

# Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems

Citation for published version (APA):

van der Heyden, J. L. (2014). *Preterm prelabor rupture of membranes: different gestational ages, different problems*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140327jh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2014

## DOI:

[10.26481/dis.20140327jh](https://doi.org/10.26481/dis.20140327jh)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary



## Summary and main conclusions

In this thesis, various issues on preterm prelabor rupture of membranes (PPROM) at different gestational ages are outlined.

In the introduction section (**Chapter 1**), we have posed several questions that we tried to answer in this thesis:

- ✓ Is an useful diagnostic method available in the prediction of pulmonary hypoplasia in women with extreme preterm PROM? (**Chapter 2**)
- ✓ How can we best counsel women with (early) PPRM about possible perinatal outcomes? (**Chapters 3 and 4**)
- ✓ What do we tell women about the risk of recurrence of early PPRM or preterm birth in a subsequent pregnancy after previous early PPRM? (**Chapter 5**)
- ✓ Can neonatal infection or clinical chorioamnionitis be predicted in women with (preterm) PROM by measuring laboratory parameters? (**Chapter 6**)
- ✓ Is expectant management preferred over induction of labor in women with PPRM between 34 and 37 weeks' gestation? (**Chapter 7**)
- ✓ Is there a difference in neurodevelopmental outcome and behavioral development at 2 years of age between induction of labor or expectant management in women with PPRM between 34 and 37 weeks' gestation? (**Chapter 8**)

(Preterm) PROM carries a certain risks of adverse outcome at any gestational age. Mostly these are perinatal or neonatal risks, but if infection plays a role it might also have consequences for the maternal health. After performing the studies in this thesis, we found that many issues still remain unclear (such as the effect of chorioamnionitis on long-term childhood development and the (neuro)developmental outcome of infants at >2 years of age after induction or labor versus expectant management in women with PPRM) and such issues may be interesting for future research. On the other hand, even though there might not be a solution to solve every issue in case of PPRM, and even though not all the necessary information to counsel a couple with such a pregnancy complication will be available, we hope to be able to provide guidance for the counseling of women/couples with (extreme) preterm PROM.

### Diagnostic methods

**Chapter 2** describes a meta-analysis on the accuracy of imaging parameters to predict pulmonary hypoplasia in women with midtrimester PPRM. Thirteen cohort studies that report on ultrasound and/or MRI parameters were included in this meta-analysis. Five studies were adequately blinded. Selection bias was present in eight studies, whereas verification bias was not present in any study.

In six of the 13 studies, the diagnosis of lethal pulmonary hypoplasia was not always based on autopsy data, sometimes clinical and radiological data were used.

The most commonly used ultrasound parameters were chest circumference (seven studies), chest circumference/abdominal circumference ratio (six studies) and chest circumference/femur length ratio (three studies). The MRI parameters used in the only study incorporating MRI were chest circumference and ratio of chest area minus cardiac area divided by cardiac area; volumes were not measured.

Only one study reported an optimal sensitivity for chest circumference, but this was at the expense of low specificity; the other six studies combined a high specificity with a sensitivity varying between 50% and 80%.

One study demonstrated perfect sensitivity and specificity for chest circumference/abdominal circumference ratio; all other studies had either suboptimal sensitivity or suboptimal specificity.

Another study reported almost perfect accuracy for the chest circumference/femur length ratio, with a sensitivity of 100% and a specificity of 97%, but the sample size in this study was rather low, as there were only 35 pregnancies in the cohort. Neither the amount nor the timing of measurements performed throughout the latency was uniform.

Therefore, the imaging parameters (measuring ultrasound and MRI parameters) are not useful in the prediction of pulmonary hypoplasia in pregnancies with midtrimester PPRM and routinely measuring these parameters does not contribute to improve adequate counseling of a couple.

Another diagnostic method that was assessed in this thesis, was the predictive value of C-reactive protein (CRP) and leukocytes (white blood cells) for neonatal infection or sepsis in pregnancies with prelabor rupture of membranes (PROM). This study was described in **Chapter 6**.

Two-hundred ninety nine women with PROM >24 hours were included in this retrospective cohort study, using data from 2003 to 2006. The gestational age (GA) at inclusion varied from 26 weeks and 0 days to 41 weeks and 5 days with a median GA of 37 weeks and 3 days. Of the total group, 47 neonates (16%) developed a clinical infection, of which six children (2%) had an early onset neonatal sepsis.

The area under the ROC (receiver operating characteristics) curve in the diagnosis of clinical infection was 0.61 for CRP and 0.62 for leukocytes, respectively. The sensitivity of either CRP or leukocytes measurement was maximum 64%, with at the same time a low specificity of maximum 56%.

For maternal temperature (last measurement before delivery), the area under the ROC curve was 0.61 as well.

From these results, we can conclude that there is no evidence that measuring CRP and leukocytes in women with PROM is useful in the prediction of neonatal infection. In particular, these parameters should not be used to decide between induction of labor or expectant management.

Other factors, such as fetal tachycardia and fetid or colored amniotic fluid might be better indicators of intrauterine infection, but a study on this subject was not included in this thesis.

## Perinatal outcome

In **Chapter 3**, the pregnancy outcomes of 314 pregnancies with PPROM before 27 weeks were assessed in a retrospective cohort study. There were 6 requests for a termination of pregnancy (1.9%). Three pregnancies were excluded as their outcome was unknown.

