

# Modules PPRM en obesitas (cluster 6)

## **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

## **IN SAMENWERKING MET**

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde  
Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen  
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie  
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie  
Patiëntenfederatie Nederland  
Care4Neo

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

**Colofon**

MODULES PPROM EN OBESITAS (CLUSTER 6)

© 2022

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Postbus 20075, 3502 LB Utrecht

Tel. 088 134 47 00

info@nvog.nl

www.nvog.nl

**Alle rechten voorbehouden**

De tekst uit deze publicatie mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

## Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep .....	4
Samenvatting.....	6
Verantwoording.....	8
Module 1 Profylactisch antibiotica bij preterm pre-labour rupture of membranes (PPROM) .....	15
Module 2 Welke antibiotica-profylaxe bij preterm pre-labour rupture of membranes (PPROM).....	30
Module 3a Inleiding van de baring bij PPROM.....	49
Module 3b Inleiding van de baring bij PPROM en GBS dragerschap .....	63
Module 4 Primaire epiduraal bij obesitas (BMI $\geq$ 40) .....	73
Module 5 Profylactische antistolling bij obesitas.....	80
Module 6a Verlengde antibiotica profylaxe bij obesitas .....	87
Module 6b Verhoogde dosis antibiotica profylaxe bij obesitas .....	93
Bijlagen bij module 1.....	99
Bijlagen bij module 2.....	110
Bijlagen bij module 3a en b .....	126
Bijlagen bij module 4.....	141
Bijlagen bij module 5.....	145
Bijlagen bij module 6a.....	147
Bijlagen bij module 6b.....	152

## Samenstelling van de werkgroep

### Werkgroep

- Dr. C.J. (Caroline) Bax, gynaecoloog-perinatoloog, werkzaam in het Amsterdam UMC te Amsterdam, NVOG (voorzitter)
- Dr. J.L. (Jantien) van der Heyden, gynaecoloog, werkzaam in het Bernhoven ziekenhuis te Uden, NVOG
- Dr. M.M. (Martina) Porath, gynaecoloog-perinatoloog, werkzaam in het Maxima Medisch Centrum te Veldhoven, NVOG
- Dr. S.M.T.A. (Simone) Goossens, gynaecoloog-perinatoloog, werkzaam in het Maxima Medisch Centrum te Veldhoven, NVOG
- Dr. I.H. (Ingeborg) Linskens, gynaecoloog-perinatoloog, werkzaam in het Amsterdam UMC te Amsterdam, NVOG
- Dr. F. (Fatima) Hammiche, gynaecoloog, werkzaam in het Amsterdam UMC te Amsterdam, NVOG
- Prof. dr. C.A.J. (Catherijne) Knibbe, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, werkzaam in het St Antonius ziekenhuis Nieuwegein & Utrecht, en hoogleraar, werkzaam bij LACDR, Universiteit Leiden, NVKFB
- Dr. R.C. (Rebecca) Painter, gynaecoloog, associate professor, werkzaam in het Amsterdam UMC te Amsterdam, NVOG
- Drs. E.C.J. (Evelyn) Verheijen, gynaecoloog, werkzaam in het Annaziekenhuis te Geldrop, NVOG
- J. (Jolein) Vernooij, klinisch verloskundige, physician assistant in opleiding, werkzaam in het OLVG locatie Oost te Amsterdam, KNOV
- J. (José) Hollander-Boer, verloskundige, werkzaam bij Academie Verloskunde Amsterdam Groningen, KNOV, clusterwerkgroep
- J. (Jacobien) Wagemaker, projectleider, werkzaam in het Maasstadziekenhuis te Rotterdam, Care4Neo
- I. (Ilse) van Ee, patiëntenvertegenwoordiger, werkzaam bij de Patiëntenfederatie te Utrecht, PFN
- Dr. M.C. (Martine) Bouw-Schaapveld, kinderarts-neonatoloog, werkzaam in het Deventer ziekenhuis te Deventer, NVK
- Dr. M. (Mireille) van Westreenen, arts-microbioloog, werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam, NVMM
- Drs. M.L. (Mark) van Zuylen, anesthesioloog in opleiding, werkzaam in het Amsterdam UMC te Amsterdam, NVA
- Drs. I.C.M. (Ingrid) Beenackers, anesthesioloog, werkzaam in het UMC Utrecht te Utrecht, NVA
- Dr. S.V. (Steven) Koenen, gynaecoloog, werkzaam in het ETZ, locatie Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg, NVOG, lid stuurgroep
- Dr. J.J. (Hans) Duvekot, gynaecoloog, werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam, NVOG, lid stuurgroep

### Meelezers

- Leden van de Otterlo-werkgroep (2021)

### Met ondersteuning van

- Drs. Y. (Yvonne) Labeur, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. L. (Laura) Viester, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

- Dr. J.H. (Hanneke) van der Lee, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de modules van het cluster PPROM en obesitas. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige modules. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

### Module 1 Profylactisch antibiotica bij preterm pre-labour rupture of membranes (PPROM)

Overweeg profylactisch antibiotica bij prematuur gebroken vliezen < 37 weken, aangezien er enig positief effect lijkt te zijn op enkele perinatale uitkomsten (met name lager risico op perinatale infectie en echoscopisch cerebrale afwijkingen), maar waarbij het voordeel op de lange termijn onzeker is.

Counsel de zwangere over de mogelijke voor- en nadelen voor moeder en neonat op korte en lange termijn bij toediening van antibiotica.

### Module 2 Welke antibiotica-profylaxe bij preterm pre-labour rupture of membranes (PPROM)

Bespreek de overwegingen voor de keuze van wel of geen antibioticaprofylaxe met de zwangere (link naar module "Profylactisch antibiotica bij premature prelabour rupture of membranes (PPROM)"), en kom gezamenlijk tot een besluit.

Schrijf bij een zwangere vrouw met gebroken vliezen voor 37 weken amoxicilline 3 dd 500 mg per os voor gedurende zeven dagen indien gekozen wordt voor antibioticaprofylaxe. Stop de profylaxe in geval van een negatieve vagina-rectumkweek of PCR-sneltest op GBS of als de vrouw binnen zeven dagen bevalt.

### Module 3a Inleiding van de baring bij PPROM

Adviseer een expectatief beleid tot 37 weken bij een zwangere vrouw met PPROM als er geen tekenen van intra-uteriene infectie of andere foetale of maternale redenen<sup>≈</sup> zijn om te streven naar een bevalling.

<sup>≈</sup>Zie module 3b voor beleid bij PPROM en GBS dragerschap

### Module 3b Inleiding van de baring bij PPROM en GBS dragerschap

Overweeg bij een zwangere met GBS dragerschap en PPROM tussen 34 en 37 weken een vroege geplande bevalling vanwege de mogelijk verhoogde kans op een neonatale infectie. Bespreek de voor- en nadelen van een geplande vroege bevalling ten opzichte van afwachten.

### Module 4 Primaire epiduraal bij obesitas (BMI ≥ 40)

Overweeg een prenataal consult bij de anesthesioloog bij een zwangere met obesitas, BMI > 40kg/m<sup>2</sup>, zoals geadviseerd wordt in internationale richtlijnen. Tijdens dit gesprek kunnen obstetrische en anesthesiologische voor- en nadelen van pijnstilling tijdens bevalling, zoals een vroege epiduraal anesthesie en een eventuele operatieve ingreep besproken worden.

**Module 5 Profylactische antistolling bij obesitas**

Schrijf niet routinematig tromboseprofylaxe voor aan vrouwen met een BMI van 30 kg/m<sup>2</sup> of hoger zonder andere risicofactoren in het kraambed na een vaginale partus.

**Module 6a Verlengde antibiotica profylaxe bij obesitas**

Overweeg als perioperatieve profylaxe voor een sectio caesarea een verlengde / herhaal dosering bij vrouwen met een verhoogde BMI (BMI ≥ 30) en bespreek de overwegingen met de patiënt alvorens gezamenlijk tot een beslissing te komen.

**Module 6b Verhoogde dosis antibiotica profylaxe bij obesitas**

Gebruik als perioperatieve profylaxe voor operaties binnen de obstetrie standaard 1 of 2 g cefazoline, met zo nodig metronidazol, en geef bij vrouwen met een BMI ≥ 40 2 g cefazoline.

## Verantwoording

### Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	2023
Geautoriseerd door:	Volgt
Regiehouder(s):	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

### Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

### Algemene gegevens

De ontwikkeling van deze richtlijnmodules werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten ([www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut](http://www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut)) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2020 een werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor zwangere vrouwen.

### Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Wergroepid	Functie	Nevenwerkzaamheden	Gemelde belangen	Actie
Bax*	Gynaecoloog-perinatoloog Amsterdam UMC	Gastvrouw Hospice Xenia Leiden (onbetaald) Lid NIPT consortium Voorzitter WG Otterlo NVOG Lid commissie kwaliteitsdocumenten NVOG Lid pijlerbestuur FMG NVOG Penningmeester WG Infectieziekten NVOG Lid werkgroep voorlichting en deskundigheidsbevordering prenatale screening RIVM	Geen	Geen actie



		Lid werkgroep implementatie scholing prenatale screening RIVM		
<b>Beenackers</b>	Anesthesioloog UMCU/WKZ	Geen	Geen	Geen actie
<b>Bouw-Schaapveld</b>	Kinderarts-neonatoloog, Deventer ziekenhuis	Geen	Geen	Geen actie
<b>Duvekot</b>	Gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC	Directeur medisch advies en expertisebureau Duvekot, Ridderkerk, ZZP	Geen	Geen actie
<b>Galjaard</b>	Gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC	Geen	Geen	Geen actie
<b>Goossens</b>	Gynaecoloog-perinatoloog, Maxima MC Veldhoven	Geen	Geen	Geen actie
<b>Hammiche</b>	Gynaecoloog, Amsterdam UMC	Geen	Geen	Geen actie
<b>Hollander-Boer</b>	Docent verloskunde Academie Verloskunde Amsterdam Groningen Verloskundige -> oproepcontract Verloskundige stadspraktijk Groningen (zelden)	Geen	Geen	Geen actie
<b>Knibbe</b>	Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Sint Antonius ziekenhuis Nieuwegein & Utecht Hoogleraar individualized Drug Treatment, LACDR, Universiteit Leiden	Lid Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag (vacatiegelden) Gastaanstelling onderzoeker, Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, afdeling NICU (onbetaald)	Geen	Geen actie
<b>Koenen</b>	Gynaecoloog-perinatoloog, ETZ, locatie Elisabeth Ziekenhuis	Incidenteel juridische expertise (betaald)	Geen	Geen actie
<b>Linskens</b>	Gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC	Geen	Geen	Geen actie
<b>Painter</b>	Gynaecoloog, aandachtsgebied maternale ziekte, associate professor, Amsterdam UMC	Voorzitter Special Interest Group NVOG 'Zwangerschap en diabetes en obesitas' (onbetaald) Lid Gezondheidsraad commissie 'Voeding en zwangerschap' (vacatiegelden naar werkgever) Lid richtlijncommissie 'Chirurgische behandeling van obesitas' (NVvH) (onbetaald) Lid namens NVOG bij RIVM commissie 'Hielprikscreening' (onbetaald) Voorzitter organiserend comité Congres ICGH 2019 (onbetaald) Clustercoördinator regio Noord-Holland NVOG Consortium 2.0 (onbetaald) Lid wetenschapscommissie Pijler obstetrie NVOG (onbetaald) Lid Koepel Wetenschap namens Pijler obstetrie Wetenschappelijk adviseur bij patiëntenvereniging 2EHG (hyperemesis gravidarum)	Geen	Geen actie
<b>Porath</b>	Gynaecoloog-perinatoloog, Maxima Medisch Centrum	lid NVOG werkgroep Otterlo (onbetaald) lid richtlijnwerkgroep extreme vroeggeboorte	Geen	Geen actie
<b>van der Heyden</b>	Gynaecoloog, Bernhoven ziekenhuis	Geen	Geen	Geen actie

<b>van Ee</b>	Adviseur patiëntenbelang, Patiëntenfederatie	Vrijwilliger Psoriasispatiënten Nederland, Coördinator patiëntenparticipatie en onderzoek en redactie lid centrale redactie (onbetaald)	Geen	Geen actie
<b>van Westreenen</b>	Arts-microbioloog, Erasmus MC	Geen	Geen	Geen actie
<b>van Zuylen</b>	Anesthesioloog in opleiding, Amsterdam UMC	Geen	Geen	Geen actie
<b>Verheijen</b>	Gynaecoloog Maasziekenhuis Pantein Boxmeer	Geen	Geen	Geen actie
<b>Vernooij</b>	Klinisch verloskundige, physician assistant in opleiding, OLVG locatie Oost	Geen	Geen	Geen actie
<b>Wagemaker</b>	Projectleider PATH Maasstadziekenhuis, ZZP adviseur, trainer, onderzoeker Family Centered en Single Room Care	Vrijwilliger Care4Neo (soms vacatiegelden) Vrijwilliger V&VN kinderverpleegkunde (soms vacatiegelden)	Geen	Geen actie
<b>Labeur</b>	Junior adviseur, Kennisinstituut FMS	Geen	Geen	Geen actie
<b>Viester</b>	Adviseur, Kennisinstituut FMS	Geen	Geen	Geen actie
<b>van der Lee</b>	Senior adviseur, Kennisinstituut FMS	Onderzoeker, Amsterdam UMC	Geen	Geen actie

**\*Voorzitter werkgroep**

## **Inbreng patiëntenperspectief**

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door vertegenwoordigers van de Patiëntenfederatie Nederland en Care4Neo af te vaardigen in de clusterwerkgroep. De conceptrichtlijn werd tevens ter commentaar voorgelegd aan de betrokken patiëntenverenigingen.

## **Werkwijze**

### AGREE

Deze richtlijnmodules zijn opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

### Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens is er een knelpunteninventarisatie gedaan in november 2018 middels een Invitational conference.

### Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

### Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

### Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <https://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>de literatuurconclusie is zeer onzeker.</li> </ul>

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

#### Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello, 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE-methodiek.

#### Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE-gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

<b>Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers</b>		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
<b>Voor patiënten</b>	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
<b>Voor behandelaars</b>	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
<b>Voor beleidsmakers</b>	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

#### Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen.

#### Commentaar- en autorisatiefase

De conceptringlijnmodules worden aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren worden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren worden de conceptringlijnmodules aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodules worden aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

#### **Literatuur**

- Agoritsas, T., Merglen, A., Heen, A. F., Kristiansen, A., Neumann, I., Brito, J. P., ... & Guyatt, G. H. (2017). UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ open*, 7(11).
- Alonso-Coello, P., Schünemann, H. J., Moberg, J., Brignardello-Petersen, R., Akl, E. A., Davoli, M., ... & Morelli, A. (2018). GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *Gaceta sanitaria*, 32(2), 166-e1.
- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... & Littlejohns, P. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj*, 182(18), E839-E842.
- Hultcrantz, M., Rind, D., Akl, E. A., Treweek, S., Mustafa, R. A., Iorio, A., ... & Katikireddi, S. V. (2017). The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *Journal of clinical epidemiology*, 87, 4-13.

- Richtlijnen, A., & Kwaliteit, R. (2012). Medisch specialistische richtlijnen 2.0. Utrecht: Orde van Medisch Specialisten.  
[http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html).
- Neumann, I., Santesso, N., Akl, E. A., Rind, D. M., Vandvik, P. O., Alonso-Coello, P., ... & Guyatt, G. H. (2016). A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *Journal of clinical epidemiology*, 72, 45-55.
- Schünemann, H., Brožek, J., Guyatt, G., & Oxman, A. (2013). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook). Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html).
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G. E., ... & Bossuyt, P. (2008). Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj*, 336(7653), 1106-1110.
- Wessels, M., Hielkema, L., & van der Weijden, T. (2016). How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 320.

## Module 1 Profylactisch antibiotica bij preterm pre-labour rupture of membranes (PPROM)

### Uitgangsvraag

Welke plaats heeft direct geven van profylactisch antibiotica bij preterm prelabour rupture of membranes (zonder klinische tekenen van infectie) vergeleken met behandeling met antibiotica bij tekenen van infectie?

### Clinical question

What is the effect of giving prophylactic antibiotics immediately after preterm prelabour rupture of membranes (PPROM) (without clinical signs of an infection) compared to treatment with antibiotics in case of symptoms of infection?

### Inleiding

Het is algemeen bekend dat PPRM een groot risico geeft op perinatale complicaties. In het geval van intra-uteriene en/of neonatale infectie (bij (subklinische) chorioamnionitis) neemt het risico op nadelige maternale en perinatale uitkomsten verder toe. Het is daarom van groot belang om een strategie te onderzoeken of deze risico's kunnen worden gereduceerd.

Het beleid in Nederland wisselt; lokaal (per ziekenhuis) is afgesproken of er wel of niet standaard antibiotica worden toegediend bij PPRM. Er is onduidelijkheid over het gunstige effect, als ook over eventuele nadelige bijeffecten. Mogelijk zijn deze effecten ook nog afhankelijk van de zwangerschapsduur ten tijde van PPRM. De NVOG richtlijn Dreigende vroeggeboorte uit 2012 ziet geen rol voor profylactische toediening van antibiotica bij PPRM.

In de NICE guideline (2015) wordt geadviseerd om zwangeren met PPRM wel profylactisch te behandelen met antibiotica (erytromycine)(NICE, 2015).

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the beneficial/non beneficial effects of antibiotic prophylaxis compared to placebo or no treatment in pregnant women with preterm prelabour rupture of membranes (PPROM) between 20 and 37 weeks on neonatal and maternal outcomes?

- P:** pregnant woman with PPRM between 20 and 37 weeks gestational age (without signs of a clinical infection);
- I:** antibiotics prophylaxis (any regime);
- C:** no antibiotics/placebo;
- O:** neonatal morbidity: respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia (BPD), periventricular leukomalacia (PVL), IVH gr III/IV, neurologic problems (neonatal insult, cerebral palsy (CP), neonatal encephalopathy), perinatal mortality, long-term outcomes, perinatal infections, Apgar score < 7 after 5 minutes, Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission, prolonged latency/pregnancy duration until birth, maternal allergy, anaphylaxis, maternal sepsis, chorioamnionitis (clinical and histological), endometritis, delivery mode (spontaneous vaginal, instrumental or caesarean section), maternal mortality, postpartum haemorrhage.

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered the neonatal outcomes: (1) neonatal morbidity (respiratory distress syndrome (RDS), (1.1) bilateral periventricular leukomalacia (PVL), (1.2)

IVH gr III/IV, (1.3) neonatal insult, (1.4) neonatal encephalopathy), (2) perinatal mortality, (3) long term outcomes (composite of (3.1) cerebral palsy (CP) and (3.2) bronchopulmonary dysplasia (BPD)) as critical outcome measures for decision making; and (4) perinatal infections, (5) Apgar score < 7 after 5 minutes, (6) Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission, and (7) prolonged latency/pregnancy duration until birth as important outcomes. The maternal outcomes: (8) allergy, (9) anaphylaxis, (10), sepsis, (11) chorioamnionitis (clinical and histological), (12) endometritis, (13) delivery mode (spontaneous vaginal, instrumental or caesarean section), (14) maternal mortality, (15) postpartum haemorrhage were all considered as important outcomes for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For the outcome measures perinatal and maternal mortality any clinical difference was considered as a clinically important difference between groups. For delivery mode and postpartum haemorrhage 10% clinical difference was considered clinically important. For all other outcome measures, the GRADE default -  $RR < 0.80$  or  $RR > 1.25$  for dichotomous outcomes and 0.5 standard deviation for continuous outcomes - was taken as a minimal clinically important effect.

#### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched using relevant search terms until July 28th, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 602 hits. Studies were selected based on the following criteria: (design) RCTs, (P) women with PPRM, (I) antibiotics (any type/dose), (C) placebo or no treatment. 36 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one Cochrane systematic review from 2013 was included, which included 22 trials. No studies published after the systematic review were found that could be included.

#### Results

One systematic review (SR) by Kenyon (2013), including 22 trials, was included in the analysis of the literature. Only one of the included RCTs reported long term outcomes at age 7 years; since not all of the critical outcomes were reported in the SR, the relevant information was extracted from the original RCT (Kenyon, 2008). Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

#### **Summary of literature**

##### Description of study

The SR by Kenyon (2013) investigated the effect of immediate and long-term effects of administering antibiotics to women with PPRM < 37 weeks. The review included 14 RCTs comparing antibiotics with placebo, and 6 non-placebo controlled RCTs, which contributed data to the outcome perinatal death alone. In two included RCTs a comparison was made between various lengths of antibiotics prophylaxis. This summary is limited to the 20 trials comparing antibiotics with placebo or no treatment, in which 6740 women and their babies were included. Women were recruited between 20 and 37 weeks of gestation. Ten trials tested broad spectrum antibiotics, five tested macrolide antibiotics (erythromycin) and one tested clindamycin and gentamycin. The duration of treatment varied between two doses and 10 days, or until delivery. Both intravenous and oral antibiotics or a combination was prescribed. The primary outcomes were maternal death, serious maternal morbidity



(composite of septicemia, need for intensive care, organ failure, need for hysterectomy), perinatal death and perinatal morbidity (defined as neonatal infection including pneumonia, enterocolitis, oxygen treatment until more than 36 weeks post conceptual age and major cerebral abnormality on ultrasound prior to discharge).

## Results

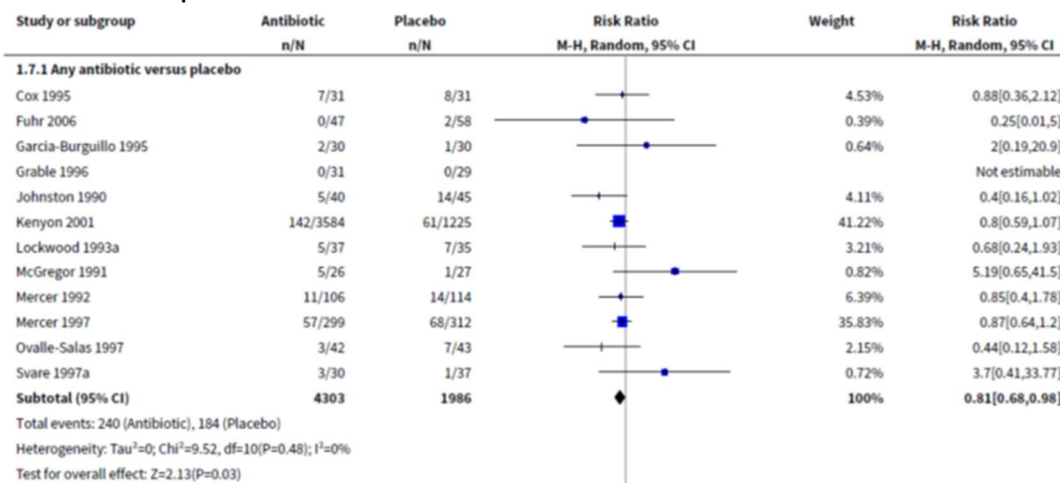
### Critical outcome measures

*N.B. For the Critical outcome measures information was also extracted from the original RCTs.*

#### (1) neonatal morbidity

Defined by the working group as a composite of (1.1) bilateral periventricular leukomalacia (PVL), (1.2) intraventricular haemorrhage (IVH) gr III/IV, (1.3) neonatal insult, (1.4) neonatal encephalopathy. None of the included studies reported this composite outcome. However, the outcome (1.a) Major cerebral abnormality on ultrasound before discharge was reported in 12 included RCTs. The pooled RR (95% CI) was 0.81 (0.68; 0.98) (Figure 1.1 12 trials, 6289 babies).

**Figure 1.1 Outcome (1.a) Major cerebral abnormality on ultrasound before discharge; comparison any antibiotic versus placebo**



Source: Kenyon (2013): Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

#### (1.1) bilateral PVL

This outcome was not reported.

#### (1.2) IVH gr III/IV

This outcome was not reported.

#### (1.3) Neonatal insult

This outcome was not reported.

