionitis. En retrospektiv undersøgelse (21) sammenlignede en PPROM gruppe med GA 28-34 uger med en gruppe spontane præterme fødsler uden vandafgang, matchet på GA ved fødslen i ratioen 1:3 (488 PPROM, 1464 spontane præterme fødsler). Man fandt, at PPROM-gruppen havde øget risiko for neonatal morbiditet og mortalitet. En latens periode på over 7 dage før fødsel i PPROM-gruppen øgede risikoen for dårligt neonatalt outcome. Grunden til det dårligere neonatale outcome i PPROM-gruppen er ikke klar, men subklinisk chorioamnionitis var en af hypoteserne.

Evidensgrad 2b

Besvarelse af PICO spørgsmål

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

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

Rekommandationsgrad B/C.

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

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

Anbefales ikke efter uge 34+0.

Antibiotika ved PPROM beskytter mod neonatal morbiditet og må anbefales.

Rekommendationsgrad A.

Rekommendationsgrad A.

Resume af inkluderede studier

Tabel 6.1. Langtidseffekt af sen præterm fødsel (34+0-36+6) hos børnene

Studie, år	Studiedesign	Formål med studiet	Kontrolgruppe	Outcome	Effekt mål (95% CI) Statistisk metode	Kommentarer
Chan, 2014 (10)	Longitudinelt studie, n = 6031	Effekt af sen-præterm (uge 34-36) fødsel på præstation i skolen ved 7 års alderen	GA 39-41	Key Stage 1: Under forventet niveau (\geq niveau 2) i læsning, skrivning og matematik	Sent præterme: aRR 1,36 (1,09-1,68)	
Richards, 2016 (11)	Longitudinelt studie, n = 6150 2 år follow-up, n = 4450 4-5 år follow-up	Effekt af præterm fødsel på kognitive evner i 2 og 4-5 års alderen	GA 39-40	BSF-R Mental Scale ¹ ved 2 år ECLS-B ² ved 4-5 år: Præstation i læsning og matematik	β -1,3 (-2,3, -0,4) Læsning: β -1,8 (-3,2, -0,4) Matematik: β -1,6 (-2,6, -0,6)	Kohorten inddelt efter gestationsuge
van der Heyden, 2015 (2)	Follow-up studie, n = 234	Adfærd og neurologisk udvikling i 2 års alderen efter PPROM uge 34-37 randomiseret til induktion (IoL) eller afventende behandling (EM)		ASQ, CBCL, generelt spørgeskema ⁴	ASQ abnorm score: IoL 14% vs EM 26% (-21,9 - -0,98, p = 0,033) CBCL abnorm score: IoL 13% vs EM 15% (-11,2 - 6,94, p = 0,645)	PPROM fra uge 26 blev først randomiseret i uge 34+0. Der var få inkluderede i denne gruppe (11 %)
Poulsen, 2013 (9)	Prospektivt kohorte studie, Millenium Cohort Study, n = 17362 (14027 ved 3 år, 13830 ved 5 år, 12564 ved 7 år)	Effekt af præterm fødsel (uge 23-36) på kognitiv evner i 3,5 og 7 års alderen	GA 39-41	BAS NVS 3 år, BSRA, 3 år, BAS NVS 5 år, BAS PSS 5 år, BAS PC 5 år, Numeracy Skills 7 år, BAS WR 7 år og BAS PC 7 år ⁵	Øget risiko for lavere score end -1SD (GA 34- 36) i tre tests (p < 0,05), BSRA 3y aRR 1,3, BAS PC 5y aRR 1,4, BAS WR 7y aRR 1,4	

MacKay, 2010 (18)	Retrospektiv kohorte, n = 407.503	Gestationsalder sammenholdt med behovet for specialundervisning	GA 24-40	Specialundervisning sammenholdt med gestationsalder	Signifikant højere forekomst af specialundervisning jo lavere gestationsalder	
Roberts, 2006 (13)	21 Randomized controlled trials (Cochrane) n = 3885 kvinder, 4269 børn.	Effekten af antenatal corticosteroid beh. på neonatal og maternal mortalitet og morbiditet samt langtidseffekten for børnene			Reduceret neonatal morbiditet og mortalitet ved indgift af antenatal steroid	
McGowan, 2011 (7)	Systematisk review af 10 egnede studier ud af 4581.	Effekt af sen-præterm (uge 34-36) fødsel på indlæring og neuromotorik	GA 38-42	Neuromotorisk udvikling, indlæringsvanskeligheder	Øget risiko for udviklingsmæssige problemer	
Simons NE 2023 (17)	Follow-up studie af PPROMEXIL 1 og 2 trials PPROM randomiseret til afventende behandling eller induktion	Evaluering af børnene ved 10-12 års alder n=248 børn	127 fra induktions-gruppe 121 fra afventende gruppe	Kognitive og motorisk funktion samt adfærdstest ⁶	Ingen signifikante forskelle i kognitive eller motoriske udvikling eller i adfærdsmønster imellem de to grupper	Signifikant flere børn i den afventende gruppe havde haft en hospitalsindlæggelse eller kirurgi end børn fra induktionsgruppen

¹ Bayley Short Form-Research Edition (BSF-R) Mental Scale ved 2 år.