The remaining 305 women were studied and there were 336 neonates eligible for analysis.

For outcome measurements, a subdivision was made for different categories: PPROM between 13 and 20 weeks, 20 to 24 weeks and 24 to 27 weeks.

The GA at PPROM varied from 13<sup>+0</sup> weeks to 26<sup>+6</sup> weeks, with a median GA of 23<sup>+1</sup> weeks.

PPROM following amniocentesis and chorionic villus sampling (iatrogenic PPROM) occurred in 24 (7.9%) and 9 women (2.9%), respectively. The mean GA at delivery was 28<sup>+5</sup> weeks (standard deviation (SD)  $\pm 7.7$ ) for iatrogenic PPROM and 25<sup>+3</sup> weeks (SD  $\pm 3.8$ ) for spontaneous PPROM, respectively.

The median interval between PPROM and delivery (latency) was 10 days (mean latency 25 days).

The earlier the GA at PPROM, the longer the interval between PPROM and delivery. In the early gestational age group (PPROM 13–20 weeks), significantly more women were still pregnant 50 days after PPROM, compared to the subcategory PPROM 24–27 weeks (35% versus 1.4%; relative risk (RR) 0.31 (95% confidence interval (CI) 0.23–0.40);  $P < 0.0001$ ), with an absolute risk reduction (ARR) of 66%.

The overall perinatal mortality rate was 49% (166/336), of which 28% were stillbirths.

Of the neonates who were alive seven days after birth, 41% suffered serious morbidity (respiratory distress syndrome (RDS) grade 3 or 4, intraventricular hemorrhage (IVH), necrotizing enterocolitis (NEC), chronic lung disease (CLD) or (suspicion of) sepsis).

Overall, 30% survived without serious morbidity.

From six preselected candidate predictor variables (maternal age, gestational age at PPROM, interval between PPROM and birth, anhydramnios, positive vaginal culture (any bacteria) and positive vaginal culture for GBS (group B streptococcus), three factors were associated with perinatal mortality in multivariable logistic regression analysis: early gestational age at PPROM, long interval between PPROM and birth and positive vaginal culture (any bacteria) were associated with perinatal mortality. Identification of these associative factors is important for objective (individualized) counseling of women with early PPROM.

**Chapter 4** is a retrospective cohort study, including 5723 singleton pregnancies with PPROM between 26 and 34 weeks' gestation (duration of ruptured membranes >24 hours) with perinatal mortality, composite morbidity and sepsis as most important outcome measures. Data were obtained from the Netherlands Perinatal Registry (PRN).

Overall perinatal mortality occurred 2.1% (123 of 5723 cases), of which 1.2% were stillbirths and 1.0% of neonates died intrapartum or after birth.

The incidence of composite neonatal morbidity was 21% and 79% of neonates survived without severe morbidity. Neonatal sepsis occurred in 914 neonates (16%).

Advanced gestational age at delivery increased the survival rate up to a gestational age of 38 weeks. Overall, earlier gestational age at PPROM seems to be related to adverse perinatal outcome with an improvement of all perinatal outcomes (mortality, composite morbidity and sepsis) after a longer latency period.

Sixteen percent of all 5723 women with PPROM between 26 and 34 weeks, delivered after 36 weeks.

### Risk of recurrence of early PPROM or preterm birth

In **Chapter 5**, a retrospective cohort study on the course of subsequent pregnancies after early PPROM (before 27 weeks' gestation) is presented. The study population is equal to the population from the study that is discussed in Chapter 4, but in this study the outcomes of the first subsequent pregnancy are assessed.

In this study 307 women with a complicated (index) pregnancy were included, of which 118 women (38%) had at least one subsequent pregnancy and 163 women (53%) did not conceive again. Of 19 women, data on the subsequent pregnancies were unknown, leaving 99 pregnancies eligible for analysis.

The recurrence risk of PPROM before 27 weeks was 9% and PPROM occurred between 27 and 34 weeks' gestation in another 6% of women.

The mean gestational age at delivery in the subsequent pregnancy was 35 weeks and 6 days (SD  $\pm$  6.0 days). Overall 9 women (9%) delivered before 27 weeks, 13 (13%) between 27 and 34 weeks, 13 (13%) between 34 and 37 weeks, and 58 women (59%) delivered at term.

In the subsequent pregnancy, 50% of women had delivered before a gestational age of 37.9 weeks (demonstrated by Kaplan-Meier analysis).

Seventy-one subsequent pregnancies ended in a delivery after 34 weeks' gestation without major complications during pregnancy (72%).

In multivariable analysis, potential associative factors for preterm delivery in a subsequent pregnancy were assessed.

These factors were positive vaginal culture for GBS (reduced the risk of preterm delivery (odds ratio (OR) 0.19, 95% CI: 0.04–0.91)) and increased maternal age (increased risk of preterm delivery (OR 1.12, 95% CI: 1.0–1.26)). Moreover, (early) gestational age at PPROM in the index pregnancy, but not gestational age at delivery was also slightly associative for renewed preterm birth (OR 0.97, 95% CI: 0.94–1.0).

The factor positive vaginal culture for GBS was an unexpected finding and the opposite of what we expected. A possible explanation might be that women who are known to be GBS positive in the index pregnancy, are extra checked in the subsequent pregnancy and/or they might get prophylactic antibiotics.

