

Kliiniline küsimus nr 10

Kas kõikide ähvardavate enneaegsete sünnituste korral mõjutab ema tervisetulemit ning vastsündinu ravitulemusi raseduse prolongeerimine võrreldes mitteprolongeerimisega:

- enneaegse lootevee puhkemisega (PPROMiga)/ilma enneaegse lootevee puhkemiseta (PPROMita)
- gestatsiooniaeg (kuni 31+6 võrreldes gestatsiooniaeg üle 32 rasedusnädala)
- kui kaua prolongeerida

Kriitilised tulemusnäitajad: ema tervisetulem ja suremus, lapse peamised tulemusnäitajad

Süsteemaatilised ülevaated

Tõenduspõhine materjal raseduse prolongeerimise kohta käsitleb ainult PPROMiga rasedaid. Otsus prolongeerimise versus induksiooni kohta peab põhinema riskianalüüsil, kus infektsiooni riski tuleb võrrelda enneaegsusega seotud riskiga.

Esitatud metaanalüüsid üritavad välja selgitada, milline taktika PPROMiga rasedatel on kõige parem ema ja lapse tulemusele, kas raseduse prolongeerimine või kohene sünnituse induksioon.

Antud teema kohta on tehtud kolm metaanalüüsi erinevate autorite poolt: **Hartling et al., 2006** (PPROM 30-37 näd); **Buchan et al., 2010** (PPROM enne 37näd); **Al-Mandeel et al., 2013**(PPROM 28 -34 näd). Kõik metaanalüüsid võrdlevad prolongeerimist aktiivse taktikaga.

Kõikidesse metaanalüüsidesse on kaasatud samad randomiseeritud kontroll-uuringud, kuid kaasatud uuringute arv metaanalüüsides varieerub, vastavalt valitud gestatsioonivanuse aknale, mis lõppkokkuvõttes mõjutab ka metaanalüüsides järeldusi. Kaasatud randomiseeritud uuringud pärinevad aastatest 1981-1998, kaasatud osalejate arv on väike ja uuringutes ei kasutata standardset ravi PPROM korral (prof AB ravi ja steroidid).

Hetkel ei ole randomiseeritud uuringuid, kus kasutatakse “evidence based” PPROM ravi (AB profülaktika, kopsude ettevalmistus) ja selle foonil võrreldaks äraootavat taktikat induksiooni taktikaga.

Seega tõenduspõhine materjal antud küsimuse kohta on pigem madala kvaliteediga ja tulemuste interpreteerimist tuleks käsitleda ettevaatusega.

Buchanan, S.L., Crowther, C.A., Levett, K.M., Middleton, P., Morris, J., 2010. 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 CD004735. doi:10.1002/14651858.CD004735.pub3

Buchanan et al., 2010 viisid läbi metaanalüüsi, kus võrreldi raseduse prolongeerimist kohese sünnituse taktikaga PPROM-iga rasedatel enne 37 nädalat, et välja selgitada mõlema taktika mõju laste ja emade haigestumusele.

Metaanalüüsi oli kaasatud 7 randomiseeritud kontroll-uuringut, kokku 690 rasedat PPROMiga enne 37 nädalat.

Cox 1995 RCT N 129; 30-34 näd.

[Type text]

Mercer 1993 RCT N 93; 32-36+6 näd.
Naef 1998 RCT N 120; 34-36+6 näd.
Garite 1981 RCT N 160; 28-34 näd.
Iams 1985 RCT N 73; 28-34 näd.
Nelson 1985 RCT N 68; 28-34 näd.
Spinnato 1987 RCT N47; 25-36 näd.

Randomiseeritud uuringud pärinevad aastatest 1981-1998 ja neid uuringuid on raske omavahel võrrelda. Uuringute vahel esinevad suured meetodilised erinevused: uuringute perioodid on erinevad, uuringutes varieerub gestatsioonivanus; AB ravi, steroidide ja tokolüüsi kasutamine; loote kopsude küpsuse määramine ja samuti tulemuste näitajad on erinevad. Kaasatud uuringute tulemusi tuleks interpreteerida ettevaatusega (AB ravi, steroidide kasutamine, tokolüüs): antud uuringutes ei olnud veel kasutusel kaasaegseid raviprotokolle. Seega kõikide olemasolevate metaanalüüside tulemused on madala kvaliteediga.

Metaanalüüsi statistilised tulemused:
PPROM enne 37 nädalat, kohene sünnitus vs äraootav taktika.

Neonataalne tulemus:

- Erinevust ei esinenud neonataalse sepsise esinemissageduses (RR 1.33, 95% CI 0.72 - 2.47).
- Erinevust ei esinenud respiratoorse distressi esinemissageduses (RR 0.98, 95% CI 0.74 - 1.29).
- Erinevust ei esinenud üldises perinataalsuresuses (RR 0.98, 95% CI 0.41 to 2.36), antea- ja intranataalses suuresuses (RR 0.26, 95% CI 0.04 to 1.52) ning neonataalses suuresuses (RR 1.59, 95% CI 0.61 to 4.16).
- Erinevust ei esinenud neonataalses haigestumises nagu: ajusisesse hemorraagia esinemine (RR 1.90 95% CI 0.52 to 6.92), nekrotiseeriva enterokoliidi esinemine (RR 0.58, 95% CI 0.08 to 4.08) või neonataalse hospitalisatsiooni pikkus (mean difference (MD) -0.33 days, 95% CI -1.06 to 0.40 days).

Emade tulemus:

- Kliinilist koorionamnioniiti esines rohkem prolungeerimise grupis (RR 0.44, 95% CI 0.17 to 1.14).
- Kohese sünnituse rühmas esines rohkem endometriiti (RR 2.32, 95% CI 1.33 to 4.07).
- Kohese sünnituse rühmas oli lühem hospitaliseerimise aeg. (MD - 1.13 days, 95% CI - 1.75 to -0.51 days).
- Kohese sünnituse rühmas oli tõusnud keisrilõike esinemissagedus (RR 1.51, 95% CI 1.08 to 2.10).

Varajane sünnitus oli seotud suurema riskiga induksiooniks, sellega kaasnes keisrilõigete suurem arv ja endometriitide suurem arv.

Kliinilist koorionamnioniiti esines rohkem prolungeerimise rühmas, kuid neonataalse sepsis esinemine oli sama mõlemas rühmas.

Rühmade vahel ei olnud erinevust perinataalses suuresuses ja haigestumuses (IVH, RDS). Neonataalne sepsis, positiivne verekülvl ja pneumoonia ei olnud sagedasem äraootava taktika rühmas.

[Type text]

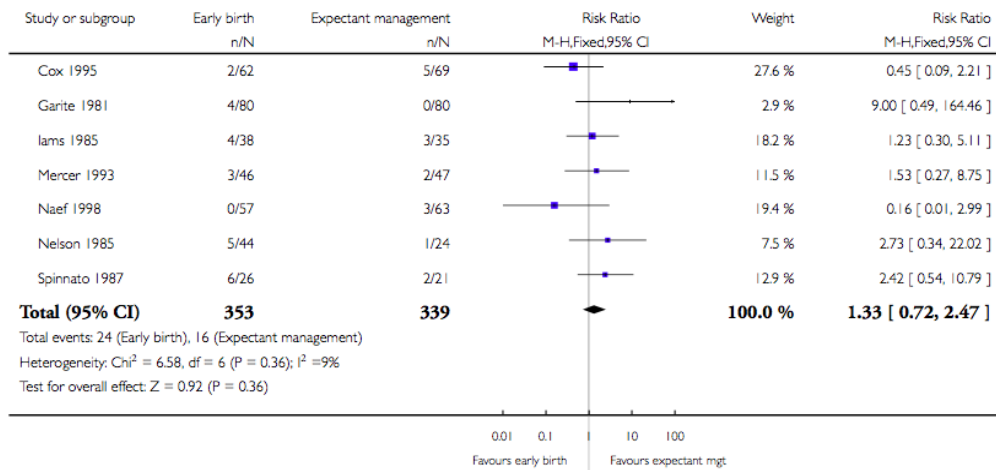
Autorid järeldasid, et tegelikult hetkel puudub hea tõendus põhjus, mida saaks kasutada praktilises töös, kui tuleb otsustada, kas indutseerida PPRM-ga rasedat või prolongeerida rasedust.

Analysis 1.1. Comparison 1 Any planned versus expectant management: by type, Outcome 1 Neonatal infection/sepsis.

Review: Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome

Comparison: 1 Any planned versus expectant management: by type

Outcome: 1 Neonatal infection/sepsis

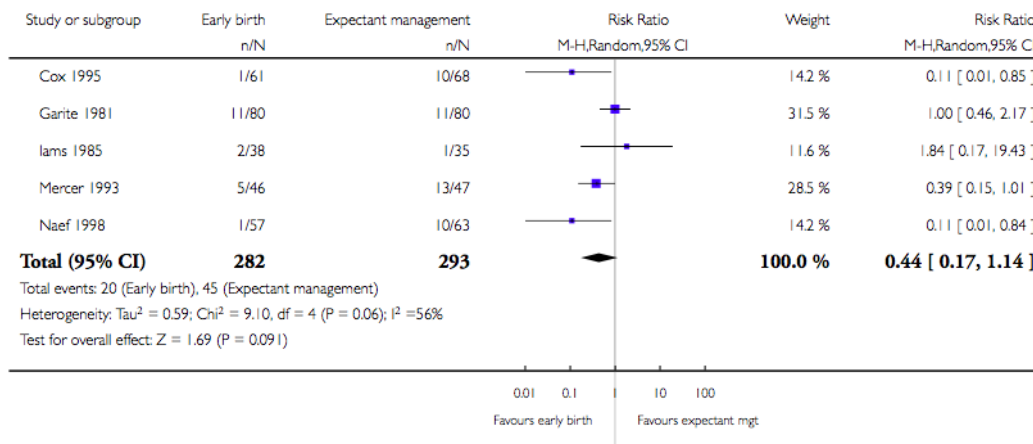


Analysis 1.25. Comparison 1 Any planned versus expectant management: by type, Outcome 25 Chorioamnionitis.

Review: Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome

Comparison: 1 Any planned versus expectant management: by type

Outcome: 25 Chorioamnionitis



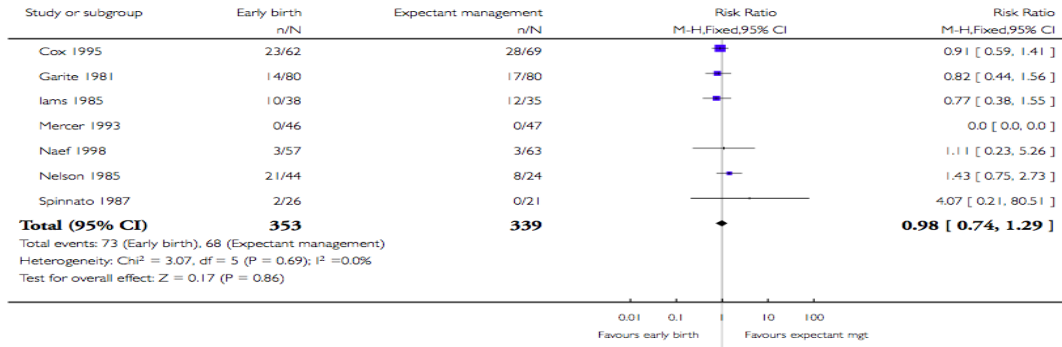
[Type text]

Analysis I.3. Comparison I Any planned versus expectant management: by type, Outcome 3 Respiratory distress syndrome.