² Instrument fra Early Childhood Longitudinal Study-Birth Cohort (ECLS-B) ved 4-5 år: Præstation i læsning og matematik

³ Cerebral parese (CP), forsinket udvikling (delayed development)/mental retardering (DD/MR)

⁴ Ages and Stages Questionnaire (ASQ) og Child Behavior Checklist (CBCL)

⁵ British Ability Scale (BAS). Including: Naming Vocabulary Subscale (NVS), Picture Similarities Subscale (PSS), Pattern Construction (PC), Word Reading Subscale (WRS) og Bracken School Readiness Assessment (BSRA)

⁶ Wechsler Intelligence Scale for children, Movement Assessment Battery og Child Behaviour Checklist

Referencer

1. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, Van Kaam AH, Van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):374.e1-374.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864824/>
2. Van Der Heyden JL, Willekes C, Van Baar AL, Van Wassenaer-Leemhuis AG, Pajkrt E, Oudijk MA, et al. Behavioural and neurodevelopmental outcome of 2-year-old children after preterm premature rupture of membranes: follow-up of a randomised clinical trial comparing induction of labour and expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Nov 1;194:17–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319651/>
3. Simons NE, de Ruigh AA, van 't Hooft J, Aarnoudse-Moens CSH, van Wely M, van der Ham DP, et al. Childhood outcomes after induction of labor or expectant management for preterm prelabor rupture of membranes: a 10-year follow-up of the PPROMEXIL trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May 1;228(5):588.e1-588.e13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36787813/>
4. Roberts CL, Wagland P, Torvaldsen S, Bowen JR, Bentley JP, Morris JM. Childhood outcomes following preterm prelabor rupture of the membranes (PPROM): a population-based record linkage cohort study. *J Perinatol*. 2017 Nov 1;37(11):1230–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771221/>
5. Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm prelabour rupture of membranes and neurodevelopmental outcomes: a secondary analysis. *BJOG*. 2016 Sep 1;123(10):1629–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27245741/>
6. Loftin, R. W. *et al.* Late preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20508778/> (2010).
7. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2011 Jun;127(6):1111–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21624885/>
8. Cheong JLY, Doyle LW. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. *J Paediatr Child Health*. 2012 Sep;48(9):784–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970672/>
9. Poulsen G, Wolke D, Kurinczuk JJ, Boyle EM, Field D, Alfievic Z, et al. Gestational age and cognitive ability in early childhood: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Oct 23];27(4):371–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23772939/>
10. Chan, E. & Quigley, M. School performance at age 7 years in late preterm and early term birth: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2014) doi:10.1136/archdischild-2014-306124.
11. Richards, J., Drews-Botsch, C., Sales, J., Flanders, W. D. & Kramer, M. R. Describing the Shape of the Relationship Between Gestational Age at Birth and Cognitive Development in a Nationally Representative U.S. Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* (2016) doi:10.1111/ppe.12319.
12. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfievic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2012 Mar 17 [cited 2023 Oct 23];344(7848). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381676/>
13. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database Syst*

- Rev [Internet]. 2006 [cited 2023 Oct 23];(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856047/>
14. van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder ALM, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Oct 23];9(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22545024/>
 15. Shinwell ES, Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 Oct 23];14(3):164–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19109083/>
 16. Crowther CA, Anderson PJ, McKinlay CJD, Harding JE, Ashwood PJ, Haslam RR, et al. Mid-Childhood Outcomes of Repeat Antenatal Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Oct 23];138(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650051/>
 17. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2001 Apr 22 [cited 2023 Oct 23];(4):CD001058. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687090>
 18. Mackay DF, Smith GCS, Dobbie R, Pell JP. Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *PLoS Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Oct 23];7(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20543995/>
 19. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Jul [cited 2023 Oct 23];122(1):65–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18595988/>
 20. Leviton A, Allred EN, Kuban KCK, Hecht JL, Onderdonk AB, O’Shea TM, et al. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant’s placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. the ELGAN study. *Pediatr Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Oct 23];67(1):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19745780/>
 21. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [cited 2023 Oct 23];204(1):48.e1-48.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074135/>

7. PPROM før grænsen for levedygtigt foster

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

Litteratursøgningsmetode

Primær publikationsperiode 2006-2016.

Ved revidering: 2010-2023.

Databaser: PubMed.