### Preferred policy in case of PPRM between 34 and 37 weeks' gestation

In the PPRMEXIL-2 trial (**Chapter 7**), 195 women with PPRM between 34 and 37 weeks were randomized between induction of labor (IoL) (n=100) and expectant management (EM) (n=95).

The median gestational age at randomization was 251 days. Women in the IoL group delivered on average 3.5 days earlier (95% CI, 1.8–5.2 days) than women in the EM group.

Antibiotics during admission and during labor were administered equally.

Neonatal sepsis was seen in three neonates (3.0%) in the IoL group versus four neonates (4.1%) in the EM group (RR, 0.74; 95% CI 0.17–3.2).

Neonates born in the IoL group were equally admitted to the NICU (7 [7.0%] cases versus 8 [8.2%] in the EM group; RR, 0.86; 95% CI 0.32–2.3). In the IoL group, neonates stayed 7.4 days in the hospital compared with 6.9 days (mean difference (MD), 0.52; 95% CI -0.5 to 2.3 days) after EM.

Respiratory distress syndrome was seen in 6 newborns in the IoL group (6.0%) versus 5 in the EM group (5.1%) (RR, 1.2; 95% CI 0.37–3.7).

There were no significant differences between both groups for RDS, hypoglycemia, hyperbilirubinemia and other neonatal outcomes.

Clinical chorioamnionitis was not seen in the IoL group and in 4 women in the EM group (4.3%) ( $P=0.038$ ). The incidence of histological chorioamnionitis was 12 (18%) versus 18 (31%), respectively (RR 0.64; 95% CI 0.33–1.2).

In an updated meta-analysis, in total 9 studies with 1428 neonates could be analyzed.

The risk ratios for neonatal infection/sepsis, culture-proven sepsis, respiratory distress syndrome and cesarean section rate were not statistically different.

### Developmental outcome of children at 2 years of age

**Chapter 8** describes the two-years follow-up study of the original PPRMEXIL trial. In this follow-up study, 552 women (both randomized as non-randomized participants) were approached to fill out three questionnaires (general questionnaire, ages and stages questionnaire (ASQ) and the child behavioral checklist (CBCL)) with a response rate of 58%.

From the total group of responders, there were 56 infants (17%) with an abnormal score in  $\geq 1$  areas of the ASQ and 45 infants (14%) with one or more abnormal scores on the CBCL.



In the induction of labor (IoL) group, 14% (n=16) had an abnormal score in  $\geq 1$  areas of the ASQ, whereas 26% (n=27) of the children in the expectant management (EM) group had an abnormal score in  $\geq 1$  areas ( $P=0.033$ ). For the CBCL we found no difference between the IoL and the EM groups (13% and 15%, respectively;  $P=0.645$ ).

Univariate regression analysis was performed to identify factors with a correlation with an abnormal ASQ or CBCL result. The only two factors that were found to have a significant correlation with an abnormal outcome of the CBCL, were antenatal administration of corticosteroids and a lower maternal education level. Only management strategy (expectant management) was associated with an abnormal ASQ outcome in the randomized group. None of the other variables were correlated with an abnormal outcome of the ASQ.

Therefore, we would advise to be reluctant to the use of antenatal corticosteroids. However, the usefulness of administration of corticosteroids in case of threatened preterm birth before 32 weeks' gestation is widely known and generally accepted, which means that the use of this medication should not be completely abolished. Obviously, maternal education level cannot be influenced at all.

All issues that were discussed in the thesis, were analyzed in-depth in the general discussion

**(Chapter 9).** In **Chapter 9**, issues derived from all different Chapters in this thesis are discussed.

For instance, that it would be helpful to find parameters or techniques that are useful in the prediction of pulmonary hypoplasia, because this is an important perinatal problem in case of extreme preterm PROM. Following on **Chapter 3** we concluded that an updated meta-analysis on the outcome of pregnancies with extreme preterm PROM can be contributing, because the latest meta-analysis dates from 2001.

Furthermore studying the predictive capacity of laboratory parameters (C-reactive protein and leukocytes) for neonatal infection, would be useful in pregnancies with PPROM before 37 weeks' gestation, because in our study the majority of the study population had a gestational age above 37 weeks (**Chapter 6**).

Also on the subject of the preferable management strategy in case of late preterm PROM, a meta-analysis would be useful. After the PPROMEXIL trial, the PPROMEXIL-2 trial and the ongoing PPROMT trial, many data on perinatal and neonatal outcomes after induction of labor versus expectant management in women with PPROM between 34 and 37 weeks' gestation will be available for an individual patient data meta-analysis (IPD-MA).

In **Chapter 8** the long-term childhood development of infants at two years of age after induction of labor versus expectant management for late preterm PROM was assessed. In the expectant management group, an abnormal score on  $\geq 1$  areas of the ASQ was more often found compared with the induction of labor group. However, we only assessed the (neuro)developmental outcome at two years of age. It would be

meaningful to perform a follow-up study at later ages (e.g. 5 and 8 years of age) as well. Also the effect of chorioamnionitis on long-term outcome would be interesting to study further, because in previous studies there seems to be an increased risk of adverse long-term outcome due to chorioamnionitis, whereas this was not confirmed in our present follow-up study.

The same applies to neonatal sepsis, there possibly is an increased risk of adverse long-term developmental outcome, even though this was not found in our present follow-up study.

