

Management of midtrimester prelabour rupture of membranes

Citation for published version (APA):

van Teeffelen, A. S. P. (2014). *Management of midtrimester prelabour rupture of membranes*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2014

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

Concluding remarks and future perspectives

Concluding remarks and future perspectives

Midtrimester PPROM continues to be a challenging problem. High perinatal mortality and morbidity rates have been reported, and are mainly caused by prematurity, pulmonary hypoplasia and infection. Counseling parents is difficult since limited data are available. The data that are available are often from small retrospective studies, that are susceptible to selection bias and verification bias.

Counseling and clinical decision making is hindered by two unanswered questions. Firstly, it is not well known what the chance is of a short latency (and thus what are the chances of an extreme preterm birth), and secondly it is not known how longer latency affects outcome.

The mechanism that underlies the PPROM might give support in answering these questions, but is, at present usually unknown. It is proposed that there are four pathways causing preterm birth (see Figure 9.1, adapted from Lockwood), with or without PPROM. These are stress, inflammation, abruptio placentae, and pathologic uterine distension¹. An intrinsic weakness of the membranes might also contribute to PPROM. Obviously there are mixed images.

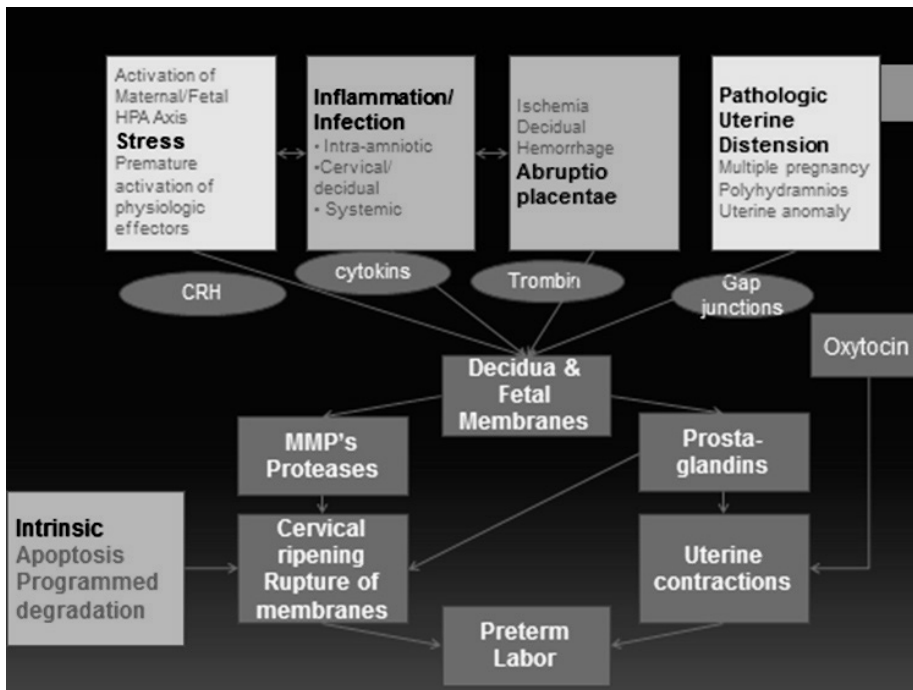


Figure 9.1 Pathways of preterm delivery adapted from Lockwood and Kuczynski¹.

Thus, for some pregnancies midtrimester PROM is a sign of antenatal exposure to intra-amniotic inflammation, whilst in other pregnancies inflammation seems to play a smaller role. It seems that inflammation in itself has an impact on outcome even without the existence of infection². Infection might lead to inflammation and FIRS, with long-term neurological and respiratory damage for the newborn³. Furthermore a prolonged episode with oligohydramnios after midtrimester PPRM can lead to pulmonary hypoplasia. To investigate the impact of extended stay in utero, stratification of outcomes for gestational age at delivery can provide insight into the impact of latency on these outcomes.