Søgestreng (Pubmed):

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

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

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

Problemstilling

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

Viden på området er baseret på små, retrospektive studier, der er foretaget i en periode, hvor grænsen for levedygtigt foster har været faldende, og behandlingsmulighederne stigende. De tilgængelige studier er altovervejende enige om, at GA ved PPROM samt latenstiden fra vandafgang til fødsel er betydende for såvel de maternelle som neonatale risici - men med stor variation i den rapporterede neonatale overlevelsesrate og andelen, der overlever uden alvorlig morbiditet.

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

Maternelle og føtale risici ved PPROM før grænsen for levedygtigt foster/barn

Føtale risici:

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

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

ACOG anfører, at chancen for neonatal overlevelse er noget større ved vandafgang efter GA 22-23 (57,7-58%) end før GA 22 (14,4-22%) (2). Tallene afspejler dog kun overlevelse for de graviditeter, der ikke er afbrudt grundet vurderet høj risiko for et dårligt udkomme (2). I et mindre tysk studie (n=69) fandt man ligeledes sammenhæng mellem GA ved fødslen og overlevelse, men ikke med GA ved PPROM. Blandt de 60%, hvor graviditeten fortsatte efter GA 24, fandt man overlevelse uden alvorlige komplikationer i omkring 50% af tilfældene (9).

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

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

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

Overlevelse og neurologisk udvikling i de første leveår:

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

Maternelle risici:

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

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

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

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

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

ACOG anbefaler før levedygtighedsgrænsen rådgivning ved neonatolog og føtalmedicinere og herefter enten induktion eller afventen (2).

CNGOF (The **French** College of **Obstetrics** and **Gynecology**) anbefaler ligeledes grundig rådgivning om såvel den præ- som postnatale periode inkl. de materielle risici, samt overvågning af fostervandsmængden med 7-14 dages interval (1).

GBS-profylakse, lungemodning, tokolyse og MgSO₄ anbefales ikke før levedygtighedsgrænsen – dog overvejes antibiotika fra GA 20 (2,6,7,8) eller ved afventen vælges opstart af 7 dages antibiotika-profylakse (indtil negativt dyrkningssvar) uafhængigt af GA (1,9).

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

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

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

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

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

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

Besvarelse af PICO spørgsmål

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

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

De føtale risici udgør de samme risici som ved PPROM efter levedygtighedsgrænsen, omend ses lavere overlevelsesrate og højere morbiditet.

Særligt morbiditet i form af lungehypoplasi, cerebral parese og kontrakturer er forbundet med PPROM før levedygtighed. Overlevelse og neonatal morbiditet er dog stigende med GA ved vandafgang og med GA ved fødsel, ligesom risikoen for kontrakturer og lungehypoplasi nedsættes med stigende fostervandsmængde.

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

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

Afventes spontant forløb, er det god praksis at opstarte 7 dages antibiotika før GA 23, samt at følge fosteret ultrasonisk for fostervand og tilvækst samt føtale flows. Ved tegn på fødsel fra GA 23 iværksætte lungemodnende (antenatal kortikosteroid) og neuroprotektiv (MgSO₄) behandling, evt. i dække af tokolyse.

Resume af inkluderede studier

Tabel 7.1. PPROM før grænsen for levedygtigt foster

Forfattere	Metode	Antal	Inklusions-kriterier	Eksklusions-kriterier	Outcome Resultater	Evidens-niveau
Edmonds et al 2015 USA (3)	Simulations-baseret komparativt studie.	16 obstetrikere 15 neonatologer	Obstetrikere eller neonatologer på et bestemt hospital	Gynækologer Deltagere i pilotprojekt eller i udvikling af casen	Neonatologer er mere præcise i deres information	3b
Kibel, 2016, Canada (10)	Retrospektivt kohortestudie, singlecenter.	n=104	PPROM GA 20+0-23+6	Føtale misdannelser. Afbudt graviditet efter PPROM.	51/104 overlevede til udskrivelse, overlevelse associeret med latenstid fra	2b