In addition, in **Chapter 9** we have made an important remark on the need for solid follow-up in all (large) randomized obstetric trials and the importance of funding by sponsors (or government).

## Main conclusions

- ✓ Biometric parameters (by ultrasound or MRI) show limited accuracy in the prediction of pulmonary hypoplasia in case of midtrimester PPROM.
  - ❖ Therefore, there is no indication to perform such diagnostic imaging tests in a clinical setting in women with midtrimester PPROM.
- ✓ In the counseling of women with PPROM before 27 weeks', the prognosis and risks should be addressed: mortality rate of almost 50% and a 30% chance of survival without severe neonatal morbidity. Several antepartum variables seem to be useful in the prediction of the individualized risk of perinatal mortality, and prophylactic administration of antibiotics is advised in case of PPROM before 27 weeks.
- ✓ The perinatal mortality rate of pregnancies with PPROM between 26 and 34 weeks' gestation (with a duration of ROM >24 hours) is 2.1%. The incidence of adverse neonatal outcome decreases with increasing gestational age at PPROM and at delivery. A longer latency period is associated with better perinatal outcomes.
- ✓ The risk of recurrence of early PPROM is increased for women who have previously suffered from PPROM before 27 weeks' gestation. Furthermore, the risk of a premature delivery in future pregnancies is 35%, which is approximately 3 to 4 times higher compared with the general population risk.
- ✓ CRP and leukocytes in maternal serum are poor predictors of neonatal infection in case of PROM. Therefore, these parameters should not be routinely measured in women with PROM.
- ✓ The incidence of neonatal sepsis is not reduced by induction of labor. The incidence of neonatal sepsis is low. Induction of labor does not seem to increase the risk of any adverse neonatal or maternal outcome.
- ✓ The neurodevelopmental outcome of infants at two years of age seems slightly better after induction of labor compared with expectant management in pregnancies with near-term PPROM (gestational age 34 to 37 weeks).

- ✓ For short-term outcomes, expectant management is preferred over induction of labor in women with near-term PPROM, whereas the long-term outcome (of infants at two years of age) might be slightly better after induction of labor.





## Nederlandse samenvatting en conclusies



## Nederlandse samenvatting en conclusies

Dit proefschrift geeft een uiteenzetting van verschillende problemen rondom het vroegtijdig breken van de vliezen (Preterm Prelabor Rupture Of Membranes; PPRM) bij verschillende zwangerschapstermijnen.

In de introductie (**Hoofdstuk 1**) stelden we enkele vragen, welke we in dit proefschrift getracht hebben te beantwoorden:

- ✓ Is er een zinvolle diagnostische methode beschikbaar om adequaat longhypoplasie bij vrouwen met extreem vroegtijdige PROM te voorspellen? (**Hoofdstuk 2**)
- ✓ Hoe kunnen we vrouwen met (zeer vroegtijdige) PROM optimaal counselen (informatie verstrekken en advies geven) over eventuele zwangerschapsuitkomsten? (**Hoofdstukken 3 en 4**)
- ✓ Wat kunnen we vrouwen vertellen over de herhalingskans van zeer vroegtijdige PROM of vroeggeboorte in een volgende zwangerschap nadat ze een eerdere zwangerschap met zeer vroegtijdige PROM hebben doorgemaakt? (**Hoofdstuk 5**)
- ✓ Is het mogelijk om klinische chorioamnionitis of neonatale infectie te voorspellen bij vrouwen met (vroegtijdige) PROM middels het meten van bepaalde laboratorium parameters? (**Hoofdstuk 6**)
- ✓ Heeft afwachtend beleid de voorkeur ten opzichte van inleiding van de baring bij vrouwen met PPRM tussen 34 en 37 weken zwangerschapsduur? (**Hoofdstuk 7**)
- ✓ Is er een verschil in neurologische- en gedragsontwikkeling van de kinderen op 2-jarige leeftijd in geval van PPRM tussen 34 en 37 weken zwangerschapsduur, waarbij de behandelstrategie inleiding van de baring of afwachtend beleid was? (**Hoofdstuk 8**)

(Vroegtijdige) PROM draagt meerdere risico's op een slechtere uitkomst met zich mee, ongeacht de zwangerschapsduur. Dit zijn meestal risico's voor het kind rondom de geboorte of in de periode net erna, maar als infectie een rol speelt kan het ook gevolgen hebben voor de gezondheid van de moeder. Na het voltooiën van de verschillende studies uit dit proefschrift, moeten we concluderen dat er niet altijd een oplossing is voor deze zwangerschapscomplicaties en dat vele kwesties nog onopgelost zijn, zoals het effect van chorioamnionitis op de lange termijn ontwikkeling van het kind en de (neurologische) ontwikkeling van kinderen op >2-jarige leeftijd na inleiding van de baring versus afwachtend beleid bij vrouwen met PPRM. Zulke onderwerpen kunnen interessant zijn voor aanvullend toekomstig onderzoek. Aan de andere kant, ook al is er niet altijd een oplossing voor de problemen door PPRM, en ook al is niet alle noodzakelijke informatie beschikbaar voor het counselen van een vrouw en haar partner met een dergelijke zwangerschapscomplicatie, hopen we dat we met onze studies wel handvaten kunnen geven bij het counselen van een vrouw en haar partner in geval van (extreem) vroegtijdige PROM.



