

Preterm vannavgang (pPROM) og primær vannavgang ved/nær termin (PROM)

Katrine Sjøborg	Sykehuset Østfold, Kalnes, Katrine.Donvold.Sjoberg@so-hf.no
Øystein Bergøy	Stavanger universitetssykehus.
Liv Ellingsen	Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.
Claus Klingenberg,	Nyfødtlege, Universitetssykehuset Nord-Norge
Trond Melbye Michelsen	Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.
Nils Halvdan Morken	Haukeland Universitetssjukehus og Universitetet i Bergen.
Kjell Å. Salvesen	St. Olavs hospital.
Tiril Tingleff,	UIO og Oslo Universitetssykehus-Ullevål.

Anbefalinger

Anbefaler: Steroidbehandling for å redusere morbiditet og mortalitet

Lungemodning med steroider (betametason) gis ved pPROM og truende fødsel mellom 23⁰ og 33⁶ uker (Ia). Individuell vurdering mellom 22⁵ og 23⁰ etter konferanse med obstetrikere og neonatologer der mor skal forløses.

Anbefaler: Antibiotika reduserer risiko for neonatal og maternell infeksjon

Antibiotikaproylakse gis ved pPROM mellom 23⁰ og 36⁶ uker (Ia).

Foreslår ikke: Profylaktisk tokolyse til kvinner med pPROM uten riaktivitet (Ia)

Foreslår: Tokolyse for steroideffekt og transport til sykehus på riktig nivå

Tokolyse kan gis ved pPROM og samtidig riaktivitet mellom 23⁰ og 33⁶ uker når det ikke foreligger kontraindikasjoner. Hensikten med tokolyse er å utsette fødselen til man har oppnådd full effekt av steroidbehandling og/eller transport til sykehus på rett nivå (IIb).

Foreslår: Magnesiumsulfat ved pPROM og truende for tidlig fødsel

Magnesiumsulfat kan redusere risikoen for cerebral parese hos for tidlig fødte barn. Behandlingen kan gis når fødsel forventes innen 24 timer ved svangerskapsvarighet 23⁰ til 31⁶ uker (II).

Foreslår: Forløsningstidspunkt ved pPROM før uke 34⁰

Forløsningstidspunkt vurderes uke 34⁰-37⁰ (Ia).

Foreslår: Forløsningstidspunkt ved pPROM mellom uke 34⁰ og 37⁰

Forløsningstidspunkt vurderes rundt uke 37⁰ (Ia).

Foreslår: Forløsningstidspunkt ved PROM

Hvis fødselen ikke starter spontant etter vannavgang, foreslås induksjon etter rundt ett døgn (Ib).

Søkestrategi

Litteratursøk er utført i McMaster PLUS og Cochrane databasen. I tillegg er WHO, Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) guidelines, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) anbefalinger benyttet. Siste søk ble utført i august 2019.

Definisjoner

pPROM = Preterm prelabor rupture of membranes. Vannavgang før 37⁰ uker med mer enn 1 time før riene starter.

PROM = Prelabor rupture of membranes. Vannavgang uten ledsagende riaktivitet fra svangerskapsuke 37⁰.

Forekomst

pPROM forekommer i 1-5 % av alle svangerskap og er årsak til 30-40 % av alle for tidlige fødsler.

PROM forekommer i ca. 8 % (6-19 %). Prevalensen varierer i ulike studier avhengig av diagnostiske kriterier som varighet på latensperioden fra vannavgang til riaktivitet.

Etiologi/patogenese/risikofaktorer

pPROM er assosiert med oppadstigende infeksjoner fra nedre genitalia, tidligere pPROM og konisering. Hos kvinner med pPROM har ca. 1/3 positiv amnionvæskekultur. Studier har vist at bakterier kan passere over intakte fosterhinner og dermed forårsake pPROM ⁽¹⁻⁴⁾ (IIb).