	Inklusionsperiode: 2004-2014.				PPROM til fødsel og GA ved fødsel (12,5% GA 20, 65,2% GA 23). Maternel sepsis 4,8%, chorioamnionit 42,3%, abruptio 17,3%. Svær morbiditet blandt 24/51 af overlevende børn; 100% GA 20, 65,2% GA 23. 23,3% med landtidsfølger ved 18-21 mdr.	
Wagner, 2016, Tyskland (9)	Retrospektivt kohortestudie, singlecenter. Inklusionsperiode: 2005-2015	n=69	PPROM GA <24+0	Flerfolds graviditet. Føtale misdannelser. PPROM efter invasiv procedure.	29/69 født < GA 24+0, modtog palliativ behandling. 40/69 (58%) født ≥ GA 24+0, alle overlevede fødslen. 38 overlevede til udskrivelse (95%), 22 (55%) uden svær morbiditet.	2b
Younge et al 2017 USA (12)	Prospektivt kohortestudie, multicenter (n=11) inklusion: 2000-2003 2004-2007 2008-2011	n=4458 børn	Børn født GA 22+0-24+6 i perioden 2000-2011, som fremgik i et generisk dataregister for 11 centre. Data for primær outcome skulle være tilgængelige. n=4274 børn (96%) NB! PPROM var ikke inklusionskriterium	Børn med samme inklusionskriterier, som ikke var født, på et af de 11 centre (n=427)	Andelen af børn, der overlevede <i>uden</i> neurologiske/udviklingsmæssige sequelae steg for GA 23 og 24 i perioden, men var uændret for GA 22. Andelen af overlevere <i>med</i> neurologiske/udviklingsmæssige sequelae var uændret i perioden	2c
Panzer et al, 2019 USA (4)	Retrospektivt kohortestudie 2000-2015 Single center	n=73	PPROM med min. 24 timers latensfase i graviditetsuge 14,0-21,9. Levedygtighed defineret som GA 23. Både singletons og gemelli	Latenstid < 24 timer Chorioamnionitis. Større foster-anomali. CVS eller amniocentese indenfor 2 uger. Hvis kvinden ønskede at afbryde graviditeten straks	49 (67%) fødte før levedygtighed (GA 23). Der var ikke nedsat sandsynlighed for at nå til levedygtighed (GA 23) ved flerfolds graviditet. Flere tegn på infektion på placentahistologi ved fødsel før GA 23	2b
Schmitz et al, 2019	CNGOF guideline	8 referencer	PPROM guideline	Fravær af PPROM	Anbefalinger: Information	5

Frankrig (1)					Initiel hospitalisering Antibiotika UL hver 7.-14. Dag Ej evidens for om man kan følge ambulant siden	
Sorano, 2020 Japan (11)	Retrospektivt kohortestudie Singlecenter Inklusions-periode: 2007-2017	n=66	PPROM GA 20+0- 23+6	Afbrudt graviditet efter PPRM. Føtale misdannelser.	54/66 overlevede til udskrivelse, 42 (77,8%) med svær morbiditet. Overlevelse associeret med GA ved PPRM og latenstid fra PPRM til fødsel.	2b
Siegler et al, 2020 USA (2)	ACOG guideline	134 referencer	PPROM guideline	Fravær af PPRM		4
Gibson et al 2020 USA (7)	Review	84 referencer	Litteratur der behandler interventioner for PPROM omkring levedygtighedsgrænsen	-	Ingen RCT undersøger effekt af AB før GA 24, så data er ekstrapolerede Corticosteroid er undersøgt Tokolyse anvendes ej	4
Lorthe, 2020, Frankrig (5)	Deskriptivt kohortestudie. Multicenter.	n=427 PPRM 22+0-25+6 (n=101 GA 22+0- 22+6; n=95 GA 23+0-23+6)	PPROM GA 22+0 til 25+6	Intrauterin fosterdød før PPRM. Svære føtale misdannelser. Firling graviditet. Flerfolds graviditet med twin-to-twin transfusions syndrom.	315/427 er levendefødte, af disse overlevede 68,2% til udskrivelse, 51,6% uden svær morbiditet sv.t. 38,8% af alle med RRPOM < GA 26+0. Ved PPRM GA 22+0-22+6 overlevede 14,1% til udskrivelse, GA 23+0-23+6 39,5%. Ud af de 101 børn, der efter PPROM GA 22+0-22+6 overlevede til fødsel, overlevede 12 børn (14,1%) til udskrivelse og af disse 9 uden svær morbiditet. For PPRM GA 23+0-23+6 er de tilsvarende tal: 30/95 (39,5%) overlevede til udskrivelse, 19 overlevede uden svær morbiditet.	2b

Emeruwa et al 2020 USA (8)	Review	92 referencer	Præterm fødsel interventioner. Ikke specifikt PPRM	-	Antibiotika reducerer morbiditet ved PPRM og bør derfor overvejes i hele den periviable periode. Corticosteroid og tokolyse bør tidligst tilbydes fra GA 23 og er obligat fra GA 24.	4
McElrath 2023 (6)	Uptodate Review	92 referencer	-	-	Før levedygtighed tilbydes ikke tokolyse eller corticosteroid. Antibiotika kan tilbydes fra GA 20. Det er almindelig praksis ikke at tilbyde neonatal behandling før GA 22 pga. lav chance for at overleve uden mén. Omvendt kan corticosteroid og neonatal behandling tilbydes fra GA 22- 23/24, hvis der er den mindste chance for overlevelse, og ønske fra forældrene.	5