## Diagnostische methoden

**Hoofdstuk 2** beschrijft een meta-analyse over of beeldvormende technieken longhypoplasie kunnen voorspellen in geval van zeer vroege PPRM (in het 2<sup>e</sup> trimester). Dertien cohort studies die rapporteren over echoscopische en/of MRI parameters werden geïnccludeerd in deze meta-analyse. Bij vijf studies werd er adequaat geblindeerd. Selectie bias was aanwezig in acht studies, terwijl verificatie bias in geen van de studies aanwezig was.

De diagnose 'letale longhypoplasie' werd in lang niet alle studies gesteld op basis van autopsie gegevens, soms werden alleen klinische en radiologische gegevens gebruikt.

De meest gebruikte echoscopische parameters waren thoraxomtrek (zeven studies), thoraxomtrek/abdominale omtrek ratio (zes studies) en thoraxomtrek/femur lengte ratio (drie studies).

Slechts één studie rapporteerde een optimale sensitiviteit voor thoraxomtrek, maar dit ging ten koste van een lage specificiteit; de andere zes studies combineerden een hoge specificiteit met een sensitiviteit variërend tussen 50% en 80%.

Eén studie liet een perfecte sensitiviteit en specificiteit zien voor thoraxomtrek/abdominale omtrek ratio; alle overige studies hadden ofwel een suboptimale sensitiviteit, ofwel een suboptimale specificiteit.

Een andere studie rapporteerde een bijna perfecte nauwkeurigheid voor de thoraxomtrek/femur lengte ratio, met een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 97%, maar de sample size (grootte) van deze studie was nogal klein, slechts 35 zwangerschappen. Noch het aantal, noch de timing van de metingen was uniform.

Aan de hand van deze meta-analyse kan gesteld worden dat de beschreven beeldvormende technieken (het meten van echoscopische en MRI parameters), niet adequaat longhypoplasie in zwangerschappen met midtrimester PPRM kunnen voorspellen en dat het routinematig meten van deze parameters niet bijdraagt aan betere counseling van de zwangere en haar partner.

In **Hoofdstuk 6** hebben we de voorspellende waarde van C-reactive protein (CRP) en leukocyten (witte bloedcellen) voor het ontstaan van neonatale infectie of sepsis onderzocht bij zwangerschappen met langdurig gebroken vliezen (PROM).

Tweehonderd negenennegentig vrouwen met PROM gedurende tenminste 24 uur werden geïnccludeerd in deze retrospectieve cohort studie (periode 2003-2006). De zwangerschapsduur (amenorroeduur; AD) ten tijde van inclusie varieerde van 26 weken en 0 dagen tot 41 weken en 5 dagen met een mediane AD van 37 weken en 3 dagen. In totaal was er bij 47 neonaten (16%) sprake van een klinische infectie, waarvan 6 kinderen (2%) een early onset neonatale sepsis hadden (sepsis ontstaan binnen 72 uur na de geboorte).

De area under the ROC (receiver operating characteristics) curve voor de diagnose klinische infectie was respectievelijk 0.61 voor CRP en 0.62 voor leukocyten. De

sensitiviteit van CRP en leukocyten bepaling was maximaal 64%, met tegelijkertijd een lage specificiteit van maximaal 56%.

Voor maternale temperatuur (laatste meting voor de bevalling), was de area under the ROC curve ook 0.61.

Met deze resultaten kunnen we concluderen dat er geen bewijs is dat bepaling van CRP en leukocyten zinvol is bij vrouwen met PROM om de kans op neonatale infectie te voorspellen.

Deze parameters dienen met name niet gebruikt te worden om een beslissing te nemen of de baring ingeleid dient te worden of dat een afwachtend beleid gehandhaafd blijft.

Andere factoren, zoals tachycardie van de foetus en stinkend of gekleurd vruchtwater zijn mogelijk betere indicatoren voor een intra-uteriene infectie.

## Perinatale uitkomsten

In **Hoofdstuk 3** werden de zwangerschapsuitkomsten van 305 zwangerschappen met PPRM voor 27 weken zwangerschapsduur bestudeerd in een retrospectieve cohort studie, met in totaal 336 neonaten.

Voor de uitkomstmaten werd een onderverdeling gemaakt in verschillende categorieën: PPRM tussen 13 en 20 weken, 20 tot 24 weken en 24 tot 27 weken.

De AD bij PPRM varieerde van 13<sup>+0</sup> weken tot 26<sup>+6</sup> weken, met een mediane AD van 23<sup>+1</sup> weken.

Iatrogene PPRM (breken van de vliezen na een amniocentese (vruchtwaterpunctie) of een vlokcentest) trad op bij respectievelijk 24 (7.9%) en 9 vrouwen (2.9%). De gemiddelde AD bij bevalling was 28<sup>+5</sup> weken (standaard deviatie (SD)  $\pm 7.7$ ) voor iatrogene PPRM en 25<sup>+3</sup> weken (SD  $\pm 3.8$ ) voor spontane PPRM.

Het mediane interval tussen PPRM en bevalling (latentietijd) was 10 dagen (gemiddelde latentietijd was 25 dagen).