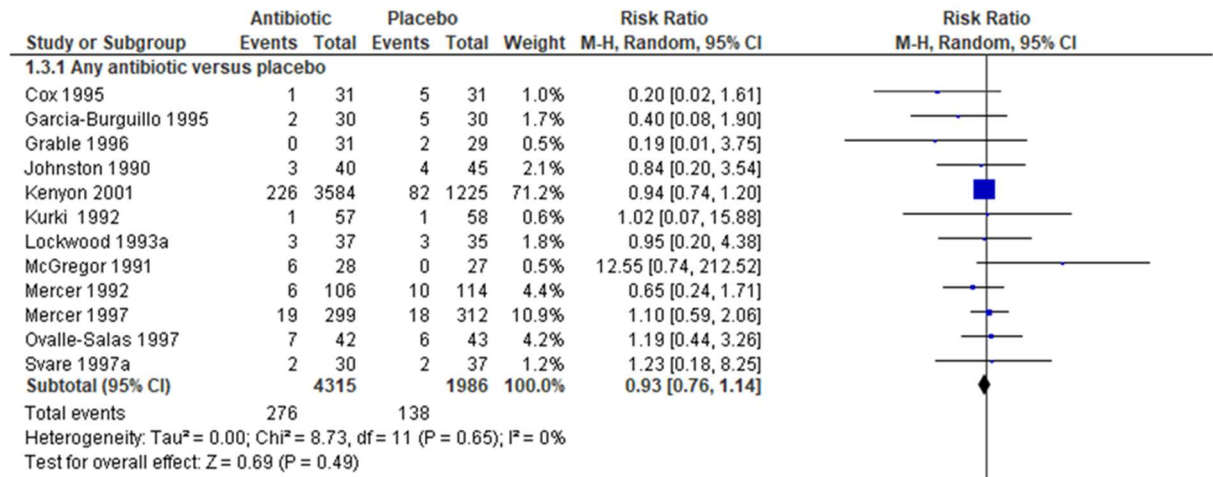
#### (1.4) Neonatal encephalopathy

This outcome was only reported by Garcia-Burguillo (1995) reporting 0/30 events in de antibiotic group and 0/30 in the placebo group. The risk ratio could therefore not be estimated.

## (2) Perinatal mortality

Perinatal death or death before discharge was reported in 12 individual trials with data for 6301 babies. Perinatal death was comparable between the antibiotics (any type and dose) and placebo arms (Figure 1.2, 12 trials, 6301 babies, RR 0.93, 95% CI 0.76 to 1.14).

**Figure 1.2 Outcome (2) Perinatal mortality: antibiotics versus placebo in women after PPRM**



Source: Kenyon (2013); Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

## (3) Long term effects in the child

Long term effects in the child were defined by the working group as (3.1) cerebral palsy (CP) and (3.2) bronchopulmonary dysplasia (BPD). The only long term child outcome reported by Kenyon (2013) was Serious childhood disability at 7 years, reported by Kenyon (2008) (n=3171) in a follow-up study of the trial included in the Cochrane SR (Kenyon, 2013) as Kenyon (2001). The reported RR (95% CI) was 1.01 (0.91; 1.12) (Kenyon, 2013).

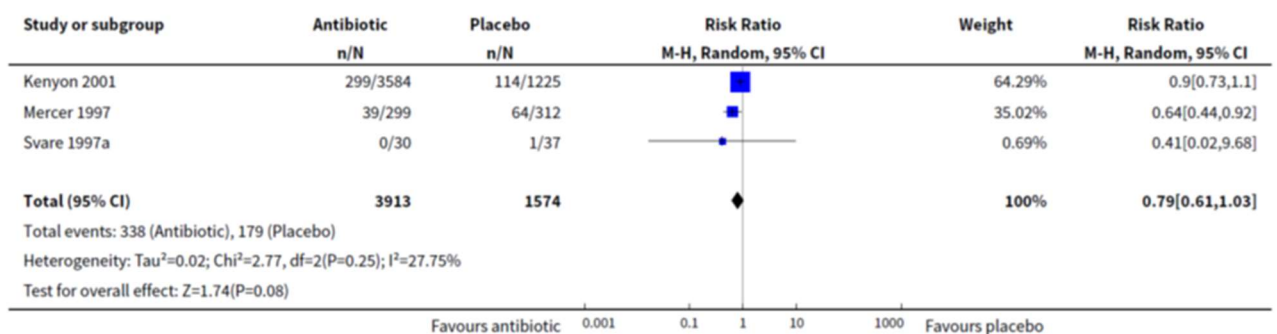
### (3.1) CP

The outcome CP, as reported by parents of children at age 7 years was only reported by Kenyon (2008). The OR (95% CI) was 1.18 (0.77; 1.81) and 0.81 (0.53; 1.24) for erythromycin and co-amoxiclav, respectively.

### (3.2) Bronchopulmonary dysplasia (BPD)

This outcome was not reported. However, Kenyon, 2013 did report the outcomes (3.2.1) Oxygen treatment > 36 weeks' gestational age and (3.2.2) Neonatal oxygenation > 28 days. The first outcome was reported in one of the included studies (Kenyon, 2001), including 4809 babies. The RR (95% CI) was 0.91 (0.70;1.17). Neonatal oxygenation was reported in 3 trials (n=5487). The RR (95% CI) was 0.79 (0.61; 1.03).

**Figure 1.3 Outcome (3.2.2) Neonatal oxygenation > 28 days: antibiotics versus placebo in women after PPRM**



Source: Kenyon (2013); Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

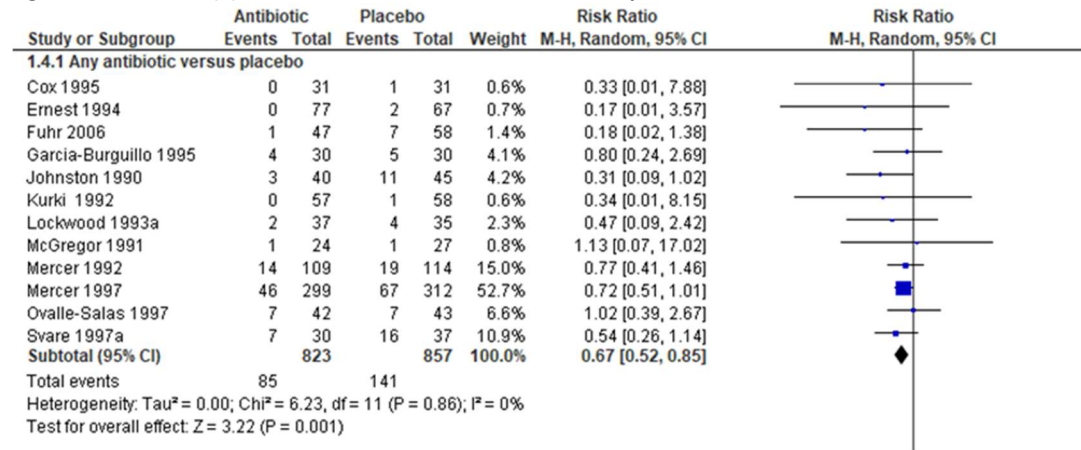
Important outcome measures

**Neonatal outcomes**

(4) Perinatal infections

Kenyon (2013) reported ‘neonatal infections including pneumonia’. A total of 12 trials, with 1680 babies, were included. The authors reported a significant reduction in children with a neonatal infection whose mothers had received antibiotics (Figure 1.4, 12 trials, 1680 children, RR 0.67, 95%CI 0.52 to 0.85). Heterogeneity was low (I<sup>2</sup> = 0%).

**Figure 2.4 Outcome (4) Perinatal infections: antibiotics versus placebo in women after PPROM**



Source: Kenyon (2013); Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

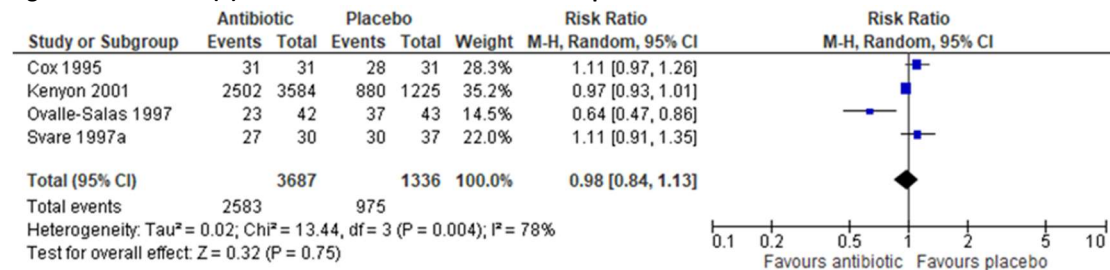
(5) Apgar score < 7 after 5 minutes

This outcome was not reported.

(6) Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission

4 trials, including 5023 children, reported on NICU admission. NICU admission was comparable between children whose mothers had or had not received antibiotics (Figure 1.5, 4 trials, 5023 children, RR 0.98, 95% CI 0.84 to 1.13). The heterogeneity among studies was high (I<sup>2</sup> = 78%).

**Figure 1.5 Outcome (6) NICU admission: antibiotics versus placebo in women after PPROM**



Source: Kenyon (2013); Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

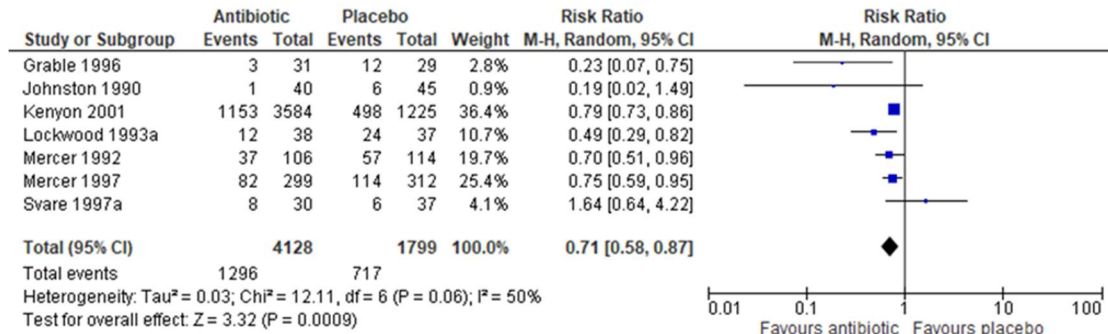
(7) Prolonged latency/pregnancy duration until birth

The number of days from PPROM to birth was not compared, but the review did report on (7.1) ‘birth within 48 hours of randomisation’ and (7.2) ‘birth within 7 days of randomisation’ and (7.3) ‘birth before 37 weeks’ of gestation’.

**(7.1) Birth within 48 hours of randomisation,**

In 7 trials, with 5927 children, data were reported on birth within 48 hours of randomisation. A significant difference was found between children born within 48 hours favouring children whose mothers had received antibiotics (Figure 1.6, 7 trials, 5927 children, RR 0.71, 95% CI 0.58 to 0.87).

**Figure 1.6 Outcome (7.1) birth within 48 hours of randomisation: antibiotics versus placebo in women after PPRM**

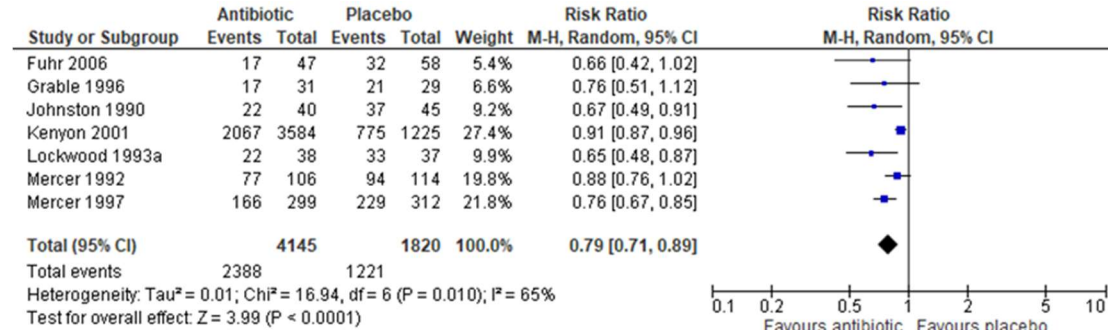


Source: Kenyon (2013); Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

**(7.2) Birth within 7 days of randomisation**

There were 7 trials (of which 6 also reported birth within 48 hours after randomisation), 5965 children, reporting on birth within 7 days (Figure 1.7, 7 trials, 5965 children, RR 0.79, 95% CI 0.71 to 0.89).

**Figure 1.7 Outcome (7.2) birth within 7 days of randomisation: antibiotics versus placebo in women after PPRM**

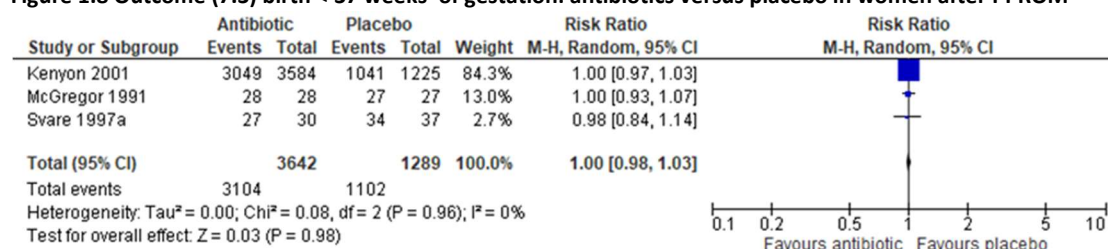


Source: Kenyon (2013); Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

**(7.3) Birth < 37 weeks of gestation**

Trials, including 4931 children were found that reported birth < 37 weeks of gestation. The number of babies born before 37 weeks of gestation was comparable among groups (antibiotics versus placebo) (Figure 1.8, 3 trials, 4931 children, RR 1.00, 95%CI 0.98 to 1.03, I<sup>2</sup>=0%)

**Figure 1.8 Outcome (7.3) birth < 37 weeks' of gestation: antibiotics versus placebo in women after PPRM**



Source: Kenyon (2013); Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

### Maternal outcomes

#### (8) Allergy

This outcome was not reported.

#### (9) Anaphylaxis

This outcome was not reported.

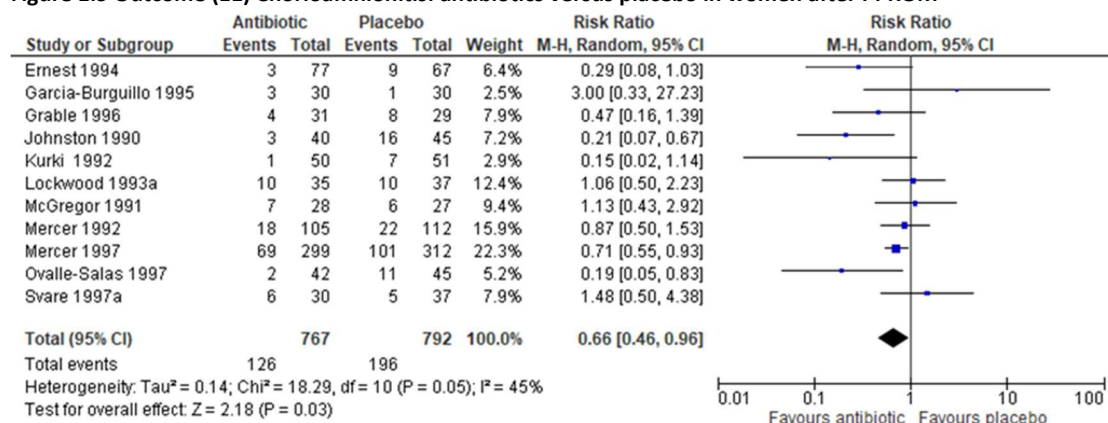
#### (10) Sepsis

This outcome was not reported.

#### (11) Chorioamnionitis (clinical and histological)

Chorioamnionitis was defined as 'infection of the womb'. According to the study descriptions it was defined by most studies as 'having clinical signs of chorioamnionitis'. Eleven trials, 1559 women, reported on chorioamnionitis. A statistically significant reduction in chorioamnionitis was seen with the use of antibiotics (Figure 1.9, 11 trials, 1559 women, RR 0.66, 95%CI 0.46 to 0.96, I<sup>2</sup>=45%).

**Figure 1.9 Outcome (11) Chorioamnionitis: antibiotics versus placebo in women after PPRM**



Source: Kenyon (2013); Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

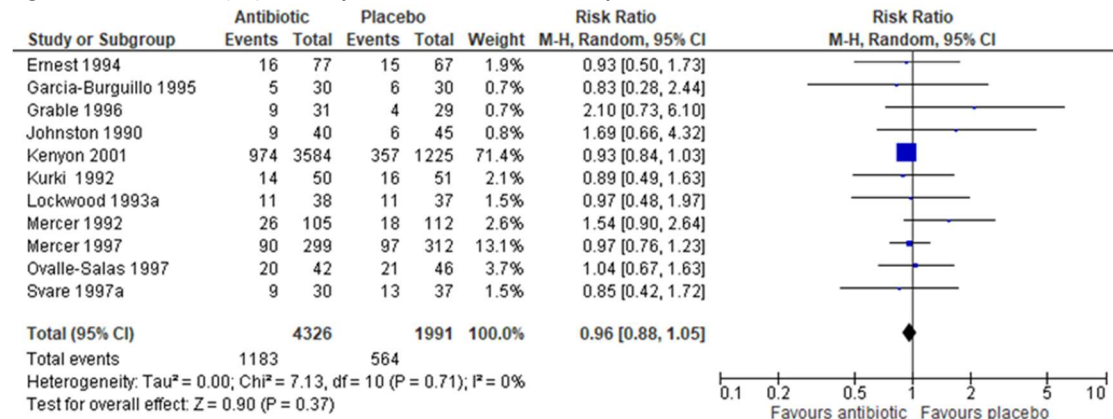
#### (12) Endometritis

This outcome was not reported.

#### (13) Delivery mode (spontaneous vaginal, instrumental or caesarean section)

The 11 studies (6317 women) only reported on the outcome 'caesarean section'. The rate of caesarean section was comparable among groups (antibiotics versus placebo) (Figure 1.10, 11 trials, 6317 women, RR 0.96, 95% CI 0.88 to 1.05, I<sup>2</sup>=0%).

Figure 1.10 Outcome (13) Delivery mode: antibiotics versus placebo in women after PPROM



Source: Kenyon (2013); Z: p-value of the pooled effect, df; degrees of freedom, I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity, CI: confidence interval

(14) Maternal mortality

The outcome ‘maternal death’ did not occur in both groups in 3 trials including 763 women in total.

(15) Postpartum haemorrhage

This outcome was not reported.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure (1) neonatal morbidity, consisting of 1.1 bilateral PVL, 1.2 IVH gr III/IV, 1.3 neonatal insult and 1.4 neonatal encephalopathy, could not be assessed because outcomes 1.1, 1.2 and 1.3 were not reported by Kenyon (2013) and there were no events for outcome 1.4. For the outcome (1.a) Major cerebral abnormality on ultrasound before discharge the level of evidence started high and was downgraded with one level to a moderate GRADE because of imprecision, as the 95% CI overlapped with the minimal clinically important difference (MCID).

The level of evidence regarding the outcome measure (2) perinatal mortality started high and was not downgraded .

The level of evidence regarding the outcome measure (3) long term effects in the child, consisted of (3.1) cerebral palsy (CP) and (3.2) bronchopulmonary dysplasia (BPD). The level of evidence for outcome (3.1) cerebral palsy started high and was downgraded with two levels to a low GRADE because of imprecision (the lower and upper limits of clinical relevance RR<0.8 and RR> 1.25 were exceeded by the 95% CI), and because of possible attrition bias. The level of evidence for outcome (3.2) BPD started high and was downgraded with one level to a moderate GRADE because of imprecision, as the 95% CI overlapped with the MCID.

The level of evidence regarding the outcome measure (4) perinatal infections started high and was downgraded by one level to a moderate GRADE because of imprecision (the lower limit of clinical relevance RR< 0.8 was exceeded).

Outcome (5) 5 minutes' Apgar score < 7 was not reported.

The level of evidence regarding the outcome measure (6) Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission started high and was downgraded by one level to a moderate GRADE because of inconsistency.

The level of evidence regarding the outcome measure (7) Prolonged latency/pregnancy duration until birth is divided in (7.1) birth within 48 hours of randomisation, (7.2) birth within 7 days of randomisation and (7.3) birth before 37 weeks of gestation. The level of evidence for outcome (7.1) birth within 48 hours of randomisation started high and was downgraded with one level to a moderate GRADE because of imprecision (the lower limit of clinical relevance  $RR < 0.8$  was exceeded). The results of one small study deviated from the other studies, but because of the limited size of this study, it was decided not to downgrade for inconsistency. The level of evidence for outcome (7.2) birth within 7 days of randomisation started high and was downgraded with one level to a moderate GRADE as well because of imprecision (the lower limit of clinical relevance  $RR < 0.8$  was exceeded). The level of evidence for outcome (7.3) birth before 37 weeks of gestation started high and was not downgraded.

Outcome (8) Allergy was not reported.

Outcome (9) Anaphylaxis was not reported.

Outcome (10) Maternal sepsis was not reported.

The level of evidence regarding the outcome measure (11) chorioamnionitis started high and was downgraded by 2 levels to a low GRADE because of inconsistency, possibly due to an unclear definition of chorioamnionitis among studies (e.g. clinical signs or histological result) and because of imprecision (the lower limit of clinical relevance of  $RR < 0.8$  was exceeded).

Outcome (12) Endometritis was not reported.

The level of evidence regarding the outcome measure (13) delivery mode (caesarean section) started high and was not downgraded.

The level of evidence regarding the outcome measure (14) maternal mortality started high and was downgraded to a very low GRADE because no maternal deaths occurred in any of the three studies that reported maternal death as an outcome.

Outcome (15) Postpartum haemorrhage was not reported.

## Conclusions

### Critical outcome measures

#### **Neonatal outcomes**

##### *(1) Neonatal morbidity*

<b>No GRADE / Very low GRADE</b>	<p>The effect of antibiotic prophylaxis versus placebo in women with PPRM on neonatal morbidity is unclear.</p> <p>Bilateral PVL, IVH gr III/IV and neonatal insult were not reported. The effect of antibiotic prophylaxis on neonatal encephalopathy is unclear, because no events occurred in one trial among 60 babies.</p>
--	---

	Sources: (Kenyon, 2013)
--	-------------------------

*(1.a) Major cerebral abnormality on ultrasound before discharge*

<b>Moderate GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis for women with PPRM probably results in a slight reduction of major cerebral abnormality on ultrasound before discharge compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2013)
-----------------------	--

*(2) Perinatal mortality*

<b>High GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis for women with PPRM does not reduce or increase perinatal mortality compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2013)
-------------------	--

*(3) Long term effects on the child*

*(3.1) Cerebral Palsy, as reported by parents of children at age 7 years*

<b>Low GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis for women with PPRM may not reduce or increase cerebral palsy compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2008)
------------------	--

*(3) BPD*

<b>Moderate GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis for women with PPRM probably results in a slight reduction of BPD compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2013)
-----------------------	--

Important outcome measures

Neonatal outcomes

*(4) Perinatal infections*

<b>Moderate GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis for women with PPRM probably results in a decrease of the rate of neonatal infections compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2013)
-----------------------	--

*(5) Apgar score < 7 after 5 minutes*

<b>- GRADE</b>	Apgar score < 7 after 5 minutes was not reported.  Sources: (Kenyon, 2013)
----------------	--

*(6) Neonatal Intensive Care Unit admission*

<b>Moderate GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis in women with PPRM probably does not reduce NICU admission compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2013)
-----------------------	---



(7) Prolonged latency/pregnancy duration until birth

(7.1) Birth within 48 hours of randomisation

<b>Moderate GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis for women with PPROM probably results in a reduction of babies born within 48 hours of randomization compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2013)
-----------------------	---

(7.2) Birth within 7 days of randomisation

<b>Moderate GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis for women with PPROM probably results in a reduction of babies born within 7 days of randomization compared to placebo or no prophylaxis.  Source: (Kenyon, 2013)
-----------------------	--

(7.3) Birth before 37 weeks of gestation

<b>High GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis for women with PPROM does not result in a reduction of babies born < 37 weeks of gestation compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2013)
-------------------	---

Maternal outcomes

(8, 9, 10) Allergy, anaphylaxis and sepsis

<b>- GRADE</b>	Maternal allergy, anaphylaxis and sepsis were not reported.  Sources: (Kenyon, 2013)
----------------	--

(11) Chorioamnionitis

<b>Low GRADE</b>	The evidence suggests that antibiotic prophylaxis given to women with PPROM reduces the number of women diagnosed with infection of the womb compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2013)
------------------	--

(12) Endometritis

<b>- GRADE</b>	Endometritis was not reported.  Sources: (Kenyon, 2013)
----------------	---

(13) Delivery mode

<b>High GRADE</b>	Antibiotic prophylaxis given to women with PPROM does not reduce or increase the number of women that deliver with a caesarean section compared to placebo or no prophylaxis.  Sources: (Kenyon, 2013)
-------------------	--

(14) Maternal death

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of antibiotic prophylaxis for women with PPROM on maternal mortality compared to placebo or no prophylaxis.
-----------------------	---

	Sources: (Kenyon, 2013)
--	-------------------------

(15) Postpartum haemorrhage

- <b>GRADE</b>	Postpartum haemorrhage was not reported.  Sources: (Kenyon, 2013)
-------------------	---

**Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling**

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Het effect van antibiotica op neonatale morbiditeit is onduidelijk. Bilaterale PVL, IVH graad III/IV en neonatale insulten zijn niet onderzocht. Neonatale encefalopathie kwam onder beide groepen met in totaal 60 neonaten niet voor. Perinatale mortaliteit wordt waarschijnlijk niet gereduceerd door antibioticagebruik onder moeders met PPROM. Het bewijs is van redelijke kwaliteit. Cerebrale parese leek onder de ORACLE-1 trial met 3298 kinderen niet vaker voor te komen bij twee soorten antibiotica (Kenyon 2008 I). De ORACLE-2 trial onder 3196 kinderen liet wel een verhoogd risico zien bij het gebruik van antibiotica op cerebrale parese bij vrouwen met een spontane vroeggeboorte (Kenyon 2008 II). De studiepopulatie kwam echter niet overeen met de populatie waarin de werkgroep geïnteresseerd was en het bewijs is van (zeer) lage kwaliteit.