Referencer

- Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;236:1-6.
- Siegler Y, Weiner Z, Solt I. ACOG Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. Obstet Gynecol. 2020;136(5):1061.
- Tucker Edmonds B, McKenzie F, Panoch JE, Frankel RM. Comparing neonatal morbidity and mortality estimates across specialty in periviable counseling. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015; 28: 2145-9
- Panzer A., Dotters-Katz S, Smid M et al. 'Factors Associated with Previaible Delivery following Second Trimester Rupture of Membranes. Am J Perinatol 2019;36: 812-17.
- Lorthe E, Torchin H, Delorme P et al. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). Am J Obstet Gynecol. 2018;219(3):298.e1-298.e14.
- McElrath T. Prelabor rupture of membranes before and at the limit of viability. UpToDate 2023.
- Gibson KS, Brackney K. Periviable Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020;47(4):633-651
- Emeruwa UN, Krenitsky NM, Sheen JJ. Advances in Management for Preterm Fetuses at Risk of Delivery. Clin Perinatol. 2020 ;47(4):685-703

9. Wagner P, Sonek J, Mayr S et al. Outcome of pregnancies with spontaneous PPRM before 24+0 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:121-6.
10. Kibel M, Asztalos E, Barrett J et al. Outcomes of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Between 20 and 24 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):313–20.
11. Sorano S, Fukuoka M, Kawakami K et al. Prognosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation: A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;5:100102.
12. Younge N, Goldstein RF, Bann CM et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med* 2017;376(7):617–28.
13. Miyazaki K, Furuhashi M, Yoshida K et al. Aggressive intervention of previable preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(8):923-9.

8. Sammenligning af internationale behandlingsregimer ved PPRM

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

			Behandling kan seponeres før ved neg. dyrkning		
WHO (9)	Anbefales ikke men kan overvejes til steriod dække	Ja	Erythromycin 250mg x4 i max 10d Ved pos. GBS tillægges penicillin	Tilbyde induktion fra GA 34	--
Uptodate (10)	Kan bruges til at opnå sterioddække	23+0-33+6	Ampicillin 2g iv 2d + EGO 1g azithromycin, herefter amoxicillin 500mg x 3 i 5d Ved penicillin allergi gives i stedet cefuroxim	Afventende indtil GA34 herefter induktion	--
DSOG 2024	Kan bruges til at opnå steroiddække. Anvendes ikke ved tegn på infektion	23+0 – 33+6	Smalspektret behandling <ul style="list-style-type: none"> • Penicillin 800 mg/1 mill IE p.o. x 3 dgl* Eller Bredspektret behandling <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin 500 mg p.o. x 3 dgl,* Ved penicillinallergi <ul style="list-style-type: none"> • Cefuroxim 750 mg x 3 i.v. første døgn, herefter • Tbl cefuroxim 500 mg x 2 dgl i 6 dage. Ved type 1 penicillin allergi <ul style="list-style-type: none"> • Kapsel Clindamycin 600 mg x 3 dgl* <i>* gerne i.v eller i.m. første døgn</i>	Afventende indtil GA 34, herefter afventende eller stimulation sidestillet Ved meget lav gestationsalder ved PPRM kan graviditeten overvejs afsluttet uge 34+0 Ved påvist GBS kolonisering bør der muligvis stimuleres til fødsel/forløses umiddelbart efter 34+0	Podning til D+R ved diagnose PPRM GBS PCR-test ved gestationsalder 34+0 Ved fortsat afventende regime efter 34+0, gentages GBS PCR-test hver uge*

* NB GBS PCR-test udført indenfor en uge efter antibiotikabehandling kan være falsk negativ

Referencer

1. [Welke antibiotica-profylaxe bij preterm pre-labour rupture of membranes \(PPROM\) - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)
2. [Preterm vannavgang \(pPROM\) og primær vannavgang ved/nær termin \(PROM\) \(legeforeningen.no\)](#)
3. [Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes - Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada \(jogc.com\)](#)

Ronzoni S, Boucoiran I, Yudin MH, Coolen J, Pylypjuk C, Melamed N, Holden AC, Smith G, Barrett J. Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes. J Obstet Gynaecol Can. 2022 Nov;44(11):1193-1208.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.08.014. Epub 2022 Oct 2. PMID: 36410937.
4. [Rupture of Membranes - Preterm Premature \(PPROM\) \(worldssl.net\)](#)
5. [Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation - Thomson - 2019 - BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology - Wiley Online Library](#)

Thomson AJ; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24⁺⁰ Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. BJOG. 2019 Aug;126(9):e152-e166. doi: 10.1111/1471-0528.15803. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31207667.
6. [Preterm labour and birth \(nice.org.uk\)](#)
7. [Prelabor Rupture of Membranes | ACOG](#)
8. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, Beucher G, Charlier C, Cazanave C, Delorme P, Garabédian C, Azria E, Tessier V, Sénat MV, Kayem G. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 May;236:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30870741.
9. [BRN-MN-21-01-GUIDELINE-2013-eng-Management-Preterm-Prelabour-Rupture-Membranes.pdf \(who.int\)](#)
10. [Preterm prelabor rupture of membranes: Management and outcome - UpToDate](#)

Appendiks 1: Forslag til patientinformation

Når fostervandet er gået før graviditetsuge 37

Hvad betyder det, at fostervandet er gået for tidligt?