With this intention, analysis of the Dutch perinatal registry (PRN) data in **Chapter 2** was done. This proved difficult as there is an important bias caused by the minimum gestational age at delivery of 22 weeks that is inherent to the PRN database. Yet there seems to be no obvious deterioration with longstanding PPRM if one compares groups with different gestational age at ROM who are born at the same gestational age. The data can be used when counseling women with PPRM who reach 22 weeks. Longer latency nor early gestational age should not be used as an argument to terminate the pregnancy. Before 22 weeks, expectant management is a reasonable course given the high percentage of morbidity free survival in the ones who do survive. As illustrated in **Chapter 3** identification of patients with PPRM remains a sometimes difficult task. By using conventional methods the diagnosis is not clear in about 10% of cases. The review shows that the majority of studies carried out were not designed to answer the question that matters, namely, does equivocal fluid loss prove to be amniotic fluid or not. Furthermore it should be pointed out that it is not clear what the entity 'equivocal ruptured membranes' means in case of a true positive test. In the group of women with PPRM near term, it may have little relevance since expectant management seems preferable either way. However in the group with midtrimester PROM it is more likely that subclinical inflammation is involved. In this case an accurate diagnosis is likely to be more significant. New tests should be evaluated in this group (equivocal early PPRM), using a gold- or silver standard.

The PRN data in chapter 2, as well as unpublished data by van der Heyden, as well as extrapolated results of research by Manuck⁴ provide indirect evidence that expectant management is generally associated with a better outcome for early cases of PROM. Considering the steep decrease in perinatal mortality after preterm birth between 24 and 28 weeks, this is not a surprise. If opting for expectant management, prediction of neonatal inflammation and infection and pulmonary hypoplasia is important.

In a retrospective cohort of patients with PPRM we assessed whether the C-reactive protein and Leucocytes were predictive of neonatal sepsis (**Chapter 4**). We found poor predictive capacity, and concluded that the decision to induce labour should not be based on these tests. This is in line with other reports. Indeed the role of monitoring CRP and leucocytes has not been established as useful in clinical practice^{5,6}. Possibly there is a place for these tests in the context of a prediction model when multiple

variables are added as was done by van der Ham (van der Ham, van Kuijk, unpublished data).

The other clinically relevant question is whether lethal pulmonary hypoplasia is likely. In case of a positive test with a 100% positive predictive value, termination of pregnancy is justified. The meta-analyses in **Chapters 5 and 6** in this paper show that there is only a very limited predictive value found from the available clinical data and currently used imaging techniques. As a single parameter, gestational age at rupture has the best predictive capacity at present, and scored better than the best ultrasound predictor. Therefore, as of yet, clinical practice and decision making should not be based on imaging parameters. A number of parameters combined offer possibilities as shown by Laudy and Tibboel et al.⁷ and deserve further investigation. This will be examined in the ongoing PPROMEXIL - III trial. Should a combination of parameters have a sufficient predictive value, diagnosis should preferably be early in order to allow for a timely termination of pregnancy.

Considering the supposed pathophysiological mechanisms of disturbed pulmonary development through a decreased amount of amniotic fluid and risk of preterm labour, respiratory and neurological damage through presence of subclinical infection, it seems logical to infuse fluid in the amniotic cavity. Uncontrolled studies show a possible benefit, however, adequate proof through randomised controlled studies is currently absent as was reviewed for the Cochrane database (**Chapter 7**). Roberts et al. have started a trial in the UK, from which the results recently have been published. Their study compared weekly serial amnioinfusion with expectant management in women with oligohydramnios due to PPROM between 16 and 24 weeks gestation, with a minimum latency of 10 days. There was no difference in the primary outcome (perinatal mortality 19/28 vs. 19/28; RR 1.0; 95% CI 0.70,1.43), maternal or neonatal morbidity. The observed difference in long term outcome (4/28 morbidity free survival at 2 years in the treatment group vs. 0/28) does not justify treatment, due to inadequate power, however it does justify further study⁸. In Italy there is a similar trial on-going⁹. In the Netherlands a randomised controlled trial – the PPROMEXIL-III study – was started. Meta-analysis of these trials will be done in the scheduled update of the Cochrane review.

The PPROMEXIL-III trial is conducted by the Dutch consortium, which provides an excellent infrastructure to answer clinical questions like this in a multicenter setting. After the upcoming reorganisation of the consortium hopefully such studies can continue to take place. The protocol of the PPROMEXIL-III study is outlined in **Chapter 8**.