Review: Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome

Comparison: I Any planned versus expectant management: by type

Outcome: 3 Respiratory distress syndrome

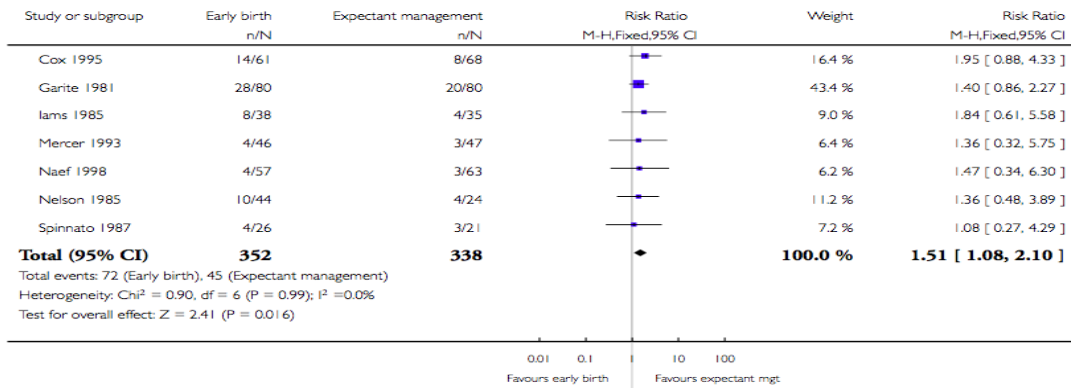


Analysis I.4. Comparison I Any planned versus expectant management: by type, Outcome 4 Caesarean section.

Review: Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome

Comparison: I Any planned versus expectant management: by type

Outcome: 4 Caesarean section

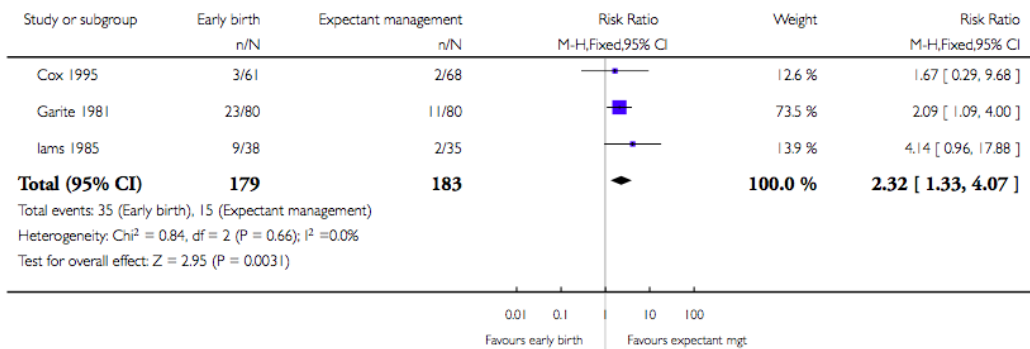


Analysis I.26. Comparison I Any planned versus expectant management: by type, Outcome 26 Endometritis.

Review: Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome

Comparison: I Any planned versus expectant management: by type

Outcome: 26 Endometritis



[Type text]

Van der Ham, D.P., Vijgen, S.M.C., Nijhuis, J.G., van Beek, J.J., Opmeer, B.C., Mulder, A.L.M., Moonen, R., Groenewout, M., van Pampus, M.G., Mantel, G.D., Bloemenkamp, K.W.M., van Wijngaarden, W.J., Sikkema, M., Haak, M.C., Pernet, P.J.M., Porath, M., Molkenboer, J.F.M., Kuppens, S., Kwee, A., Kars, M.E., Woiski, M., Weinans, M.J.N., Wildschut, H.I.J., Akerboom, B.M.C., Mol, B.W.J., Willekes, C., PPROMEXIL trial group, 2012.

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. 9, e1001208. doi:10.1371/journal.pmed.1001208

Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. Am. J. Obstet. Gynecol. 207, 276.e1–10. doi:10.1016/j.ajog.2012.07.024

David P. van der Ham et al 2012 aastal täiendasid Buchanan et al., 2010 metaanalüüsi uute randomiseeritud kontroll-uuringute lisamisega: need olid PPROMEXIL trial ja PPROMEXIL -2 trial, mis võrdlesid prolungeerimist kohese sünnitusega hilise PPROMi puhul (34-37 näd). Uuringutes osalejate arv oli vastavalt N 532 ja N195.

Autorid leidsid, et sünnituse induktsioon ei paranda neonataalset tulemit võrreldes prolungeerimisega.

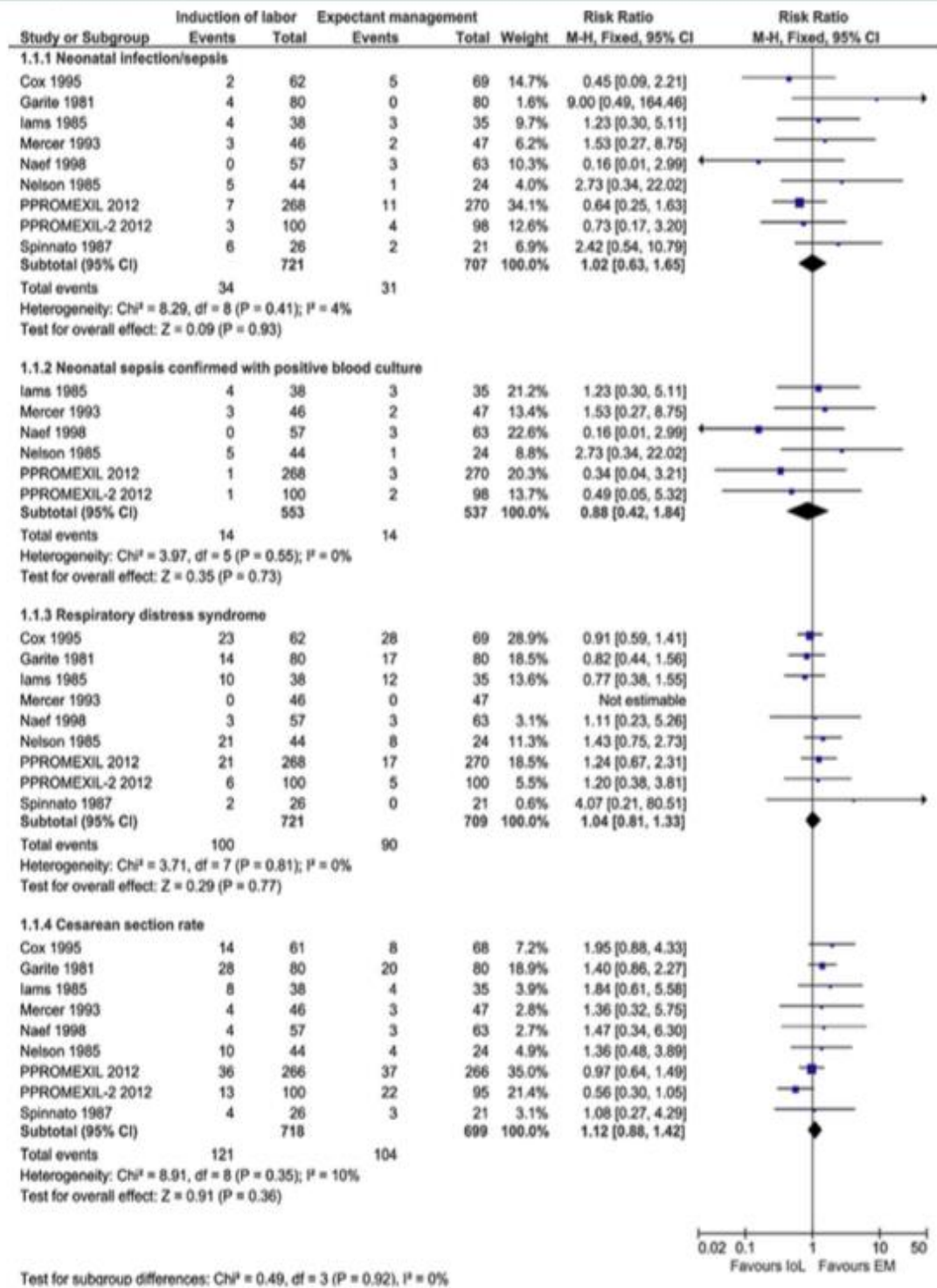
Induktsioon ei vähendanud sepsise esinemist, induktsioon ei mõjutanud RDS, hüpoglükeemia ja hüperbilirubineemia esinemist.

Keisrilõigete arv oli sarnane mõlemas rühmas. Kliiniline koorionamnioniit esines neljal naisel prolungeerimise rühmas ja ei esinenud induktsiooni rühmas. Neonataalse sepsise esinemissagedus oli väga madal antud olukorras ja induktsioon ei vähendanud sepsise esinemissagedust.

Seega uuringu tulemused ja uuendatud metaanalüüsi tulemus pigem toetavad äraootavat taktikat hilise PPROM-i korral.

[Type text]

FIGURE 2
Forest plot metaanalyses



Tajik, P., van der Ham, D.P., Zafarmand, M.H., Hof, M.H.P., Morris, J., Franssen, M.T.M., de Groot, C.J.M., Duvekot, J.J., Oudijk, M.A., Willekes, C., Bloemenkamp, K.W.M., Porath, M., Woiski, M., Akerboom, B.M., Sikkema, J.M., Nij Bijvank, B., Mulder, A.L.M., Bossuyt, P.M., Mol, B.W.J., 2014. **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 PPROMEXIL trials.** BJOG 121, 1263–1272; discussion 1273. doi:10.1111/1471-0528.12889

2014. aastal viisid samad autorid läbi täiendava analüüsi, PPROMEXIL GBS trial, et välja selgitada, kellel võiks olla kasu varasest induktsioonist.

Tegemist oli randomiseeritud kontroll-uuringuga, kus osales 723 hilise PPROMiga rasedat (PROM34-37 näd).

Uuring näitas, et GBS-positiivsetel rasedatel tuleks eelistada induktsiooni võrreldes äraootava taktikaga. GBS-negatiivsetel naistel pigem eelistada prolungeerimist kuni 37. nädalani.

GBS kolonisatsioon esines 14 % juhtudest. Varajase neonataalse sepsise esinemine GBS-positiivsetel prolungeerimise rühmas oli oluliselt suurem võrreldes kohese sünnitusega 15% vs 1.8%.

Varajase neonataalse sepsise esinemissagedus oli palju madalam GBS-negatiivsetel naistel: 2.6 % prolungeerimise rühmas vs 2.9 % koheses sünnituse rühmas.