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

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

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

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

Hvad sker der lige når fostervandet er gået?

Afhængigt af hvor langt du er i graviditeten, vil vi foretage ultralydsundersøgelse og registrering af hjertelydskurve for at vurdere, hvordan barnet har det. Derudover vil vi undersøge dig med blodprøver, undersøgelse for bakterier, måle din temperatur, puls og blodtryk og undersøge din livmoderhals ved en ultralydsscanning igennem skeden.

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

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

Hvis du er længere end graviditetsuge 34, vil vi desuden lave en undersøgelse for Gruppe B Streptokokker. Det er en bakterie, som findes hos op til 30% af gravide. Hvis du testes, og vi ikke finder bakterien hos dig, vil vi fremadrettet teste for den én gang i ugen, da den godt kan komme efterfølgende. Hvis vi finder bakterien hos dig, vil vi anbefale at fødslen sættes i gang.

Hvad skal du være opmærksom på?

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

Generelt skal du kontakte personalet, hvis du

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

Hvordan er et kontrolforløb?

Kontrolforløbet vil indeholde:

- CTG-registreringer, der registrer barnets hjerterytme og viser, hvis du har plukkeveer eller veer
- Daglige måling af din temperatur
- Daglige målinger af din puls og blodtryk
- En generel kontrol med, hvordan du har det og hvordan du mærker dit barn
- Blodprøve fra dig et par gange om ugen, der kan afsløre tegn på infektion

- Ultralydsscanning af barnet hver anden uge for at følge med i hvordan moderkagen fungerer, hvordan barnet vokser, og hvor meget fostervand, der ligger omkring barnet
- Test for Gruppe B streptokokker én gang om ugen, hvis du er over 34 uger.

Hvornår kan jeg regne med at skulle føde?

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

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

Hvordan foregår et kontrolforløb hjemmefra?

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

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

Det betyder, at du selv skal:

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

Mandag: __ Tirsdag: __ Onsdag: __ Torsdag: __ Fredag: __ Lørdag: __ Søndag: __

- **måle dit blodtryk og puls**

Mandag: __ Tirsdag: __ Onsdag: __ Torsdag: __ Fredag: __ Lørdag: __ Søndag: __

- **måle din temperatur**

Morgen: __

følgende dage

Mandag: __ Tirsdag: __ Onsdag: __ Torsdag: __ Fredag: __ Lørdag: __ Søndag: __

Aften: __

Mandag: __ Tirsdag: __ Onsdag: __ Torsdag: __ Fredag: __ Lørdag: __ Søndag: __

- **udfylde spørgeskemaer**

Mandag: __ Tirsdag: __ Onsdag: __ Torsdag: __ Fredag: __ Lørdag: __ Søndag: __

Vi kontrollerer dine målinger:

Mandag: __ Tirsdag: __ Onsdag: __ Torsdag: __ Fredag: __ Lørdag: __ Søndag: __

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

Du skal to gange om ugen have taget en blodprøve:

Mandag: __ Tirsdag: __ Onsdag: __ Torsdag: __ Fredag: __ Lørdag: __ Søndag: __

Du skal selv booke tid til blodprøve via _____

Du skal scannes én uge efter dit fostervand er gået og herefter hver anden uge. Vi aftaler sammen ny tid til dig, hver gang du har været til scanning.

Hvad skal jeg være opmærksom på?

Kontakt os med det samme, hvis du

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

Se telefonnummer under kontaktoplysningerne.

Hvordan måler jeg mit blodtryk og puls

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

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

Send målingerne via _____

Hvordan laver jeg selv CTG-registreringen

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

Hvordan foregår det praktiske?

Datatjek

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

Du kan følge med i vores notater på www.sundhed.dk eller i appen MinSundhed.

Husk altid at kontakte os ved ændringer i din tilstand.

Aflevér udstyret

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

Hvem skal jeg kontakte hvornår?