Diagnostikk/undersøkelse

- Anamnese. Undersøke bind/truser.
- Steril spekulumundersøkelse. Se etter fostervann i øvre del av vagina. Ta dyrkningsprøve.
- Ved tvil kan man eventuelt ta kjemiske tester for vannavgang, evt mikroskopi med arboriseringstest.
- Ultralydundersøkelse med tanke på leie, fostervannsmengde, biometri og cervixlengde. Fostervannslomme nedenfor forliggende del taler mot vannavgang.
- Vaginaleksplorasjon øker risiko for infeksjon og bør ikke utføres med mindre det foreligger indikasjon som for eksempel, rier, CTG forandringer eller fødselen skal induseres. Bruk alltid sterile hansker.

Ingen av de overnevnte diagnostiske undersøkelser for vannavgang er absolutt sikre i den akutte situasjonen.

Oppfølging/behandling ved pPROM

- Klinisk vurdering med henblikk på abdominalsmerter, rier, feber og illeluktende/misfarget fostervann.
- Behov for immobilisering vurderes. Det er ingen dokumentert effekt av sengeleie, og sengeleie anbefales ikke med mindre det er fare for navlesnorsprolaps. Vurder tromboseprofylakse, se kapittel «Trombose, antikoagulasjon og svangerskap».
- CRP og leukocytter daglig i en uke, deretter minimum to ganger ukentlig.
- Ved tegn til infeksjon, ta blodprøver (CRP og leukocytter).
- Dyrkningsprøver fra vagina samt urindyrkning ukentlig.
- Ultralydundersøkelse med bedømmelse av fostervannsmengde ukentlig og med biometri hver 14. dag.
- CTG etter vurdering avhengig av svangerskapsvarighet.

Behandling ved pPROM

Før uke 20⁰

Pasienten informeres om dårlig prognose. Innleggelse er sjelden aktuelt. Lekkasje etter amniocentese har erfaringsmessig bedre prognose. Fostervannsmengden bør kontrolleres etter noen dager. Dersom det foreligger anhydramnion/oligohydramnion kan svangerskapsavbrudd vurderes. Abortnemnd bør brukes med mindre det foreligger kompliserende tilstander som utgjør fare for mors liv og helse, eks chorioamnionitt.

F.o.m. uke 20⁰ t.o.m uke 22⁶

Individuell vurdering med hensyn til behandling og innleggelse på sykehus. Dersom det ikke er infeksjonstegn, kan pasienten kontrolleres poliklinisk. Fra uke 22⁵ bør kvinnen innlegges en fødeavdeling hvor nyfødtafdeling tilbyr vurdering av barnet fra uke 23⁰. Det kan være aktuelt med steroidbehandling fra uke 22⁵, se kapittel om «Preterm fødsel».

F.o.m. uke 23⁰ t.o.m. uke 33⁶

Steroidbehandling

Ved truende fødsel mellom uke 23⁰ og 33⁶ uker gis betametason 12 mg intramuskulært, som gjentas etter 24 timer ⁽⁵⁾ (Ia), se kapittel «Preterm fødsel». Individuell vurdering mellom 22⁵ og 23⁰ etter konferanse med obstetrikere og neonatologer der mor skal forløses da det tilbys aktiv behandling ex utero fra 23⁰.

Vær oppmerksom på at pPROM er assosiert med komplikasjoner som kan medføre forløsning raskere enn forventet. Det antatt optimale tidspunktet for administrering av steroider kan være fremskyndet sammenliknet med truende preterm fødsel uten vannavgang.

Antibiotikabehandling

Antibiotikabehandling ved pPROM reduserer risikoen for neonatal og maternell infeksjon og forlenger latenstiden før fødsel. Antibiotikabehandlingen bør vare i 7-10 dager ^(4,9,10,11,33) (Ia). Imidlertid er det ingen konsensus vedrørende antibiotikavalg eller dosering ^(4,9,10,11,32,33).