Andere belangrijke uitkomsten lieten zien dat antibiotica waarschijnlijk wel het aantal perinatale infecties kan verlagen (RR 0.67 (95% CI 0.52 tot 0.85)). Dit kan zeker een voordeel zijn voor zowel moeder als kind op de korte termijn. Hierdoor kan de opnameduur wellicht korter zijn indien het kind niet (vroeg) prematuur geboren wordt. Bij een premature geboorte zal vermoedelijk toch standaard antibiotica worden gegeven aan het kind (preventief).

Daarnaast blijkt het risico op echoscopisch cerebrale afwijkingen lager te zijn na profylactische toediening van antibiotica. Het is echter onzeker of deze uitkomst ook invloed heeft op de lange termijn ontwikkeling, maar op de korte termijn lijkt dit toediening van antibiotica wel een duidelijk voordeel te geven.

Ook kan antibiotica de geboorte vanaf het moment van PPROM diagnose verlengen, waardoor minder baby's binnen 48 uur en binnen 7 dagen na PPROM werden geboren. Het bewijs is voor beide uitkomsten van redelijke kwaliteit. Het aantal geboortes onder 37 weken werd echter niet gereduceerd. De verlenging van de termijn tussen breken van de vliezen en geboorte lijkt echter niet klinisch relevant, omdat dit alleen belangrijk zou zijn als dit ook zou leiden tot een reductie van neonatale mortaliteit of neonatale morbiditeit. Hoogstens is een verlenging van 48 uur zinvol om in die tijd de corticosteroïden voor de foetale longrijping in te kunnen laten werken.

Hoewel er geen statistisch significante afname lijkt te zijn van BPD, lijkt de noodzaak tot toediening van zuurstof en surfactant wel lager te zijn in de groep waarbij de moeders werden behandeld met profylactische antibiotica (respectievelijk RR 0.88 (0.81,0.96) en RR 0.83(0.72,0.96)).

Ook lijkt antibiotica het risico op chorioamnionitis te verlagen, maar dit bewijs is van lage kwaliteit.

Naast perinatale mortaliteit resulteert antibioticagebruik waarschijnlijk niet in een reductie van NICU opnames en minder keizersneden. Het bewijs is van redelijke kwaliteit. De Apgar score, allergie, anafylaxie, sepsis, endometritis, en post partum bloedverlies zijn niet onderzocht. Maternale mortaliteit gerapporteerd in drie studies met 763 deelnemers niet voor.

Het positieve effect van antibiotica op het verlengen van de zwangerschapsduur lijkt niet relevant, aangezien dit alleen belangrijk zou zijn als de neonatale uitkomst er ook beter door zou worden. Dit lijkt niet het geval. Hoogstens is de verlenging van de zwangerschapsduur met 48 uur nog zinvol bij een zwangerschapsduur < 34 weken, om de corticosteroïden voor de foetale longrijping in te laten werken. Mogelijk is er om deze reden een trend te zien naar iets minder frequent voorkomen van BPD bij de neonaat bij antibiotica toediening.

Het zou nog mogelijk kunnen zijn dat het effect van de antibiotica groter (en gunstiger) is in een subgroep met lagere zwangerschapsduur ten tijde van het breken van de vliezen (zoals PPROM < 32 tot 34 weken), waarin het risico op neonatale morbiditeit (zoals BPD, infectie, et cetera) groter is. Deze subgroep is echter niet onderzocht in de Oracle studie, derhalve kan er geen uitspraak gedaan worden over een mogelijk effect in deze groep.

Wel is er nog onduidelijkheid over eventuele lange termijn effecten van antibiotica toediening op het kind (zoals bijvoorbeeld een effect op het microbiom).<sup>2</sup>

Daarbij is er ook nog het (algemene) probleem van het ontwikkelen van resistentie van bacteriën tegen antibiotica. Dit kan zeker een negatief effect zijn van standaard (profylactisch) toediening van antibiotica in geval van PPROM.

Een grote studie naar de lange termijn effecten (op 7-jarige leeftijd) van profylactische toediening van antibiotica bij PPROM (Kenyon, 2008 II) liet geen voordeel zien van de antibiotica.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Als het toedienen van antibiotica een bewezen gunstig effect heeft op de neonaat met betere uitkomsten, dan zal een overgrote meerderheid van de zwangere vrouwen wel positief tegenover de medicatie staan en deze accepteren. Zwangere vrouwen zullen uiteraard ook graag willen weten of er negatieve effecten te verwachten zijn. En zolang dit niet uit te sluiten is, zal er ook enige terughoudendheid zijn (uiteraard vooral afhankelijk van het positieve effect van de medicatie).

Het is te verwachten dat zowel de interventie (preventieve toediening van antibiotica aan de zwangere) als het niet toepassen van de interventie geen effect zullen hebben op de moeder-kind binding en op de kans van slagen van de borstvoeding.

#### Kosten (middelenbeslag)

Als er positieve effecten zouden zijn op de neonatale gezondheid, vooral op NICU opname (aantal opnames en duur van opname) dan zou het toedienen van profylactische antibiotica kosteneffectief kunnen zijn. De medicatie op zich is niet duur (44 euro voor een 10-daagse kuur erytromycine). Echter gezien het beperkte effect van deze medicatie, is het meest waarschijnlijk dat deze therapie niet kosteneffectief zal zijn.

### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het is wenselijk om zowel de aanbeveling, als ook de resultaten en conclusies van de studie(s), te bespreken binnen de vakgroepen om op basis hiervan een lokale afspraak te maken hoe om te gaan met het beleid bij prematuur gebroken vliezen. In elk geval is het wenselijk om een protocol te hebben over deze situatie (PPROM) en hierin vast te leggen wat de lokale afspraken zijn wat betreft diagnostiek en beleid.

### **Aanbeveling**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het voordeel van profylactische toediening van antibiotica lijkt gering te zijn. Op de meest belangrijke neonatale uitkomsten (zoals mortaliteit en ernstige morbiditeit) wordt geen positief effect gezien. Er zijn desondanks wel enkele uitkomstmaten die positief lijken te worden beïnvloed door toediening van antibiotica. Dit zijn met name de kans op perinatale infectie en echoscopische afwijkingen van het cerebrum.

Op de lange termijn lijkt er geen voordeel te zijn van profylactische antibiotica toediening.

Het counsellen van de zwangere vrouw over de potentiële voordelen op de korte termijn en eventuele nadelen van de antibiotica (met name de onzekerheid over dat nadelen op de lange termijn niet kunnen worden uitgesloten en resistentie ontwikkeling) en om de voorkeur van de zwangere vrouw mee te nemen in de besluitvorming, blijft dan ook in dit geval relevant.

Onderstaande tabel kan ondersteunen bij de counseling over antibiotica profylaxe bij PPROM:

<b>Voordelen</b>	<b>Nadelen</b>
Er lijkt iets minder risico te zijn op afwijkende bevinden bij echoscopie van de hersenen van de baby (19% minder kans) bij toediening van antibiotica	Er wordt geen gunstig effect gezien op enkele belangrijke uitkomsten zoals overlijden van de baby of ernstige ziekte (zoals longschade)
Tevens lijkt er iets minder risico te zijn op een infectie bij de baby (33% minder kans) bij toediening van antibiotica	Bij toediening van antibiotica is er een kans op resistentie (dit betekent dat bacteriën in de toekomst minder gevoelig kunnen zijn voor deze antibiotica)
	Er is een zeer klein risico op een allergische reactie bij de zwangere (niet duidelijk hoe groot dit risico is, maar wordt niet vaak gemeld)
	Er kunnen bijwerkingen zijn van de antibiotica
	Mogelijk kunnen antibiotica de darmflora (de goede bacteriën in de darm) bij het kindje nadelig beïnvloeden. Het is op dit moment niet duidelijk of dit gevolgen voor de gezondheid in het latere leven kan hebben

Overweeg profylactisch antibiotica bij prematuur gebroken vliezen < 37 weken, aangezien er enig positief effect lijkt te zijn op enkele perinatale uitkomsten (met name lager risico op perinatale infectie en echoscopisch cerebrale afwijkingen), maar waarbij het voordeel op de lange termijn onzeker is.

Counsel de zwangere over de mogelijke voor- en nadelen voor moeder en neonaat op korte en lange termijn bij toediening van antibiotica.

## Literatuur

- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1310-8.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1319-27.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12.
- Kim, H., Sitarik, A. R., Woodcroft, K., Johnson, C. C., & Zoratti, E. (2019). Birth mode, breastfeeding, pet exposure, and antibiotic use: associations with the gut microbiome and sensitization in children. *Current allergy and asthma reports*, 19(4), 1-9.
- Marlow N, Bower H, Jones D, Brocklehurst P, Kenyon S, Pike K, Taylor D, Salt A. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Mar;102(2):F131-F135.
- NICE guideline (NG25): Preterm labour and birth. 20 November 2015 Last updated: 02 August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.

## Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Antibiotica profylaxe bij PPRM	NVOG	2022	2027	5 jaar	NVOG	Nieuwe evidence

## Module 2 Welke antibiotica-profylaxe bij preterm pre-labour rupture of membranes (PPROM)

### Clinical question

What is the best choice of prophylactic antibiotics to prevent neonatal and maternal adverse outcomes in pregnant women with preterm prelabour rupture of membranes (PPROM) (without clinical signs of an infection)?

### Uitgangsvraag

Welke profylactische antibiotica hebben de voorkeur bij zwangere vrouwen met voortijdig preterme gebroken vliezen en zonder klinische tekenen van infectie (preterm prelabour rupture of membranes)?

### Inleiding

Profylactische antibiotica bij PPRM voor 37 weken lijken het risico op perinatale infecties en echoscopisch vastgestelde cerebrale afwijkingen te verkleinen en de zwangerschapsduur te verlengen (link naar module "Profylactisch antibiotica bij premature prelabour rupture of membranes (PPROM)"). Het is echter de vraag welk antibioticum het beste gekozen kan worden ten aanzien van maternale en neonatale uitkomsten.

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the beneficial and non-beneficial effects of amoxicillin compared to penicillin, azithromycin, erythromycin in pregnant women with preterm prelabour rupture of membranes between 20 and 37 weeks of gestational age on maternal and neonatal outcomes?

- P:** pregnant woman with PPRM between 20 to 37 weeks gestational age (without signs of a clinical infection);
- I:** amoxicillin (with or without clavulanic acid), penicillin, azithromycin, erythromycin;
- C:** no antibiotics/placebo, amoxicillin (with or without clavulanic acid), penicillin, azithromycin, erythromycin;
- O:** critical: perinatal infections/ sepsis, respiratory distress syndrome (IRDS), Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission, maternal allergy/ anaphylaxis, Important: bronchopulmonary dysplasia (BPD), periventricular leukomalacia (PVL), IVH gr III/IV, Necrotising Enterocolitis (NEC), perinatal mortality, long term outcomes, Apgar score < 7 after 5 minutes, prolongation of pregnancy (days), neurologic problems (neonatal seizures, cerebral palsy (CP), neonatal encephalopathy), maternal sepsis, chorioamnionitis (clinical and histological), endometritis, delivery mode, maternal mortality, postpartum haemorrhage.

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered the neonatal outcomes: neonatal infection/ sepsis, IRDS and NICU admission as critical outcome measures for decision making, and all other neonatal outcomes as important outcomes. The maternal outcome maternal allergy/ anaphylaxis was considered as critical outcome for decision making, and all other maternal outcomes as important outcomes.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For the outcome measures perinatal and maternal mortality any clinical difference was considered as a clinically important difference between groups. For all other outcome measures, the GRADE default - RR <0.80 or RR > 1.25 for dichotomous outcomes was taken as a minimal clinically important effect.

### Search and select (Methods)

One search was performed for Modules 1 (prophylactic antibiotics yes or no) (link naar cluster 6 module 1) and 2. (what type of prophylactic antibiotics). The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched using relevant search terms until July 28<sup>th</sup>, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 602 hits. In the first selection, studies were selected based on the following criteria: (design) RCTs, (P) women with PPRM, (I) antibiotics (any type/dose), (C) a different type of antibiotic. 36 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one network meta-analysis was included, which included 20 trials (Chatzakis, 2020). No RCTs published after the network meta-analysis were found that could be included. Since none of the SRs or RCTs evaluated azithromycin, and the working group was really interested in its effect, in a second selection five observational studies were selected which reported on the comparison between azithromycin and a different type of antibiotic prophylaxis.

### Results

Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

### **Summary of literature**

#### Description of studies

In the network meta-analysis of Chatzakis (2020) 20 RCTs were included (7169 participants randomized to 15 prophylactic regimens). The methodological quality of the network meta-analysis was adequate, but six of the 20 studies were considered at high risk of bias, and only two at low risk of bias, and in 11 studies chorioamnionitis appeared not to be an exclusion criterion. The interventions assessed included antibiotic treatment with ampicillin, penicillin, erythromycin, erythromycin+ampicillin+amoxicillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, amoxicillin/clavulanic acid+erythromycin, clindamycin+gentamycin, cefazolin, cefazolin+erythromycin, cefazolin+clarithromycin, ampicillin+gentamycin+clindamycin, amoxicillin+ampicillin and ampicillin/sulbactam+amoxicillin/clavulanic acid. These were compared with each other or with placebo/no treatment. Here, we only discuss the comparisons between different prophylactic regimens, since the question whether or not to administer prophylactic antibiotics to women with PPRM is addressed in a different module (link naar cluster 6 module 1). For each treatment and outcome, Chatzakis (2020) estimated the ranking probabilities of assuming any possible rank, plotted the cumulative ranking curves and calculated the surface under them (Surface Under the Cumulative Ranking Curve; SUCRA). SUCRA is a percentage that shows how much effectiveness a treatment achieves in comparison with a theoretical treatment that is always the best, without uncertainty. The larger the SUCRA value, the better the rank of the treatment (Chaimani, 2013).

With regard to macrolide antibiotics (azithromycin, erythromycin and roxithromycin), five observational studies were identified (Martingano, 2020; Navathe, 2019; Schreiber, 2019; Finneran, 2017 and Pierson, 2014). All of these studies except for Navathe combined macrolide antibiotics with ampicillin/amoxicillin.

The study by **Martingano (2020)** was a prospective observational cohort study comparing the effect of azithromycin (n=142) versus erythromycin (n=168). The gestational age at diagnosis in the included women ranged from 25 to 33 weeks. Choice of regimen was determined by attending physician preference as either antibiotic was available at all sites involved. The azithromycin group consisted of azithromycin 1 g PO once and ampicillin 2 g every 6 hours IV for 48 hours followed by 5 days of amoxicillin 250mg every 8 hours PO for 5 days. The erythromycin group consisted of erythromycin 250mg and ampicillin 2 g every 6 hours IV for 48 hours followed by amoxicillin 250mg and erythromycin 500mg every 8 hours PO for 5 days. Outcomes included the duration of pregnancy latency period, clinical chorioamnionitis, neonatal sepsis with positive blood culture, cesarean delivery, postpartum endometritis, and meconium-stained amniotic fluid. Analyses were adjusted for perceived confounding factors including maternal age, advanced maternal age, gestational age at diagnosis of PPRM, nulliparity, BMI, pregestational diabetes, group  $\beta$ -streptococcus positive (bacteriuria), any hypertensive disorder in pregnancy, and race.

**Navathe (2019)** reported a multicenter retrospective cohort study in 453 women with PPRM between 23 and 34 weeks of gestational age, in which four antibiotic regimens were investigated: (1) azithromycin 1000 mg per os once (azithromycin 1 day group) (n=78); (2) azithromycin 500 mg per os once, followed by azithromycin 250 mg per os daily for 4 days (azithromycin 5 day group)(n=191); (3) azithromycin 500 mg intravenously for 2 days, followed by azithromycin 500 mg per os daily for 5 days (azithromycin 7 day group)(n=52); or (4) erythromycin intravenously for 2 days followed by erythromycin per os for 5 days (erythromycin group) (n=132). Reported outcomes were latency to delivery, clinical and histopathological chorioamnionitis and neonatal outcomes. Estimates of treatment effect were adjusted for demographic and neonatal characteristics.

The study by **Schreiber (2019)** was a retrospective comparison of two local protocols for women with PPRM between 24 and 34 weeks of gestational age : roxithromycin and ampicillin from July 2005 to May 2016, and azithromycin and ampicillin from May 2016 to May 2018. Roxithromycin was given twice a day for a week (n=173) and azithromycin was given as a single dose (n=34). The outcomes were latency, chorioamnionitis, delivery mode, birth weight and Apgar scores. In the Statistical methods no adjustment for confounding was reported.

The study reported by **Finneran (2017)** also was a retrospective comparison of two local protocols for PPRM between 23 and 33<sup>+6</sup> weeks: between Jan 2012 and June 2014 patients received erythromycin and ampicillin/amoxicillin for seven days (n=84), from July 2014 to June 2016 erythromycin in this regimen was replaced by a single dose of azithromycin 1 g (n=78). Reported outcomes were latency, caesarean sections, and positive neonatal blood cultures. The analysis was adjusted for gestational age at delivery, gestational age at PPRM, and tocolytic exposure.

**Pierson (2014)** reported a retrospective cohort study in women with PPRM between 24 and 34 completed weeks of gestation. The choice of treatment was decided by the obstetric professional based on personal preference. Two regimens were compared: ampicillin and azithromycin (n=93) versus ampicillin and erythromycin (n=75). Outcomes were latency, chorioamnionitis (diagnosed clinically and by pathology examination of the placenta, cesarean delivery, APGAR scores, birth weight, neonatal death, neonatal sepsis, and neonatal respiratory distress syndrome. In the analysis of latency was adjusted for gestational age.



## Results

### **Critical outcome measures**

#### 1. neonatal infection/ sepsis

##### *Network meta-analysis*

Chatzakis: “Ampicillin had the highest SUCRA value (77.4%), followed by ampicillin+gentamycin+clindamycin (76.4%); clindamycin appeared to be the least effective” (Chatzakis, 2020). The relative risks and 95% confidence intervals (CIs) of the comparisons with other antibiotic regimens are shown in Table 2.1.

**Table 2.1 Relative risks and 95% CIs for clinical chorioamnionitis in pregnant women with PPROM of the prophylactic antibiotics with the highest SUCRA values compared to other antibiotics from the network meta-analysis by Chatzakis (2020)**

versus:	<b>ampicillin</b> SUCRA 77.4% RR (95% CI)	<b>ampicillin+gentamycin +clindamycin</b> SUCRA 76.4% RR (95% CI)
ampicillin+gentamycin+clindamycin	1.67 (0.07 to 50)	
ampicillin+sulbactam	0.95 (0.03 to 25)	0.57 (0.01 to 50)
Ampicillin+sulbactam+amoxicillin/clavulanic acid	0.65 (0.11 to 3.85)	0.39 (0.01 to 10)
clindamycin	0.27 (0.07 to 1.09)	0.16 (0.01 to 3.57)
clindamycin+gentamycin	0.93 (0.08 to 11.11)	0.56 (0.01 to 25)
amoxicillin/clavulanic acid	0.37 (0.11 to 1.28)	0.23 (0.01 to 4.55)
amoxicillin/clavulanic acid+erythromycin	0.37 (0.11 to 1.25)	0.22 (0.01 to 4.55)
erythromycin	0.43 (0.13 to 1.47)	0.26 (0.01 to 5.26)
erythromycin+ampicillin	0.38 (0.10 to 1.47)	0.23 (0.01 to 5)
penicillin	0.40 (0.07 to 2.22)	0.24 (0.01 to 6.25)
amoxicillin+ampicillin	0.64 (0.11 to 3.70)	0.38 (0.01 to 10)

##### *Observational studies about azithromycin*

Of the four observational studies that reported this outcome measure, Martingano (2020) reported a statistically significant advantage of prophylactic treatment with azithromycin compared to erythromycin. Finneran (2017) reported a positive effect of azithromycin compared to erythromycin, both in combination with ampicillin/amoxicillin. Navathe (2019) did not find a statistically significant difference on early onset neonatal sepsis between azithromycin and erythromycin and Pierson (2014) did not find a statistical significant difference between erythromycin and azithromycin both in combination with ampicillin (Table 2.2).

**Table 2.2 Results of observational studies comparing azithromycin with other prophylactic antibiotics in women with PPRM**

	Martingano, 2020*	Navathe, 2019	Schreiber, 2019	Finneran, 2017	Pierson, 2014
	azithromycin versus erythromycin	azithromycin 1 day versus azithromycin 5 days versus azithromycin 7 days versus erythromycin 7 days	azithromycin versus roxithromycin	azithromycin and ampicillin/amoxicillin versus erythromycin and ampicillin/amoxicillin	ampicillin and azithromycin versus ampicillin and erythromycin
1. neonatal infections / sepsis	positive blood culture adjusted RR (95% CI) 0.32 (0.14 to 0.76)	early sepsis Fisher's exact test p = 0.73		positive neonatal blood cultures 4.1% versus 13.6% p = 0.05	28.0% versus 22.7% p = 0.55
2. respiratory distress syndrome (RDS)		Fisher's exact test p = 0.84		64.5% versus 65% p = 0.86	64.5% versus 54.7% p = 0.26
3. NICU admission					
4. maternal allergy / anaphylaxis					
5. bronchopulmonary dysplasia (BPD)					
6. periventricular leukomalacia (PVL)					
7. IVH gr III/IV		IVH (grade?) Fisher's exact test p = 0.003			
8. Necrotising Enterocolitis (NEC)		Fisher's exact test p = 0.004		6.85% versus 7.59% p = 0.62	
9. perinatal mortality		Fisher's exact test fetal death p = 0.11		neonatal death 4.0% versus 8.3% p = 0.44	neonatal death 2.2% versus 1.3% p = 0.69

		neonatal death p = 0.85			
10. long term outcomes					
11. Apgar score <7 after 5 minutes		Fisher's exact test p < 0.001	0% versus 5.7% p = 0.216	28.2% versus 22.6% p = 0.42	
12. prolonged latency/pregnancy duration until birth	log-rank test p = 0.90	Kruskal-Wallis test p = 0.98	14.0 ± 14.2 days versus 7.87 ± 10.2 days p = 0.003	median (IQR) 5.86 (3.1 to 12.1) days versus 6.37 (3.6 to 10.9) days p = 0.75	9.4 ± 10.0 days versus 9.6 ± 13.2 days p = 0.40
13. neurologic problems (neonatal insult, cerebral palsy (CP), neonatal encephalopathy)					
14. maternal sepsis					
15. chorioamnionitis (clinical and histological)	adjusted RR (95% CI) clinical: 0.51 (0.30 to 0.89) histological: 1.08 (0.82 to 1.43)	Fisher's exact test clinical: p = 0.04 histological: p = 0.38	clinical 26.5% versus 13.3% p = 0.069		clinical: 8.6% versus 12.0% p = 0.47 total: 51.6% versus 41.3% p = 0.24
16. endometritis					
17. delivery mode (spontaneous vaginal, instrumental or caesarean section)	CS adjusted RR (95% CI) 1.05 (0.76 to 1.44)	Fisher's exact test p = 0.45	primary CS 38% versus 32% p = 0.106	CS 29.5% versus 48.8% p = 0.01	CS 29.0% versus 40.0% p = 0.18
18. maternal mortality					
19. postpartum haemorrhage					

\* Models were adjusted for maternal age, advanced maternal age, gestational age at diagnosis of PPRM, nulliparity, BMI, pregestational diabetes, group B streptococcus positive (bacteriuria), any hypertensive disorder in pregnancy, and race

## 2. IRDS

Chatzakis: "...clindamycin+gentamycin had the highest SUCRA value (95.6%), followed by ampicillin/sulbactam+amoxicillin/clavulanic acid (82.1%); ampicillin/sulbactam appeared to be the least effective" (Chatzakis, 2020). The relative risks and 95% confidence intervals (CIs) of the comparisons with other antibiotic regimens are shown in Table 2.3.