Al-Mandeel, H., Alhindi, M.Y., Sauve, R., 2013.

Effects of intentional delivery on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 28 and 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 26, 83–89. doi:10.3109/14767058.2012.718388

Teine metaanalüüs on läbi viidud **Al-Mandeel et al., 2013** poolt. Kaasatud oli 5 randomiseeritud kontroll-uuringut. Uuritav gestatsiooniaken antud analüüsis oli PPROM 28-34 nädalal, kaastatud oli kokku 488 rasedat.

Cox 1995 RCT N 129; 30-34 näd.

Garite 1981 RCT N 160; 28-34 näd.

Iams 1985 RCT N 73; 28-34 näd.

Nelson 1985 RCT N 68; 28-34 näd.

Hernandez 1997 RCT N 58; 28-34 näd.

Metaanalüüsi statistilised tulemused:

PPROM 28-34 nädalat, kohene sünnitus vs äraootav taktika.

- **Infektsiooni esinemissagedus emal: analoogne mõlemas grupis.**

Emal infektsiooni esinemissagedus varieerus uuringuti väga: 4.5% kuni 42.5%, selle tõttu on raske teha järeldusi antud küsimuse kohta, statistiline analüüs ei näidanud erinevust induktsiooni ja prolungeerimise rühma vahel (RR: 1.22; 95% CI: 0.69–2.25; p = 0.7)

- **RDS: sama mõlemas grupis**

RDS esinemissagedus oli samuti väga varieeruv uuringuti: 17.5% kuni 63.6%. Kolm uuringut (Garite et al., Iams et al., and Cox et al.) näitasid väiksemat RDS esinemist induktsiooni

[Type text]

grupis, Nelson et al. ja Eroiz-Hernandez et al. aga näitasid vastupidist tulemust ja RDS oli väiksem prolungeerimise rühmas. Kokkuvõttev statistiline analüüs ei näita statistilist erinevust: RR 1.13 (95% CI: 0.78–1.63; p = 0.7)

- **Neonataalse sepsise esinemine**

Analüüs näitas statistiliselt mitteolulist erinevust, kuid esines sepsise tõus induktsiooni grupis. (RR: 1.49; 95% CI: 0.57–3.88; p = 0.32) Sepsise tõus oli täheldatud uuringutes, kus oli kasutatud steroide induktsiooni rühmas (2.41; 95% CI: 0.86–6.77; p = 0.199) ning sepsist oli vähem, kui ei kasutatud steroide induktsiooni rühmas, kuid riski langus ei olnud statistiliselt oluline. (RR: 0.86; 95% CI: 0.25–3, p = 0.175).

- **Neonataalne suremus.**

Suremus oli väga varieeruv: 2.5 – 30%. Suremus oli peaaegu 2 korda suurem induktsiooni rühmas RR: 1.87(95% CI: 0.63–5.52; p = 0.853).

Kui uuringud, mis kasutasid steroide induktsiooni rühmas, olid välja arvatud, siis suremus induktsiooni rühmas oli veel kõrgem (5.81; 95% CI: 1.35–25.08; p = 0.03)

- **Keisrilõige esinemissagedus.**

Keisrilõigete arv oli suurem induktsiooni rühmas kõikides uuringutes ja kokkuvõttev tulemus oli statistiliselt oluline. (RR: 1.35; 95% CI: 1.02–1.80; p = 0.032).

Table IV. Distribution of main outcomes in included studies.

STUDY	Maternal Infection		RDS		Neonatal Sepsis		Neonatal Death		Caesarean Section	
	I (%)	E (%)	I (%)	E (%)	I (%)	E (%)	I (%)	E (%)	I (%)	E (%)
Garite	34 (42.5)	22 (27.5)	14 (17.5)	17 (21.3)	4 (5)	0 (0)	2 (2.5)	4 (5)	28 (35)	22 (27.5)
Iams	11 (28.9)	3 (8.6)	10 (26.3)	12 (34.3)	4 (10.5)	3 (8.6)	1 (2.6)	1 (2.9)	8 (21.1)	4 (11.4)
NELSON-S	1 (4.5)	1 (8.3)	14 (63.6)	4 (33.3)	5 (22.7)	1 (8.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	4 (18.2)	2 (16.7)
NELSON-NS	4 (18.2)	2 (16.7)	14 (63.6)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (27.3)	2 (16.7)
COX	4 (6.5)	12 (17.7)	23 (37.7)	28 (41.2)	2 (3.3)	5 (7.4)	3 (4.9)	0 (0)	14 (23)	8 (11.8)
Hernandez	10 (33)	7 (25)	16 (53)	5 (18)	2 (7)	0 (0)	9 (30)	1 (4)	18 (60)	14 (50)

E: expectant management group; I: intentional delivery group.

Enam tulemuste perspektiivis ei ole varajane induktsioon soovitatav eesmärgiga vähendada antenataalset/postpartum infektsiooni (statistika näitab, et see ei vähenda seda), kuid SC protsent tõuseb oluliselt 35%.

Enam infektsiooni tulemus on ebaselge, kuna teoorias induktsioon peaks vähendama koorionamniiooni tõenäosust ja postpartum infektsiooni tõenäosust.

Steroidide kasutamine mõjutab tulemust, kuna nad olid tehtud induktsiooni rühmas, mitte prolungeerimise rühmas. Samuti profülaktiline AB ravi ei olnud uuringutes kasutatud ja oli viidud kliinilisse praktikasse alates 1990.aastast.

Neonataalses perspektiivis: RDS esinemine ei olnud oluliselt tõusnud induktsiooni rühmas, ilmselt see on tingitud väiksest uuringute suuruselt, väike arv ei toonud välja statistilist erinevust. Neonataalne sepsis oli sama mõlemas rühmas. Neonataalne suremus oli üldiselt madal kõikides uuringutes (2.5% – 5%). Suremus oli peaaegu 2 korda suurem induktsiooni

[Type text]

rühmas ja kuna uuringud, mis kasutasid steroide induksiooni rühmas, olid välja arvatud, siis suurem induksiooni rühmas oli veel kõrgem.

Tulemused: Maternaalse infektsiooni, RDSi, neonataalne sepsise esinemine oli sama mõlemas rühmas.

Neonataalne suurem oli palju suurem induksioon rühmas, kui välja arvata uuringuid, mis kasutasid kortikosteroide (RR: 5.81; 95% CI: 1.35–25.08; $p = 0.03$). Keisrilõigete arv oli suurem induksiooni rühmas (risk ratio: 1.35; 95% CI: 1.02–1.80; $p = 0.03$).

Järeldused: Tuginedes antud andmetele, induksioon PPROMi korral 28-34 nädalal ei ole soovitatav, kuna see toob kahju emale ja lapsele: neonataalse suuremuse tõus ja keisrilõigete arvu tõus.

Soovitatav äraootav taktika kuni 34 nädalat. Prolongeerida kuni 34 on hetkel soovitus, kuni hea uus tõendus tuleb välja.

Hartling, L., Chari, R., Friesen, C., Vandermeer, B., Lacaze-Masmonteil, T., 2006.

A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 19, 177–187.

doi:10.1080/14767050500451470

Kolmas metaanalüüs oli tehtud **Hartling et al., 2006** poolt, kus võrreldi raseduse prolongeerimist kohese sünnituse taktikaga PPROM-iga rasedatel 30-36 nädalal, et välja selgitada mõlema taktika mõjusid laste ja emade haigestumusele.

Metaanalüüsi olid kaasatud 4 randomiseeritud kontroll-uuringut, kokku 389 rasedat PPROMiga 30-36 nädalal.

Cox 1995 RCT N 129; 30-34 näd.

Mercer 1993 RCT N 93; 32-37 näd.

Naef 1998 RCT N 120; 34-37 näd.

Spinnato 1987 RCT N 47; 25-36 näd.

Metaanalüüsi statistilistes tulemustes tuuakse esile aktiivse taktika eelised, kuna sepsise ja RDSi esinemissageduses ja NICU ravipikkuses ei olnud erinevusi, kuid kliinilist koorionamniiti oli vähem induksiooni grupis.

Statistilised tulemused.

PPROM 30-36 nädalat, kohene sünnitus vs äraootav taktika.

- Ei esinenud erinevust NICU hospitaliseerimise pikkuses (weighted mean difference (WMD) 70.81 day, 95% confidence interval (CI) 71.66, 0.04),
- Ei esinenud erinevust RDS esinemissageduses: risk difference (RD) 70.01, 95% CI 70.07, 0.06)
- Ei esinenud erinevust kinnitatud neonataalses sepsises (RD 70.01, 95% CI 70.05, 0.04).
- Ema hospitaliseerimise pikkus oli lühem induksiooni rühmas. (WMD 71.39 day, 95% CI 72.03, 70.75).
- Kliinilist koorionamniiti esines vähem induksiooni rühmas (RD -1.16, 95% CI -0.23, -0.10; NNT 6, 95% CI 5, 11)
- Ei esinenud erinevust ema tulemustes, kesrilõigete arv oli sama (RD 0.05, 95% CI 70.01, 0.11).

[Type text]

Table II. Results of meta-analyses of trials evaluating intentional delivery versus expectant management of PPRM.

Outcome	Number of studies	Number of subjects	Early delivery mean (SD) event/total	Expectant management mean (SD) event/total	Summary measure	I ² (%)	Overall effect measure (95% confidence interval)	
Neonatal outcomes								
NICU length of stay (days) (primary outcome)	4	391	11.0 (8.1)	11.7 (8.0)	WMD	66.7	-0.81	(-1.66, 0.04)
Overall mortality	4	391	5/191	3/200	RD	0	0.01	(-0.02, 0.04)
Neonatal mortality	4	391	5/191	0/200	RD	40.9	0.03	(0.00, 0.05)
Perinatal mortality	4	391	0/191	3/200	RD	0	-0.02	(-0.04, 0.01)
Respiratory distress syndrome	4	391	33/191	36/200	RD	0	-0.01	(-0.07, 0.06)
Early-onset neonatal sepsis (confirmed)	4	391	11/191	12/200	RD	37.1	-0.01	(-0.05, 0.04)
Early-onset neonatal sepsis (suspected)	1	93	13/46	28/47	RD	0	-0.31*	(-0.05, -0.12)*
					NNT		3.2*	(2.0, 8.2)*
Necrotizing enterocolitis	3	271	1/134	2/197	RD	0	-0.01	(-0.04, 0.03)
Intraventricular hemorrhage	4	391	6/191	3/200	RD	0	0.02	(-0.02, 0.05)
Gestational age at birth (weeks)	2	224	32.8 (1.7)	32.9 (1.5)	WMD	60.8	-0.14	(-0.43, 0.14)
Maternal outcomes								
Chorioamnionitis	4	389	9/190	41/199	RD	0	-0.16*	(-0.23, -0.10)*
					NNT		6.3*	(4.5, 10.5)*
Cesarean section	4	389	26/190	17/199	RD	0	0.05	(-0.01, 0.11)
Length of stay (days)	2	213	2.5 (1.6)	4.5 (5.3)	WMD	53.9	-1.39*	(-2.03, -0.75)*

*Significant results. PPRM, preterm prelabor rupture of membranes; SD, standard deviation; NICU, neonatal intensive care unit; RD, risk difference; NNT, number needed to treat; WMD, weighted mean difference.