Evidensen er usikker, lokale forhold kan påvirke valg av antibiotika, og det er opptil hvert enkelt sykehus å velge om de vil følge nedenstående forslag eller utarbeide lokale retningslinjer. Cochrane metanalyse har ikke funnet belegg for å anbefale enkelte antibiotika fremfor andre, men co-amoxiclav bør unngås på grunn av økt risiko for nekrotiserende enterokolit hos nyfødte ⁽⁹⁾. E. coli, ulike mycoplasmaarter og Gram-negative bakterier er assosiert med tidlig pPROM (før uke 28-32), mens GBS dominerer ved pPROM senere i svangerskapet ⁽⁴⁾. Nedenstående behandlingsforslag er basert på internasjonal litteratur og kommunikasjon med ledende fagpersoner. Ved pPROM før uke 28 er det sterkere evidens for bredspektret antibiotikabehandling, og det foreslås bredspektret antibiotikabehandling som dekker E. coli. Bredspektret antibiotikabehandling vurderes før uke 32.

Erytromycin har tidligere vært anbefalt. Blant makrolidantibiotikum har klaritromycin høyere transplacental overgang og mindre resistensproblematikk enn erytromycin og azitromycin, og er derfor foreslått her ^(4,13).

Smalspektret behandling:

- *Benzylpenicillin* (Penicillin®) 1,2 g (2 mill. IE) x 6 intravenøst i 2-3 døgn.

- Ved penicillinallergi: *Klindamycin* (Clindamycin®) 600 mg x 3 intravenøst i 2-3 døgner.
- Deretter fenoksymetylpenicillin (Apocillin®) 660 mg x 4 per os i ytterligere 5-7 døgner.
- Ved penicillinallergi: *Klindamycin* (Dalacin®) 300 mg x 4 per os i 5-7 døgner.

Bredspektret behandling (foreslås før uke 28, kan vurderes før uke 32):

- Cefuroxim (Zinacef®, Cefuroxim®) 1,5 g x 3 intravenøst i 2-3 døgner.
- Deretter klaritromycin (Klacid®) 500 mg x 1 per os i ytterligere 5-7 døgner. Eventuelt kombineres klaritromycin med cefaleksin (Keflex® 500 mg x 3) per os.

Ved positiv dyrkningsprøve, antibiotikabehandling etter resistensbestemmelse.

Dersom kvinnen føder etter avsluttet antibiotikabehandling, bør hun få antibiotikaproylaks under fødsel. Ved fødsel før uke 32 foreslås samme antibiotikabehandling som kvinnen fikk initialt. Etter uke 32 foreslås Benzylpenicillin (Penicillin®) 1,2 g (2 mill. IE) x 6 intravenøst.

Ved positiv dyrkningsprøve ved en av de ukentlige kontrollprøvene: Peroral antibiotikabehandling i henhold til resistensbestemmelsen i en uke. Deretter seponering. Fortsett med ukentlige prøver til fødsel. Ved ønske om diagnostikk av ulike mykoplasmaarter, vær oppmerksom på at disse bakteriene ikke påvises ved dyrkningsprøve, de må påvises ved PCR. Husk å benytte korrekt transportmedium. Konferer lokal brukerhåndbok i mikrobiologi.

Tokolyse

Profylaktisk tokolyse til kvinner med pPROM uten riaktivitet anbefales ikke ^(8,11) (Ia).

Terapeutisk tokolyse kan gis mellom uke 23⁰ og 33⁶ ved rier til man har oppnådd full effekt av steroidbehandlingen og/eller transport til sykehus på rett nivå ^(4,6,7) (IIb). For behandlingsalternativer og dosering, se kapittel «Preterm fødsel». Dersom kvinnen har full effekt av steroidbehandling, er det ikke indikasjon for tokolytisk behandling ^(8,11). Ved behov for gjentatt behandling med steroider (rescuedose), foreslår vi ikke samtidig behandling med tokolyse, selv om pasienten har rier ^(8,11).

Tokolyse er kontraindisert ved mistanke om chorioamnionitt, abruptio placentae eller føtal distress.

Magnesiumsulfat Magnesiumsulfat kan redusere risikoen for cerebral parese hos for tidlig fødte barn. Behandlingen kan gis når fødsel forventes innen 24 timer ved svangerskapsvarighet 23⁰ til 31⁶ uker ^(12, 34) (II). For behandling og dosering, se kapittel «Preterm fødsel».