**Table 2.3 Relative risks and 95% CIs for IRDS in neonates from mothers with PPROM of the prophylactic antibiotics with the highest SUCRA values compared to other antibiotics from the network meta-analysis by Chatzakis (2020)**

	<b>clindamycin+gentamycin</b> SUCRA 95.6% RR (95% CI)	<b>ampicillin/sulbactam+amoxicillin/ clavulanic acid</b> SUCRA 82.1% RR (95% CI)
versus:		
clindamycin		0.67 (0.29 to 1.56)
clindamycin + gentamycin		1.75 (0.50 to 6.67)
amoxicillin/clavulanic acid	0.34 (0.18 to 0.96)	0.60 (0.28 to 1.28)
amoxicillin/clavulanic acid+erythromycin	0.33 (0.18 to 0.95)	0.59 (0.28 to 1.25)
erythromycin	0.34 (0.18 to 0.96)	0.61 (0.28 to 1.27)
erythromycin+ ampicillin	0.38 (0.13 to 1.09)	0.67 (0.31 to 1.43)
penicillin	0.32 (0.11 to 0.95)	0.58 (0.28 to 1.30)
amoxicillin+ampicillin	0.44 (0.13 to 1.54)	0.78 (0.39 to 1.75)

### *Observational studies about azithromycin*

Three observational studies reported this outcome (Navathe, 2019; Finneran, 2017; Pierson, 2014). None of these found a statistically significant difference (Table 2.1).

## 3. NICU admission

Network meta-analysis could not be performed for NICU admission due to insufficient studies reporting this outcome (Chatzakis, 2020), and this outcome measure was not reported in any of the included observational studies.

## 4. Maternal allergy/anaphylaxis

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis or in any of the observational studies.

### ***Important outcome measures***

## 5. Bronchopulmonary dysplasia (BPD)

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis or in any of the included observational studies.

## 6. Periventricular leukomalacia (PVL)

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis or in any of the included observational studies.

## 7. IVH gr III/IV

Chatzakis: "Ampicillin had the highest SUCRA value (80.0%), followed by penicillin (74.4%)" (Chatzakis, 2020). Relative risks and 95% Confidence Intervals can be found in the supplementary material of the paper by Chatzakis (2020).

#### *Observational studies about azithromycin*

Navathe (2019) reported 15.2% IVH in the group receiving erythromycin, and 12.8%, 4.2% and 13.5% in the groups receiving azithromycin for one, five and seven days, respectively. No definition or grade was given for IVH.

#### 8. NEC

According to the network meta-analysis, none of the treatments appeared to be significantly superior compared to placebo/no treatment (Chatzakis, 2020); therefore, reporting the relative ranking is considered spurious.

#### *Observational studies about azithromycin*

In two observational studies NEC was reported. In one study (Navathe, 2019) there was a significant difference between the four regimens ( $p = 0.004$ ). NEC was reported in 9.8% of the group receiving erythromycin, and 10.3%, 2.1% and 9.6% in the groups receiving azithromycin for one, five and seven days, respectively. Finneran (2017), however, found no statistically significant difference between the groups receiving azithromycin and ampicillin/amoxicillin (6.85%) versus erythromycin and ampicillin/amoxicillin (7.59%) ( $p = 0.62$ ).

#### 9. Perinatal mortality

According to the network meta-analysis, none of the treatments appeared to be significantly superior compared to placebo/no treatment for perinatal mortality (Chatzakis, 2020); therefore, reporting the relative ranking is considered spurious.

#### *Observational studies about azithromycin*

In one observational study fetal death and neonatal death were reported (Navathe, 2019); two studies only reported neonatal death (Finneran, 2017; Pierson, 2014). In none of these studies a statistically significant difference was found.

#### 10. Long term outcomes

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis or in any of the observational studies.

#### 11. Apgar score < 7 after 5 minutes

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis.

#### *Observational studies about azithromycin*

Low Apgar score (<7) after 5 minutes was reported in three observational studies (Navathe, 2019; Schreiber, 2019; Finneran, 2017). In one study (Navathe, 2019) there was a significant difference between the four regimens in favour of azithromycin for 5 days ( $p < 0.001$ ). Low Apgar score after 5 minutes was reported in 40.2% of the group receiving erythromycin, and 31.2%, 12.6% and 28.8% in the groups receiving azithromycin for one, five and seven days, respectively. Schreiber (2019) reported 0% and 5.7% Apgar score <7 after 5 minutes in the groups receiving azithromycin/ampicillin and roxithromycin/ampicillin, respectively ( $p = 0.216$ ), and Finneran (2017) reported 28.2% and 22.6% in the groups receiving azithromycin and erythromycin (combined with ampicillin/amoxicillin), respectively ( $p = 0.42$ ).

12. Prolonged latency/pregnancy duration until birth

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis. However, birth within 7 days after randomization was reported. For this outcome measure amoxicillin/clavulanic acid+erythromycin had the highest SUCRA value (75.7%), followed by penicillin (74.9%) (Chatzakis, 2020). Relative risks and 95% Confidence Intervals can be found in the supplementary material of the paper by Chatzakis (2020).

*Observational studies about azithromycin*

All five included observational studies reported this outcome measure. Four studies found no statistically significant differences (Martingano, 2020; Navathe, 2019; Finneran, 2017; Pierson, 2014), but Schreiber (2019) reported a longer latency in the azithromycin group (14.0 ± 14.2 days) than in the roxithromycin group (both in combination with ampicillin) (7.87 ± 10.2 days) (p = 0.003).

13. Neurologic problems (neonatal insult, cerebral palsy (CP), neonatal encephalopathy)

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis or in any of the observational studies.

14. Maternal sepsis

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis or in any of the included observational studies.

15. Chorioamnionitis (clinical and histological)

Only clinical, not histological, chorioamnionitis was reported in the network meta-analysis. Chatzakis (2020): “Clindamycin+gentamycin had the highest SUCRA value (89.9%), followed by penicillin (83.7%)” The relative risks and 95% confidence intervals (CIs) of the comparisons with other antibiotic regimens are shown in Table 2.4.

**Table 2.4 Relative risks and 95% CIs for clinical chorioamnionitis in pregnant women with PPROM of the prophylactic antibiotics with the highest SUCRA values compared to other antibiotics from the network meta-analysis by Chatzakis (2020)**

	<b>clindamycin + gentamycin</b> SUCRA 89.9% RR (95% CI)	<b>penicillin</b> SUCRA 83.7% RR (95% CI)
versus:		
ampicillin	1.41 (0.66 to 2.99)	0.60 (0.27 to 1.31)
ampicillin + gentamycin	0.33 (0.05 to 1.93)	
amoxicillin – clavulanic acid + ampicillin – sulbactam	0.60 (0.10 to 3.56)	0.96 (0.28 to 3.26)
clindamycin	0.24 (0.05 to 1.13)	0.38 (0.15 to 0.92)
amoxicillin – clavulanic acid	0.27 (0.06 to 1.28)	0.42 (0.17 to 1.04)
erythromycin	0.21 (0.05 to 0.96)	0.33 (0.15 to 0.75)
erythromycin + ampicillin + amoxicillin	0.28 (0.06 to 1.19)	0.44 (0.22 to 0.89)
penicillin	0.63 (0.13 to 3.03)	
amoxicillin + ampicillin	0.33 (0.06 to 1.75)	0.53 (0.19 to 1.52)
ampicillin – gentamycin + clindamycin		0.52 (0.15 to 1.71)
clindamycin + gentamycin		1.60 (0.33 to 7.80)

### *Observational studies about azithromycin compared to erythromycin and roxithromycin*

Clinical chorioamnionitis was reported in four of the five observational studies. Two studies reported a statistically significant difference in favor of azithromycin compared to erythromycin (Martingano, 2020; Navathe, 2019), and two reported no statistically significant difference (Schreiber, 2019; Pierson, 2014). Martingano reported a relative risk (RR) (95% CI) adjusted for maternal age, advanced maternal age, gestational age at diagnosis of PPROM, nulliparity, BMI, pregestational diabetes, group  $\beta$  streptococcus positive (bacteriuria), any hypertensive disorder in pregnancy, and race, of 0.51 (0.30 to 0.89) in favour of azithromycin compared to erythromycin. Navathe (2019) reported a p-value of 0.04 in favor of azithromycin for the overall difference between groups; clinical chorioamnionitis was found in 25.8% in the erythromycin group, and in 16.7%, 13.1% and 15.4% in the groups receiving azithromycin for one, five and seven days, respectively. Schreiber (2019) reported a higher rate of clinical chorioamnionitis in the group receiving azithromycin (26.5%) than in the group receiving roxithromycin (13.3%), although not statistically significant ( $p = 0.069$ ). Pierson (2014) reported a non-significant difference of 8.6% versus 12.0% in the groups receiving azithromycin and erythromycin (both combined with ampicillin), respectively ( $p = 0.47$ ).

Histological chorioamnionitis was reported by Martingano (2020) and Navathe (2019); no statistically significant differences were found.

Pierson (2014) reported no statistically significant differences in total chorioamnionitis.

#### 16. Endometritis

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis or in any of the observational studies.

#### 17. Delivery mode (spontaneous vaginal, instrumental or caesarean section)

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis.

### *Observational studies about azithromycin*

All five observational studies reported this outcome. Three studies reported caesarean sections (Martingano, 2020; Finneran, 2017; Pierson, 2014), Schreiber (2019) reported primary caesarean section, and Navathe (2019) reported vaginal deliveries. In four of the five studies no statistically significant differences were found, except for the study by Finneran (2017), who reported a lower rate of caesarean sections (29.5%) in the group receiving azithromycin than in the group receiving erythromycin (48.8%) ( $p = 0.01$ ).

#### 18. Maternal mortality

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis or in any of the observational studies.

#### 19. Postpartum haemorrhage

This outcome measure was not reported in the included network meta-analysis or in any of the observational studies.

### Level of evidence of the literature

#### **Critical outcome measures**

##### 1. Neonatal infection/sepsis

The level of evidence regarding the outcome measure neonatal infection / sepsis started high and was downgraded by four levels to very low, one level because of study limitations (risk of bias as assessed by Chatzakis (2020)) and three levels because of number of included patients (imprecision), since both the lower and upper boundaries of clinical relevance were exceeded by the 95% CI for most comparisons.

2. *IRDS*

The level of evidence regarding the outcome measure IRDS started high and was downgraded by three levels to low, one level because of study limitations (risk of bias as assessed by Chatzakis (2020)) and two levels because of number of included patients (imprecision), since the lower boundary of clinical relevance was exceeded by the 95% CI for all comparisons, and the upper boundary of clinical relevance was exceeded by the 95% CI for most comparisons.

3. *NICU admission*

No evidence was found for this outcome measure.

4. *Maternal allergy/anaphylaxis*

No evidence was found for this outcome measure.

**Important outcome measures**

5. *Bronchopulmonary dysplasia (BPD)*

No evidence was found for this outcome measure.

6. *Periventricular leukomalacia (PVL)*

No evidence was found for this outcome measure.

7. *IVH gr III/IV*

The level of evidence regarding the outcome measure IVH gr III/IV started high and was downgraded by four levels to very low, one level because of study limitations (risk of bias as assessed by Chatzakis (2020)) and three levels because of number of included patients (imprecision), since both the lower and upper boundaries of clinical relevance were exceeded by the 95% CI for most comparisons.

8. *NEC*

The level of evidence regarding the outcome measure NEC started high and was downgraded by four levels to very low, one level because of study limitations (risk of bias as assessed by Chatzakis (2020)) and three levels because of number of included patients (imprecision), since both the lower and upper boundaries of clinical relevance were exceeded by the 95% CI for most comparisons.

9. *Perinatal mortality*

The level of evidence regarding the outcome measure perinatal mortality started high and was downgraded by four levels to very low, one level because of study limitations (risk of bias as assessed by Chatzakis (2020)) and three levels because of number of included patients (imprecision), since both the lower and upper boundaries of clinical relevance were exceeded by the 95% CI for most comparisons.

10. *Long term outcomes*

No evidence was found for this outcome measure.



11. *Apgar score < 7 after 5 minutes*

The level of evidence regarding the outcome measure Apgar score < 7 after 5 minutes started low and was downgraded by one level to very low, because of study limitations (risk of bias) since all three observational studies were retrospective.

12. *Prolonged latency/pregnancy duration until birth*

The level of evidence regarding the outcome measure prolonged latency/pregnancy duration until birth started high and was downgraded by four levels to very low, one level because of study limitations (risk of bias as assessed by Chatzakis (2020)) and three levels because of number of included patients (imprecision), since both the lower and upper boundaries of clinical relevance were exceeded by the 95% CI for most comparisons.

13. *Neurologic problems (neonatal insult, cerebral palsy (CP), neonatal encephalopathy)*

No evidence was found for this outcome.

14. *Maternal sepsis*

No evidence was found for this outcome.

15. *Chorioamnionitis (clinical and histological)*

The level of evidence regarding the outcome measure chorioamnionitis started high and was downgraded by four levels to very low, one level because of study limitations (risk of bias as assessed by Chatzakis (2020)) and three levels because of number of included patients (imprecision), since both the lower and upper boundaries of clinical relevance were exceeded by the 95% CI for most comparisons.

16. *Endometritis*

No evidence was found for this outcome.

17. *Delivery mode (spontaneous vaginal, instrumental or caesarean section)*

The level of evidence regarding the outcome measure delivery mode started low and was downgraded by two levels to very low, one level because of study limitations (risk of bias) since four of the five observational studies were retrospective, and one level because of imprecision, since in the only prospective study the 95% confidence interval of the result included both the lower and the upper borders of clinical relevance.

18. *Maternal mortality*

No evidence was found for this outcome.

19. *Postpartum haemorrhage*

No evidence was found for this outcome.

## Conclusions

### Critical outcome measures

#### *Neonatal infection/ sepsis*

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about which prophylactic antibiotic is the best for prevention of neonatal infection / sepsis in babies born to mothers with PPROM.
---------------------------	--

	<i>(Chatzakis, 2020)</i>
--	--------------------------

#### *iRDS*

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about which prophylactic antibiotic is the best for prevention of <b>iRDS</b> in babies born to mothers with PPROM.  <i>(Chatzakis, 2020)</i>
-----------------------	--

#### *NICU admission*

<b>- GRADE</b>	No evidence was found about the best prophylactic antibiotic for preventing NICU admission in babies born to mothers with PPROM.
----------------	--

#### *Maternal allergy/anaphylaxis*

<b>- GRADE</b>	No evidence was found regarding the best prophylactic antibiotic for preventing maternal allergy/anaphylaxis in pregnant women with PPROM.
----------------	--

#### Important outcome measures

##### *IVH gr III/IV*

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about which prophylactic antibiotic is the best for prevention of IVH gr III/IV in babies born to mothers with PPROM.  <i>(Chatzakis, 2020)</i>
-----------------------	--

##### *NEC*

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about which prophylactic antibiotic is the best for prevention of NEC in babies born to mothers with PPROM.  <i>(Chatzakis, 2020)</i>
-----------------------	--

##### *Perinatal mortality*

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about which prophylactic antibiotic is the best for prevention of perinatal mortality in babies born to mothers with PPROM.  <i>(Chatzakis, 2020)</i>
-----------------------	--

##### *Apgar score < 7 after 5 minutes*

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of azithromycin compared to other prophylactic antibiotic for prevention of an Apgar score < 7 after 5 minutes in babies born to mothers with PPROM.  <i>(Navathe, 2019; Schreiber, 2019; Finneran, 2017)</i>
-----------------------	---

##### *Prolonged latency*

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about which prophylactic antibiotic is the best for prolonged latency in pregnant women with PPROM.  <i>(Chatzakis, 2020)</i>
-----------------------	--

### Chorioamnionitis

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about which prophylactic antibiotic is the best for prevention of chorioamnionitis in pregnant women with PPROM.  (Chatzakis, 2020)
-----------------------	--

### Delivery mode

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of azithromycin compared to other prophylactic antibiotics for delivery mode in pregnant women with PPROM.  (Martingano, 2020; Navathe, 2019; Schreiber, 2019; Finneran, 2017; Pierson, 2014)
-----------------------	---

### BPD, PVL, long-term outcomes, neurologic problems, maternal sepsis, endometritis, maternal mortality, postpartum hemorrhage

<b>- GRADE</b>	No conclusion can be drawn for the outcome measures BPD, PVL, long-term outcomes, neurologic problems, maternal sepsis, endometritis, maternal mortality, and postpartum hemorrhage, since these were not reported in the included studies.
----------------	---

### Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Uit een eerdere literatuursamenvatting (link naar module "Profylactisch antibiotica bij preterm pre-labour rupture of membranes (PPROM)") blijkt dat profylactische antibiotica bij PPROM vergeleken met placebo of geen profylaxe waarschijnlijk een positief effect hebben op de verlenging van de zwangerschapsduur, op early onset neonatale infecties en op het verminderen van echoscopisch vastgestelde hersenafwijkingen, voornamelijk IVH (Moderate Grade).

In de huidige module werd uitgewerkt welk antibioticum de voorkeur heeft in geval van PPROM.

De onderzochte studies zijn niet eenduidig. Geen specifiek antibiotica-regime is duidelijk superieur ten opzichte van anderen.

Volgens de netwerk meta-analyse van Chatzakis was ampicilline het meest effectief in het voorkomen van neonatale sepsis vergeleken met placebo. Ampicilline is in Nederland niet verkrijgbaar maar is vergelijkbaar met amoxicilline.

De vijf observationele studies die macrolideantibiotica onderzochten zijn methodologisch beperkt. Er is geen RCT beschikbaar. Vier van deze vijf studies hebben naast een macrolide antibioticum ook ampicilline of amoxicilline toegediend. Er werden zeer uiteenlopende regimes van toediening van erythromycine, azitromycine en roxithromycine onderzocht. Roxithromycine (Schreiber 2019) is in Nederland niet verkrijgbaar.

Geen van deze observationele studies vergelijkt een penicilline-antibioticum met of zonder toevoeging van een macrolide antibioticum. Het toegevoegde effect van macroliden op het voorkomen van sepsis en andere neonatale uitkomsten is niet bekend. Het is niet zeker of een combinatie van antibiotica superieur is ten opzichte van profylaxe met een enkel antibioticum uit de penicilline-groep.

### Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Zoals eerder beschreven in [link naar module "Profylactisch antibiotica bij premature prelabour rupture of membranes (PPROM)"], zal een overgrote meerderheid van de zwangere vrouwen positief staan tegenover antibiotica-profylaxe en deze accepteren als het toedienen van antibiotica een bewezen gunstig effect heeft op de neonaat met betere uitkomsten. Zwangere vrouwen willen geïnformeerd worden over de overwegingen, positieve en negatieve effecten die verwacht worden om tot een beslissing te kunnen komen. Het gebruik van orale profylaxe heeft geen invloed op de mogelijkheid tot thuismonitoring. Eerder antibioticagebruik gebruik door de zwangere, waarbij bijwerkingen of allergieën optraden, kunnen van invloed zijn op de keuze van de zwangere.

Het is te verwachten dat zowel de interventie (preventieve toediening van antibiotica aan de zwangere) als het niet toepassen van de interventie geen effect zullen hebben op de moeder-kind binding en op de kans van slagen van de borstvoeding. De gevonden studies rapporteren niet over het slagen van borstvoeding.

Er zijn geen studies gedaan naar de waarden en voorkeuren van patiënten in de keuze van het type antibioticum. In het algemeen moet een antibioticum weinig bijwerkingen geven, en moet de inname frequentie en de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn, om zo de therapietrouw te verhogen. Bij amoxicilline zijn vaak gastro-intestinale bijwerkingen (> 10%) beschreven.

### Kosten (middelenbeslag)

Een 7-daagse kuur amoxicilline capsule 500 mg 3dd1 kost €7,14 per behandeling. Een behandeling met azitromycine tablet 1000mg eenmalig kost €1,96. Een behandeling met erytromycine tablet 250mg 4dd1 kost €1,62 per dag.

### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is geen onderzoek gedaan naar de aanvaardbaarheid en haalbaarheid van deze interventie. Gezien de aard van de interventie, het voorschrijven en oraal toedienen van antibiotica, zijn er geen belemmerende factoren te verwachten. Er zijn geen extra zorgverleners nodig, geen apparatuur. De kennis is in alle klinieken voorhanden. Zoals eerder beschreven zijn deze antibiotica goedkoop en deze zorg is verzekerd.

### **Aanbevelingen**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Uit de huidige literatuur kan geen eenduidige conclusie worden getrokken ten aanzien van de keuze van profylactische antibiotica bij PPROM. Het is daarom noodzakelijk om ook andere overwegingen te betrekken bij de keuze van het middel.

Het perfecte profylactische antibioticum zou een middel zijn dat 1. Oraal toe te dienen is, 2. Een minimum aan bijwerkingen/ schadelijke effecten veroorzaakt op moeder, foetus en pasgeborene, 3. Een hoge dekkingsgraad heeft tegen verwekkers van intra-uteriene en neonatale infecties, 4. Anti-inflammatoire eigenschappen heeft.

De meest voorkomende verwekkers van neonatale sepsis zijn respectievelijk groep B streptokokken (GBS, Streptococcus agalactiae) en Escherichia Coli. Volgens een surveillance studie van 16 NICU's in Engeland gedurende 3 jaar (2006-2008) zouden deze verwekkers verantwoordelijk zijn voor 58% (GBS) en 18% (E. Coli) van alle bewezen early-onset

neonatale sepsis, waarbij de incidentie omgekeerd evenredig is met de amenorrhoe duur en het geboortegewicht (Vergnano, 2011). Het merendeel van de gevallen trad in deze surveillance op bij (n=443, 82, early en late onset neonatal sepsis) zuigelingen geboren met een zwangerschapsduur van <37 weken, waarvan 71% (n=313) bij zuigelingen met een zwangerschapsduur van ≤32 weken. De verdeling van type verwekker was vergelijkbaar voor geboortegewicht en zwangerschapsduur.

**Ampicilline en amoxicilline** zijn gericht op deze twee verwekkers. In Nederland is amoxicilline verkrijgbaar.

Amoxicilline geeft in Nederland 100% dekking tegen groep B streptokokken en 65% dekking tegen E. Coli (<https://www.rivm.nl/publicaties/nethmap-2022-consumption-of-antimicrobial-agents>). Profylactisch gebruik van antibiotica kan leiden tot ontwikkeling van resistenties waardoor de kans op neonatale sepsis met een resistente verwekker kan toenemen. De dekkingsgraad wordt gemonitord via NethMap en aanbevelingen moeten hier zo nodig op aangepast worden. Als de dekkingsgraad afneemt kan het in de toekomst nodig zijn om over te gaan op een ander middel, bijvoorbeeld een derde-generatie-cefalosporine (Lorthe 2022).

Amoxicilline kan oraal toegediend worden. Nadelig zijn gastro-intestinale bijwerkingen. Het heeft een goede placentapassage en is veilig voor moeder en kind (het wordt door Lareb als 'meest veilig' geïndiceerd). Amoxicilline/clavulaanzuur is niet geschikt als profylaxe gezien de verhoogde kans op necrotiserende enterocolitis bij de pasgeborene (Kenyon 2001).

De klinische betekenis van genitale mycoplasma-soorten als verwekker van neonatale sepsis is onduidelijk (Kayem, 2018). Ureaplasma en mycoplasma zijn nosocomiaal aanwezig in de vrouwelijke urogenitale stelsel. Ureaplasma en mycoplasma worden niet standaard gekweekt of onderzocht in de zwangerschap. Uit buitenlandse studies lijkt de incidentie van ureaplasmasepsis en -meningitis vergelijkbaar met die van GBS. Er zijn echter geen data over de incidentie van genitale mycoplasma soorten als oorzaak van early onset neonatale sepsis in Nederland (Capoccia, 2013; Kwak, 2014; Murtha, 2014; Stol, 2021). **Macroliden bestrijden genitale mycoplasma-soorten beter dan penicilline.** In studies wordt naast erytromycine, vaak azitromycine gebruikt. Er zijn echter geen RCT's bekend waarin azitromycine is onderzocht. Er waren vijf observationele studies met methodologische beperkingen beschikbaar over de vergelijking tussen azitromycine en andere macroliden bij patiënten met PPROM waarvan in vier studies ook ampicilline of amoxicilline werd toegediend. **Over het additionele effect van azitromycine naast een antibioticum uit de penicilline-groep is geen duidelijke conclusie te trekken.**

Erytromycine en azitromycine zijn oraal toe te dienen. **Erytromycine was in de Oracle 1 trial geassocieerd met een verlenging van de zwangerschapsduur, een afname van de noodzaak tot behandeling met surfactant, afname van zuurstofbehoefte en minder positieve bloedkweken (Kenyon, 2001).** Erytromycine is beter onderzocht dan azitromycine voor deze indicatie. Echter, erytromycine is vaak **beperkt leverbaar in Nederland**, waardoor in de praktijk vaak uitgeweken wordt naar azitromycine. Azitromycine heeft een significant langere halfwaardetijd dan erythromycine (3 dagen vergeleken met 1,6 dagen voor erythromycine). Mogelijk heeft azitromycine een beter gastro-intestinaal bijwerkingen profiel (White, 2015), en kan er door een eenmalige gift een hogere compliance bereikt worden. Macroliden hebben een relatief slechte placenta passage. Data over resistentie van ureaplasma tegen de verschillende antibiotica zijn niet bekend. De resistentie van GBS voor

macroliden in zowel vaginale kweken als bij neonaten met een invasieve GBS infectie in Nederland was in 2019 22% (<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0065.pdf>). Het is niet duidelijk of het geven van bovenstaande macroliden gericht tegen mycoplasma-soorten ook werkelijk een positief effect heeft op het kind in geval van PPRM. Hierover zijn geen humane studies bekend (Grigsby, 2012; Esschenbach, 1991; Miura, 2014).