Review: Management of PPRM
 Comparison: 01 Intentional Delivery vs Expectant Management
 Outcome: 05 Chorioamnionitis

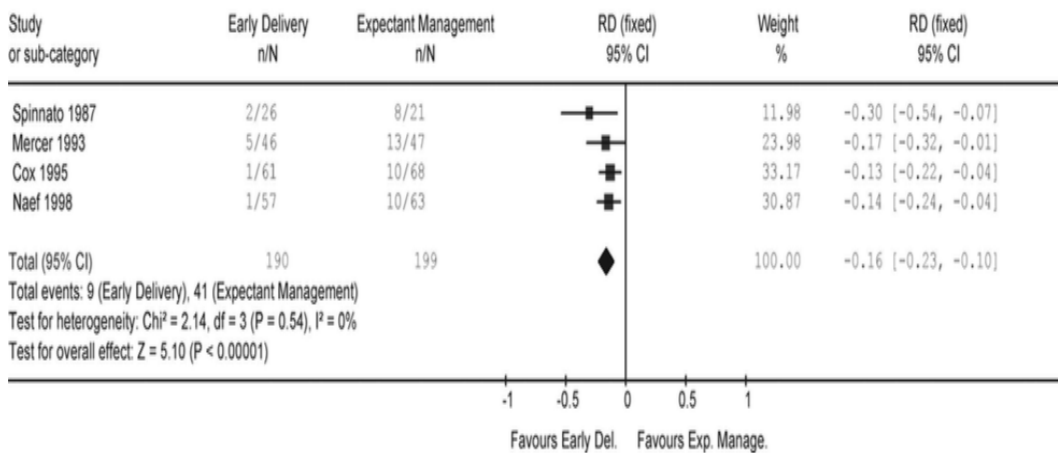


Figure 3. Meta-graph of chorioamnionitis: Intentional delivery versus expectant management.

Järeldused: Ei ole piisavalt tõendeid, milline taktika on kõige soodsam lapsele. Kohene sünnitus võib olla soodsam ema tulemi parandamises (koorionamniit ja hospitaliseerimise pikkus).

Antud süstemaatiline ülevaade on saanud palju kriitikat valitud gestatsiooni aja kohta (30-36 nädalat: enneaegsed ja hilis-enneaegsed üle 34 nädala), mis tõenäoliselt mõjutab ka tulemusi: perinataalne ja neonataalne tulemus oli sarnane mõlema rühma vahel, kuna hilis-enneaegsete tulemus tasakaalustas enneaegsete halba tulemust ja uuringud, mis käsitlesid PPROMi enne 28 nädalat, olid välja arvatud analüüsist.

Edasi on esitatud olulised prospektiivsed ja retrospektiivsed uuringud.

Pasquier, J.-C., Picaud, J.-C., Rabilloud, M., Claris, O., Ecochard, R., Moret, S., Mellier, G., 2009. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature

[Type text]

rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study). Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 143, 18–23. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.10.017

Prospektiivne kohort-uuring, mis võrdles prolungeerimist kohese sünnitusega PPROMi korral raseduse suuruses 24-33+6 nädalal ja nende taktikate mõju neonataalsele ja maternaalsele tulemusel.

Eesmärgiks oli näidata, et induksioon enne 34 nädalat PPROMi korral ilma tüsistusteta on aktsepteeritav taktika, mis parandab neonataalset tulemust.

Tulemuste analüüsiks jagati osalejaid kolme rühma: naised, kes sünnitasid spontaanselt ilma sekkumiseta (äraootava taktikaga rühm); naised, kes said induksiooni või keisrilõike (ilma tüsistusteta); naised, kelle rasedus lõpetati tüsistuste tõttu (platsenta irdumine, loote distress, nabaväädi prolaps, ema palavik).

Tulemuste näitajaks oli kompleksne neonataalne haigestumus, mis tähendas kas või ühe probleemi esinemist enne koju lubamist: surm, periventrikulaarne leukomalaatsia, IVH III/IV, neonataalne sepsis, hapniku vajadus 36 nädalal.

Uuringus kasutati nii profülaktilist AB ravi, kui ka steroide.

Uuringu andmed pärinevad 81st erineva tasemega keskusest, 1999-2001 aastal, uuringusse oli kaasatud kokku 472 rasedat PPROMiga 24-33+6 nädalal.

- 170 (36.2%): sünnitus peale spontaanset sünnituse algust (äraootava taktikaga grupp)
- 169 (35.4%): rasedus lõpetatud tüsistuste tõttu (platsenta irdumine, loote distress, koorionamnioniit)
- 133 (28.4%): sünnituse induksioon või keisrilõige, kui ei esinenud tüsistusi.

Tabel, kus on esitatud neonataalne tulemus sõltuvalt rühmast, kus on näidatud paremad neonataalsed tulemused aktiivse taktika (elective delivery) korral.

Table 2

Neonatal outcome after PPROM between 24^{0/7} and 33^{6/7} weeks of gestation according to reason of delivery.

Neonatal outcomes	Spontaneous labor (n = 170)	Elective delivery (n = 133)	P ^a	Medical complications (n = 169)	P ^b
Death	5 (2.9)	2 (1.5)	0.66	17 (10)	0.008
Respiratory distress syndrome	40 (23.5)	36 (27.1)	0.48	60 (35.5)	0.02
Patent ductus arteriosus	7 (4.1)	5 (3.7)	0.87	11 (6.5)	0.33
Necrotizing enterocolitis	2 (1.2)	1 (0.7)	0.83	2 (1.2)	0.62
Oxygen requirement at 36 weeks	2 (1.2)	1 (0.7)	0.83	9 (5.3)	0.03
III-IV Intraventricular hemorrhage	21 (12.3)	7 (5.3)	0.03	25 (14.8)	0.51
Neonatal sepsis	10 (5.9)	2 (1.5)	0.05	8 (4.7)	0.64
Composite factor ^c	32 (18.8)	12 (9)	0.02	49 (29)	0.03

^a Spontaneous labor/elective delivery.

^b Spontaneous labor/medical complication.

^c Composite major neonatal morbidity was defined as the presence of any of the following: death, oxygen requirement at 36 weeks, III-IV intraventricular haemorrhage or periventricular leukomalacia, neonatal sepsis.

Avastati, et RDS esinemine oli statistiliselt sama, kuid sepsis oli vähem induksiooni grupis.

Leiti, et järmised faktorid on otseselt seotud neonataalse tulemusega:

- induksioon parandas tulemust (OR 0.41, 95% CI: 0.19–0.87, P = 0.02)

[Type text]

- ema vanus üle 35 aasta halvendas tulemust (OR 2.13, 95%CI: 1.19–3.85, P = 0.01)
- neonataalne tulemus oli otseses seoses raseduse suurusega PPROMi ajal: mida rohkem nädalaid, seda parem tulemus.

Autorid ei leidnud seost prolungeerimise pikkuse ja neonataalse tulemuse vahel. Oli üritatud tõestada, et peale prolungeerimist üle 14 päeva neonataalne tulemuse enam ei parane ja see ei õnnestunud. Need tulemused on välja toodud ka teiste autorite poolt:

- Locatelli et al. nätas, et aju valgeaine kahjustus ei olnud seotud prolungeerimise pikkusega, vaid gestatsiooniajaga, millal tekkis PPROM. Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, et al. Gestational age at preterm premature rupture of membranes: a risk factor for neonatal white matter damage. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:947–51.
- McElrath et al. aju US leid (IVH, ventrikulomegalia jne) ei halvenenud prolungeerimise pikkusega. McElrath TF, Allred EN, Leviton A, Development Epidemiology Network Investigators. Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: an evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born at <28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:794–8.

Keisrilõigete arv oli suurem induktsiooni rühmas ja oli 57%.

Kokkuvõtteks toodi välja, et induktsioon PPROM korral võib olla seotud neonataalse tulemuse paranemisega.

Uuringut on kritiseeritud erinevatel põhjustel nagu läbi viidud erinevate tasemetega keskustes, puudus ühine tegutsemisprotokoll, puudus randomiseerimine jne.

Retrospektiivsed uuringud antud teema kohta.

Preterm Premature Rupture of Membranes: Is There an Optimal Gestational Age for Delivery? 2005

Joelle M. Lieman, MD, Cynthia G. Brumfield, MD, Waldemar Carlo, MD, and Patrick S. Ramsey, MD

Retrospektiivne uuring, läbi viidud 1998 -2000 aastal, kaasatud 430 rasedat PPROMiga 24 + nädalal, kes sünnitasid enne 37 nädalat. Uuringu eesmärgiks oli välja selgitada optimaalne aeg sünnituse induktsiooniks PPROM korral.

Uuringu eesmärgiks oli analüüsida ema ja laste tulemusi. Selleks võrreldi tulemusi grupiga, kes sünnitasid PPROMiga 36-36+6 nädalal.

Uuringus kasutati profülaktilist AB ravi, kopsude ettevalmistust (alla 32 näd). Kui loote kopsude küpsus oli tõestatud ≥ 32 nädalat, siis rasedus lõpetati.

Tulemused:

Laste haigestumus (major) oli oluliselt suurem nendel, kes sünnitasid 33 ja enne, võrreldes nendega, kes sünnitasid 36 nädalal.

[Type text]

Laste haigestumus (minor) oli oluliselt suurem nendel, kes sünnitasid 34 ja enne, võrreldes nendega, kes sünnitasid 36 nädalal.

Need, kes sünnitasid peale 34 nädalat, nende tulemused olid sarnased 36 nädala sünnitanutega.

Hospitaliseerimise pikkus (emal ja lapsel) oli oluliselt pikem enne 34 võrreldes 36 nädalaga.

Järeldus: Säilitamine peale 34 nädalat ei anna enam olulist kasu. Kasu on küsitav.