Hoe vroeger de zwangerschapsduur ten tijde van PPRM, hoe langer het interval tussen PPRM en bevalling. In de vroege groep qua zwangerschapsduur (PPRM 13–20 weeks), waren 50 dagen na het breken van de vliezen significant meer vrouwen nog zwanger, vergeleken met de subgroep PPRM 24–27 weken (35% versus 1.4%; relatief risico (RR) 0.31 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.23–0.40);  $p < 0.0001$ ), met een absolute risico reductie (ARR) van 66%.

De totale perinatale mortaliteit was 49% (166/336), waarvan 28% foetale (intra-uteriene) sterfte bedroeg.

Van de neonaten die 7 dagen na geboorte in leven waren, leed 41% aan ernstige morbiditeit (respiratory distress syndrome (RDS) graad 3 of 4, intraventricular hemorrhage (IVH), necrotiserende enterocolitis (NEC), chronic lung disease (CLD) of (verdenking op) sepsis). In totaal overleefde 30% zonder ernstige morbiditeit.

Van zes vooraf geselecteerde voorspellende variabelen (maternale leeftijd, zwangerschapsduur bij PPRM, interval tussen PPRM en bevalling, anhydramnion,

positieve vaginakweek (elke bacterie) en positieve vaginakweek voor GBS (groep B streptokokken), waren in een multivariabele logistische regressie analyse drie factoren geassocieerd met perinatale mortaliteit: Vroege zwangerschapsduur bij PPRM, langer interval tussen PPRM en bevalling en een positieve vaginakweek (elke bacterie). Het identificeren van deze associatieve factoren is belangrijk voor objectieve (geïndividualiseerde) counseling van vrouwen met vroege PPRM.

**Hoofdstuk 4** beschrijft een onderzoek waarin 5723 eenlingzwangerschappen met PPRM tussen 26 en 34 weken zwangerschapsduur (duur van de gebroken vliezen >24 uur) retrospectief zijn bestudeerd. De benodigde gegevens werden verkregen uit de Perinatale Registratie Nederland (PRN).

In dit onderzoek was de totale perinatale mortaliteit bij PPRM tussen 26 en 34 weken 2.1% (123 van 5723 gevallen), waarvan 1.2% foetale (intra-uteriene) sterfte was en 1.0% van de pasgeborenen overleed gedurende of na de geboorte.

De incidentie van samengestelde neonatale morbiditeit (RDS, IVH, bronchopulmonaire dysplasie (BPD), NEC, neonatale sepsis en Apgar score <7 na 5 minuten) was 21% (en 79% van de neonaten overleefde zonder ernstige morbiditeit. Neonatale sepsis trad op bij 914 pasgeborenen (16%).

Toegenomen zwangerschapsduur bij de bevalling gaf een toename van de kans op overleving tot een zwangerschapsduur van 38 weken.

Over het algemeen lijkt vroegere zwangerschapsduur bij PPRM gerelateerd te zijn aan een slechtere perinatale uitkomst en alle perinatale uitkomsten (mortaliteit, samengestelde morbiditeit en sepsis) verbeterden met een langere latentietijd.

Zestien procent van alle 5723 vrouwen met PPRM tussen 26 en 34 weken, beviel na 36 weken.

## Herhalingskans van vroegtijdige PPRM of vroeggeboorte

In **Hoofdstuk 5** wordt een retrospectieve cohort studie beschreven over het beloop van volgende zwangerschappen na vroege PPRM (voor 27 weken zwangerschapsduur). De studiepopulatie is gelijk aan de populatie van de studie die is beschreven in Hoofdstuk 4, maar in dit onderzoek worden de uitkomsten van de eerstvolgende zwangerschap bestudeerd.

In deze studie werden 307 vrouwen met een gecompliceerde zwangerschap (zwangerschap met PPRM voor 27 weken; index zwangerschap) geïnccludeerd, waarvan 118 vrouwen (38%) tenminste één volgende zwangerschap hadden en 163 vrouwen (53%) niet opnieuw zwanger werden. Van de volgende zwangerschappen, konden er 99 geanalyseerd worden.

Het herhalingsrisico van PPRM voor 27 weken was 9% en bij nog 6% trad PPRM op tussen 27 en 34 weken zwangerschapsduur.

De gemiddelde zwangerschapsduur bij bevalling in de volgende zwangerschap was 35 weken en 6 dagen (SD±6.0 dagen). In totaal bevielen 9 vrouwen (9%) voor 27 weken,

13 vrouwen (13%) tussen 27 en 34 weken, 13 (13%) tussen 34 en 37 weken en 58 vrouwen (59%) bevielden à terme ( $\geq 37$  weken).

In de volgende zwangerschap, was 50% van de vrouwen bevallen vóór een zwangerschapsduur van 37.9 weken (aangetoond middels een Kaplan-Meier analyse) en eindigden 71 zwangerschappen (72%) in een bevalling na 34 weken zonder grote complicaties tijdens de zwangerschap.

Met behulp van een multivariabele analyse werd gezocht naar factoren die een potentiële associatie hebben met vroeggeboorte in een volgende zwangerschap.

Deze factoren waren positieve vaginakweek voor GBS (gaf een afname van risico op vroeggeboorte (odds ratio (OR) 0.19, 95% BI: 0.04–0.91)) en toegenomen maternale leeftijd (gaf een toename van risico op vroeggeboorte (OR 1.12, 95% BI: 1.0–1.26)). Verder was er een lichte associatie tussen (vroeg) zwangerschapsduur bij PPRM in de index zwangerschap (maar niet zwangerschapsduur bij de bevalling) en hernieuwde vroeggeboorte (OR 0.97, 95% BI: 0.94–1.0).