Internationaal zijn de richtlijnen ten aanzien van het wel of niet geven van antibiotica bij PPRM wisselend. De ACOG beveelt het gebruik van profylactische antibiotica aan bij een zwangerschapsduur van minder dan 34 weken, door middel van amoxicilline en erytromycine gedurende zeven dagen (ACOG, 2020).

De NICE guideline (2019) (NG25) beveelt bij PPRM tot 37 weken als eerste keuze erytromycine (monotherapie) 4dd 250 mg aan gedurende maximaal 10 dagen of tot aan de bevalling en bij overgevoeligheid of allergie een orale penicilline gedurende maximaal 10 dagen of tot aan de bevalling. Zij baseren zich op de Cochrane review van Kenyon uit 2013.

De RCOG green-top guideline No. 36 'Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease' (2017) adviseert niet standaard op GBS te kweken bij vrouwen met PPRM voor een zwangerschapsduur van 34 weken en alle vrouwen met PPRM alleen durante partu te behandelen met antibiotica. De argumentatie is dat er geen direct bewijs is dat het behandelen van GBS kolonisatie voorafgaand aan een partus voordelen oplevert voor moeder of kind. Bij tekenen van infectie in het geval van PPRM is een bevalling geïndiceerd en zal antibiotica durante partu gegeven worden. Alleen in geval van GBS kolonisatie tussen 34-37 weken zou de aan- of afwezigheid van GBS beleidsconsequenties hebben.

Een andere RCOG richtlijn 'Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation' (No 73. 2019) komt hiermee niet overeen; hierin wordt het advies geformuleerd vrouwen met PPRM te behandelen met antibiotica (voorkeur erytromycine) gedurende 10 dagen of tot het moment waarop zij in partu komen. In deze richtlijn wordt verwezen naar het gekozen antibioticum regime in de NG 25 maar wordt ook benadrukt dat de keuze van het gekozen antibioticum en de optimale behandelingsduur niet duidelijk zijn. Ook hier wordt het vermijden van amoxicilline/clavulaanzuur in verband met een verhoogd risico op neonatale necrotiserende enterocolitis benoemd.

De richtlijnen baseren zich echter allen op oude literatuur en zoals eerder vermeld is de resistentie voor GBS tegen erytromycine in Nederland behoorlijk toegenomen in de laatste jaren.

Bovenstaande afwegingen meenemend adviseert de werkgroep (indien in overleg met de zwangere vrouw is besloten antibioticaprofylaxe toe te dienen) te kiezen voor amoxicilline 3dd 500 mg per os gedurende zeven dagen (of tot een negatieve vagina-rectumkweek op GBS) of tot de partus. Alternatief voor amoxicilline is azitromycine eenmalig 1000mg per os of erytromycine 4dd 250 mg gedurende maximaal 7 dagen of tot de partus. Om het overmatig gebruik van antibiotica en het ontstaan van resistenties zoveel mogelijk te beperken kan de invoering van de GBS sneltest van toegevoegde waarde zijn. In geval van GBS kolonisatie tussen 34-37 weken zou de aan- of afwezigheid van GBS tevens

beleidsconsequenties hebben (zie modules “Inleiding van de baring bij PPROM” en “Inleiding van de baring bij PPROM en GBS dragerschap”).

Deze profylaxe dekt zeer adequaat GBS en in beperkte mate E. Coli (en mycoplasma).

Bespreek de overwegingen voor de keuze van wel of geen antibioticaprofylaxe met de zwangere vrouw (link naar module “Profylactisch antibiotica bij premature prelabour rupture of membranes (PPROM)”) en kom gezamenlijk tot een besluit.

Schrijf bij een zwangere vrouw met gebroken vliezen voor 37 weken amoxicilline 3 dd 500 mg per os voor gedurende zeven dagen indien gekozen wordt voor antibioticaprofylaxe. Stop de profylaxe in geval van een negatieve vagina-rectumkweek of PCR-sneltest op GBS of als de vrouw binnen zeven dagen bevalt.

### Kennislacune

Het is niet bekend of de toevoeging van macrolide-antibiotica effectiever is in het voorkomen van neonatale sepsis en het verbeteren van de neonatale uitkomsten dan een penicilline-antibioticum alleen.

De effectieve dosis en behandelduur van antibiotica-profylaxe voor deze indicatie is niet bekend.

### Literatuur

- ACOG. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3):e80-e97.
- Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* (2013) 26:231–40.
- Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jan;55(1):20-31.
- Eschenbach DA, Nugent RP, Rao AV, Cotch MF, Gibbs RS, Lipscomb KA, Martin DH, Pastorek JG, Rettig PJ, Carey JC, et al. A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Mar;164(3):734-42.
- Finneran MM, Appiagyei A, Templin M, Mertz H. Comparison of Azithromycin versus Erythromycin for Prolongation of Latency in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes. *Am J Perinatol.* 2017 Sep;34(11):1102-1107.
- Grigsby PL, Novy MJ, Sadowsky DW, Morgan TK, Long M, Acosta E, Duffy LB, Waites KB. Maternal azithromycin therapy for *Ureaplasma* intraamniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Dec;207(6):475.e1-475.e14.
- 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 GuidelineNo. 36. *BJOG* 2017;124:e280–e305.
- Kayem G, Doloy A, Schmitz T, Chitrit Y, Bouhanna P, Carbonne B, Jouannic JM, Mandelbrot L, Benachi A, Azria E, Maillard F, Fenollar F, Poyart C, Bebear C, Goffinet F. Antibiotics for

- amniotic-fluid colonization by *Ureaplasma* and/or *Mycoplasma* spp. to prevent preterm birth: A randomized trial. *PLoS One*. 2018 Nov 7;13(11):e0206290.
- Kenyon, S. L., Taylor, D. J., & Tarnow-Mordi, W. (2001). Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *The Lancet*, 357(9261), 979-988.
- Kobuchi S, Kabata T, Maeda K, Ito Y, Sakaeda T. Pharmacokinetics of Macrolide Antibiotics and Transport into the Interstitial Fluid: Comparison among Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Apr 22;9(4):199.
- Kwak DW, Hwang HS, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Co-infection with vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2014) 27:333–7.
- Lorthe E, Letouzey M, Torchin H, Foix L'Helias L, Gras-Le Guen C, Benhammou V, Boileau P, Charlier C, Kayem G; EPIPAGE-2 Obstetric Writing Group. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24-31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort. *BJOG*. 2022 Aug;129(9):1560-1573.
- Martingano D, Singh S, Mitrofanova A. Azithromycin in the Treatment of Preterm Prelabor Rupture of Membranes Demonstrates a Lower Risk of Chorioamnionitis and Postpartum Endometritis with an Equivalent Latency Period Compared with Erythromycin Antibiotic Regimens. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2020 Jul 9;2020:2093530.
- Miura Y, Payne MS, Keelan JA, Noe A, Carter S, Watts R, Spiller OB, Jobe AH, Kallapur SG, Saito M, Stock SJ, Newnham JP, Kemp MW. Maternal intravenous treatment with either azithromycin or solithromycin clears *Ureaplasma parvum* from the amniotic fluid in an ovine model of intrauterine infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5413-20.
- Murtha AP, Edwards JM. The role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Clin North Am* (2014) 41:615–27.
- Navathe R, Schoen CN, Heidari P, Bachilova S, Ward A, Tepper J, Visintainer P, Hoffman MK, Smith S, Berghella V, Roman A. Azithromycin versus erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Aug;221(2):144.e1-144.e8.
- NICE guideline (NG25): Preterm labour and birth. 20 November 2015 Last updated: 02 August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
- Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2014 Sep;124(3):515-519.
- Schreiber H, Shitrit P, Man-El G, Engel O, Berkovitz A, Biron-Shental T. Macrolide antibiotics roxithromycin versus azithromycin for preterm premature rupture of membranes: a retrospective comparison. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Sep;300(3):569-573.
- Stol K, Jans J, Ott de Bruin L, Unger W, van Rossum A. Perinatal Infections With *Ureaplasma*. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1;40(5S):S26-S30. doi: 10.1097/INF.0000000000002859.
- Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F9-F14
- White S. Why do Clarithromycin and Azithromycin Cause Less GI Side Effects than Erythromycin? *EBM Consult* 2015. [https://www.ebmconsult.com/articles/clarithromycin\\_azithromycin\\_motilin\\_gi\\_side\\_effects](https://www.ebmconsult.com/articles/clarithromycin_azithromycin_motilin_gi_side_effects).



## Module 3a Inleiding van de baring bij PPROM

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale timing voor de bevalling bij een zwangere met voortijdig prematuur gebroken vliezen voor 37 weken (PPROM)?

*De uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:*

- Wat is het meest aangewezen beleid tussen 34 en 37 weken bij een zwangere met PPROM (alle vrouwen): laat preterm bevallen danwel expectatief beleid tot 37 weken?
- Wat is het meest aangewezen beleid bij een zwangere met PPROM 34 tot 37 weken én GBS dragerschap\*?

*\*Binnen deelvraag 2 gaat het om de subpopulatie van vrouwen met PPROM waarbij de aanwezigheid van groep B hemolytische streptokokken (GBS bacterie) in de urogenitale tractus (urine en/of rectum/vagina) is aangetoond.*

### Inleiding

Er zijn twee strategieën bij PPROM, streven naar een bevalling tussen 34 en 37 weken AD en expectatief beleid tot 37 weken AD en dan streven naar bevalling. Het is onduidelijk welk beleid tot betere uitkomsten leidt voor zowel moeder als kind. Dit geldt ook voor vrouwen met PPROM voor 34 weken zwangerschapsduur die nog niet bevallen zijn bij het bereiken van de termijn van 34 weken (*module 3a*).

Daarnaast is het onduidelijk wat het beste beleid is voor vrouwen met PPROM die GBS-drager zijn gezien het mogelijk verhoogde risico op neonatale GBS infectie. Er is hierin in Nederland praktijkvariatie; sommige klinieken adviseren vanaf 34 weken de bevalling na te streven, terwijl anderen afwachten tot 37 weken zwangerschapsduur (*module 3b*).

### **Module 3a - Planned immediate delivery versus expectant management between 34 to 37 weeks of gestation in women with PPROM (all women)**

#### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following sub question:

What are the (non) beneficial effects of immediate delivery (before 37 weeks gestational age) versus an expectant policy (after 37 weeks gestational age) on neonatal and maternal outcomes?

- P:** pregnant women with preterm premature rupture of membranes before 37+0 weeks of pregnancy;
- I:** (immediate) delivery between 34+0 and 36+6 weeks of pregnancy;
- C:** expectant management until 37+0 weeks of pregnancy unless medical indication to pursue delivery;
- O:** perinatal mortality, perinatal infections (early sepsis within 72 hours after birth proven by blood culture), respiratory distress syndrome, Neonatal Intensive Care Unit (NICU)-admission, maternal sepsis, maternal mortality, delivery mode (instrumental/non instrumental, vaginal/caesarean delivery), neonatal hyperbilirubinemia, neonatal hypoglycemia, Apgar-score < 7 after 5 minutes, neonatal need for ventilation, postpartum endometritis, maternal urogenital infection, chorioamnionitis (clinical and histological), postpartum haemorrhage, pain medication

during delivery, maternal satisfaction about childbirth/childbirth experience and bonding between mother and child.

#### Relevant outcome measures

The guideline development group considered perinatal mortality, perinatal infections (early sepsis within 72 hours after birth proven by blood culture), respiratory distress syndrome, Neonatal Intensive Care Unit (NICU)-admission, delivery mode (instrumental/non instrumental, vaginal/caesarean delivery) and maternal sepsis as **critical outcome measures** for decision making. Maternal mortality, neonatal hyperbilirubinemia, neonatal hypoglycemia, Apgar-score < 7 after 5 minutes, neonatal need for ventilation, maternal urogenital infection, postpartum endometritis, chorioamnionitis (clinical and histological), postpartum hemorrhage, pain medication during delivery, maternal satisfaction about childbirth/childbirth experience and bonding between mother and child were defined as **important outcome measures** for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above, but used the definitions used in the studies.

For the outcome measures maternal and perinatal mortality any statistically significant difference was considered as a clinically important difference between groups.

For all other outcome measures, the GRADE default - a difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes ( $RR < 0.8$  or  $RR > 1.25$ ) and 0.5 standard deviation for continuous outcomes - was taken as a minimal clinically important difference.

#### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 28<sup>th</sup>, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 255 hits. Studies were selected based on the following criteria 1) immediate labour induction was compared with expectant management in women with PPROM 34 to 37 weeks of gestation, 2) at least one of the predefined outcome measures was reported. Fourteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 12 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 systematic reviews and meta-analyses were included.

#### Results

Two systematic reviews and meta-analysis studies were included in the analysis of the literature (Bond, 2017; Quist-Nelson, 2018). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

#### **Summary of literature**

##### Description of studies

The Cochrane systematic review by Bond (2017) compared planned early birth with expectant management in women with PPROM on foetal, infant and maternal well-being. Immediate labour induction included induction of labour by any means and vaginal birth as well as caesarean section. Expectant management involved waiting until spontaneous birth or until the baby was at term (37 weeks of gestation). For the purpose of this review, only trials that included women between 34-37 weeks of gestation were included. A total of 5

RCTs were included: three multicentre trials, i.e. PPROMT in 11 countries (Australia, Argentina, Brazil, Egypt, New Zealand, Norway, Poland, Romania, South Africa, UK and Uruguay)(Morris, 2016), and PPROMEXIL-1 and PPROMEXIL-2 in The Netherlands (Van der Ham, 2012a+b), and two single centre trials (Albania and USA) (Korovesi, 2013; Naef, 1999). The individual participant data meta-analysis by Quist-Nelson (2018) compared planned immediate delivery and expectant management in women with PPROM between 34 and 37 weeks of gestation. Immediate labour induction included both planned early vaginal birth as well as caesarean section. The review included only trials that could deliver individual study data when contacted. A total of 3 RCTs were included: the three multicentre trials reported earlier (Morris, 2016; Van der Ham, 2012a+b).

## Results

### Crucial outcome measures

#### 1. Perinatal mortality

Four trials (including 2686 neonates) reported on the outcome measure perinatal mortality (Bond, 2017). Perinatal mortality was not further defined (Bond, 2017).

**Table 3.1 Perinatal mortality, immediate delivery versus expectant management in women with PPROM**

Study	Immediate Delivery	Expectant Management	Risk difference, random effects model (95% CI)	Heterogeneity, I <sup>2</sup>
Morris, 2016	1/923 (0.1%)	1/910 (0.1%)	0 (0 to 0)	-
Naef, 1998	0/57	0/63	-	-
Van der Ham 2012a	0/268	0/270	-	-
Van der Ham 2012b	1/100 (1%)	0/95	-	-
<b>Total</b>	<b>2/1348 (0.1%)</b>	<b>1/1338 (0.1%)</b>	<b>0.00 (0.00 to 0.00)</b>	<b>0%</b>

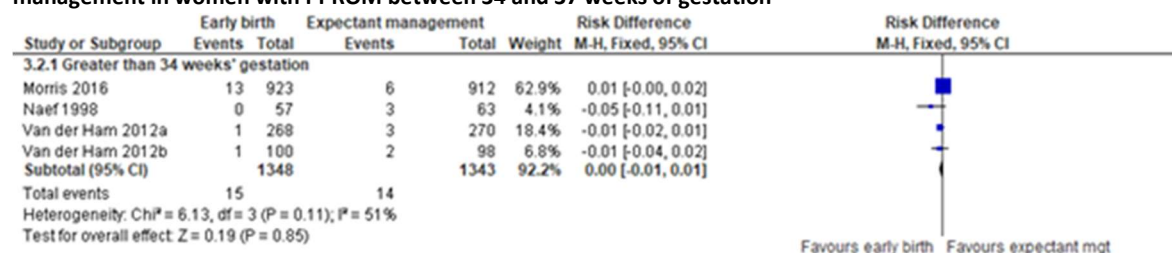
Source: Bond (2017); I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval

Perinatal mortality was reported in 2 cases out of 1348 (0.1%) in the immediate delivery group compared to 1 case out of 1338 (0.1%) in the expectant management group (Absolute risk reduction 0%, 95%CI 0 to 0%) (Table 3.1).

#### 2. Perinatal infections confirmed with a blood culture

Four trials (including 2691 neonates) reported on the outcome measure perinatal infections confirmed with a blood culture (Bond, 2017). Neonatal infection/sepsis (confirmed) was defined as a proven neonatal infection confirmed with a blood culture within 48 hours of birth (Bond, 2017).

**Figure 3.2 Perinatal infections confirmed with a blood culture, immediate delivery versus expectant management in women with PPROM between 34 and 37 weeks of gestation**



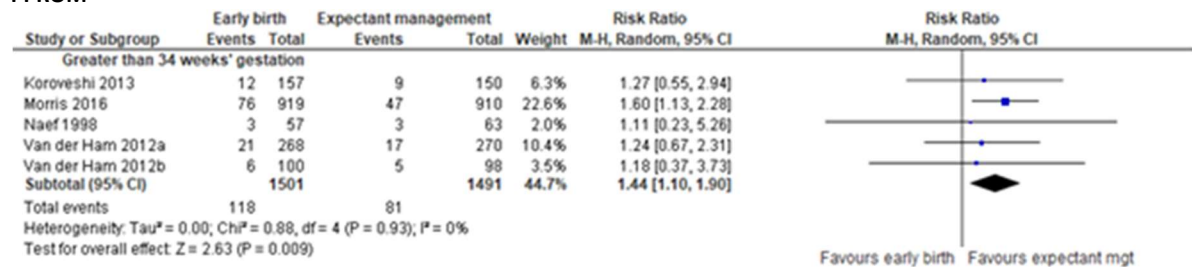
Source: Bond (2017); Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval

Perinatal infections, confirmed with blood culture, were reported in 15 cases of 1348 (1%) in the immediate delivery group compared to 14 cases of 1343 (1%) in the expectant management group (Absolute risk reduction 0%, 95CI -1% to 1%) (Figure 3.2). The trial by Morris (2016) had more events in the early birth group and heterogeneity was moderate (I<sup>2</sup>=51%). Morris used prophylactic antibiotics, however when analysed with subgroups for whether or not prophylactic antibiotics were used, results were comparable (Bond, 2017). The other (smaller) trials besides Morris reported relatively less events.

### 3. Respiratory distress syndrome (RDS)

Five trials (including 2992 neonates) reported on the outcome measure respiratory distress syndrome (RDS) (Bond, 2017). The outcome was not further defined (Bond, 2017).

Figure 3.3 Respiratory distress syndrome, immediate delivery versus expectant management in women with PPRM



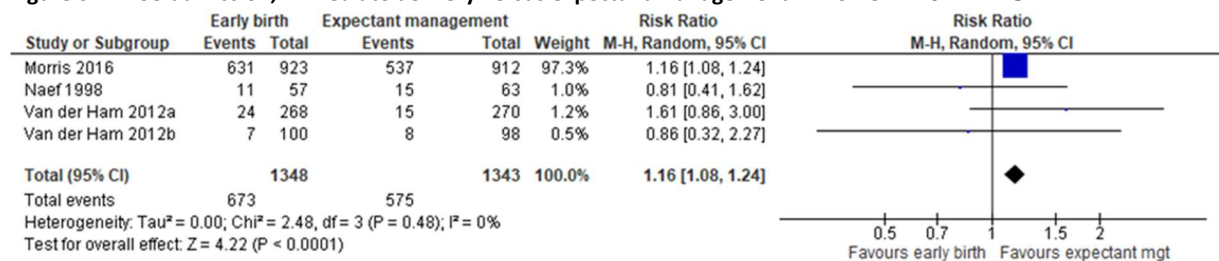
Source: Bond (2017); Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval

RDS was reported in 118 cases of 1501 neonates (8%) in the immediate delivery group compared to 81 cases in 1491 neonates (5%) in the expectant management group, which was a statistically significant difference in favour of expectant management (Absolute risk reduction 3%, RR 1.44 (95%CI 1.10 to 1.90)) (Figure 3.3).

### 4. Neonatal Intensive Care Unit (NICU)-admission

Four trials (including 2691 neonates) reported on the outcome measure NICU-admission (Bond, 2017). The outcome was not further defined (Bond, 2017).

Figure 3.4 NICU admission, immediate delivery versus expectant management in women with PPRM



Source: Bond (2017); Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval

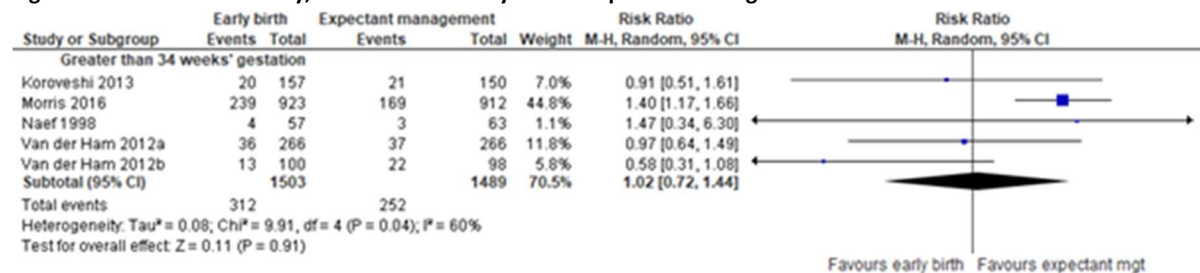
Admission to the NICU was reported in 673/1348 neonates (50%) in the immediate delivery group versus 575/1343 (43%) in the expectant management group, which was a statistically significant difference in favour of expectant management (Absolute risk difference 7%, RR

1.16 (95%CI 1.08 to 1.24)) (Figure 3.4). Two smaller studies showed a point estimate on the 'immediate delivery' side, however these were smaller studies that did not significantly impact the overall estimate when removed.

#### 5. *Delivery mode: Caesarean delivery*

Five trials (including 2992 cases) reported on the outcome measure delivery mode (Bond, 2017). Only the delivery mode by means of Caesarean delivery (and not: assisted versus not assisted birth) was reported (Bond, 2017).

**Figure 3.5 Caesarean delivery, immediate delivery versus expectant management in women with PPROM**



**Source: Bond (2017); Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval**

Caesarean delivery was reported in 312/1503 (21%) cases in the immediate delivery group versus 252/1489 (17%) cases in the expectant management group (Absolute risk difference 4%, RR 1.02 (95%CI 0.72 to 1.44)) (Figure 3.5). Results were heterogenous (I<sup>2</sup>=60%). It is unclear what caused this inconsistency between studies, however it could be due to differences in local clinical practice. There was no statistically significant difference in rates of caesarean sections because of foetal distress between immediate delivery and expectant management (RR 0.89 (95%CI 0.66 to 1.20)) (Bond, 2017).

#### 6. *Maternal sepsis*

This outcome was not reported.

#### 7. *Maternal mortality*

Maternal death was reported in three trials (including 2563 women) (Quist-Nelson, 2018). Maternal death was not further defined (Quist-Nelson, 2018). No cases of maternal death were reported in the immediate delivery group (0/1,289) and no cases in the expectant management group (0/1,274). The risk ratio could therefore not be determined for this outcome.

### Important outcome measures

#### 8. *Postpartum endometritis*

Three trials (including 2563 women) reported on the outcome measure postpartum endometritis (Bond, 2017). Postpartum endometritis was not further defined (Bond, 2017).

**Table 3.6 Postpartum endometritis, immediate delivery versus expectant management in women with PPROM**

Study	Immediate Delivery	Expectant Management	Risk difference, random effects model (95% CI)	Heterogeneity, I <sup>2</sup>
Morris, 2016	1/923 (0.1%)	4/912 (0.4%)	0.00 (-0.01 to 0.00)	-
Van der Ham 2012a	2/266 (0.8%)	4/266 (1.5%)	-0.01 (-0.03 to 0.01)	-
Van der Ham 2012b	0/100	0/95	0.00 (-0.02 to 0.02)	-
<b>Total</b>	<b>3/1289 (0.2%)</b>	<b>8/1273 (0.6%)</b>	<b>0.00 (-0.01 to 0.00)</b>	<b>0%</b>

Source: Bond (2017); I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval

Postpartum endometritis was reported in 3/1289 women (0.2%) in the immediate delivery group versus 8/1273 (0.6%) in the expectant management group (Absolute risk reduction - 0.4% (95%CI -1% to 0%) (table 3.6).