Forløsning

- Vurderes i svangerskapsuke 34⁰-37⁰. Tidspunktet for forløsning bør diskuteres med hver kvinne på individuell basis med nøye vurdering av pasientens preferanser og fortløpende klinisk vurdering. Ved klart fostervann, ingen tegn til infeksjon og ingen kontraindikasjon mot å forlenge svangerskapet, har konservativ behandling fram til

uke 37+0 vist bedre utfall for barnet, dog er resultatene noe mer usikre ved pRPOM tidlig i svangerskapet ^(11,29) (Ia).

- Ved kjent kolonisering med GBS (påvist GBS i urin/vagina/rectum), vurder forløsning rundt uke 34 ^(28,30) (IV)
- Ved mistanke om chorioamnionitt.
- Ved tegn til intrauterin asfyksi.
- Ved mistanke om abruptio placentae.

Eventuell poliklinisk oppfølging

Dersom pasienten synes det er belastende å være inneliggende i sykehus, kan poliklinisk oppfølging vurderes ^(14,15,31) (Ib). Vi foreslår at kvinnen er inneliggende i sykehus i en uke før hun evt. følges poliklinisk. Følgende forutsetninger for poliklinisk oppfølging foreslås:

- Ett foster i hodeleie.
- Dypeste fostervannslomme over 2 cm.
- Ingen tegn til infeksjon.
- Cervixlengde \geq 25 mm.
- Bopel i nærheten av sykehus.
- Poliklinisk kontroll med CTG og blodprøver (CRP og leukocytter) to ganger ukentlig.
- Ukentlig ultralydkontroll (fostervannsmengde og leie, biometri annen hver uke).
- Kvinnen må måle temperatur to ganger daglig.
- Kvinnen må registrere fosterbevegelser hjemme.
- Kvinnen skal ta kontakt med sykehuset ved:
 - Temperaturøkning
 - Endret farge og lukt på fostervann
 - Ubehag/smerter i magen
 - Redusert fosteraktivitet
 - Frisk vaginalblødning

pPROM hos kvinner med cervical cerclage

Det optimale tidspunktet for å fjerne cerclage er ikke kjent. Man kan velge å beholde cerclage til det er oppnådd full effekt av behandling med steroider og antibiotika og deretter fjerne den (IV).

Amnioninfusjon

Transvaginal amnioninfusjon under fødsel hos kvinner med pPROM anbefales ikke.

Transabdominal amnioninfusjon som metode for å forebygge lungehypoplasi ved tidlig pPROM anbefales ikke ^(4,16,17) (Ia).

F.o.m. uke 34⁰ t.o.m uke 36⁶

- Pasienten hospitaliseres for antibiotikaproylakse: benzylpenicillin (Penicillin[®]) 1,2 g (2 mill. IE) x 6 intravenøst inntil fødsel eller negativt dyrknings svar foreligger ^(9,19,30) (Ia).

- Ved penicillinallergi erstattes penicillin med *klindamycin* (Clindamycin®) 600 mg x 3 intravenøst.
- Klinisk vurdering med henblikk på abdominalsmerter, rier, feber og illeluktende fostervann.
- Ta dyrkningsprøve.
- Måle temperatur og puls.
- Umiddelbar induksjon anbefales ved følgende tilstander:
 - Misfarget fostervann.
 - Feber og ømhet over uterus.
 - Patologiske CTG-forandringer.
- Ved klart fostervann, ingen tegn til infeksjon, ingen kontraindikasjoner mot å forlenge svangerskapet og uten kjent kolonisering med GBS (påvist GBS i urin/vagina/rectum), foreslås å avvete spontane rier ^(18,22,27-30) (Ia).
- **Ved avventende konservativ behandling:**
- Antibiotikabehandling ^(9,19,30):
 - Benzylpenicillin (Penicillin®) 1,2 g (2 mill. IE) x 6 intravenøst i 2-3 døgn.
 - Ved penicillinallergi: Klindamycin (Clindamycin®) 600 mg x 3 intravenøst i 2-3 døgn.
 - Deretter fenoksymetylpenicillin (Apocillin®) 660 mg x 4 per os i 5-7 døgn.
 - Ved penicillinallergi: *Klindamycin* (Dalacin®) 300 mg x 4 per os i 5-7 døgn.
- For øvrig oppfølging som ved pPROM før uke 34.
- Om fødselen ikke starter spontant, vurder induksjon rundt uke 37⁰.
- Dersom kvinnen føder etter avsluttet antibiotikabehandling, bør hun få antibiotikaproylaks under fødsel: *Benzylpenicillin* (Penicillin®) 1,2 g (2 mill. IE) x 6 intravenøst.