Table 2. Individual Major Neonatal Morbidities by Delivery Gestational Age After Preterm Premature Rupture of Membranes

Age (wk)	< 26 (n = 31)	27 (n = 15)	28 (n = 16)	29 (n = 26)	30 (n = 20)	31 (n = 33)	32 (n = 38)	33 (n = 41)	34 (n = 58)	35 (n = 47)	36 (n = 105)
Neonatal death before hospital discharge	9.7*	6.7	12.5*	0	5.0	0	2.6	0	0	0	0
Respiratory distress syndrome	83.9*	66.7*	68.8*	11.5*	35.0*	9.1*	15.8*	7.3	5.2	4.3	1.0
Intubation	83.9*	46.7*	75.0*	11.5	35.0*	6.1	15.8*	7.3	3.4	2.1	1.9
Intraventricular hemorrhage (all grades)	41.9*	13.3*	12.5*	15.4*	5.0	6.1	0	0	1.7	0	1.0
Grade I-II	6.5	6.7	12.5*	7.7	0	3.0	0	0	1.7	0	1.0
Grade III-IV	35.5*	6.7	0	7.7*	5.0	3.0	0	0	0	0	0
Necrotizing enterocolitis	29.0*	0	0	7.7*	5.0	3.0	0	0	0	0	0
Bowel perforation	6.5	6.7	0	0	0	0	0	0	1.7	0	0
Patent ductus arteriosus	29.0*	20.0*	12.5	3.8	0	3.0	2.6	4.9	1.7	2.1	1.9
Retinopathy of prematurity	38.7*	6.7	6.3	3.8	0	0	2.6	0	1.7	0	1.0
Sepsis	71.0*	20.0*	12.5*	3.8	10.0	9.1*	10.5*	2.4	1.7	0	1.0
Seizures	12.9*	6.7	6.3	0	5.0	0	0	0	0	0	1.0
Bronchopulmonary dysplasia [†]	54.8*	20.0*	12.5*	3.8	0	0	2.6	0	1.7	0	0
Pneumonia	3.2	0	0	0	0	0	2.6	0	0	0	0
Meningitis	12.9*	6.7	0	0	5.0	0	0	2.4	0	0	0
Primary pulmonary hypertension	0	0	6.3	0	0	0	0	0	0	0	1.0
Composite major morbidity [‡]	96.8*	73.3*	87.5*	26.9*	45.0*	12.1	26.3*	14.6*	6.9	4.3	3.8

Values are percentages.

* Statistically significant difference when compared with the 36 week gestation reference group, $P < .05$.

[†] Bronchopulmonary dysplasia defined as an infant requiring oxygen supplementation at day 28 of life.

[‡] Composite neonatal major morbidity was defined as the presence any of the following: intraventricular hemorrhage, respiratory distress syndrome, intubation, bronchopulmonary dysplasia, sepsis, seizure, necrotizing enterocolitis, bowel perforation, retinopathy of prematurity, meningitis, pneumonia or primary pulmonary hypertension, patent ductus arteriosus, or retinopathy of prematurity.

Table 3. Individual Minor Neonatal Morbidities by Delivery Gestational Age After Preterm Premature Rupture of Membranes

Age (wk)	< 26 (n = 31)	27 (n = 15)	28 (n = 16)	29 (n = 26)	30 (n = 20)	31 (n = 33)	32 (n = 38)	33 (n = 41)	34 (n = 58)	35 (n = 47)	36 (n = 105)
Mean infant length of stay \pm SD (d) [†]	80.7 \pm 32.7*	48.4 \pm 10.4*	46.4 \pm 19.0*	33.7 \pm 10.0*	28.6 \pm 1.2*	21.7 \pm 8.7*	18.8 \pm 10.7*	11.7 \pm 4.3*	8.1 \pm 5.8*	3.8 \pm 2.1	3.4 \pm 1.6
Hyperbilirubinemia/phototherapy	64.5*	100*	100*	96.2*	95.0*	90.9*	92.1*	82.9*	72.4*	38.3	24.8
Transient tachypnea of the newborn	0	0	0	0	0	3.0	2.6	2.4	3.4	0	3.8
Metabolic disturbances:											
Hyponatremia	32.3*	40.0*	31.3*	15.4*	15.0*	18.2*	21.1*	17.1*	13.8	8.5	5.7
Hypernatremia	3.2	0	6.3	0	0	0	0	2.4	0	0	0
Hypoglycemia	6.5	0	31.3	3.8	0	6.1	10.5	7.3	8.6	10.6	13.3
Hyperglycemia	35.5*	6.7	12.5	11.5	5.0	12.1*	15.8*	14.6*	10.3*	2.1	1.9
Composite minor morbidity [‡]	90.3*	100*	100*	100*	95*	100*	97.4*	87.8*	79.3*	48.9	38.1

SD, standard deviation.

Values (except for infant length of stay) are percentages.

* Statistically significant difference when compared with the 36-week gestation reference group, $P < .05$.

[†] Infant length of stay from date of delivery to the date of discharge from hospital.

[‡] Composite neonatal minor morbidity was defined as the presence of any of the following: hyperbilirubinemia, transient tachypnea of the newborn, or metabolic disturbances (hyper- or hypoglycemia or hyper- or hyponatremia).

Kayem, G., Bernier-Dupreelle, A., Goffinet, F., Cabrol, D., Haddad, B., 2010. Active versus expectant management for preterm prelabor rupture of membranes at 34-36 weeks of completed gestation: comparison of maternal and neonatal outcomes.

[Type text]

Retrospektiivne kohort-uuring, läbi viidud kolmes kolmanda etapi keskuses 7 aasta jooksul. Kokku selle perioodi jooksul oli hospitaliseeritud 634 rasedat PROMiga 34-36 nädalal. Nendest uuringusse kaasatud 241 rasedat: 126 prolungeerimise rühmas ja 115 aktiivse taktikaga rühmas. Võrreldi kahe taktika mõjusid neonataalsele tulemusele.

Tulemusnäitajateks olid: koorionamnioniit, neonataalne haigestumus, RDS, metaboolsed haired, hapnikuvajadus.

Tulemused:

Koorionamnioniidi esinemissagedus oli 4.8% prolungeerimise rühmas vs 0.9% induktsiooni rühmas.

Vastsündinu hapnikuvajadus 24 tunni jooksul oli suurem induktsiooni rühmas võrreldes prolungeerimisrühmaga (7% vs 1.6%).

Kui analüüsiti gestatsioonivanuse seost vastsündinu hapnikuvajadusega 24 tunni jooksul, siis tuli välja, et see esines 34 nädalal sündinud lastel.

Hüopglükeemia ja hüpokaltseemia esines 5.6% prolungeerimisrühmas ja 12.3 % induktsiooni rühmas. Surmasid ei esinenud.

Järeldus: Aktiivne taktika, eelkõige 34 nädalal oli seotud kõrgema neonataalse haigestumisega, samas kui prolungeerimine oli omakorda seotud suurenenud riskiga kliinilisele koorionamnioniidile.

Table 2. Neonatal outcomes.

	Expectant management <i>n</i> = 115	Active management <i>n</i> = 115	<i>P</i>
Birth weight (gram) mean ± SD	2651 ± 360	2607 ± 345	0.34
Five-minutes Apgar score <7	3 (2.4%)	2 (1.7%)	1
NICU admission	4 (3.2%)	7 (6.1%)	0.28
Respiratory distress syndrome	10 (7.9%)	17 (14.8%)	0.09
Oxygen-dependence at 24 hours	2 (1.6%)	8 (7.0%)	0.05
Neonatal infection	4 (3.2%)	2 (1.7%)	0.47
Neonatal sepsis	2 (1.6%)	0	0.5
Antibiotics from birth for at least 72 hours	20 (15.9%)	6 (5.2%)	0.001
Hypoglycemia and/or hypocalcemia at birth	7 (5.6%)	14 (12.3%)	0.07
Hyperbilirubinemia	41 (32.5%)	43 (37.4%)	0.43
Feeding problems	15 (11.9%)	14 (12.2%)	0.95
Total hospital stay (days) mean ± SD	6.7 ± 6.1	7.7 ± 6.8	0.06

Note: NICU, neonatal intensive care unit; SD, standard deviation.

[Type text]

Mis puudutab prolungeerimise pikkust PPROMi korral, siis antud küsimuse kohta ei ole ühtset arvamust ja head tõendus põhisust. Prolungeerimise pikkuse kohta ei ole tehtud ühtegi randomiseeritud kontroll-uuringut.

Kokkuvõttes esitan olemasolevad andmed, mis põhinevad retrospektiivsetel kohort-uuringutel aastatest 2009-2014.

On teada, et tsüstilise periventrikulaarse leukomalaatsia (PVL) korral areneb 60-100%-l lastest tserebraalparalüüs. Koorioamnioniiti omakorda seostatakse PVL arenguga, kuid on olemas ka vastupidiseid arvamusi. Ylijoki et al., 2012 publitseeris süstemaatilise ülevaate, et välja selgitada, kas koorioonamnioniit on kahjulik enneaegse lapse ajule. Analüüsi oli kaasatud 84 publikatsiooni, enamik nendest ei toetanud hüpoteesi, et koorioonamnioniit otseselt kahjustab enneaegse vastsündinu aju. Autorid väidavad, et põletikul on ka protektiivne toime lapse ajule.

PPROMi korral on koorioonamnioniit sage, kuid tihti subkliiniline: palavik ja põletikunäitajate tõus on harvad algaasis, see teeb diagnoosimise raskeks. Seega PPROMi korral tuleb balansseerida infektsiooni ja enneaegsusega seostud riskide vahel, et valida sobivat taktikat. Samuti on teada, et enamik rasedaid koorioonamnioniidiga sünnitavad mõne päeva jooksul pärast PPROMi ja rasedad, kelle sünnitused ei lähe käiku 1 nädala pärast, neil on suure tõenäosusega tegemist mitteinfektsioosse PPROMiga.

***1. Denzler, A., Burkhardt, T., Natalucci, G., Zimmermann, R., 2014.
Latency after preterm prelabor rupture of the membranes: increased risk for periventricular leukomalacia.***

Retrospektiivne kohort-uuring, mis on läbi viidud kolmanda etapi (Zurich University Hospital) haiglas 1993-2008 aastal.

Uuringu eesmärgiks oli välja selgitada periventrikulaarse leukomalaatsia riskifaktoreid ja nende riskifaktorite mõju otsustele, kas PPROMi korral rasedust prolungeerida või koheselt rasedust lõpetada.

Selle perioodi jooksul oli sündinud 32276 last, nendest 18.7% olid enneaegsed ja esines 32 cPVL juhtu (prevalence 0.99/1000 kõikidest sünnitsustest ja prevalence 5.3/1000 enneaegsetest sünnitustest).

Riskifaktorid olid võrreldud 32 cPVL vastsündinutel 6640 vastsündinutega kontrollgrupist. Analüüsitud riskifaktorid: koorioonamnioniit, sugu, gestatsiooniaeg, sünnikaal, PPROM, prolungeerimise interval.

Tulemused:

- 31 cPVL lastest olid sündinud enne 34.nädalat (praktiliselt 100%)
- cPVL laste kehakaal oli alla 2500 g
- 56% cPVL oli tegemist histoloogilise koorioonamnioniidiga versus 1.1% kontroll rühmas (OR 35.9; 95%- CI 12.6–102.7).
- PVL prenataalseteks riskifaktoriteks tuli välja prolungeerimine > 48 hours (OR 9.0; 95%- CI 4.1–20.0), meessugu (OR 3.2; 95%-CI 1.4–7.3).
- PVL risk langes loote kaalu tõusuga vaatamata prolungeerimise pikkusele.

Järeldus: prolungeerimise pikkus on oluline prenataalne riskifaktor, mis tõstab riski cPVL tekkeks. Kohene sünnituse induksioon PPROMi korral parandab neonataalset tulemust

[Type text]

koorionamniiooni korral, kuid ei paranda neonataalset tulemust, kui tegemist ei ole infektsiooniga.