De factor positieve vaginakweek voor GBS was een onverwachte bevinding. Het tegenovergestelde hadden we verwacht. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn, dat vrouwen waarbij een GBS is aangetoond in de index zwangerschap, extra worden gecontroleerd tijdens de volgende zwangerschap en/of profylactisch antibiotica krijgen toegediend.

## Voorkeursbeleid in geval van PPRM tussen 34 en 37 weken zwangerschapsduur

In de PPROMEXIL-2 studie (**Hoofdstuk 7**), werden 195 vrouwen met PPRM tussen 34 en 37 weken gerandomiseerd tussen inleiding van de baring (induction of labor; IoL) (N=100 vrouwen) en afwachtend beleid (expectant management; EM) (N=95 vrouwen).

De mediane zwangerschapsduur bij randomisatie was 251 dagen. Vrouwen in de IoL groep bevielden gemiddeld 3.5 dagen vroeger (95% BI 1.8–5.2 dagen) dan vrouwen in de EM groep.

Antibiotica tijdens opname en tijdens de bevalling werden even vaak toegediend in beide groepen.

Neonatale sepsis werd gezien bij drie pasgeborenen (3.0%) in de IoL groep versus vier pasgeborenen (4.1%) in de EM groep (RR 0.74; 95% BI 0.17–3.2).

Neonaten die geboren werden in de IoL groep werden even vaak opgenomen op de neonatale intensive care unit (NICU) als neonaten in de EM groep (7 [7.0%] gevallen versus 8 [8.2%]; RR, 0.86; 95% BI 0.32–2.3). In de IoL groep, bleven de neonaten gedurende 7.4 dagen in het ziekenhuis vergeleken met 6.9 dagen na EM (mean difference (MD) 0.52; 95% BI -0.5 tot 2.3 dagen).

Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen in het vóórkomen van RDS, hyperbilirubinemie, hypoglycemie en andere neonatale uitkomstmaten.

Klinische chorioamnionitis werd niet gezien in de IoL groep en bij 4 vrouwen in de EM groep (4.3%) ( $p=0.038$ ). De incidentie van histologische chorioamnionitis was respectievelijk 12 (18%) versus 18 (31%) (RR 0.64; 95% CI 0.33–1.2).

In een bijgewerkte meta-analyse, werden in totaal 9 studies met 1428 neonaten geanalyseerd.

Er waren geen statistische verschillen in de risk ratio's voor neonatale infectie, sepsis (bewezen m.b.v. een kweek), RDS en aantal keizersnedes.

## Ontwikkelingsuitkomsten van kinderen op 2-jarige leeftijd

**Hoofdstuk 8** beschrijft de 2-jaars follow-up studie van de originele PPROMEXIL studie. In deze follow-up studie werden 552 vrouwen (zowel gerandomiseerde als niet-gerandomiseerde deelnemers) benaderd met het verzoek om drie vragenlijsten in te vullen (algemene vragenlijst, een ontwikkelingsvragenlijst (Ages and Stages Questionnaire (ASQ)) en een gedragsvragenlijst (Child Behavioral Checklist (CBCL))), waarbij het responspercentage 58% was.

Van de totale groep responders ( $n=320$ ), waren er 56 kinderen (18%) met een abnormale score in  $\geq 1$  domeinen van de ASQ en 45 kinderen (14%) met een of meer abnormale scores op de CBCL.

In de groep waarbij de baring was ingeleid had 14% een abnormale score in  $\geq 1$  domeinen van de ASQ, terwijl 26% van de kinderen in de groep waarbij een afwachtend beleid was gevoerd een abnormale score had in  $\geq 1$  domeinen ( $p=0.033$ ). Voor de CBCL vonden we geen verschillen tussen de groep die was ingeleid en de groep waarbij was afgewacht (respectievelijk 13% versus 15%;  $P=0.645$ ).

Een univariate regressie analyse werd verricht om factoren te identificeren die geassocieerd zijn met een abnormaal resultaat van de ASQ of CBCL. De enige twee factoren die een significante correlatie bleken te hebben met een abnormale uitkomst van de CBCL, waren antenatale toediening van corticosteroiden en een lager maternaal opleidingsniveau. Geen van de variabelen was geassocieerd met een abnormale ASQ uitkomst.

Vanzelfsprekend kunnen en moeten deze twee factoren niet veranderd worden, aangezien de toediening van corticosteroiden bij dreigende vroeggeboorte vóór 32 weken zwangerschapsduur zijn nut heeft bewezen en algemeen geaccepteerd is. Maternaal opleidingsniveau kan uiteraard ook niet beïnvloed worden.

Alle onderwerpen die in dit proefschrift aan bod kwamen, werden in de discussie (**Hoofdstuk 9**) uitgebreid geanalyseerd. In **Hoofdstuk 9** werden alle onderwerpen uit de verschillende hoofdstukken besproken.

Bijvoorbeeld, dat het nuttig zou zijn om parameters of technieken te vinden die kunnen helpen in het voorspellen van longhypoplasie, aangezien dit een belangrijk probleem is bij extreem vroegtijdige PROM. Naar aanleiding van **Hoofdstuk 3** hebben we geconcludeerd dat het updaten van een meta-analyse over de uitkomsten van

zwangerschappen met extreem vroegtijdige PPROM zinvol zou kunnen zijn, aangezien de meest recente meta-analyse dateert van 2001.