Ved mistanke om chorioamnionitt

(Se kapittel «Feber under fødsel og chorioamnionitt»).

- Ved tegn til chorioamnionitt skal det startes antibiotikabehandling snarest ^(20,21) (Ia). Mikrobiologisk prøvetaking (blodkultur) bør sikres helst før oppstart antibiotikabehandling.
- Forslag til antibiotikabehandling:
Benzylpenicillin (Penicillin®) 1,2 g (2 mill. IE) x 6 intravenøst og gentamicin (Garamycin®, Gensumycin®) 5 mg/kg intravenøst dosert én gang per døgn. Maksimal dose gentamicin foreslås til 500 mg. Ved uttalt adipositas, konferer infeksjonsmedisiner vedrørende dosering.
- Ved chorioamnionitt er snarlig forløsning indisert.

Konsentrasjonsmålinger etter 1 dose gentamicin er ikke nødvendig. Ved behandling over to til tre dager bør det foretas konsentrasjonsmålinger og risiko (nefro- og ototoksisitet) må vurderes mot potensiell gevinst. Behandling utover ett til to døgn døgn på denne indikasjonen er sjelden aktuelt.

PROM, vannavgang f.o.m. 37⁰

Liggende transport

Liggende transport vurderes ved ustabil leie, tverrleie, seteleie og dersom ledende del står høyt og bevegelig over bekkeninngangen. Dersom hodet er bevegelig i bekkeninngangen, er det ikke nødvendig med liggende transport.

PROM og antibiotikaprofylakse

- Ved kjent kolonisering med GBS (påvist GBS i urin/vagina/rectum), foreslås antibiotikabehandling (se under) og fødselsinduksjon så snart det er praktisk gjennomførbart ⁽³⁰⁾ (IIb)
- Ved vannavgang ≥ 18 timer, vurder å gi antibiotika under aktiv fødsel. Grensen er veiledende. Om forløsning er nær forestående (1-2 timer), er det ikke grunn til å starte profylaktisk antibiotika, se «Gruppe B-streptokokker hos gravide og fødende kvinner».
- Antibiotikabehandling:
 - Benzylpenicillin (Penicillin®) 1,2 g (2 mill. IE) x 6 intravenøst fram til forløsning.
 - Ved penicillinallergi: Klindamycin (Clindamycin®) 600 mg x 3 intravenøst fram til forløsning.

Forløsning

Hvis fødselen ikke starter spontant etter vannavgang, foreslås induksjon etter rundt ett døgn ⁽²²⁾ (Ia).

Induksjon umiddelbart etter PROM anbefales ved følgende tilstander

- Misfarget fostervann
- Feber og ømhet over uterus
- Fostertakykardi eller andre patologiske CTG-forandringer

Ved mistanke om chorioamnionitt

(Se kapittel «Feber under fødsel og chorioamnionitt»)

- Ved tegn til chorioamnionitt skal det startes antibiotikabehandling snarest, se over ^(20,21) (Ia).
- Ved chorioamnionitt er snarlig forløsning indisert.

Komplikasjoner

pPROM medfører risiko for preterm fødsel (nesten 100 %) og dermed økt risiko for perinatal mortalitet og morbiditet (respiratorisk distressyndrom (RDS), lungehypoplasi, neonatale infeksjoner, periventriculær leukomalasi og cerebral parese). pPROM medfører også økt risiko for navlesnorskomplikasjoner, abruptio placentae, chorioamnionitt og postpartumendometritt.

Langvarig vannavgang medfører risiko for chorioamnionitt (6-10 %), endometritt (1-3 % etter vaginal forløsning, 10-30 % etter keisersnitt) og neonatale infeksjoner (2-3 %). Risikoen for infeksjon øker ved lang latensperiode fra vannavgang til riaktivitet, lang varighet av den aktive fødselsfasen, hyppige vaginaleksplorasjoner (≥ 4), oligohydramnion, uro-genital kolonisering med gruppe B-streptokokker (GBS) samt mekoniumfarget fostervann ^(4,23-26).