Recommendations for future research

Diagnosis of PPROM: new tests should preferably be evaluated in patients with equivocal early PPROM using a gold- or silver standard. In the same studies the prognosis of equivocal PPROM should be clarified and compared to overt PPROM.

There is a substantial percentage group of women with midtrimester PROM who are still pregnant after several weeks. At present it is not possible to identify fetuses who are at increased risk for extreme preterm birth, lethal pulmonary hypoplasia, or who are being damaged by on-going inflammation or infection during expectant management after PPROM.

A number of parameters (clinical as well as imaging) combined might identify patients at risk of lethal pulmonary hypoplasia. A combination of tests with 100% positive predictive value, early in pregnancy could allow for a timely termination of pregnancy.

Development of prediction models incorporating CRP and leucocytes as well as multiple other variables might identify fetuses at high risk of FIRS. In the future, biomarkers or new microbiological techniques which can predict this risk might become available. Proteomics can identify biomarkers of use, and might gain insight in the pathway that has led to the PPROM.

Distinct therapies, new, or already in use, might show benefit in smaller trials for these specific subgroups and subsequently may improve long term outcome after midtrimester PROM. Trials on serial amnioinfusion are being performed. (Individual Participant Data) Meta-analysis might answer the clinical question of their safety and efficacy. Obviously, non -traditional treatments have to be evaluated in a randomised controlled setting before being implemented.

References

1. Lockwood CJ, Kuczynski E., Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15 Suppl 2:78-89.
2. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labour and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130-6.
3. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy* 2013;2013:412831.
4. Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, Varner MW. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:414 e1-6.
5. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37: 339-54.
6. Genc MR, Ford CE. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:116-21.
7. Laudy JA, Tibboel D, Robben SG, de Krijger RR, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and doppler velocity correlates. *Pediatrics* 2002;109:250-8.
8. Roberts, D., et al., Amnioinfusion in very early preterm premature rupture of membranes - pregnancy, neonatal and maternal outcomes in the AMIPROM randomised controlled pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013 Nov 21. [Epub ahead of print].
9. Locatelli, A. Open randomised trial comparing perinatal outcome following expectant management versus amnioinfusion in PPRM <25 wks with persistent oligohydramnios. 2008 6 July 2012]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00787163>.

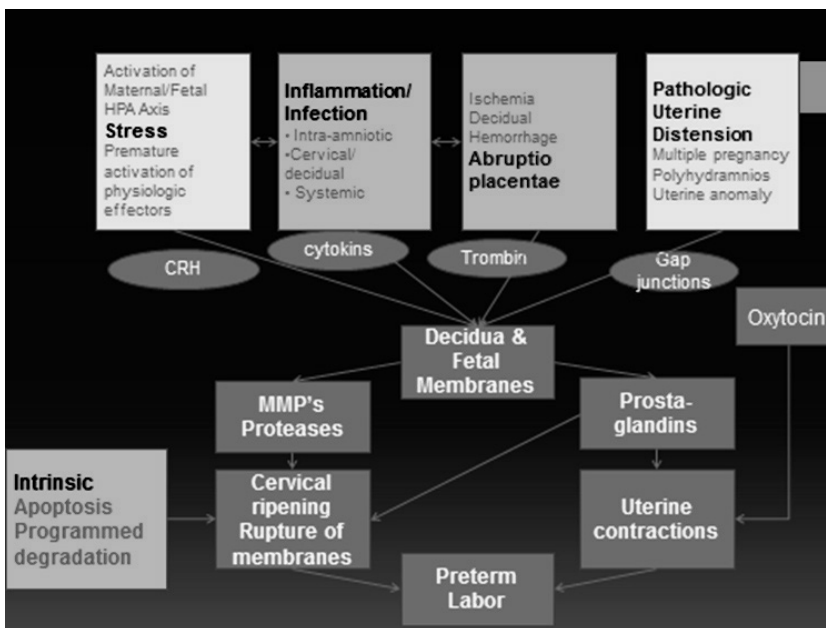
Conclusies en toekomstperspectieven

Conclusies en toekomstperspectieven

Midtrimester PPROM blijft een uitdagend probleem, gekenmerkt door hoge perinatale morbiditeit en mortaliteit. Deze worden vooral veroorzaakt door prematuriteit, longhypoplasie en infectie. Het counselen van ouders is moeilijk, omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. De gegevens die beschikbaar zijn, komen vaak van kleine retrospectieve studies, die gevoelig zijn voor selectie- en verificatie bias.