Kui puudub koorionamniioit, siis loote kaalu tõus tasakaalustab infektsioosse riski cPVL arenguks, mis on seotud prolungeerimise pikkusega PPROMi korral.

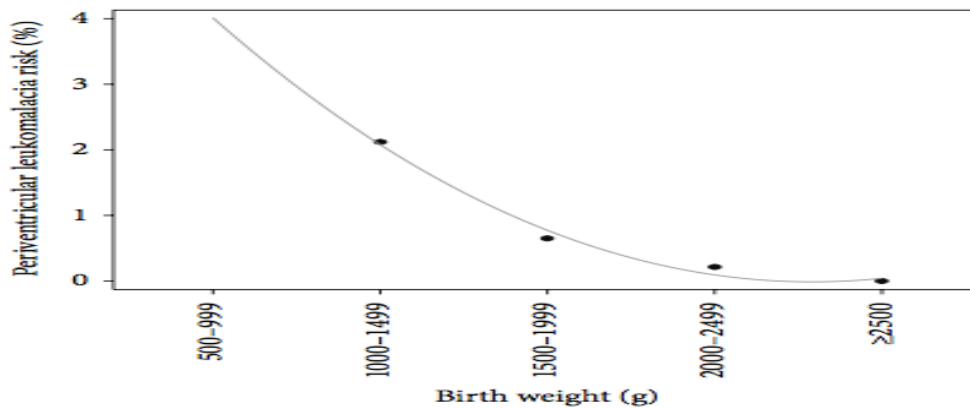


FIGURE 1: Exponential decrease in periventricular leukomalacia risk with increasing birth weight.

TABLE 4: Regression analysis of the impact of different birth weights and preterm premature rupture of membranes- (pPROM-) delivery intervals on periventricular leukomalacia risk, assuming fetal weight gains of 0 g in 24 h and 48 h, 200 g in 1 week, and 400 g in 2 weeks [26]. Data are estimated incidence of periventricular leukomalacia.

(a) Male infants

	Birth weight				
	500 g	1000 g	1500 g	2000 g	2500 g
pPROM-delivery interval					
0 h	0.268	0.096	0.035	0.012	0.004
24 h	0.279	0.100	0.036	0.013	0.005
48 h	0.291	0.105	0.038	0.014	0.005
1 week	0.240	0.086	0.031	0.012	0.004
2 weeks	0.214	0.077	0.028	0.010	0.004

(b) Female infants

	Birth weight				
	500 g	1000 g	1500 g	2000 g	2500 g
pPROM-delivery interval					
0 h	0.081	0.029	0.010	0.004	0.001
24 h	0.085	0.030	0.011	0.004	0.001
48 h	0.088	0.032	0.011	0.004	0.001
1 week	0.073	0.026	0.009	0.003	0.001
2 weeks	0.065	0.023	0.008	0.003	0.001

2. Manuck, T.A., Maclean, C.C., Silver, R.M., Varner, M.W., 2009. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes?

[Type text]

Retrospektiivne kohort-uuring kahes kolmanda etapi keskuses 2003-2007 aastal. Uuringu eesmärgiks oli uurida, kas pikk prolungeerimine PPROMi korral võib olla kahjulik lootele.

Uuringusse olid kaasatud 306 rasedat enneaegselt puhkenud looteveega 22-34 nädalal. Primaarseks tulemusnäitajaks oli perinataalne ellujäämine ilma tõsiste haigestumisteta (nagu III/IV astme IVH, periventrikulaarne leukomalaatsia, bronhopulmonaalne düsplasia).

Tulemuste analüüs arvestas gestatsioonivanust PPROMi ajal ja gestatsioonivanust sünnimomendil, nii sai teha järelduse erinevate prolungeerimise pikkuste mõju kohta neonataalsele tulemusele.

Vallandunud spontaanne sünnitus ja koorioanamioniit olid põhilised raseduse lõpetamise põhjused.

111(36.6%) rasedatel esines kas kliiniline või histoloogiline koorionamnioniit.

Patsiendid, kellel esines koorionamnioniit, nendel prolungeerimise pikkus oli keskmisest lühem, võrreldes naistega, kellel ei esinenud infektsiooni (10 days vs 14 days; $P = 0.052$).

Vastundinud, kellel esines tõsine perinataalne tüsistus, olid suurema tõenäosusega sündinud koorionamnioniidiga emadel, võrreldes nendega, kellel infektsiooni ei esinenud.

Kuigi uuringust tuli välja tugev sepsise seos vastsündinu tõsise haigestumisega, korrelatsioon koorionamnioniidi ja sepsise vahel oli väga madal ning 13(26 juhtust) kongenitaalse sepsisega last sündis emal ilma, et oleks esinenud kliiniline või histoloogiline koorionamnioniit.

Analüüsi tulemustes tuli välja, et ainukesed parameetrid, mis mõjutavad neonataalset tulemust, on suurem gestatsiooniaeg sünnil (parandab tulemust OR 0.6; 95% CI: 0.53–0.68;), kongenitaalne perinataalne sepsis (halvendab tulemust (OR 13.2; 95% CI, 3.9– 44.5).

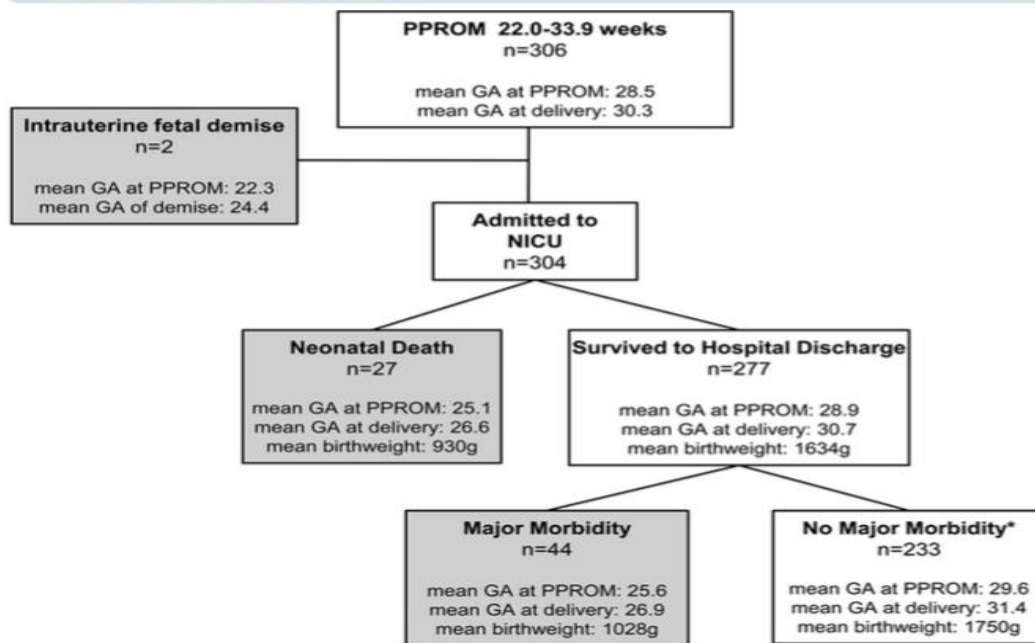
Gestatsiooniaeg PPROMi ajal ja prolungeerimise pikkus ei mõjuta negatiivselt perinataalset tulemust ning tulemused ei halvene prolungeerimispikkuse pikenemisega.

Uuringu perinataalne elulemus oli 90% ja 84% ei kujunenud tõsiseid tüsistusi.

Tõsine neonataalne haigestumus oli tugevas korrelatsioonis enneaegsuse sügavusega, aga mitte prolungeerimise pikkusega.

[Type text]

FIGURE 1
Patient enrollment and outcome schematic



The *asterisk* indicates major morbidity (grade III or IV intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, bronchopulmonary dysplasia, death).
GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit; PPROM, preterm premature rupture of membranes.
Manuck. Preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2009.

FIGURE 2
Percentage of patients without major morbidity

		Latency Period						
		0-14 days	14-28 days	28-42 days	42-56 days	56-70 days	≥70 days	All latency periods
Gestational age at PPROM (weeks)	22.0-23.9	0% (0/6)	28% (8/29)	83% (5/6)	100% (6/6)	80% (4/5)	50% (1/2)	44% (24/54)
	24.0-25.9	19% (3/16)	25% (3/12)	100% (5/5)	100% (10/10)	100% (3/3)		52% (24/46)
	26.0-27.9	60% (6/10)	75% (12/16)	50% (1/2)	100% (2/2)			70% (21/30)
	28.0-29.9	91% (10/11)	89% (16/18)	100% (4/4)				91% (30/33)
	30.0-31.9	92% (22/24)	92% (35/38)					92% (57/62)
	32.0-33.9	95% (77/81)						95% (77/81)
	Overall	80% (118/148)	65% (74/113)	88% (15/17)	100% (18/18)	88% (7/8)	50% (1/2)	76% (233/306)

		Gestational age at delivery (completed weeks)						
		23.0-23.9	24.0-25.9	26.0-27.9	28.0-29.9	30.0-31.9	≥32.0	Overall
Gestational age at PPROM (weeks)	22.0-23.9	0% (0/6)	28% (8/29)	83% (5/6)	100% (6/6)	80% (4/5)	50% (1/2)	44% (24/54)
	24.0-25.9		19% (3/16)	25% (3/12)	100% (5/5)	100% (10/10)	100% (3/3)	52% (24/46)
	26.0-27.9			60% (6/10)	75% (12/16)	50% (1/2)	100% (2/2)	70% (21/30)
	28.0-29.9				91% (10/11)	89% (16/18)	100% (4/4)	91% (30/33)
	30.0-31.9					92% (22/24)	92% (35/38)	92% (57/62)
	32.0-33.9						95% (77/81)	95% (77/81)
	Overall	0% (0/6)	24% (11/45)	50% (14/28)	87% (33/38)	90% (53/59)	94% (122/130)	76% (233/306)

The data are stratified by A, gestational age at preterm premature rupture of membranes (PPROM) and B, gestational age at delivery.

Manuck. Preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2009.

[Type text]

3. Ekin, A., Gezer, C., Taner, C.E., Ozeren, M., Uyar, I., Gulhan, I., 2014. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation.

Retrospektiivne kohort-uuring, mille eesmärgiks oli välja selgitada riskifaktoreid ja perinataalset tulemust, mis kaasnevad prolungeerimise pikkusega PPROMi korral. Uuring oli läbi viidud ühes kolmanda etapi keskuses 2009-2013. aastal.

Uuringusse oli kaasatud 204 rasedat PPROMiga 24-34 nädalal. Rasedad olid jagatud kahte gruppi: proloneerimine ≤ 72 tundi ja ≥ 72 tundi. Riskifaktorid ja perinataalne tulemus oli võrreldud omavahel.

Tulemused:

Suurem gestatsioonivanus (OR 0.83, 95 % CI 0.79–0.87; $p < 0.001$), oligohüdramnion (OR 0.47, 95 % CI = 0.25–0.91; $p = 0.018$) ja kaksikud (OR 0.67, 95 % CI 0.45–0.89; $p = 0.032$) olid seotus lühema proloneerimispikkusega.