Verder zou het nuttig kunnen zijn om de voorspellende waarde van laboratorium parameters (C-reactive protein en leukocyten) voor neonatale infectie te bestuderen bij zwangerschappen met PPROM voor 37 weken, omdat in onze studie het grootste deel van de studiepopulatie een zwangerschapsduur boven 37 weken had (**Hoofdstuk 6**).

Ook over de voorkeursbehandeling bij PPROM tussen 34 en 37 weken zou het zinvol zijn om een meta-analyse te verrichten. Na het voltooiën van de PPRMEXIL studie, de PPRMEXIL-2 studie en de nog lopende PPRMOT studie, zijn er zeer veel data beschikbaar voor een 'individual patient data meta-analysis (IPD-MA)' over de perinatale en neonatale uitkomsten na inleiding van de baring versus afwachtend beleid bij vrouwen met PPROM tussen 34 en 37 weken.

In **Hoofdstuk 8** werd de lange termijn ontwikkeling onderzocht van kinderen op 2-jarige leeftijd die geboren waren na inleiding van de baring versus afwachtend beleid vanwege PPROM tussen 34 en 37 weken. In de groep met afwachtend beleid, kwam een abnormale score op  $\geq 1$  domeinen van de ASQ vaker voor vergeleken met de groep waarbij de baring werd ingeleid. We hebben echter alleen de (neurologische) ontwikkeling op 2-jarige leeftijd bestudeerd. Het zou belangrijk kunnen zijn om ook een follow-up studie op latere leeftijd te verrichten (bijvoorbeeld op 5- en 8-jarige leeftijd).

Daarnaast zou het interessant zijn om het effect van chorioamnionitis op lange termijn uitkomsten verder te bestuderen, omdat er in eerdere studies een verhoogd risico lijkt te zijn op nadelige lange termijn uitkomsten bij chorioamnionitis, terwijl dit niet bevestigd kon worden in onze huidige follow-up studie.

Hetzelfde geldt voor neonatale sepsis. Er is mogelijk een verhoogd risico op een nadelige lange termijn uitkomst, hoewel dit niet gevonden werd in onze huidige follow-up studie.

Daarnaast hebben we in **Hoofdstuk 9** een belangrijke opmerking gemaakt over de noodzaak van gedegen follow-up in alle (grote) gerandomiseerde obstetrische studies en het belang van financiering door sponsoren (of de overheid).

## Belangrijkste conclusies

- ✓ Biometrische parameters (gemeten met behulp van echoscopisch onderzoek en/of MRI) hebben beperkte waarde bij het voorspellen van longhypoplasie bij vrouwen met vroege (midtrimester) PPROM.
  - ❖ In de huidige klinische setting zijn dit soort diagnostische beeldvormende onderzoeken niet geïndiceerd bij vrouwen met midtrimester PPROM.
- ✓ Bij het counsellen van vrouwen met PPROM voor 27 weken, dienen de prognose en mogelijke risico's besproken te worden: de kans op perinatale sterfte is bijna 50% en er is een kans van 30% op overleving zonder ernstige complicaties. Verschillende antepartum variabelen lijken zinvol te zijn bij de voorspelling van een

geïndividualiseerd risico op perinatale sterfte en profylactische toediening van antibiotica wordt geadviseerd bij PPROM voor 27 weken.

- ✓ De incidentie van perinatale sterfte bij zwangerschappen met PPROM tussen 26 en 34 weken (duur van gebroken vliezen >24 uur) is 2.1%. De incidentie van slechte neonatale uitkomst nam af bij een toenemende zwangerschapsduur bij PPROM en bij bevalling. Langere latentietijd lijkt te leiden tot betere perinatale uitkomsten.
- ✓ Het herhalingsrisico van vroege PPROM is toegenomen bij vrouwen die een eerdere zwangerschap met PPROM voor 27 weken hebben doorgemaakt. Daarnaast is het risico op vroeggeboorte in een toekomstige zwangerschap 35%, wat circa 3 tot 4 keer hoger is vergeleken met het risico in de algemene populatie.
- ✓ CRP en leukocyten in matернаal bloed (serum) zijn slechte voorspellers voor neonatale infectie in geval van langdurig gebroken vliezen. Deze parameters dienen daarom niet routinematig bepaald te worden bij vrouwen met langdurig gebroken vliezen.
- ✓ Het ontstaan van neonatale sepsis wordt niet gereduceerd door inleiding van de baring. De incidentie van neonatale sepsis is laag. Inleiding van de baring lijkt niet te leiden tot toename van het risico op een nadelige uitkomst voor moeder of kind.
- ✓ De neurologische ontwikkeling van kinderen op 2-jarige leeftijd is iets beter na inleiding van de baring vergeleken met afwachtend beleid in zwangerschappen met PPROM tussen 34 en 37 weken zwangerschapsduur.
- ✓ Voor de korte termijn uitkomsten heeft afwachtend beleid de voorkeur boven inleiding van de baring bij vrouwen met late PPROM (zwangerschapsduur 34 tot 37 weken), terwijl de uitkomst op langere termijn (van kinderen op 2-jarige leeftijd) wat beter lijkt te zijn na inleiding van de baring.