Counseling en klinische besluitvorming wordt met name beperkt door twee onbeantwoorde vragen. Ten eerste is het niet bekend wat de kans is op een korte 'latency' – het interval tussen het breken van de vliezen en de partus - (en dus: wat zijn de kansen op een extreme vroeggeboorte), ten tweede is het niet bekend hoe een langere latency de uitkomst beïnvloedt.

Kennis van het mechanisme dat aan PPROM ten grondslag ligt zou kunnen helpen bij het beantwoorden van deze vragen, maar tot op heden is de oorzaak meestal onbekend. Verondersteld wordt dat er vier wegen zijn die leiden naar vroeggeboorte (zie afbeelding, gemodificeerd van Lockwood en Kuczynski), met of zonder PPROM. Deze zijn stress, inflammatie, abruptio placentae en uterine distensie¹. Een intrinsieke zwakte van de vliezen kan ook bijdragen aan het ontstaan van PPROM. Uiteraard zijn er mengbeelden.



Pathways naar vroeggeboorte (gemodificeerd van Lockwood en Kuczynski¹)

Bij sommige zwangerschappen is midtrimester PROM dus een teken van prenatale blootstelling aan intra - amniotische inflammatie, terwijl in andere zwangerschappen inflammatie een kleinere rol lijkt te spelen. Het lijkt erop dat inflammatie op zich gevolgen heeft voor de uitkomst, zelfs zonder het bestaan van infectie².

Infectie kan leiden tot inflammatie en FIRS (fetal inflammatory respons syndrome) met ook op lange termijn neurologische schade en beschadiging van de luchtwegen³. Daarnaast kan een langdurige episode met oligohydramnios als gevolg van midtrimester PPROM leiden tot *longhypoplasie*. Om de impact van een langdurig verblijf in de baarmoeder te onderzoeken, kan stratificatie van uitkomsten voor de factor 'zwangerschapsduur bij bevalling' inzicht geven in de impact van latency op deze uitkomsten.

Met dit voornemen, werden in hoofdstuk 2 gegevens van de Nederlandse perinatale registratie (PRN) geanalyseerd. Dit bleek moeilijk, aangezien de PRN database een zwangerschapsduur ten tijde van de geboorte van 22 weken als ondergrens kent. Dit levert een belangrijke bias op. Toch lijkt er geen duidelijke verslechtering met langdurige PPROM te zijn als men groepen vergelijkt met verschillende zwangerschapsduur ten tijde van ROM, geboren met dezelfde zwangerschapsduur. De gegevens kunnen worden gebruikt bij het counselen van vrouwen met PPROM die 22 weken hebben bereikt. Langere latency noch vroege zwangerschapsduur ten tijde van ROM zouden geen argument moeten zijn om de zwangerschap af te breken. Vóór 22 weken is er uiteraard een aanzienlijke mortaliteit, echter een afwachtend beleid is toch een redelijke optie gezien het hoge percentage van morbiditeit-vrije overleving binnen de groep van overlevenden.

Hoofdstuk 3 illustreert het gegeven dat het stellen van de diagnose PPROM soms een moeilijke taak blijft. Door gebruik te maken van de conventionele methode blijft de diagnose onduidelijk in ongeveer 10% van de gevallen. Het review toont dat de meerderheid van de uitgevoerde studies niet werd ontworpen om de vraag te beantwoorden die er werkelijk toe doet, namelijk, is *twijfelachtig* vochtverlies vruchtwaterverlies of niet. Verder moet worden opgemerkt dat het niet duidelijk is wat de entiteit dubieus gebroken vliezen betekent in het geval van een juist positieve test. In de groep vrouwen met PPROM nabij de uitgerekende datum, zal het weinig relevantie hebben aangezien een afwachtend beleid hoe dan ook de voorkeur heeft. Maar in de groep met midtrimester PROM is het waarschijnlijker dat er een relatie met subklinische ontsteking is. In dit geval is een nauwkeurige diagnose mogelijk wel relevant. Nieuwe tests moeten worden geëvalueerd in deze groep (vroegtijdig dubieus gebroken vliezen), met een gouden of zilveren standaard.