Emneord

- For tidlig vannavgang
- Preterm vannavgang
- pPROM
- PROM
- For tidlig fødsel
- Preterm fødsel
- Chorioamnionitt
- Antibiotikabehandling
- Steroidbehandling

Kilder

1. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984 (7):915-928.
2. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part I. *Obstet Gynecol Surv* 2004 (9):669-677.
3. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2004 (9):678-689.
4. Tchirikov M et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. Review article. *J. Perinat. Med.* 2018; (5): 465–488.
5. Roberts D, Brown J, Medley N, & Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3(2017):CD004454.
6. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, & Papatsonis DNM. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014) (6).
7. Flenady V, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) (6):CD002255.
8. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. Issue 2. Art. No.: CD007062. DOI:10.1002/14651858.CD007062.pub3.
9. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001058. DOI: 10.1002/14651858.CD001058.pub3.
10. ACOG Practice bulletin summary. Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2016;(1): 192-93.
11. Thomson AJ, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. Green-top Guideline No. 73. *BJOG* 2019;126:e152–166.

12. Di Renzo GC, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 (17):2011-2030.
13. Chang KH, Kim HJ, Yu HJ, Lee J, Kim JS, Choi SJ, et al. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:2212–8
14. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008053. DOI: 10.1002/14651858.CD008053.pub3.
15. Catt E, Chadha R, Tang S, Palmquist E, Lange I. Management of Preterm Premature Rupture of Membranes: A Comparison of Inpatient and Outpatient Care. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 (5):433-40.
16. Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for thirdtrimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 3. Art. No.: CD000942. DOI: 10.1002/14651858.CD000942.pub3.
17. Porat S, Amsalem H, Shah PS, Murphy KE. Transabdominal amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized and observational studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:393.e1–11.
18. van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder AL, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012;9(4):1001208.
19. Hakansson S, Kallen K. Impact and risk factors for early-onset group B streptococcal morbidity: analysis of a national, population-based cohort in Sweden 1997-2001. *BJOG* 2006 (12):1452-1458.
20. Chapman E1, Reveiz L, Illanes E et al. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, Issue 12. Art. No.: CD010976. DOI: 10.1002/14651858.CD010976.pub2.
21. Locksmith GJ, Chin A, Vu T, Shattuck KE, Hankins GD. High compared with standard gentamicin dosing for chorioamnionitis: a comparison of maternal and fetal serum drug levels. *Obstet Gynecol* 2005 (3):473-479.
22. van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen RM, van Beek JH, et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012 (4):276.e1-276.e10.
23. Willoughby RE, Jr, Nelson KB. Chorioamnionitis and brain injury. *Clin Perinatol* 2002 (4):603-621.
24. French L. Prevention and treatment of postpartum endometritis. *Curr Womens Health Rep* 2003, Aug;3(4):274-9.
25. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *TERMPROM Study Group. N Engl J Med* 1996, 18;334(16):1005-10.
26. Klein JM. Neonatal morbidity and mortality secondary to premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992 Jun;19(2):265-280
27. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm

- prelabour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 444–52.
28. Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MH, Morris J, Franssen MT, et al. Using vaginal Group B Streptococcus colonization in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPRoMEXIL trials. *BJOG* 2014;121:1263–72.
 29. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2017, Issue 3. Art. No.: CD004735. DOI: 10.1002/14651858.CD004735.pub4.
 30. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG* 2017;124:e280–e305.
 31. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:400.e1-9.
 32. Meeraus WH, Petersen I, Gilbert R (2015) Association between Antibiotic Prescribing in Pregnancy and Cerebral Palsy or Epilepsy in Children Born at Term: A Cohort Study Using The Health Improvement Network. *PLoS ONE* 10(3): e0122034. doi:10.1371/journal.pone.0122034. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122034>
 33. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001, 31;357(9261):979-988.
 34. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, Marret S, Doyle LW, Group A. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2017;14(10):e1002398.