Pikk proloneerimine tõstis riski koorionamnioniidi tekeks (OR 2.23, 95 % CI 1.48–3.14; $p = 0.002$) ja platsenta irdumiseks (OR 1.9, 95 % CI 0.95–3.53; $p = 0.033$), kuid vähendas NICU ravipikkust (OR 0.85, 95 % CI 0.39–1.79; $p = 0.021$).

Järeldus: Gestatsiooniaeg PPROMi korral, kaksikud ja oligohüdramnion on faktorid, mille puhul oli täheldatud lühem proloneerimise periood. (tavaliselt õnnestub alla 72 tunni proloneerida). Proloneerimine >72 h omakorda oli seotud koorioamnioniidiga, platsenta irdumisega, kuid ei halvendanud üldist neonataalset tulemust.

Table 3 Perinatal outcomes associated with preterm premature rupture of membranes according to latency period

	≤ 72 h	>72 h	<i>p</i> value
Obstetric outcomes			
Chorioamnionitis	4 (4.4 %)	15 (13.3 %)	0.030
Placental abruption	3 (3.3 %)	12 (10.6 %)	0.046
Cord prolapse	0 (0 %)	5 (4.4 %)	0.042
Vaginal delivery	50 (54.9 %)	52 (46 %)	0.204
Cesarean delivery			
Elective	24 (26.4 %)	26 (23 %)	0.579
Emergency	17 (18.7 %)	35 (31 %)	0.045
Neonatal outcomes			
Birthweight (g, mean \pm SD)	1,496.4 \pm 537.7	1,619.2 \pm 496.8	0.092
First minute Apgar score <7	44 (48.3 %)	38 (33.6 %)	0.033
Five minute Apgar score <7	20 (22 %)	15 (13.3 %)	0.101
RDS	19 (20.9 %)	13 (11.5 %)	0.067
Early neonatal sepsis	7 (7.7 %)	11 (9.7 %)	0.609
Early neonatal death	5 (5.5 %)	3 (2.6)	0.299
Length of stay at NICU (days, mean \pm SD)	23.9 \pm 5.6	17.4 \pm 3.1	0.002
Emergency intubation	11 (12.1 %)	9 (8 %)	0.325
Phototherapy	10 (11 %)	7 (6.2 %)	0.218

RDS respiratory distress syndrome, *SD* standard deviation, *NICU* neonatal intensive care unit

[Type text]

4. Frenette, P., Dodds, L., Armson, B.A., Jangaard, K., 2013. Preterm prelabour rupture of membranes: effect of latency on neonatal and maternal outcomes.

Retrospektiivne kohort-uuring, mille eesmärgiks oli võrrelda infektsiooni riske ja enneaegsusega seotud perinataalset tulemust sõltuvalt prolungeerimise pikkusest PPROMi korral.

Uuringusse oli kaasatud 4329 rasedat PPROMiga 24-36+6 nädalal.

Tulemusnäitajateks olid: tõsine infektsiooniga seotud tüsistused emal ja lapsel, enneaegsusega seotud haigestumus.

Rasedad jagati gruppidesse: prolungeerimine < 24 t; 24 tundi kuni 48 hours; 48 tundi kuni 7 päeva, ≥ 7 päeva.

Rühmade vahelist perinataalset tulemust võrreldi.

Omakorda tehti eraldi analüüs gruppides sõltuvalt gestatsioonivanusest: 24+0 kuni 33+6 näd ja 34+0- 36+6 nädalat.

Tulemused:

Grupis 24-34 nädalat neonataalne tulemus oluliselt paranes, kuid prolungeerimine kestis rohkem kui 48 tundi võrreldes, kui see kestis alla 24 tundi.

Grupis 34-37 nädalat neonataalne tulemus paranes, kui prolungeerimine kestis 48 tundi kuni 7 päeva võrreldes alla 24 tundi prolungeerimisega. (OR 0.4; 95% CI 0.2 to 0.8).

Järeldus: Prolungeerimine PPROMi korral on seotud parema neonataalse tulemusega, isegi hilis-enneaegsetel lastel. Alati tuleb arvestada suurema infektsiooni riskiga prolungeerimise rühmas.

5. Nayot, D., Penava, D., Da Silva, O., Richardson, B.S., de Vrijer, B., 2012. Neonatal outcomes are associated with latency after preterm premature rupture of membranes. J Perinatol 32, 970–977. doi:10.1038/jp.2012.15

Prospektiivne kohort-uuring, mille eesmärgiks oli analüüsida faktoreid, mis seotud prolungeerimise erineva pikkusega ja analüüsida neonataalset tulemust vastavalt prolungeerimise pikkusele PPROMi korral.

Rasedad jagati kahte gruppi: prolungeerimine vähem kui 72 tundi ja prolungeerimine pikem kui 72 tundi.

1535 vastsündinute andmeid analüüsiti.

Prolungeerimine pikem kui 72 tundi oli 67% 25-28 gestatsioonivanuses ja 10% 33-36 gestatsioonivanuses.

Lühema prolungeerimisega naistel esines rohkem hüpertensiooni ja oli väiksem lootekaal.

Pika prolungeerimisperioodiga naised said rohkem kopsude ettevalmistuse ja nendel arenes sagedamine kliiniline koorionamnioniit.

Lühema prolungeerimise (alla 72 tundi) rühmas <32 nädalal oli oluliselt kõrgem tõsine neonataalne haigestumus.

Järeldus: Pikk prolungeerimine >72t oli seotud parema neonataalse tulemusega enne 32 nädalat (vähem tõsist haigestumist) ja parema neonataalse tulemusega enne 34 nädalat (vähem keskmise raskusega haigestumist).

[Type text]

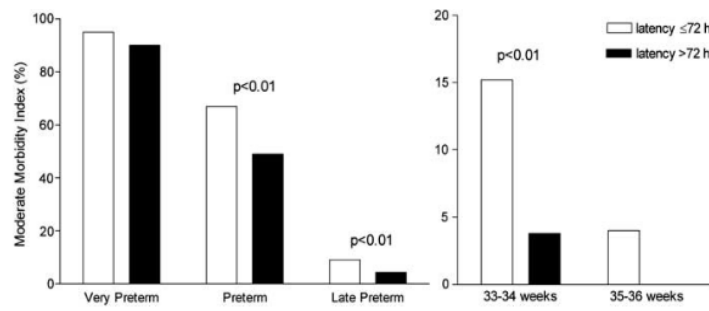


Figure 2 Moderate morbidity index and gestational age at preterm premature rupture of membranes (PPROM). Data are presented as % incidence of infants with PPRM. Moderate morbidity index is defined as one or more of respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular hemorrhage (IVH) grades 1 and 2, retinopathy of prematurity (ROP) grades 1 and 2, or neonatal sepsis.

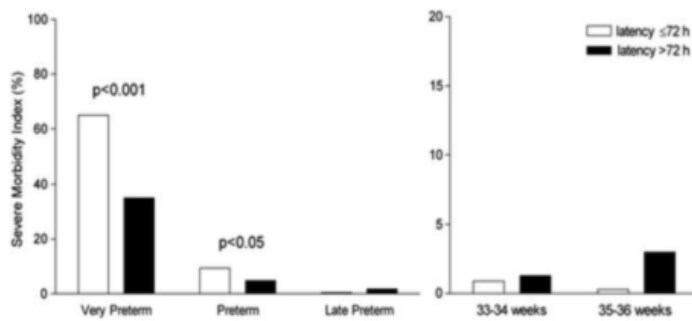


Figure 3 Severe morbidity index and gestational age at preterm premature rupture of membranes (PPROM). Data are presented as % incidence of infants with PPRM. Severe morbidity index is defined as one or more of bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage (IVH) grades 3 and 4, periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity (ROP) grades 3 and 4, or perinatal death.

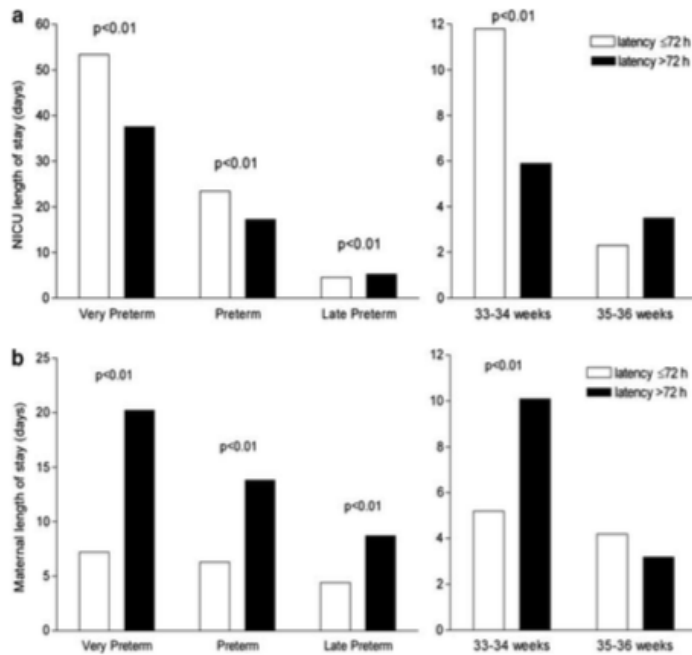


Figure 4 Maternal (a) and neonatal (b) length of stay and gestational age at preterm premature rupture of membranes (PPROM). Data are presented as total length of stay (days) on antenatal, delivery and post partum ward for mothers and in Level 3 Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in tertiary care hospital for infants.

[Type text]

6. Test, G., Levy, A., Wiznitzer, A., Mazor, M., Holcberg, G., Zlotnik, A., Sheiner, E., 2011. Factors affecting the latency period in patients with preterm premature rupture of membranes. Arch. Gynecol. Obstet. 283, 707–710. doi:10.1007/s00404-010-1448-7

Uuringu eesmärgiks oli välja selgitada faktoreid, mis on seotud prolungeerimise pikkusega ja uurida prolungeerimise pikkuse mõju perinataalse tulemusele PPROMi korral. Retrospektiivne populatsiooniuuring, 1399 rasedat PPROMiga enne 37 nädalat. Uuring viidi läbi 1998-2008. aastatel.

Tulemused:

- 1399 rasedat PPROMiga enne 37. nädalat kaasatud uuringusse.
- 24.6 % sünnitasid enne 34. nädalat.
- Prolungeerimise pikkus oli oluliselt pikem grupis, kus PPROM tekkis enne 34. nädalat võrreldes grupiga, kus PPROM tekkis pärast 34. nädalat. (5.78 vs. 2.02 days; $p < 0.001$).
- Teised faktorid, mis olid seotud pikema prolungeerimisega, olid korduv sünnitus ja ema vanus >35 .
- Prolungeerimispikkus >72 h: väiksem gestatsioonivanus (weeks, OR = 0.8, 95% CI 0.77-0.84; $p < 0.001$) ja korduv sünnitus (OR = 1.7, 95% CI 1.3-2.2; $p < 0.001$).
- Prolungeerimispikkus >72 h oli seotud koorionamnioniidi arenguga (OR = 2.095, 95% CI 1.44-3.04; $p < 0.001$) ja oligohüdramnioniga (OR = 3.041, 95% CI 1.43-6.45; $p = 0.004$), kuid mitte platsenta irdumise (OR = 0.854, 95% CI 0.41-1.78; $p = 0.674$) ja perinataalse suremuse tõusuga (OR = 1.2, 95% CI 0.6-2.2; $p = 0.556$).