De PRN gegevens in hoofdstuk 2, ongepubliceerde gegevens door van der Heyden, alsmede geëxtrapoleerde resultaten van onderzoek door Manuck et al.⁴ leveren

indirect bewijs dat afwachtend beleid in het algemeen geassocieerd is met betere uitkomsten in geval van vroege PROM. Gezien de sterke daling van de perinatale mortaliteit na vroeggeboorte tussen 24 en 28 weken, is dit geen verrassing. Als de keuze voor een afwachtend beleid gemaakt is, wordt vervolgens de voorspelling van neonatale inflammatie en infectie en pulmonale hypoplasie belangrijk.

In een retrospectief cohort van patiënten met PPROM onderzochten we of het C-reefief proteïne (CRP) en leukocyten voorspellend waren voor neonatale sepsis (hoofdstuk 4). We vonden een zwak voorspellend vermogen, en concludeerden dat de beslissing om weëen op te wekken niet gebaseerd moet zijn op deze tests. Dit is in overeenkomst met reeds gepubliceerde bevindingen. De bruikbaarheid van CRP en leukocyten-controle is niet aangetoond in de klinische praktijk^{5,6}. Mogelijk is er wel een plaats voor deze tests in het kader van een predictiemodel waarin meerdere variabele toegevoegd worden, zoals werd gedaan door van der Ham (Van der Ham, van Kuijk, ongepubliceerde data).

De andere klinisch relevante vraag is of er lethale longhypoplasie aanwezig is of gaat zijn. Bij een positieve test met een 100% positief voorspellende waarde is zwangerschapsafbreking gerechtvaardigd. Uit de metaanalyses in de hoofdstukken 5 en 6 in dit document blijkt dat de beschikbare klinische gegevens en de momenteel gebruikte beeldvormende technieken slechts een zeer beperkte voorspellende waarde hebben. Op dit moment heeft de parameter 'zwangerschap ten tijde van het breken van de vliezen' de beste voorspellende waarde, deze scoorde beter dan de best voorspellende echo parameter. Daarom kunnen, op dit moment, klinische beslissingen niet genomen worden op basis van beeldvormende parameters. Een aantal parameters (klinische en beeldvormende) gecombineerd bieden wellicht mogelijkheden zoals werd beschreven door Laudy en Tibboel et al.⁷ dit verdient nader onderzoek. Hier zal naar worden gekeken in de lopende PPROMEXIL - III trial. Indien een combinatie van parameters voldoende voorspellende waarde biedt, dient het diagnosticeren bij voorkeur vroeg in de zwangerschap plaats te vinden zodat een tijdige beëindiging van zwangerschap mogelijk is.

Gezien de veronderstelde pathofysiologische mechanismen van verstoorde pulmonale ontwikkeling als gevolg van een verminderde hoeveelheid vruchtwater en het risico van vroegtijdige partus, respiratoire en neurologische schade ten gevolge van de aanwezigheid van subklinische infectie, lijkt het logisch om vocht in de amnionholte te infunderen. Ongecontroleerde studies tonen een mogelijke voordeel, voldoende bewijs door gerandomiseerde gecontroleerde studies is momenteel echter afwezig. Dit werd beschreven in het Cochrane -review (hoofdstuk 7). Roberts et al. deden een trial in het Verenigd Koninkrijk, waarvan de resultaten onlangs zijn gepubliceerd. Hun studie vergeleek wekelijkse amnioinfusie met afwachtend beleid bij vrouwen met een oligohydramnion als gevolg van PPROM tussen de 16e en 24e week in de zwangerschap, met een minimale latency van 10 dagen. Er was geen verschil in de