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

KLINIK/AFSNIT _____

Telefon: _____

Telefontid: _____

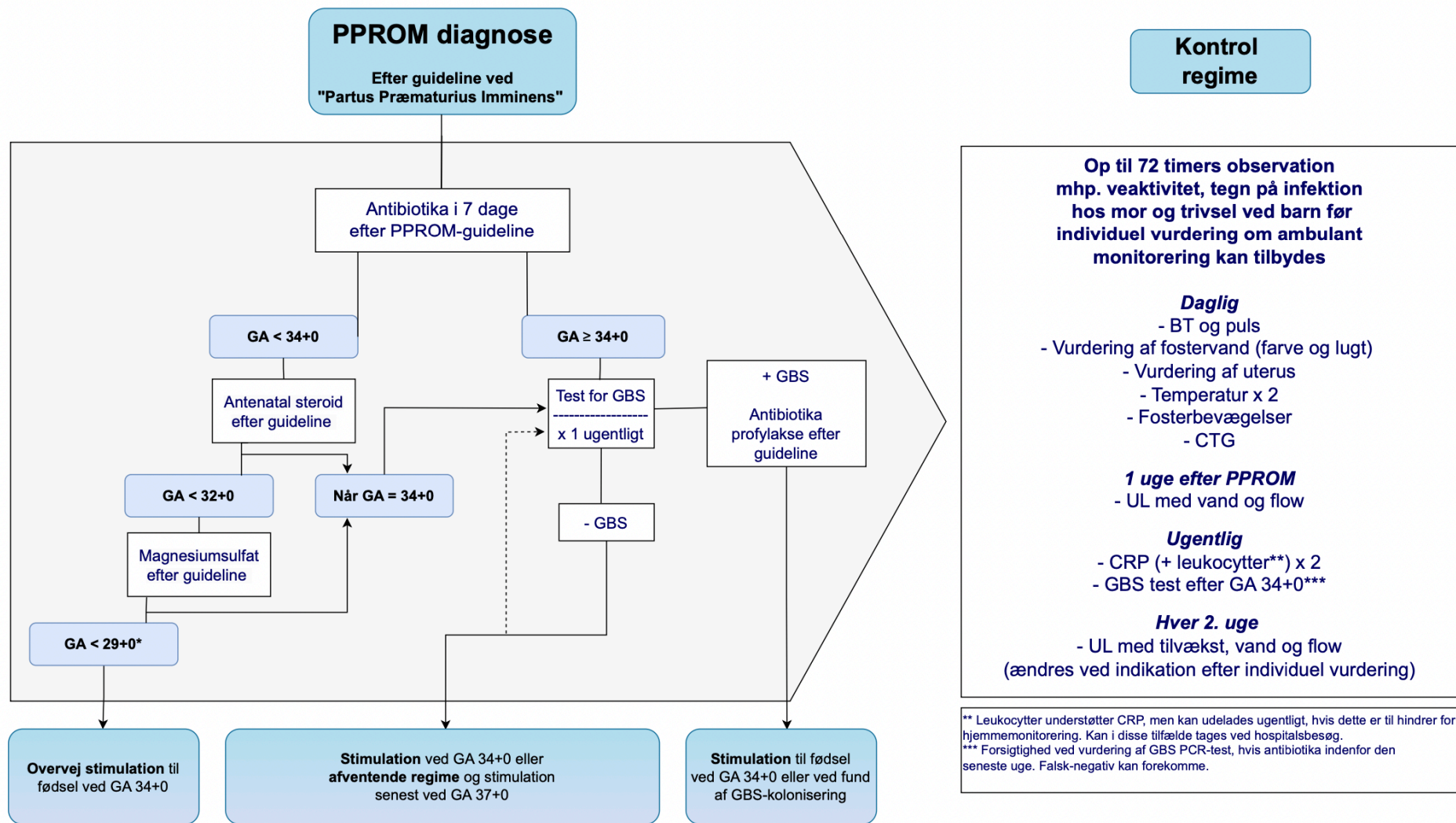
Uden for telefontiden kan du kontakte:

KLINIK/AFSNIT _____

Telefon: _____

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

Appendiks 2: Flowskema for PPROM



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

Appendiks 3: English summary of clinical recommendations

Summary of clinical recommendations: Stimulation for birth or expectant management in women with PPROM

<p>PPROM before gestational age (GA) 34+0</p> <p>With an uncomplicated pregnancy without signs of infection and without known GBS colonisation, it is possible to wait with stimulation to birth beyond GA 34+0.</p> <p>With PPROM in very low GA (<GA 29) stimulation to birth can be considered in GA 34+0</p> <p>If GBS has been demonstrated, stimulation to birth should wait at most to GA 34+0, because of an increased risk of neonatal sepsis</p>	<p>A</p>
<p>PPROM GA 34+0-36+6</p> <p>In regard to short term maternal and neonatal complications, it is possible with expectant management, as long as there are no obstetric indications for delivery.</p> <p>Immediate stimulation for birth does not reduce the risk of neonatal sepsis.</p> <p>If infection is suspected or GBS is demonstrated stimulation for birth is recommended</p>	<p>A</p>
<p>Long term follow-up studies do not suggest worse neurological outcome by expectant management.</p> <p>Both immediate stimulation and expectant management are possible actions when PPROM presents.</p> <p>These long-term studies make it possible to give more individualized treatment after thoroughly information to the parents.</p>	<p>A</p>
<p>Fetuses of mothers with known GBS colonization can be at increased risk of neonatal sepsis with expectant management and should be stimulated to birth/ delivered immediately after GA 34+0</p>	<p>A</p>
<p>From GA 34+0 GBS PCR-test/POCT can be performed. (DSOG Guideline om GBS).</p>	