Järeldus: Prolungeerimise pikkus on seotud gestatsioonivanusega, esimene rasedus on seotud lühema prolungeerimisajaga. Pikk prolungeerimine on seotud koorioamnioniidi tõusnud riskiga.

Ravijuhendid

Kokkuvõtte ravijuhendites leiduvast

Ravijuhendid.

NICE. Preterm birth. 2015. Ei käsitle prolungeerimise teemat.

Austraalia. Preterm labour and birth. 2014. Ei käsitle prolungeerimise teemat.

Ireland. PPROM. 2015. Soovitus prolungeerida kuni 34 nädalat.

Delivery should be considered after 34 weeks' gestation. Where expectant management is considered beyond this gestation, women should be informed of the increased risk of chorioamnionitis and the decreased risk of respiratory problems in the neonate. Ideally, women who are managed with an expectant plan beyond 34 weeks should be delivered no later than 36 weeks and 6 days gestation.

UK. PPROM. 2010. Soovitus prolungeerida kuni 34 nädalat.

[Type text]

Delivery should be considered at 34 weeks of gestation. Where expectant management is considered beyond this gestation, women should be informed of the increased risk of chorioamnionitis and the decreased risk of respiratory problems in the neonate.

Canada. AB therapy in PPROM. 2009.

Soovitus prolongeerida > 32 nädalat, kui kopsude küpsus ei ole tõestatud.

For women with PPROM at > 32 weeks' gestation, administration of antibiotics to prolong pregnancy is recommended if fetal lung maturity can not be proven and/or delivery is not planned.

US. ACOG practice bulletin. PPROM. 2007 Soovitus prolongeerida sõltub gestatsiooni vanusest.

Level A evidence:

- For women with PROM at term, labor should be induced at the time of presentation, generally with oxytocin infusion, to reduce the risk chorioamnionitis.
- Patients with PROM before 32 weeks of gestation should be cared for expectantly until 33 completed weeks of gestation if no maternal or fetal contraindications exist.

Level B evidence:

- Delivery is recommended when PROM occurs at or beyond 34 weeks of gestation.
- With PROM at 32–33 completed weeks of gestation, labor induction may be considered if fetal pulmonary maturity has been documented.

Table 1. Management of Premature Rupture of Membranes Chronologically

Gestational Age	Management
Term (37 weeks or more)	<ul style="list-style-type: none">• Proceed to delivery, usually by induction of labor• Group B streptococcal prophylaxis recommended
Near term (34 weeks to 36 completed weeks)	<ul style="list-style-type: none">• Same as for term
Preterm (32 weeks to 33 completed weeks)	<ul style="list-style-type: none">• Expectant management, unless fetal pulmonary maturity is documented• Group B streptococcal prophylaxis recommended• Corticosteroid—no consensus, but some experts recommend• Antibiotics recommended to prolong latency if there are no contraindications
Preterm (24 weeks to 31 completed weeks)	<ul style="list-style-type: none">• Expectant management• Group B streptococcal prophylaxis recommended• Single-course corticosteroid use recommended• Tocolytics—no consensus• Antibiotics recommended to prolong latency if there are no contraindications
Less than 24 weeks*	<ul style="list-style-type: none">• Patient counseling• Expectant management or induction of labor• Group B streptococcal prophylaxis is not recommended• Corticosteroids are not recommended• Antibiotics—there are incomplete data on use in prolonging latency

2011 aastal US-s oli publitseeritud retrsospektiivne analüüs uute soovituste mõjust populatsioonile. **Faksh, A., Wax, J.R., Lucas, F.L., Cartin, A., Pinette, M.G., 2011.**

[Type text]

Preterm premature rupture of membranes ≥ 32 weeks' gestation: impact of revised practice guidelines.

Analüüs tehti seoses sellega, et soovitud sünnituse ajastuse kohta pärinevad madala kvaliteediga uuringutest.

Analüüsiti 171 raseda andmeid, kes said ravi PPROMiga 32-36+6 nädalal 2004-2010 ajavahemikul. Kasutatud oli ühe keskuse andmed. Uue juhendi järgi käsitletud rasedad sünnitasid ca 1 nädalat varem võrreldes rasedatega, keda vanasti käsitleti konservatiivselt ja prolongeeriti. 107 rasedate ravi taktika pärines ajast enne juhendi tutvustamist (before group), kus oli eelistatud pigem prolongeeriv taktika ja 64 raseda ravi taktika pärines ajast (after group) pärast juhendi sisseviimist. Nende gruppide tulemusi võrreldi omavahel.

Grupis "pärast juhendi tutvustamist" esines vähem neonataalset sepsis, pneumooniat, kuid esines rohkem induktsioone, sünnitusjärgset hemorraagiat, NICU ravi vajaduse tõusu ja RDS vähest tõusu (mis ei olnud statistiliselt oluline).

TABLE 3
Maternal morbidity

Outcome	Before (n = 107)	After (n = 64)	P value
Chorioamnionitis, n (%)			
Clinical	10 (9.3)	5 (7.8)	.73
Histologic	47 (43.9)	20 (31.3)	.10
Postpartum hemorrhage, n (%)	5 (4.7)	12 (18.8)	.003
Transfusion, n	0	0	—
Endometritis or wound infection, n (%)	4 (3.7)	1 (1.6%)	.39

Faksh. Revised PPROM guideline. Am J Obstet Gynecol 2011.

TABLE 4
Neonatal outcomes^a

Outcome	Before (n = 107)	After (n = 64)	P value
Primary, n (%)			
Death	1 (0.9)	0	.81
Respiratory distress syndrome	12 (11.2)	14 (21.9)	.23
Assisted ventilation	19 (17.8)	21 (32.8)	.06
Sepsis	5 (4.7)	1 (1.6)	.08
Pneumonia	8 (7.5)	1 (1.6)	.14
Grade 3/4 intraventricular hemorrhage	0	0	—
Necrotizing enterocolitis	0	0	—
Composite	25 (23.4)	21 (32.8)	.42
Secondary			
Neonatal intensive care unit			
Admission, n (%)	78 (72.9)	62 (96.9)	.03
Stay, d ^b	3.2 \pm 3.3	5.0 \pm 3.2	.05
Respiratory morbidity, n (%)	20 (18.9)	21 (32.8)	.09
Infectious morbidity, n (%)	12 (11.2)	2 (3.2)	.04

^a Adjusted for gestational age at preterm premature rupture of membranes and steroids; ^b Data are given as mean \pm SD.

Faksh. Revised PPROM guideline. Am J Obstet Gynecol 2011.

Ravijuhised on koostatud sama tõendus põhise materjali põhjal, mis on eelnavalt esitatud.

[Type text]

Siin eristub euroopa koolkond (prolongeerimise pooldajad) ja ameerika koolkond (induktsiooni pooldajad).

Euroopa koolkond rohkem rõhub metaanalüüside tulemustele, kus soovitatakse prolongeerida rasedust kuni 34 nädalat. Ameerika koolkond rõhub aga US RCT uuringutele (Mercer, Naef, Cox). Antud uuringute põhjal soovitatakse pigem indutseerimist 32-33 nädalal.

Cox et al., 1995 järeldasid, et prolongeerimisel ei olnud eelisi võrreldes induktsiooniga 30-34 PPROM iga rasedatel (osalejate arv 129). RDS, IVH, sepsis oli sama mõlemas rühmas, kuid koorionamnioniiti esines rohkem prolongeerimise rühmas: 15 % vs 2%.

Mercer et al., 1993 järeldasid, et rasedatel PPROMiga 32-36+6 nädalal, kellel on tõestatud loote kopsude küpsus, kohene sünnitus vähendab hospitaliseerimise pikkust ja infektsiooni esinemissagedust nii emadel kui ka lastel (osalejate arv 93). RDS, IVH ja sepsist oli sama palju mõlemas rühmas, kuid kliinilist koorionamnioniiti esines rohkem prolongeerimise rühmas 27 % vs 10%.

Naef et al., 1998 järeldasid, et sünnituse esilekutsumine PPROMiga rasedal > 34 nädalal on turvaline taktika, mis aitab vältida infektsiooniga seotud tüsistusi nii emal kui ka lapsel (osalejate arv 120). Kliinilist koorionamnioniiti esines rohkem prolongeerimise rühmas, 16% vs 2%. Sepsise esinemine oli suurem prolongeerimise rühmas 5% vs 0%. RDS oli sama mõlemas rühmas.

Antud uuringud on väikse osalejate arvuga ja piiratud kvaliteediga, nendes ei olnud kasutatud AB profülaktikat ja kopsude ettevalmistust ning tuleb eraldi välja tuua, et eelpool nimetatud uuringutesse olid kaasatud afro-ameerika naised ja on tõestatud, et nende lastel on täheldatav kiirem kopsude küpsemine võrreldes valgete naistega. Seega neid järeldusi tuleb käsitleda ettevaatusega.

Otsingu strateegia

Andmebaas	Medline (PUBMED)
Otsingustrateegia	MESH:(("Obstetric Labor, Premature"[Mesh]) AND "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) ("Labor, Induced"[Mesh] AND "Fetal Membranes, Premature Rupture"[Mesh]) AND "Premature Birth"[Mesh]
Tulemustearv	MA: 5SR:22, RCT: 12(MESHterminitega)
Filtrid	Meta-Analysis, Systematic Review, Randomised Controlled Trial .
Ajalinepiirang	5 years
Muudpiirangud	English language

Andmebaas	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
Otsingustrateegia	Key words: premature rupture of

[Type text]

	membranes,preterm birth, delivery versus expectant management, latency
Tulemustearv	34
Filtrid	Systematic review
Ajalinepiirand	5 years
Muudpiirangud	English language

Andmebaas	Trip Database
Otsingustrateegia	prematuurerupture of membranes, preterm birth, delivery versus expectant management, latency
Tulemustearv	17
Filtrid	Systematicreview ,Randomisedcontrolled trial.
Ajalinepiirand	5 years
Muudpiirangud	English language

Andmebaas	Sum Search
Otsingustrateegia	prematuurerupture of membranes, preterm birth, delivery versus expectant management, latency
Tulemustearv	10
Filtrid	Systematicreview .
Ajalinepiirand	5 years
Muudpiirangud	English language

Andmebaas	CochraneCentral Register of Controlled Trials
Otsingustrateegia	Key words:premature rupture of membranes, preterm birth, delivery versus expectant management, latency
Tulemustearv	15
Filtrid	Randomisedcontrolled trial.
Ajalinepiirand	5 years
Muudpiirangud	English language

--