primaire uitkomst (perinatale sterfte 19/28 versus 19/28 ; RR 1.0, 95 % CI 0.70, 1.43), maternale of neonatale morbiditeit. Het waargenomen verschil in de lange termijn uitkomst (4/28 overleving zonder morbiditeit na 2 jaar in de behandelde groep versus 0/28) is vanwege onvoldoende power nog geen reden om amnioninfusie als behandeling in te voeren, maar het rechtvaardigt verder onderzoek⁸. In Italië is er een vergelijkbare trial aan de gang⁹. In Nederland werd een gerandomiseerde gecontroleerde trial - de PPROMEXIL - III studie - gestart. Meta - analyse van deze onderzoeken zal worden gedaan in de geplande update van het eerder genoemde Cochrane review. De PPROMEXIL - III trial wordt uitgevoerd binnen het Nederlandse consortium, dat een uitstekende infrastructuur biedt om klinische vragen als deze te beantwoorden in een multicenter setting. Na de op handen zijnde reorganisatie van het consortium kunnen dergelijke studies hopelijk blijven plaatsvinden. Het protocol van de PPROMEXIL - III studie wordt beschreven in hoofdstuk 8.

Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek :

Diagnose van PPROM : nieuwe tests moeten bij voorkeur worden onderzocht bij patiënten met dubieus vroege PPROM, verificatie moet plaatsvinden met een gouden of zilveren standaard. In hetzelfde onderzoek moet de prognose van dubieus PPROM worden verduidelijkt en vergeleken worden met zekere PPROM.

Een aanzienlijke percentage van de vrouwen met midtrimester PROM is nog zwanger na enkele weken. Op dit moment is het niet mogelijk om foetussen te identificeren die een verhoogd risico lopen op extreme vroeggeboorte of lethale longhypoplasie, of die worden beschadigd door voortdurende ontsteking of infectie tijdens een afwachtend beleid na PPROM.

Een aantal parameters (zowel klinische als beeldvormende) gecombineerd zou patiënten met een risico op lethale longhypoplasie kunnen identificeren. Een combinatie van testen met een 100 % positief voorspellende waarde, vroeg in de zwangerschap zou een tijdige beëindiging van de zwangerschap mogelijk maken.

Ontwikkeling van predictiemodellen met CRP, leukocytengetal samen met andere variabelen zou foetussen kunnen identificeren met een hoog risico op FIRS. In de toekomst kunnen biomarkers of nieuwe microbiologische technieken die dit risico kan voorspellen beschikbaar. Technieken in de proteomica kunnen bruikbare biomarkers identificeren en wellicht inzicht bieden in de weg die heeft geleid tot PPROM.

Van specifieke therapieën, nieuwe, of reeds in gebruik zijnde, kan mogelijk voordeel worden aangetoond in kleinere studies voor deze specifieke subgroepen, en kunnen op lange termijn de uitkomst na midtrimester PROM verbeteren. Onderzoek naar seriële amnioninfusie wordt uitgevoerd. (Individual Patient Data-) Meta-analyse kan de klinische vraag met betrekking tot veiligheid en doeltreffendheid beantwoorden. Uiteraard moeten niet-traditionele behandelingen eerst worden geëvalueerd in een gerandomiseerd gecontroleerde setting alvorens zij kunnen worden toegepast.

Referenties

1. Lockwood CJ, Kuczynski E., Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15 Suppl 2:78-89.
2. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labour and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130-6.
3. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy* 2013;2013:412831.
4. Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, Varner MW. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:414 e1-6.
5. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37: 339-54.
6. Genc MR, Ford CE. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:116-21.
7. Laudy JA, Tibboel D, Robben SG, de Krijger RR, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and doppler velocity correlates. *Pediatrics* 2002;109:250-8.
8. Roberts, D., et al. Amnioinfusion in very early preterm premature rupture of membranes - pregnancy, neonatal and maternal outcomes in the AMIPROM randomised controlled pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013 Nov 21. [Epub ahead of print].
9. Locatelli, A. Open randomised trial comparing perinatal outcome following expectant management versus amnioinfusion in PPRM <25 wks with persistent oligohydramnios. 2008 6 July 2012]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00787163>.