<p>GBS-test is performed from GA 34+0 when PPRM has been diagnosed, not to avoid antibiotic treatment from week 34+0 to 34+6, but to decide whether to stimulate for birth (positive GBS test) or manage expectantly (negative GBS test).</p> <p>GBS test is performed once a week after PPRM from GA 34+0</p> <p>If the woman has been treated with antibiotics within the last week, before the test, the result can be false-negative, and interpretation of negative test should be careful.</p>	
<p>Expectant management is most cost-effective, except when the woman is colonized with GBS. In that case delivery in week 34+0, or when PPRM is diagnosed in GA>34+0, immediately after diagnosis is most cost-effective.</p>	B

Summary of clinical recommendations: Regarding antibiotic treatment in women with PPRM

<p>Antibiotic treatment in women with PPRM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Narrow spectrum treatment: <ul style="list-style-type: none"> ○ Penicillin 800 mg/1 mill IE p.o. x 3 daily* • Broad spectrum treatment: <ul style="list-style-type: none"> ○ Amoxicillin 500 mg p.o. x 3 daily* <p>In case of allergy to penicillin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefuroxim 750 mg x 3 i.v. first day, after that • Tbl cefuroxim 500 mg x 2 daily for 6 days. <p>In case of type1 penicillin allergy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capsule Clindamycin 600 mg x 3 daily* <p><i>* preferably i.v or i.m. first day</i></p>	B
<p>Length of antibiotic treatment in case of PPRM should be 7 days</p>	A-B

Summary of clinical recommendations: Regime of control in women with PPROM < 37+0

Daily assesment of signs of infection, by measurement of maternal temperature, pulserate and blodpressure, as well as assesment of the uterus and amniotic fluid (color and odor) is recommended.	B
CRP is still the best usable biomarker of chorioamnionitis after PPROM It can be supplemented with leucocyte measurement, if a rise in CRP is seen.	B
CRP is recommended measured twice a week.	
CTG-registration is reccomended on a daily basis, as fetal tacycardia is a marker of subclinical infection. In very low GA, where CTG-registration is difficult, measurement of fetale heart-rate can be done with Doptone.	B
CTG registration can be interpretated as usual according to the GA.	
Ultrasound examination should be included in the diagosis of PPROM. Abdominal ultrasound is used for amniotic fluid measurement and presentation of the fetus, as well as weight and fetal flow measurements. Vaginal ultrasound can be performed in order to asses the cervical length and speculate if cervical insufficiency could be an etiological factor.	B
Reassesment of amniotic fluid and measurement of fetal flows is recommended one week after PPROM diagnosis.	
Control every second week including repeated growth-scans, reassesment of amniotic fluid and fetale flows is recommended. The usefullness of ultrasound for diagnosis of lung-hypoplasia is limited, but continuous DVP<2 cm increases the risk.	B
If other risk factors than PPROM are present individual controls must be arranged.	
There is no evidence that measurement of fetal flows can be used for diagnosis of chorioamnionitis.	C
It is not possible to recommend a seperate control programme for pregnant women with PPROM between GA 34+0 and 36+6.	

Summary of clinical recommendations: Out patient management versus hospitalization in PPROM < 37+0

Out patient management, including monitoring at home, is a possible alternative to continuing hospitalization in selected cases with PPROM before GA 34+0.	B
In PPROM before GA 29+0, the latency from PPROM to delivery is longer, but with an history of PPROM in former pregnancies or with very early PPROM caution is advised in out patient management. In PPROM after GA 29+0 the latency to delivery is shorter, but after 24-72 hours of observation without sign of infection or labor (contractions or shortening of the cervical length) out patient management is possible.	B
Factors as gestational age, amniotic fluid measurement, paraclinical signs of infection at the time of diagnosis of PPROM can be indicative of latency to delivery. As well as PPROM in prior pregnancies or previous preterm labor.	√
There is no evidence that out patient management compared to hospitalization in PPROM < GA 37+0 change the fetale/perinatal outcome.	B

Summary of clinical recommendations: Long term effect in children of late preterm delivery (GA 34+0 – GA 36+6)

Preterm delivery is associated with cognitive and learning deficit, and the deficit is directly proportional to decreasing gestational age at birth.	B
Expectant management in PPROM has not shown negative outcome in the neurological, motor or behavioral development in children in the age of 10-12 years when comparing with children born after immediate delivery, but the outcome has also not shown to be significantly better.	B/C
Both immediate stimulation and expectant management are possible actions when PPROM presents. This makes it possible to give more individualized treatment after thoroughly information to the parents.	A
Antenatal steroid in cases of PPROM < GA 34+0 protects against neonatal morbidity and should be recommended	A
Antibiotic treatment in case of PPROM protects against neonatal morbidity and should be recommended.	A

Appendiks 4: Flow chart for PPROM (English)