### 9. Hyperbilirubinemia

Three trials (including 2565 women) reported on the outcome measure hyperbilirubinemia (Quist-Nelson, 2018). The outcome measure was not further defined (Quist-Nelson, 2018). The results were pooled, however individual study results were not reported. The risk ratio (RR) was adjusted for trial and gestational age at randomization.

Hyperbilirubinemia was reported in 655/1288 neonates (51%) in the immediate delivery group versus 549/1277 (43%) in the expectant management group (adjusted RR 1.18 (95%CI 1.09 to 1.28)). The effect was statistically significant in favour of expectant management (p<0.01). Heterogeneity between trials was significant (p heterogeneity=0.04). However, individual study results or the possible reason for heterogeneity were not reported (Quist-Nelson, 2018).

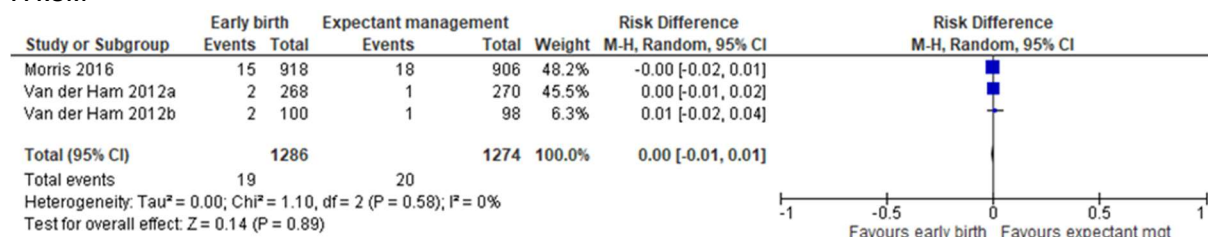
### 10. Hypoglycaemia

This outcome was not reported.

### 11. Apgar-score < 7 at 5 minutes

Three trials (including 2560 neonates) reported on the outcome Apgar score < 7 at 5 minutes (Bond, 2017).

**Figure 3.7 Apgar score < 7 at 5 minutes, immediate delivery versus expectant management in women with PPROM**



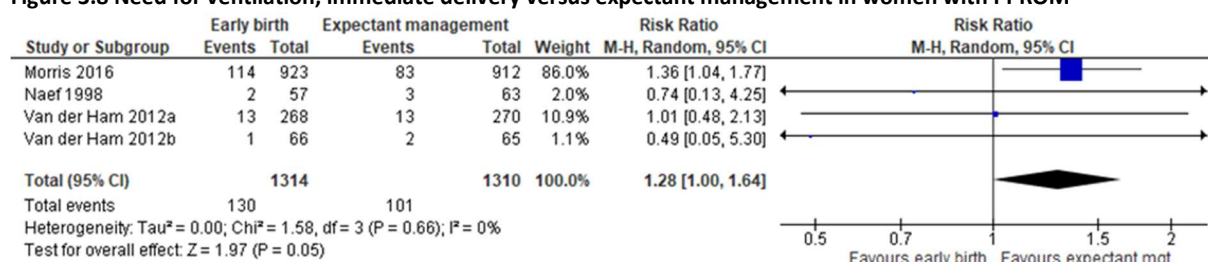
Source: Bond (2017); Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval

Apgar score < 7 at 5 minutes was reported in 19/1286 cases (2%) in the immediate delivery group and 20/1274 (2%) in the expectant management group (Absolute risk difference 0% (95%CI -1% to 1%) (Figure 3.7) (Bond, 2017).

### 12. Need for ventilation

Four trials (including 2624 neonates) reported on the outcome measure need for ventilation (Bond, 2017). The outcome measure was not further defined (Bond, 2017).

**Figure 3.8 Need for ventilation, immediate delivery versus expectant management in women with PPRM**



Source: Bond (2017); Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval

Among the immediate delivery group, 130/1314 neonates (10%) were in need for ventilation compared to 101/1310 (8%) among the expectant management group, which was a statistically significant difference in favour of expectant management (RR1.28 (95%CI 1.00 to 1.64)) (Figure 3.8).

### 13. Urogenital infection

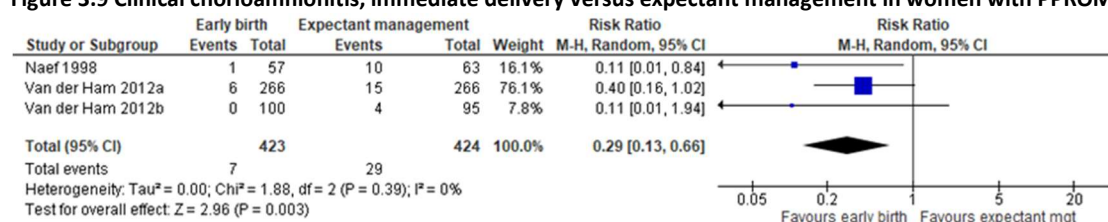
This outcome was not reported.

### 14. Chorioamnionitis (clinical and histological)

The working group was interested in clinical as well as histological assessment of chorioamnionitis. Three trials (including 850 women) reported on the outcome measure clinical chorioamnionitis (Bond, 2017). Clinically diagnosed amnionitis was defined as “maternal temperature associated with uterine tenderness, maternal or foetal tachycardia, or both, and/or foul smelling amniotic fluid in the absence of any other cause of identifiable infection” (Bond, 2017).

The two trials by Van der Ham also reported on histological chorioamnionitis, which was assessed by sending in the placenta for histological examination after birth (Van der Ham 2012a, van der Ham 2012b). The study authors did not report the total number of included placentas, therefore pooled results could not be determined.

**Figure 3.9 Clinical chorioamnionitis, immediate delivery versus expectant management in women with PPRM**



Source: Bond (2017); Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval

In the immediate delivery group 7/423 (2%) cases of clinical chorioamnionitis were reported compared to 29/424 (7%) cases in the expectant management group (RR 0.29 (95%CI 0.13 to 0.66)) (Figure 3.9). The difference was statistically significant in favour of immediate delivery.

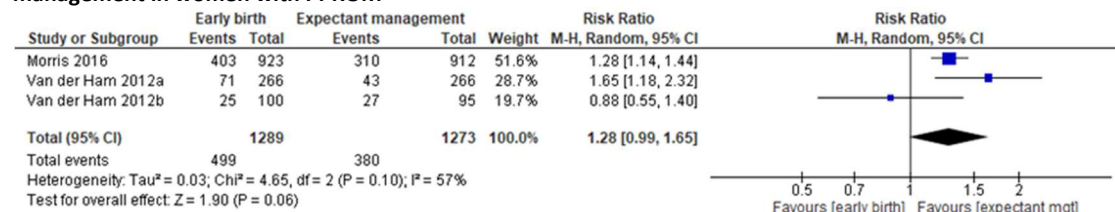
### 15. Postpartum haemorrhage

Three trials (including 2565 women) reported on the outcome measure postpartum haemorrhage (Quist-Nelson, 2018). The outcome measure was not further defined (Quist-Nelson, 2018). The results were pooled, but individual study results were not reported. The risk ratio (RR) was adjusted for trial and gestational age at randomization (Quist-Nelson, 2018). In the immediate delivery group 53/1291 (4%) cases of postpartum haemorrhage were reported compared to 57/1274 (4%) in the expectant management group (Adjusted RR, RR 0.94 (95%CI 0.65 to 1.35)).

### 16. Pain medication during delivery

Three trials (including 2562 women) reported on the outcome measure pain medication (Bond, 2017). Pain medication was defined as the use of epidural/spinal anaesthesia during delivery (Bond, 2017).

**Figure 3.10 Pain medication: use of epidural/spinal anaesthesia, immediate delivery versus expectant management in women with PPROM**



Source: Bond (2017); Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistically heterogeneity; CI: confidence interval

In the immediate delivery group epidural/spinal anaesthesia was administered in 499/1289 women (39%) versus 380/1273 (30%) in the expectant management group (RR 1.28 (95%CI 0.99 to 1.65)) (Figure 3.10).

### 17. Patient satisfaction /childbirth experience

This outcome was not reported.

### 18. Bonding

This outcome was not reported.

#### Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure **perinatal mortality** started high and was downgraded with 2 levels to a low GRADE because of imprecision (3 events in 2686 participants).

The level of evidence regarding the outcome measure **perinatal infections** started high and was downgraded with 2 levels to a low GRADE, one level because of imprecision (29 events in 2691 participants) and one level because of inconsistency (I<sup>2</sup>=52%).

The level of evidence regarding the outcome measure **respiratory distress syndrome** started high and was downgraded with 1 level to a moderate GRADE because of imprecision (upper boundary of clinical relevance RR> 1.25 was exceeded).



The level of evidence regarding the outcome measure **NICU admission** started high and was downgraded with one level to a moderate GRADE because of inconsistency (point estimate of two smaller trials differed).

The level of evidence regarding the outcome measure **caesarean delivery** started high and was downgraded with 2 levels to a low GRADE because of inconsistency (point estimates differed and high heterogeneity  $I^2=60\%$ ). It was decided not to downgrade for imprecision as well, as this could be the result of inconsistency.

The outcome measure **maternal sepsis** was not reported.

The level of evidence regarding the outcome measure **maternal mortality** started high and was downgraded with 3 levels to a very low GRADE because of severe imprecision (no events were reported). Because no events of maternal mortality were reported, it was not possible to draw conclusions based on this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **postpartum endometritis** started high and was downgraded with 2 levels to a low GRADE because of imprecision (11 events in 2562 participants).

The level of evidence regarding the outcome measure **hyperbilirubinemia** started high and was downgraded with 1 level to a moderate GRADE because of imprecision (the upper level of clinical relevance  $RR > 1.25$  was exceeded).

The outcome measure **hypoglycaemia** was not reported.

The outcome measure **Apgar score < 7 at 5 minutes** started high and was downgraded with one level to a moderate GRADE because of imprecision (39 events in 2560 participants).

The outcome measure **need for ventilation** started high and was downgraded with 1 level to a moderate GRADE because of imprecision (the upper boundary of clinical relevance  $RR > 1.25$  was exceeded).

The outcome measure **urogenital infection** was not reported.

The level of evidence regarding the outcome measure **chorioamnionitis** started high and was not downgraded.

The level of evidence regarding the outcome measure **postpartum haemorrhage** started high and was downgraded with 2 levels to a low GRADE because of imprecision (both the lower and upper boundaries of clinical relevance were exceeded).

The level of evidence regarding the outcome measure **pain medication during delivery** started high and was downgraded with 2 levels to a low GRADE because of imprecision (the upper boundary of clinical relevance  $RR > 1.25$  was exceeded) and inconsistency (point estimate of Van der Ham 2012b differed from the other trials;  $I^2 = 57\%$ ).

The outcome measure **patient satisfaction** was not reported.

The outcome measure **mother-child bonding** was not reported.

## Conclusions

### Critical outcome measures

<b>Low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM compared to expectant management* until 37 weeks may result in little to no difference in <b>perinatal mortality</b> among neonates.  <i>Sources: (Bond, 2017)</i>
------------------	--

<b>Low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM compared to expectant management until 37 weeks may result in little to no difference in outcome <b>perinatal infections</b> among neonates.  <i>Sources: (Bond, 2017)</i>
------------------	--

<b>Moderate GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM increases the risk of <b>respiratory distress syndrome</b> compared to expectant management until 37 weeks.  <i>Sources: (Bond, 2017)</i>
-----------------------	---

<b>Moderate GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM compared to expectant management slightly increases the number of <b>NICU admissions</b> among neonates.  <i>Sources: (Bond, 2017)</i>
-----------------------	--

<b>Low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM compared to expectant management until 37 weeks may result in little to no difference in the rate of <b>Caesarean deliveries</b> .  <i>Sources: (Bond, 2017)</i>
------------------	--

### Important outcome measures

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy versus expectant management until 37 weeks on <b>maternal mortality</b> in women with PPROM. Maternal mortality did not occur in the reported studies.  <i>Sources: (Quist-Nelson, 2018)</i>
-----------------------	---

<b>Low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM compared to expectant management until 37 weeks may result in little to no difference in outcome <b>postpartum endometritis</b> .  <i>Sources: (Bond, 2017)</i>
------------------	---

<b>Moderate GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM probably increases the risk of <b>hyperbilirubinemia</b> compared to expectant management until 37 weeks.  <i>Sources: (Quist-Nelson, 2018)</i>
<b>Moderate GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM compared to expectant management until 37 weeks probably results in little to no difference in the number of neonates with an <b>Apgar score &lt; 7 at 5 minutes</b> .  <i>Sources: (Bond, 2017)</i>
<b>Moderate GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM probably increases the risk of <b>need for ventilation</b> among neonates compared to expectant management until 37 weeks.  <i>Sources: (Quist-Nelson, 2018)</i>
<b>High GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM results in a reduction of clinical <b>chorioamnionitis</b> compared to expectant management until 37 weeks.  <i>Sources: (Bond, 2017)</i>
<b>Low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM compared to expectant management until 37 weeks may result in little to no difference in <b>postpartum haemorrhage</b> .  <i>Sourced: (Bond, 2017)</i>
<b>Low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks of pregnancy in women with PPROM compared to expectant management until 37 weeks may result in in little to no increase in the use of <b>pain medication during delivery</b> .  <i>Sources: (Bond, 2017; Quist-Nelson, 2018)</i>
<b>- GRADE</b>	The outcome measures maternal sepsis, neonatal <b>hypoglycaemia, urogenital infection, patient satisfaction</b> and <b>mother-child bonding</b> were not reported.  <i>Sources: (Bond, 2017; Quist-Nelson, 2018)</i>

### Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De beschikbare literatuur is onzeker over het effect van een geplande vroegtijdige bevalling na het breken van de vliezen tussen 34 en 37 weken op de uitkomst perinatale mortaliteit. Het verschil in zwangerschapsduur bij geboorte tussen de twee groepen was in alle studies klein. (Gemiddeld verschil 0,48 week; circa 3,3 dagen) (Bond, 2017). Het bewijs is van lage kwaliteit, vooral door het lage aantal sterftegevallen in beide groepen. De perinatale

mortaliteit is bij deze zwangerschapsduur zeer laag en de interventie lijkt hier weinig invloed op te hebben. De beschikbare literatuur is ook onzeker over het effect op neonatale infecties. Bond 2017 en Quist-Nelson 2018 rapporteerden niet over maternale sepsis. In de PPROMEXIL trial kwam maternale sepsis gedefinieerd als temperatuur > 38,5 graden in combinatie met een positieve bloedkweek of hemodynamische instabiliteit waarvoor IC monitoring noodzakelijk was, zes keer voor in de groep die gepland vroeg beviel (6/366) en één keer (1/361) in de expectatieve groep. Er zijn geen gevallen van maternale mortaliteit in beide groepen beschreven. Dit komt ook overeen met de klinische ervaring omtrent deze uitkomstmaat.

Wel leidt een geplande vroegtijdige bevalling tussen 34 en 37 weken zwangerschap waarschijnlijk tot een verhoogd risico op neonatale RDS en NICU-opname (beide moderate grade) vergeleken met een expectatief beleid tot 37 weken. Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in het risico op postpartum endometritis.

De literatuur laat geen voordeel zien voor een van de strategieën wat betreft neonatale mortaliteit en neonatale infecties. De literatuur wijst voor de overige cruciale uitkomstmaten (RDS, NICU opnames, manier van bevallen) richting expectatief beleid.

Een vroege bevalling zou alleen voordelig kunnen zijn om het risico op endometritis en chorioamnionitis te reduceren. Dit zijn echter geen cruciale uitkomstmaten. Voor alle andere niet-cruciale uitkomstmaten lijkt een expectatief beleid voordeliger (maternale mortaliteit, hyperbilirubinemie, ventilatiebehoefte en gebruik van pijnmedicatie tijdens de bevalling) of gelijkwaardig (endometritis, Apgar score < 7, matернаal bloedverlies) te zijn. De overige uitkomstmaten (hypoglycaemie, urogenitale infecties, patiënt tevredenheid, moeder-kind bonding) worden in de betreffende studies niet gerapporteerd.

De overall bewijskracht is gelijk aan de laagst gevonden bewijskracht van één van de cruciale uitkomstmaten en is laag.

In de twee-jaars follow-up van de kinderen geboren in de PPROMEXIL studie, waaraan 44% van de oorspronkelijk gerandomiseerde moeders meededen (van der Heyden, 2015), werden iets minder afwijkende scores in de screenende vragenlijsten voor gedrags- en ontwikkelingsproblemen (ASQ (Ages and Stages questionnaire (14 versus 26 %, (verschil in percentage -11,4 (95% CI -21,9 tot -0,98; p = 0.033)) en CBCL (Child Behaviour Checklist (13 versus 15% verschil in percentage -2,13 (95% CI -11,2 tot 6.94; p = 0,645)) gezien bij kinderen na een beleid gericht op geplande vroege bevalling vergeleken met een expectatief beleid. De follow-up was echter niet compleet en bovendien werden de kinderen niet zelf onderzocht.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Zwangere vrouwen hechten waarde aan objectieve informatie over de afweging tussen de twee behandelstrategieën. Ze hebben bij afwachtend beleid behoefte aan goede informatie over welke controles er zijn, en duidelijke instructies over waar ze zelf op moeten letten.

In de studies werden de waarden en voorkeuren van de zwangere vrouwen niet onderzocht. In de PPROMEXIL studie werden ook patiëntengegevens verzameld van vrouwen die geschikt waren voor randomisatie, maar niet aan de RCT wensten deel te nemen (31%). De voorkeur voor een expectatief beleid van deze vrouwen was de reden om niet deel te nemen aan de studie.

Een vroege baring kan wenselijk zijn in het geval van een (beginnende) infectie. Vrouwen en hun partners vinden het belangrijk dat ze hier goed op voorbereid worden.

Specifiek moet er aandacht zijn voor de sociale en mentale balans van de vrouw, haar partner en hun familie om de langere duur, intensiteit en belasting van een klinische opname van moeder en dreiging van vroeggeboorte, het hoofd te bieden. Het te verwachten verloop van de zwangerschap, bevalling en nazorg, dient dan ook met hen besproken te worden. Een goede informatievoorziening maakt dat de vrouw en haar partner in staat zijn om zich voor te bereiden en acties te ondernemen om de gevolgen van een opname en mogelijke vroeggeboorte sociaal ook te organiseren en mentaal te kunnen dragen.

#### Kosten (middelenbeslag)

Van zowel de PPROMEXIL studies (Vijgen et al, 2014) als de PPROMT studie (Lain, 2016) is een kosteneffectiviteitsanalyse verricht. Bij de PPROMEXIL studie bedroegen de gemiddelde kosten per vrouw € 8094 de groep die gepland vroeg beviel en € 7340 voor expectatief beleid (verschil € 754; 95% betrouwbaarheidsinterval -335 tot 1802). Dit is een niet-significant verschil. Dit verschil ontstond voornamelijk in de postpartumperiode, waar de gemiddelde kosten € 5669 bedroegen voor de groep vroege bevalling versus € 4801 voor expectatief beleid. De kosten van de bevalling waren hoger bij vrouwen die waren gerandomiseerd voor geplande vroege bevalling vergeleken met vrouwen die gerandomiseerd waren voor expectatief beleid (€ 1777 versus € 1153 per vrouw). De antepartumkosten in de groep met expectatief beleid waren hoger vanwege het langere antepartumverblijf van de moeder in het ziekenhuis.

Voor de groep die gerandomiseerd werd tussen 36 en 37 weken werden er geen verschillen in kosten gevonden tussen de 2 behandelstrategieën. In de groep die werd gerandomiseerd tussen 35 en 36 weken was dit verschil echter wel aanwezig (Vijgen, 2014).

In de PPROMEXIL studies waren de vrouwen klinisch opgenomen in beide groepen. Wellicht zou de zwangere na PPROM tussen 34 en 37 weken middels thuismonitoring of poliklinisch kunnen worden gemonitord waardoor de zorgkosten verlaagd zouden kunnen worden. Van de PPROMT trial werd ook een economische analyse verricht (Lain, 2016). In deze studie werden geen significante verschillen gevonden in kosten tussen de twee behandelopties.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Expectatief beleid is aanvaardbaar, haalbaar en vereist geen implementatietraject en is overeenkomstig het huidige beleid. Het is aannemelijk dat de voordelen van expectatief beleid overeenkomen met het belang en de voorkeur van de meeste patiënten en de nu al gangbare zorg in de gynaecologische praktijken.

#### **Aanbeveling**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Hoewel de beschikbare bewijslast laag is, lijken vrijwel alle uitkomstmaten in het voordeel van expectatief beleid te wijzen. Een geplande vroege bevalling lijkt gepaard te gaan met meer risico's dan expectatief beleid. Er zijn dan ook geen argumenten om routinematig een vroege bevalling te adviseren na PPROM tussen 34 en 37 weken. Expectatief beleid is klinisch haalbaar en wordt veelal toegepast.

Zorg hierbij voor goede informatievoorziening voor de vrouw en haar partner met betrekking tot de verwachte opnameduur en schenk aandacht aan haar psycho-sociale situatie.

Adviseer een expectatief beleid tot 37 weken bij een zwangere vrouw met PPROM als er geen tekenen van intra-uteriene infectie of andere foetale of maternale redenen<sup>28</sup> zijn om te streven naar een bevalling.

<sup>28</sup>Zie module 3b voor beleid bij PPROM en GBS dragerschap

## Module 3b Inleiding van de baring bij PPRM en GBS dragerschap

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following sub question:

What are the (non) beneficial effects of immediate delivery versus expectant management until 37 weeks in **women who are proven GBS carriers** with PPRM between 34 and 37 weeks of pregnancy on neonatal and maternal outcomes?

- P: pregnant women with preterm premature rupture of membranes between 34 and 37 weeks of pregnancy and proven GBS colonization in the urogenital tract;
- I: (Immediate) delivery between 34+0 and 36+6 weeks of pregnancy;
- C: expectant management until 37+0 weeks of pregnancy unless medical indication to pursue delivery;
- O: Perinatal mortality, perinatal infections (early sepsis within 72 hours after birth proven by blood culture), respiratory distress syndrome, Neonatal Intensive Care Unit (NICU)-admission, maternal sepsis, maternal mortality, delivery mode (instrumental/non instrumental, vaginal/caesarean delivery), neonatal hyperbilirubinemia, neonatal hypoglycemia, Apgar-score < 7 after 5 minutes, neonatal need for ventilation, postpartum endometritis, maternal urogenital infection, chorioamnionitis (clinical and histological), postpartum haemorrhage, pain medication during delivery, maternal satisfaction about childbirth/childbirth experience and bonding between mother and child.

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered perinatal mortality, perinatal infections (early sepsis within 72 hours after birth proven by blood culture), respiratory distress syndrome, Neonatal Intensive Care Unit (NICU)-admission, delivery mode (instrumental/non instrumental, vaginal/caesarean delivery) and maternal sepsis as **critical outcome measures** for decision making. Maternal mortality, neonatal hyperbilirubinemia, neonatal hypoglycemia, Apgar-score < 7 after 5 minutes, neonatal need for ventilation, maternal urogenital infection, postpartum endometritis, chorioamnionitis (clinical and histological), postpartum hemorrhage, pain medication during delivery, maternal satisfaction about childbirth/childbirth experience and bonding between mother and child were defined as **important outcome measures** for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above, but used the definitions used in the studies.

For the outcome measures maternal and perinatal mortality any statistically significant difference was considered as a clinically important difference between groups.

For all other outcome measures, the GRADE default- a difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes ( $RR < 0.8$  or  $RR > 1.25$ ) and 0.5 standard deviation for continuous outcomes - was taken as a minimal clinically important difference.

### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 28<sup>th</sup>, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 255 hits. Studies were selected

based on the following criteria 1) immediate labour induction was compared with expectant management in women with PPROM 34 and 47 weeks' of gestation and positive for GBS infection, 2) at least one of the predefined outcome measures was reported. Fourteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 13 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

### Results

One study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

The study by Tajik (2014) was a secondary analysis of the PPROMEXIL-1 and PPROMEXIL-2 trials, which were RCTs performed in 60 hospitals in The Netherlands (Van der Ham 2012a, Van der Ham 2012b). Seven hundred twenty three women with a singleton or twin pregnancy and PPROM between 34 and 37 weeks of gestation, who were not in labour within 24 hours after rupture of membranes, were randomized to either immediate delivery (within 48 hours after randomization) or expectant management (until onset of spontaneous delivery). Women in whom PPROM was diagnosed after 26+0 weeks, but who had not delivered by 34+0 weeks of gestational age were also eligible for participation. Both planned cesarean and vaginal delivery were allowed in the protocol. Among these women, 103 had a positive GBS colonization, of which 57 were induced immediately and 46 managed expectative. The primary outcome was early onset neonatal sepsis, defined as a (i) positive blood culture taken at birth or within 72 hours, (ii) C-reactive protein > 20mmol/l, or (iii) positive surface cultures of a known virulent pathogen, combined with two of more symptoms of infection. The follow-up was done until hospital discharge. Tajik (2014) performed a secondary post hoc analysis of pooled data of the PPROMEXIL trials for women with and without GBS colonization. All analyses of this paper were exploratory and performed based on the intention-to-treat principle. Because this was a secondary analysis of a subgroup in two RCTs, it was considered as an observational study.

### Critical outcomes

#### **Neonatal outcomes**

##### 1. *Perinatal mortality*

This outcome was not reported.

##### 2. *Perinatal infections (early sepsis within 72 hours after birth proven by blood culture)*

One study (including 57 and 46 women in the immediate delivery arm and expectant management arm, respectively) reported on the outcome measure perinatal infections (Tajik, 2014). The outcome measure was defined as early onset neonatal sepsis, which was further defined as "a positive blood culture taken at birth (not *Staphylococcus epidermidis*) or, within 72 hours, two or more symptoms of infection (apnea, temperature instability, lethargy, feeding intolerance, respiratory distress, hemodynamic instability) plus one of the following three items: (i) positive blood culture, (ii) C-reactive protein > 20 mmol/l, or (iii) positive surface cultures of a known virulent pathogen" (Tajik, 2014). In the immediate delivery group one case of early onset neonatal sepsis (2%) was reported compared to 7 (15%) in the expectant management group among GBS carriers (OR 0.10 (95%CI 0.01 to 0.84)). However, the number of missing values was not reported.

##### 3. *Respiratory distress syndrome*



One study (including 57 and 46 women in the immediate delivery arm and expectant management arm, respectively) reported on the outcome measure respiratory distress syndrome (Tajik, 2014). The outcome measure respiratory distress syndrome was defined according to 'the Organ dysfunction criteria with radiographic confirmation' (Tajik, 2014). In the immediate delivery group five cases of respiratory distress syndrome (10%) were reported compared to two cases (5%) in the expectant management group among GBS carriers (OR 2.13 (95%CI 0.39 to 11.57)). However, the number of missing values was not reported.

#### 4. *Neonatal Intensive Care Unit (NICU)-admission*

One study (including 57 and 46 women in the immediate delivery arm and expectant management arm, respectively) reported on the outcome measure NICU-admission (Tajik, 2014). The outcome measure was not further defined (Tajik, 2014). In the immediate delivery group six neonates (11%) were admitted to the NICU compared to five (11%) in the expectant group (OR 0.97 (95%CI 0.28 to 3.39)). However, the number of missing values was not reported.

#### 5. *Delivery mode: caesarean delivery*

One study (including 57 and 46 women in the immediate delivery arm and expectant management arm, respectively) reported on the outcome measure caesarean delivery (Tajik, 2014). The working group was interested in all forms of delivery: vaginal/caesarean delivery and assisted/non assisted birth. However, only the outcome measure 'caesarean delivery' was reported (Tajik, 2014). In the immediate delivery group 11 neonates (19%) were delivered by caesarean section compared to seven (15%) in the expectant management group (OR 1.33 (95%CI 0.47 to 3.77)). However, the number of missing values was not reported.

#### 6. *Sepsis*

This outcome was not reported.

#### 7. *Maternal mortality*

This outcome was not reported.

#### 8. *Post partum endometritis*

This outcome was not reported.

### Important outcomes

#### **Neonatal outcomes**

#### 9. *Hyperbilirubinemia*

One study (including 57 and 46 women in the immediate delivery arm and expectant management arm, respectively) reported on the outcome measure hyperbilirubinemia (Tajik, 2014). The outcome was not further defined (Tajik, 2014). The number of neonates with hyperbilirubinemia was 21 (40%) in the immediate delivery group and 19 (45%) in the expectant management group (OR 0.82 (95%CI 0.36 to 1.87)). However, the number of missing values was not reported.

#### 10. *Hypoglycaemia*

One study (including 57 and 46 women in the immediate delivery arm and expectant management arm, respectively) reported on the outcome measure hypoglycaemia (Tajik, 2014). The outcome was not further defined (Tajik, 2014). The number of neonates with

hypoglycaemia was 12 (23%) in the immediate delivery group and 8 (19%) in the expectant management group (OR 1.28 (95%CI 0.47 to 3.48)). However, the number of missing values was not reported.

11. *Apgar-score < 7 after 5 minutes*

This outcome was not reported.

12. *Need for ventilation*

This outcome was not reported.

Maternal outcomes

13. *Urogenital infection*

This outcome was not reported.

14. *Chorioamnionitis (clinical and histological)*

One study (including 57 and 46 women in the immediate delivery arm and expectant management arm, respectively) reported on the outcome measure chorioamnionitis (Tajik, 2014). Both clinical and histological chorioamnionitis was reported, however the outcomes were not further defined. In the immediate delivery group three women (5%) were diagnosed with clinical chorioamnionitis compared to five (11%) in the expectant management group (OR 0.46 (95%CI 0.11 to 2.06)). The number of women diagnosed with histological chorioamnionitis was 11 (26%) in the immediate delivery group versus 16 (53%) in the expectant management group (OR 0.30, 95%CI 0.11 to 0.81). However, the number of missing values was not reported.

15. *Postpartum haemorrhage*

This outcome was not reported.

16. *Pain medication during delivery*

This outcome was not reported.

17. *Patient satisfaction /childbirth experience*

This outcome was not reported.

18. *Mother-child bonding*

This outcome was not reported.

Level of evidence

The outcome measure **perinatal mortality** was not reported.

The level of evidence regarding the outcome measure **perinatal infections** started low and was downgraded with one level to a very low GRADE because of imprecision (confidence interval includes the upper limit of clinical relevance  $OR \leq 0.8$  and the number of included participants was low).

The level of evidence regarding the outcome measure **respiratory distress syndrome** started low and was downgraded to a very low GRADE because of imprecision (confidence interval exceeds both the lower and upper limit of clinical relevance  $OR \leq 0.8$  and  $OR \geq 1.25$  and the number of included participants was low).

The level of evidence regarding the outcome measure **Neonatal Intensive Care Unit (NICU)-admission > 24 hours** started low and was downgraded to a very low GRADE because of imprecision (confidence interval exceeds both the lower and upper limit of clinical relevance  $OR \leq 0.8$  and  $OR \geq 1.25$  and the number of included participants was low).

The level of evidence regarding the outcome measure **mode of delivery** started low and was downgraded with to a very low GRADE because of imprecision (confidence interval exceeds both the lower and upper limit of clinical relevance  $OR \leq 0.8$  and  $OR \geq 1.25$  and the number of included participants was low).

The outcome measure **maternal sepsis** was not reported.

The outcome measure **maternal mortality** was not reported.

The outcome measure **endometritis** was not reported.

The level of evidence regarding the outcome measure **hyperbilirubinemia** started low and was downgraded with to a very low GRADE because of imprecision (confidence interval exceeds both the lower and upper limit of clinical relevance  $OR \leq 0.8$  and  $OR \geq 1.25$  and the number of included participants was low).

The level of evidence regarding the outcome measure **hypoglycaemia** started low and was downgraded to a very low GRADE because of imprecision (confidence interval exceeds both the lower and upper limit of clinical relevance  $OR \leq 0.8$  and  $OR \geq 1.25$  and the number of included participants was low).

The outcome measure **Apgar score < 7 at 5 minutes** was not reported.

The outcome measure **need for ventilation** was not reported.

The outcome measure **urogenital infection** was not reported.

The level of evidence regarding the outcome measure **chorioamnionitis (clinical and histological)** started low and was downgraded to a very low GRADE because of imprecision (confidence interval exceeds both the lower and upper limit of clinical relevance  $OR \leq 0.8$  and  $OR \geq 1.25$  for clinical chorioamnionitis and the number of included participants was low) and risk of bias (for histological amnionitis the total number of included participants was not reported).

The outcome measure **postpartum haemorrhage** was not reported.

This outcome measure **pain medication during delivery** was not reported.

The outcome measure **patient satisfaction/childbirth experience** was not reported.

The outcome measure **mother-child bonding** was not reported.

## Conclusions

### Critical outcome measures

<b>Very low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks may reduce the occurrence of <b>perinatal infections</b> in neonates born to GBS-carriers with PPROM compared to expectant management until 37 weeks, but the evidence is very uncertain.  <i>Sources: (Tajik, 2014)</i>
<b>Very low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks may increase the occurrence of <b>respiratory distress syndrome</b> in neonates born to GBS-carriers with PPROM compared to expectant management until 37 weeks, but the evidence is very uncertain (in this subgroup).  <i>Sources: (Tajik, 2014)</i>
<b>Very low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks may have little to no effect on the occurrence of <b>NICU admission</b> in neonates born to GBS-carriers with PPROM compared to expectant management until 37 weeks, but the evidence is very uncertain.  <i>Sources: (Tajik, 2014)</i>
<b>Very Low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks may have little to no effect on the occurrence of <b>Caesarean section</b> in GBS-carriers with PPROM compared to expectant management until 37 weeks, but the evidence is very uncertain.  <i>Sources: (Tajik, 2014)</i>
<b>- GRADE</b>	The outcome measures <b>perinatal mortality</b> and <b>maternal sepsis</b> were not reported.

### Important outcome measures

<b>Very low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks compared to expectant management until 37 weeks may have little to no effect on the occurrence of <b>hyperbilirubinemia</b> in neonates born to GBS-carriers with PPROM. The evidence is very uncertain.  <i>Sources: (Tajik, 2014)</i>
<b>Very low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks compared to expectant management until 37 weeks may have little to no effect on the occurrence of <b>hypoglycaemia</b> in neonates born to GBS-carriers with PPROM. The evidence is very uncertain.  <i>Sources: (Tajik, 2014)</i>
<b>Very low GRADE</b>	Immediate delivery between 34 and 37 weeks compared to expectant management until 37 weeks may have little to no effect on <b>clinical</b>

	<p><b>chorioamnionitis</b> in GBS-carriers with PPROM. The evidence is very uncertain.</p> <p>Immediate delivery between 34 and 37 weeks compared to expectant management until 37 weeks may reduce histological <b>chorioamnionitis</b> in GBS-carriers with PPROM. The evidence is very uncertain.</p> <p>Sources: (Tajik, 2014)</p>
--	--

<p>- <b>GRADE</b></p>	<p>The outcome measures maternal mortality, <b>endometritis, Apgar score &lt; 7 at 5 minutes, need for ventilation, urogenital infection, postpartum haemorrhage, pain medication during delivery, patient satisfaction/childbirth experience and mother-child bonding</b> were not reported.</p>
---------------------------	---

### **Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling**

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs.

De literatuur over het effect van een vroege bevalling tussen 34 en 37 weken zwangerschapsduur op foetale, neonatale en maternale uitkomsten ten opzichte van expectatief beleid tot 37 weken bij vrouwen met PPROM én GBS dragerschap is zeer beperkt met slechts één studie (Tajik, 2014). Deze studie is een post hoc analyse van twee eerdere RCT's (PPROMEXIL I en II trials in 60 centra in Nederland). Er zijn echter op dit moment geen studies bekend die specifiek deze onderzoeksvraag proberen te beantwoorden.

Door het observationele karakter van dit onderzoek en het zeer lage aantal events per uitkomstmaat, is het niveau van bewijskracht zeer laag gewaardeerd. Het is niet onomstotelijk bewezen dat een vroegtijdige bevalling bij vrouwen met PPROM en bewezen GBS dragerschap leidt tot minder neonatale infecties (sepsis binnen 72 uur na de bevalling) vergeleken met een expectatief beleid tot 37 weken.

Het verschil in zwangerschapsduur bij bevalling tussen de twee groepen in de studie van Tajik (2014) was 4 dagen (36+0 weken bij een geplande vroege bevalling en 36+4 weken bij expectatief beleid). In de PPROMEXIL studies was het al dan niet geven van antibiotica niet protocollair vastgelegd; niet alle GBS positieve vrouwen kregen antibiotica profylaxe durante partu. In de groep "geplande vroege bevalling" kregen 5 vrouwen (11%) geen antibiotica voor en/of tijdens de bevalling, terwijl in de expectatieve groep 17 vrouwen (30%) niet met antibiotica werden behandeld. Het effect van antibiotica-profylaxe op de uitkomsten van de studie kon niet bepaald worden en kan dus aanleiding hebben gegeven tot het optreden van bias.

In de groep vrouwen met bewezen GBS dragerschap, was het risico op neonatale sepsis bij een geplande vroege bevalling (1/57 vrouwen; 1.8%) lager dan bij een expectatief beleid (7 van 46 vrouwen; 15%). Er was onvoldoende bewijs in de literatuur voor of tegen één van de strategieën met betrekking tot de cruciale uitkomsten RDS, NICU opnames of modus partus. Onafhankelijk van de GBS status werd echter wel een verhoogd risico op RDS gezien na geplande vroege bevalling (module 3a, moderate GRADE). De cruciale uitkomstmaten perinatale mortaliteit en maternale sepsis waren niet gerapporteerd in de studie van Tajik

(2014), echter wel in de PPROMEXIL artikelen onafhankelijk van de GBS status. Zie hiervoor module 3a.

Ook wat betreft de belangrijke uitkomstmaten was er onvoldoende bewijs in de literatuur voor of tegen één van de twee behandelstrategieën (maternale mortaliteit, hyperbilirubinemie, hypoglykemie). De overige uitkomstmaten werden niet gerapporteerd in de studie van Tajik (2014) (AS< 7 na 5 minuten, noodzaak tot beademing, urogenitale infecties, hemorragie post partum, gebruik pijnmedicatie, patiënttevredenheid en bonding). Het is echter aannemelijk dat deze uitkomsten niet afhankelijk zijn van de GBS status.

Ons zijn geen specifieke studies bekend over de lange-termijn uitkomsten van kinderen geboren na PPROM tussen 34 en 37 weken bij GBS dragers, afhankelijk van de verschillende behandelstrategieën zoals besproken in deze module.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

In de studies werden de waarden en voorkeuren van deze specifieke patiëntengroep niet onderzocht. Zwangeren hebben behoefte aan informatie over de voor- en nadelen van beide behandelstrategieën.

#### Kosten (middelenbeslag)

Er is geen kosteneffectiviteitsonderzoek gedaan naar het effect van het eerder laten bevallen van de vrouwen die GBS drager zijn met PPROM.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Beide behandelstrategieën zijn haalbaar. In het artikel van Tajik (2014) wordt berekend dat het aantal vrouwen dat à terme zou bevallen wanneer de vrouwen die GBS drager zijn, een geplande vroege bevalling zouden ondergaan, 12% zou zijn. Dit zou 15% zijn in het geval van expectatief beleid ongeacht de status van GBS dragerschap. Wanneer een GBS-gebaseerd beleid toegepast zou worden, zou het aantal neonaten met sepsis verlaagd worden van 2,2-6,5% bij een expectatief beleid voor iedereen, naar 0,8 tot 4,1% terwijl de voordelen van expectatief beleid voor de GBS-negatieve groep onaangetaast blijven.

Op basis van de op dit moment beschikbare literatuur lijkt een vroege geplande bevalling bij GBS drager en PPROM tussen 34 en 37 weken mogelijk te leiden tot minder neonatale sepsis. In de RCOG Green-top guideline 36 (Prevention of Early onset Neonatal Group B streptococcal disease) is op basis van deze informatie benoemd dat geplande vroege bevalling voor vrouwen met PPROM, bij een zwangerschapsduur van 34 weken of meer en GBS dragerschap, mogelijk voordelig is. Implementatie lijkt in navolging van de UK ook haalbaar voor de Nederlandse situatie. Het is aannemelijk dat het de voorkeur en het belang is van de meeste vrouwen om geïnformeerd te worden over de voor- en nadelen van dit beleid. Voorwaarde voor de haalbaarheid van het beleid is de lokale beschikbaarheid van een GBS-test.

#### **Aanbeveling**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Een geplande vroege bevalling tussen 34 en 37 weken zwangerschap ten opzichte van afwachtend beleid tot 37 weken bij vrouwen met PPROM en GBS dragerschap leidt mogelijk tot een verlaging van het risico op vroege neonatale GBS infecties (1,8% na geplande vroege bevalling versus 15% na expectatief beleid. Dit komt uit overeen met een NNT van 7,6. Dit is gebaseerd op een subgroepanalyse waarin bij 46 vrouwen expectatief beleid werd gevoerd

en bij 57 vrouwen streven naar bevalling; al deze vrouwen waren bekend met GBS kolonisatie. Early-onset neonatale GBS-infectie is een ernstige aandoening waarbij veelal sprake is van een sepsis en/of pneumonie. Daarnaast is GBS ook de belangrijkste oorzaak van neonatale meningitis, hetgeen in circa 10-15% van deze infecties optreedt en uiteindelijk bij 50% neurologische restverschijnselen en/of psychomotore ontwikkelingsstoornissen geeft. De mortaliteit van een early-onset neonatale GBS-infectie is ongeveer 5-10 per 100 aangedane kinderen.

([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/dreigende\\_vroeggeboorte/antibiotica\\_en\\_dreigende\\_vroeggeboorte.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/dreigende_vroeggeboorte/antibiotica_en_dreigende_vroeggeboorte.html)).

Ook expectatief beleid geeft geen garantie op een a terme partus. Het risico op preterm partus is voor een groot deel het gevolg van het feit dat PPROM is opgetreden en niet ten gevolge van het beleid. In de bovengenoemde subgroepanalyse bevielen 13 vrouwen (28%) prematuur na geplande vroeg bevalling en 4 vrouwen (7%) in de expectatieve groep. Dit komt overeen met een NNT/NNH van 4,8 vrouwen.

Voor de keuze van wel of geen antibiotica bij PPROM verwijzen we naar de module “Profylactisch antibiotica bij premature prelabour rupture of membranes (PPROM)” (link).

In de algehele populatie met PPROM daarentegen (onafhankelijk van de GBS status) leidt een geplande vroege bevalling tot meer nadelige uitkomsten (optreden van RDS, NICU opnames, hyperbilirubinemie, noodzaak tot beademing) dan een expectatief beleid tot een zwangerschapsduur van 37 weken (zie module 3a). Het is zeer aannemelijk dat dit ook geldt voor de groep GBS draagsters. Zonder aanwezigheid van GBS is de kans op sterfte in deze groep laag.

In de twee-jaars follow-up van de kinderen geboren in de PPROMEXIL studie, waaraan 44% van de oorspronkelijk gerandomiseerde moeders meededen (van der Heyden, 2015), werden iets minder afwijkende scores in de screenende vragenlijsten voor gedrags- en ontwikkelingsproblemen (ASQ (Ages and Stages questionnaire (14 versus 26 %, verschil in percentage -11,4 (95% CI -21,9 tot -0,98; p = 0,033)) en CBCL (Child Behaviour Checklist (13 versus 15%, verschil in percentage -2,13 (95% CI -11,2 tot 6,94; p = 0,645)) gezien bij kinderen na een beleid gericht op geplande vroege bevalling vergeleken met een expectatief beleid. De follow-up was echter niet compleet, er werd in de analyse geen rekening gehouden met GBS status, en bovendien werden de kinderen zelf niet onderzocht.

De mogelijke lange termijn gevolgen van GBS ziekte zijn gehoorverlies, visusproblemen, spasticiteit, evenwichtsstoornissen, epilepsie en ontwikkelingsachterstand.

In het algemeen zijn de lange-termijn uitkomsten van kinderen die laat preterm geboren worden goed, maar iets slechter dan kinderen die à terme geboren zijn (Favrais, 2019; Woythaler, 2019).

De bovenstaande voordelen van expectatief beleid moeten afgewogen worden tegen de risico's van een neonatale GBS infectie.

Gezien de ernst van een neonatale GBS-infectie komt de werkgroep, ondanks de lage bewijskracht van de literatuur, tot onderstaande aanbeveling.

Overweeg bij een zwangere met GBS dragerschap en PPRM tussen 34 en-37 weken een vroege geplande bevalling vanwege de mogelijk verhoogde kans op een neonatale infectie. Bespreek de voor- en nadelen van een geplande vroege bevalling ten opzichte van afwachten.

## Literatuur

- Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, Morris J. Planned immediate labour induction versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 3;3(3):CD004735.
- Favrais, G., & Saliba, E. (2019). Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: literature review. *Archives de Pédiatrie*, 26(8), 492-496.
- van der Ham (2012a) DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen R, Groenewout M, van Pampus MG, Mantel GD, Bloemenkamp KW, van Wijngaarden WJ, Sikkema M, Haak MC, Pernet PJ, Porath M, Molkenboer JF, Kuppens S, Kwee A, Kars ME, Woiski M, Weinans MJ, Wildschut HI, Akerboom BM, Mol BW, Willekes C; PPRMEXIL trial group. 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):e1001208.
- van der Ham (2012b) DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen RM, van Beek JH, Franssen MT, Bloemenkamp KW, Sikkema JM, de Groot CJ, Porath M, Kwee A, Woiski MD, Duvekot JH, Akerboom BM, van Loon AJ, de Leeuw JW, Willekes C, Mol BW, Nijhuis JG. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):276.e1-10.
- van der Heyden JL, Willekes C, van Baar AL, van Wassenaer-Leemhuis AG, Pajkrt E, Oudijk MA, Porath MM, Duvekot HJ, Bloemenkamp KW, Groenewout M, Woiski M, Nij Bijvank B, Bax CJ, van 't Hooft J, Sikkema MJ, Akerboom BM, Mulder TA, Nijhuis JG, Mol BW, van der Ham DP. Behavioural and neurodevelopmental outcome of 2-year-old children after preterm premature rupture of membranes: follow-up of a randomised clinical trial comparing induction of labour and expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Nov;194:17-23. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.014. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26319651.
- Korovesi G, Qirko R, Korovesi E, Kuli G, Kodra N, Nurce A, et al. Incidence of sepsis in late preterm babies born from pregnancies complicated with premature preterm rupture of membranes. *Journal of Perinatal Medicine* 2013;41(Suppl 1):Abstract no:622.
- Lain SJ, Roberts CL, Bond DM, Smith J, Morris JM. An economic evaluation of planned immediate versus delayed birth for preterm prelabour rupture of membranes: findings from the PPRMT randomised controlled trial. *BJOG.* 2017 Mar;124(4):623-630. doi: 10.1111/1471-0528.14302. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27770483.
- Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, Thornton JG, Crowther CA; PPRMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPRMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Jan 30;387(10017):444-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00724-2. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26564381.
- Naef RW, Allbert JR, Ross EL, Weber M, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of the membranes at 34-37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;170:340.
- Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: Green-top Guideline No. 36. *BJOG.* 2017 Nov;124(12):e280-e305. doi: 10.1111/1471-0528.14821. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28901693.



- Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, van der Ham DP, Willekes C, Berghella V, Pajkrt E, Patterson J, Espinoza D, Morris J, Mol B, Askie L; Preterm Premature Rupture of Membranes Meta-analysis (PPROMM) Collaboration. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):269-279.
- Tajik P, van der Ham DP, Zafarmand MH, Hof MH, Morris J, Franssen MT, de Groot CJ, Duvekot JJ, Oudijk MA, Willekes C, Bloemenkamp KW, Porath M, Woiski M, Akerboom BM, Sikkema JM, Nij Bijvank B, Mulder AL, Bossuyt PM, Mol BW. 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.* 2014 Sep;121(10):1263-72
- Vijgen SM, van der Ham DP, Bijlenga D, van Beek JJ, Bloemenkamp KW, Kwee A, Groenewout M, Kars MM, Kuppens S, Mantel G, Molkenboer JF, Mulder AL, Nijhuis JG, Pernet PJ, Porath M, Woiski MD, Weinans MJ, van Wijngaarden WJ, Wildschut HI, Akerboom B, Sikkema JM, Willekes C, Mol BW, Opmeer BC; PPROMEXIL study group. Economic analysis comparing induction of labor and expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks (PPROMEXIL trial). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Apr;93(4):374-81. doi: 10.1111/aogs.12329. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24392746.
- Woythaler, M. (2019, February). Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 24, No. 1, pp. 54-59). WB Saunders.

### Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Inleiding van de baring bij PPROM	NVOG	2022	2027	5 jaar	NVOG	Nieuwe literatuur
Inleiding van de baring bij PPROM en GBS dragerschap	NVOG	2022	2027	5 jaar	NVOG	Nieuwe literatuur

## Module 4 Primaire epiduraal bij obesitas (BMI ≥ 40)

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats/ waarde van een vroege/ primaire epiduraal in vergelijking tot geen epidurale analgesie of standaard zorg (pijnstilling op verzoek) bij zwangere vrouwen met obesitas (BMI ≥ 40) tijdens de bevalling?

### Clinical question

What are the (un)beneficial effects of early/ primary epidural analgesia compared to no epidural analgesia or standard care (pain relief on request) in pregnant women with obesity (BMI ≥ 40) during labour?

### Inleiding

Zwangere vrouwen met obesitas hebben een toegenomen kans op complicaties tijdens de zwangerschap en bevalling. Er is een verhoogde kans op haemorrhagia postpartum en op sectio caesarea, daarmee een hogere kans op een chirurgische interventie peripartum. Een studie van Taylor beschrijft in 2019 een toegenomen kans op sectio in obese versus niet obese vrouwen tijdens de bevalling met een OR 2,42 (95% CI; 2,02 tot 2,91) en ook een verhoogde kans op haemorrhagia postpartum met OR 2,3 (95% CI; 2,1 tot 2,6) (Taylor, 2019).

Wat betreft anesthesie en zwangerschap is bekend dat luchtwegmanagement lastiger is door de anatomische verandering en fysiologische aanpassingen tijdens de zwangerschap en bevalling zoals door hoogstand van het diafragma en zwelling in keelholte door drukverhoging bij persen. De kans op het falen van intubatie bij algehele anesthesie bij zwangere vrouwen in vergelijking tot niet-zwangere chirurgische patiënten is verhoogd en de kans op aspiratie van maaginhoud ook (Kinsella, 2015).

Wat betreft anesthesie bij zwangere vrouwen met obesitas is bekend dat er een grotere kans is op regionale (neuro-axiale) anesthesie failure en dat obesitas een geassocieerde factor is bij anesthesie geassocieerde maternale sterfte (Tonidandel, 2014; Taylor, 2019).

Een Nederlandse review uit 2019 vermeldt een OR voor epiduraal failure van 1,82 (95% CI 1,23 tot 2,68) en een OR voor herhaalde pogingen van 2,21 (95% CI 1,39 tot 3,52), voor zwangere vrouwen met BMI  $\geq 30$  versus  $< 30$  (Uyl, 2019).

De plaatsing van een epiduraal katheter vroeg/primair in het baringsproces kan mogelijk van voordeel zijn bij zwangere vrouwen met obesitas, om bijvoorbeeld katheter plaatsing in een spoedsituatie te voorkomen, en daarmee de mogelijke kans op failure van regionale analgesie te verkleinen. Indien er sprake is van succesvolle regionale anesthesie wordt de kans op de noodzaak voor conversie naar algehele anesthesie verkleind evenals de daarbij geassocieerde eventuele complicaties.

Data over falen van regionale anesthesie uit een Cochrane systematic review uit 2004 bij sectio geven een 'failure of adequate epidural anesthesia' voor operatief ingrijpen van 8,5% versus 'failure of adequate spinal anesthesia' van 10% (RR (95% CI) 0,98 (0,23 tot 4,24)). Dit systematic review meldt van 1 studie ook data over het conversie cijfer naar algehele anesthesie: na epiduraal: 5% versus spinaal: 7,6%.

Deze data beschrijven een algemene populatie zwangeren en zijn niet toegespitst op zwangere vrouwen met obesitas (Ng, 2004).

In de NVOG richtlijn Zwangerschap bij obesitas uit 2009 worden over dit onderwerp geen specifieke adviezen gegeven (NVOG, 2009).

### **Search and select**

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (un)beneficial effects of early/primary epidural analgesia compared to no epidural analgesia or standard care (epidural on request) in obese women (BMI  $\geq 40$ ) in labour?

(Wat zijn de (on)gunstige effecten van een vroege/ primaire epiduraal vergeleken met geen epiduraal of standaard zorg (pijnstilling op verzoek) bij zwangere vrouwen met obesitas (BMI  $\geq$  40) tijdens de bevalling?)

- P:** pregnant women with obesity (BMI  $\geq$  40), morbid, class III) in labour or for induction of labour;
- I:** early/primary epidural analgesia;
- C:** standard care (epidural on request);
- O:** maternal mortality, conversion to general anesthesia, anesthesia related adverse events (for example aspiration), mode of delivery, hemorrhage, successful breastfeeding, mother child bonding, Intensive Care Unit admission, patient satisfaction, perinatal mortality, perinatal infections, 5 minutes' Apgar score  $<$  7, neonatal hospital/NICU admission.

#### Relevant outcome measures

The guideline development group considered maternal mortality, ICU admission, anesthesia related adverse events, perinatal mortality and neonatal/NICU admission as a critical outcome measures for decision making; conversion to general anesthesia, mode of delivery, hemorrhage, 5 minutes' Apgar score  $<$  7 successful breastfeeding, mother child bonding, patient satisfaction, perinatal infections, as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For the outcome measure maternal and perinatal mortality any statistically significant difference was considered as a clinically important difference between groups.

For all other outcome measures, the GRADE default - a difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes, i.e. RR  $<$  0.80 or RR  $>$  1.25 and 0.5 standard deviation for continuous outcomes - was defined as a minimal clinically important difference.

#### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 9, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 216 hits. Studies were selected based on the following criteria: prospective or retrospective studies comparing the effects of early epidural analgesia versus no early epidural analgesia in obese women in labour. Four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all four studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

#### Results

No studies were included in the analysis of the literature.

#### **Conclusions**

For critical outcome measures: maternal mortality, ICU admission, anesthesia related adverse events, perinatal mortality, neonatal/NICU admission

<b>- GRADE</b>	No conclusions could be drawn about the effect of primary epidural analgesia compared to standard care in pregnant women with obesity (BMI > 40) on maternal mortality, ICU admission, anesthesia related adverse events, perinatal mortality, neonatal/NICU admission
--------------------	--

For important outcome measures: conversion to general anesthesia, mode of delivery, hemorrhage, 5 minutes' Apgar score < 7, successful breastfeeding, mother child bonding, patient satisfaction, perinatal infections.

<b>- GRADE</b>	No conclusions could be drawn about the effect of primary epidural analgesia compared to standard care in pregnant women with obesity (BMI > 40): conversion to general anesthesia, mode of delivery, hemorrhage, 5 minutes' Apgar score < 7, successful breastfeeding, mother child bonding, patient satisfaction, perinatal infections
--------------------	--

### Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Er zijn geen studies gevonden die voldoen aan de criteria van de zoekvraag.

Er is een gebrek aan gerandomiseerde studies die de (on)gunstige effecten van een vroege/primaire epiduraal anesthesie vergeleken met geen epiduraal anesthesie of standaard zorg (epiduraal anesthesie bij pijnstillingsbehoefte tijdens de baring) bij zwangere vrouwen met obesitas. In het verlengde hiervan ligt de vraag of een vroege/primaire epiduraal leidt tot minder algehele anesthesie in spoedsituaties rondom de bevalling bij vrouwen met obesitas (BMI ≥ 40)?

Ook observationele studies ontbreken. Bij gebrek aan evidence uit gerandomiseerde onderzoeken is gekeken naar internationale richtlijnen om tot eventuele aanbeveling(en) te komen.

In de beschikbare internationale richtlijnen wordt de optie van primaire epiduraal katheter plaatsing genoemd, maar wordt ook aangegeven dat evidence ontbreekt voor positief effect op uitkomsten. De argumenten die worden aangevoerd als onderbouwing voor een verondersteld gunstig effect van primaire epiduraal plaatsing bij zwangere vrouwen met obesitas zijn als volgt samen te vatten.

#### Studies over zwangere vrouwen met obesitas en anesthesie:

Plaatsing van een epiduraal katheter tijdens de bevalling voor pijnstillingsbehoefte kan bemoeilijkt zijn bij zwangere vrouwen met obesitas met eventuele houdingsbeperking of bewegingsdrang. Een zittende, gebogen positie vermindert de afstand tussen huid en de epidurale ruimte. Speciale langere naalden en het gebruik van echoscopische diagnostiek zijn overwegingen voor de plaatsing bij zwangere vrouwen met obesitas. (Lamon, 2016; Singh, 2013; Whitty, 2007).

Wat betreft regionale anesthesie failure meldt een Finse studie in een 3<sup>de</sup> lijns centrum in Helsinki een regionale anesthesie failure van 8,5% bij een BMI > 35 versus 3,7% indien BMI < 30. Een Braziliaanse studie uit 2021 beschrijft in een populatie van 3653 zwangeren een BMI ≥ 30 van 27,4% (Gonzales, 2021). Neuraxiale technieken waren lastiger in de obese groep met het aantal pogingen tot succesvolle plaatsing van ≥ 3 in 9,1% in de obese groep versus 5,3% in de niet obese groep (p < 0.001).

Väänänen (2017) beschrijft in hun studie de decision-to-delivery interval (DDI) bij sectio afhankelijk van de indicatie, namelijk directe spoedgevallen (crash), indicatie voor sectio binnen 30 minuten, en indicatie voor langer dan 30 minuten. Verhoogde BMI was geassocieerd met een langere DDI tijdsinterval voor de groep sectio met indicatie binnen 30 minuten, de mediaan (range) DDI was 33 (13 tot 176) voor vrouwen met een BMI < 30 en 38 (18 tot 118) min voor vrouwen met een BMI > 35; P < 0.05 (Väänänen, 2017). Regionale anesthesie failure (nieuwe procedure regionale anesthesie, conversie naar algehele anesthesie, of klachten van pijn tijdens de ingreep) kwam voor bij respectievelijk 3.7%, 6.8%, en 8.5% in de groep met BMI < 30, 30 tot 35, en > 35 (P = 0.021). Epidurale top-up resulteerde in een korter DDI en minder vertraging tussen binnenkomst op het operatiekamer complex en huidincisie voor alle tijdsindicatie groepen en BMI in vergelijking tot gecombineerde spinale-epidurale anesthesie (Väänänen, 2017). Dennis et al. beschrijven een overall toegenomen anesthesie tijd bij een hogere maternale BMI, in het bijzonder bij een BMI  $\geq 45$  kg/m<sup>2</sup>. (MUM SIZE studie bij sectio caesarea) (Dennis, 2017).

#### Aanbevelingen uit internationale richtlijnen:

Meerdere internationale beroepsverenigingen hebben een richtlijn ter beschikking met betrekking op zwangerschap en obesitas. In het Verenigd Koninkrijk is er een gemeenschappelijk richtlijn van de anesthesiologen en obstetrici CMACE/RCOG Joint Guideline: Management of Women with Obesity in Pregnancy 2010 (CMACE/RCOG, 2010) met een update in 2018 (Denison, 2018). Hierin wordt voor zwangere vrouwen met klasse III obesitas (BMI>40) bij het begin van de zwangerschap het volgende geadviseerd:

- (Punt 8.1) een prenatale consultatie anesthesioloog bij BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>, eventuele moeilijkheden van plaatsing intraveneuze toegang, mogelijkheden van pijnstilling en voor-nadelen van regionale analgesie en algehele anesthesie bij eventuele spoedsituaties tijdens de bevalling worden hierbij besproken (level of evidence D, Non-analytical studies, for example case reports, case series and Expert opinion).
- (Punt 13.2) om bij aanvang van de baring de dienstdoende anesthesioloog te informeren (geen level of evidence).

De American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia en de Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology beschrijven dat ten aanzien van vroege plaatsing van een epiduraal katheter voor gecompliceerde barende vrouwen er geen evidente literatuur is die aantoont dat de maternale of neonatale uitkomsten verbeteren. Echter onderzoek met vragenlijsten onder de leden laat zien dat ze bijna unaniem van mening zijn dat vroege plaatsing overwogen moet worden bij onder andere obesitas om het risico op algehele anesthesie te verkleinen indien een spoedsituatie geïndiceerd is (ASA, 2016). De ACOG beschrijft in het 2019 PRACTICE BULLETIN Obstetric Analgesia and Anesthesia een lijst met indicaties voor prenatale consultatie door een anesthesioloog waaronder een BMI hoger dan 50 (ACOG, 2019).

De Canadese richtlijn van de SOGC (Canada) vermeldt in hun richtlijn uit 2019 dat een prenatale beoordeling door een anesthesie medewerker kan helpen bij de planning van een veiligere bevalling bij zwangere vrouwen met obesitas (geen BMI grens beschreven) (level IIIa, expert opinion)(Maxwell, 2019).

Ook de Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians & Gynaecologists adviseert een prenatale consultatie anesthesioloog voor zwangere vrouwen met obesitas (geen BMI grens), en voor zwangeren met een BMI > 40 een directe iv toegang bij de baring. Er is geen advies over een vroege epiduraal anesthesie (RANZCOG, 2017).

De Ierse richtlijn zegt dat indien een intraveneuze toegang benodigd is, deze vroeg tijdens de baring beschikbaar moet zijn bij "BMI > 40" en dat de dienstdoend anesthesioloog geïnformeerd moet worden. In de ideale situatie wordt een epiduraal katheter geplaatst bij BMI > 40 bij de eerste gelegenheid na start baring (IOG, 2011). De NVOG richtlijn Zwangerschap bij obesitas adviseert bij BMI > 40 een anesthesiologisch consult in de zwangerschap (NVOG, 2009).

Van belang is ook stil te staan bij eventuele voor- en nadelen van regionale anesthesie, wat betreft de nadelen verminderde mobiliteit van de zwangeren tijdens de baring, kans op het ontwikkelen van koorts tijdens de baring, verlies van controle op blaasfunctie, en een mogelijk toegenomen kans op kunstverlossing. Epidurale anesthesie is wel als superieur beschreven ten opzichte van andere methoden van pijnstilling ([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/pijnbehandeling\\_tijdens\\_de\\_bevalling/epidurale\\_anesthesie\\_versus\\_pethidine.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/pijnbehandeling_tijdens_de_bevalling/epidurale_anesthesie_versus_pethidine.html)).

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het is van belang met de zwangere met obesitas het verhoogde risicoprofiel tijdens de zwangerschap en bevalling te bespreken. Voor het streven naar een veilige uitkomst voor moeder en kind wordt een gesprek met anesthesioloog tijdens de zwangerschap aangeboden. Tijdens dit gesprek kunnen opties en complicaties van pijnstilling tijdens bevalling en bij een eventuele operatieve ingreep besproken.

De NVOG richtlijn 2009 geeft aan dat vrouwen met obesitas en een ongestoorde zwangerschap op D-indicatie in het ziekenhuis moeten kunnen bevallen indien de verloskundige problemen verwacht bij eventueel vervoer per ambulance. (bewijskracht niveau D), tenzij er een BMI hoger dan 40 is. Dan wordt geadviseerd de zwangerschapsbegeleiding in zijn geheel inclusief bevalling in het ziekenhuis plaats te laten vinden.

#### Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen data over de kosten en voordelen van plaatsing van vroege epiduraal anesthesie bij de baring van een zwangere vrouw met obesitas. Er zijn kosten verbonden aan een antepartum consult bij de anesthesioloog, en er zijn kosten verbonden aan het toepassen van epiduraal anesthesie bij alle zwangere vrouwen met obesitas klasse III. Of deze kosten opwegen tegen de eventuele kostenbesparing door verminderde perioperatieve complicaties kans is op basis van de beschikbare evidence niet te schatten.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er zijn geen data beschikbaar over de aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de interventies.

#### **Aanbeveling**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen literatuur die een vergelijking beschrijft tussen vroege epiduraal en geen epiduraal of epiduraal op verzoek tijdens de baring bij zwangere vrouwen met obesitas. Internationale richtlijnen adviseren wel een vroege epiduraal te overwegen gezien de a priori hogere kans op complicaties tijdens de baring, zoals hemorragie postpartum en sectio.

Het is bekend dat het plaatsen van regionale anesthesie lastiger is bij zwangere vrouwen met obesitas en dat er meer risico's zijn bij algehele anesthesie in deze groep.

Internationale richtlijnen (RCOG, CMAG, ASA, Royal Ireland, ACOG, SCOG, RANZOG) adviseren een doorverwijzing in de zwangerschap naar een anesthesioloog bij zwangere vrouwen met obesitas en BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> om risico's en mogelijkheden van pijnstilling tijdens bevalling en eventuele operatie te bespreken.

### Aanbeveling

Overweeg een prenataal consult bij de anesthesioloog bij een zwangere met obesitas, BMI > 40kg/m<sup>2</sup>, zoals geadviseerd wordt in internationale richtlijnen. Tijdens dit gesprek kunnen obstetrische en anesthesiologische voor- en nadelen van pijnstilling tijdens bevalling, zoals een vroege epiduraal anesthesie bij een eventuele operatieve ingreep besproken worden.

### Literatuur

- ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia Obstetrics & Gynecology: March 2019 - Volume 133 - Issue 3 - p e208-e225.
- ASA (2016). Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, *Anesthesiology* 2016;124(2):270-300.
- CMACE/RCOG Joint Guideline Management of Women with Obesity in Pregnancy, March 2010.  
<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/cmacerocogjointguidelinemanagementwomenobesitypregnancy.pdf>.
- Denison, F. C., Aedla, N. R., Keag, O., Hor, K., Reynolds, R. M., Milne, A., ... & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2019). Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(3), e62-e106.
- Dennis, A. T., Lamb, K. E., Story, D., Tew, M., Dalziel, K., Clarke, P., ... & Casaz, D. (2017). Associations between maternal size and health outcomes for women undergoing caesarean section: a multicentre prospective observational study (The MUM SIZE Study). *BMJ open*, 7(6).
- González-Tascón, C. C., Díaz, E. G., & García, I. L. (2021). Epidural analgesia in the obese obstetric patient: a retrospective and comparative study with non-obese patients at a tertiary hospital. *Brazilian Journal of Anesthesiology*.
- IOG (2011). Institute of Obstetricians & Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Clinical Strategy and Programmes Directorate, Health Service executive, Clinical Practice Guideline. Obesity and pregnancy, June 2011.  
<https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/obesity-and-pregnancy-clinical-practice-guideline.pdf>
- Kinsella, S. M., Winton, A. L., Mushambi, M. C., Ramaswamy, K., Swales, H., Quinn, A. C., & Popat, M. (2015). Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: a literature review. *International journal of obstetric anesthesia*, 24(4), 356-374.
- Lamon, A. M., & Habib, A. S. (2016). Managing anesthesia for cesarean section in obese patients: current perspectives. *Local and regional anesthesia*, 9, 45.
- Maxwell, C., Gaudet, L., Cassir, G., Nowik, C., McLeod, N. L., Jacob, C. É., & Walker, M. (2019). Guideline no. 392-pregnancy and maternal obesity part 2: team planning for

- delivery and postpartum care. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 41(11), 1660-1675.
- Ng, K. W., Parsons, J., Cyna, A. M., & Middleton, P. (2004). Spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- NVOG (2009) Richtlijn zwangerschap bij obesitas, versie 1.0, 2009.  
[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/zwangerschap\\_bij\\_obesitas/zwangerschap\\_bij\\_obesitas\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/zwangerschap_bij_obesitas/zwangerschap_bij_obesitas_-_startpagina.html).
- Practice Guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* 2016;124:270-300.
- RANZCOG College Statement C-Obs 49. Management of obesity in pregnancy, March 2017.  
[https://ranzcof.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-obesity-\(C-Obs-49\)-Review-March-2017.pdf?ext=.pdf](https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-obesity-(C-Obs-49)-Review-March-2017.pdf?ext=.pdf).
- Singh, S., Wirth, K. M., Phelps, A. L., Badve, M. H., Shah, T. H., Sah, N., & Vallejo, M. C. (2013). Epidural catheter placement in morbidly obese parturients with the use of an epidural depth equation prior to ultrasound visualization. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Taylor, C. R., Dominguez, J. E., & Habib, A. S. (2019). Obesity and obstetric anesthesia: current insights. *Local and regional anesthesia*, 12, 111.
- Tonidandel, A., Booth, J., D'angelo, R., Harris, L., & Tonidandel, S. (2014). Anesthetic and obstetric outcomes in morbidly obese parturients: a 20-year follow-up retrospective cohort study. *International journal of obstetric anesthesia*, 23(4), 357-364.
- Uyl, N., de Jonge, E., Uyl-de Groot, C., van der Marel, C., & Duvekot, J. (2019). Difficult epidural placement in obese and non-obese pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *International journal of obstetric anesthesia*, 40, 52-61.
- Väänänen, A. J., Kainu, J. P., Eriksson, H., Lång, M., Tekay, A., & Sarvela, J. (2017). Does obesity complicate regional anesthesia and result in longer decision to delivery time for emergency cesarean section?. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 61(6), 609-618.
- Whitty, R. J., Maxwell, C. V., & Carvalho, J. C. A. (2007). Complications of neuraxial anesthesia in an extreme morbidly obese patient for Cesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 16(2), 139-144.

### Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Primaire epiduraal bij obesitas	NVOG	2022	2027	5 jaar	NVOG	Nieuwe literatuur

## Module 5 Profylactische antistolling bij obesitas

### Uitgangsvraag



Wat is de plaats van profylactische antistolling bij kraamvrouwen met obesitas na vaginale baring?

*De volgende subvragen werden geformuleerd:*

1. Bestaat er een indicatie om vrouwen met obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) in het kraambed na een vaginale baring laag moleculair heparine (LMWH) voor te schrijven ter preventie van trombose?
2. Indien er een indicatie bestaat, voor welke duur moet er dan LMWH voorgeschreven worden en welke andere risicofactoren spelen hierbij een rol?

### **Inleiding**

Vrouwen met obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) hebben een verhoogd risico op trombose in het kraambed, ook na een vaginale bevaling. In de Nederlandse richtlijn Zwangerschap bij Obesitas (richtlijn, 2009) wordt een advies gegeven over tromboseprofylaxe na een keizersnede. Er is in Nederland echter geen richtlijn voor tromboseprofylaxe na een vaginale baring. Overall is het absolute risico van veneuze trombo-embolie (VTE) tijdens de zwangerschap en het kraambed 1-2 per 1000. Veneuze trombo-embolie, waaronder zowel diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE), is een belangrijke oorzaak van maternale morbiditeit en mortaliteit (Friedman, 2016).

Obesitas in de zwangerschap is een risicofactor voor VTE, waarbij het additionele risico op longembolieën (gecorrigeerde OR (aOR) 14,9, 95% BI 3,0 tot 74,8) groter is dan voor diep veneuze trombose (aOR 4,4, 95% BI 1,6 tot 11,9) (Sultan, 2013). Het risico op VTE neemt toe tijdens de zwangerschap met een piekrisico in de postpartum periode (ACOG, 2018). Obesitas is een risicofactor voor VTE in zwangerschap en het kraambed en het risico is hoger naarmate de BMI hoger is (RCOG, 2015; Ellis-Kahana, 2020).

### **Search and select**

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (un) beneficial effects of prophylactic LMWH postpartum compared to no anticoagulation in obese women who gave birth after vaginal delivery?

- P:** obese (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) women postpartum after vaginal delivery;  
**I:** LMWH prophylaxis;  
**C:** no thrombosis prophylaxis;  
**O:** maternal mortality, thrombosis/pulmonary embolism, postpartum blood loss (late hemorrhage), infection/inflammation, pain, side effects LMWH, successful breastfeeding, mother child bonding, Intensive Care Unit admission, patient satisfaction.

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered maternal thrombosis/pulmonary embolism as a critical outcome measure for decision making, and all other outcome measures as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined RR < 0.80 or RR > 1.25 as a minimal clinically (patient) important effect.

### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched using relevant search terms until July 22, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 173 hits. Studies were selected based on the following criteria: prospective or retrospective studies comparing the effects of LMWH prophylaxis with no thrombosis prophylaxis in obese women in childbed after vaginal delivery. No studies were selected based on title and abstract screening.

### Results

No studies were included in the analysis of the literature.

### **Conclusions**

#### Crucial outcome measure: maternal thrombosis/pulmonary embolism

<b>- GRADE</b>	No conclusions could be drawn about the effect of thrombosis prophylaxis compared to no thrombosis prophylaxis in obese women after vaginal delivery on maternal thrombosis/pulmonary embolism.
--------------------	---

#### Important outcome measures: maternal mortality, postpartum blood loss (late hemorrhage), infection/inflammation, pain, side effects LMWH, successful breastfeeding, mother child bonding, Intensive Care Unit admission, patient satisfaction

<b>- GRADE</b>	No conclusions could be drawn about the effect of thrombosis prophylaxis compared to no thrombosis prophylaxis in obese women after vaginal delivery on maternal mortality, postpartum blood loss (late hemorrhage), infection/inflammation, pain, side effects of LMWH, successful breastfeeding, mother child bonding, Intensive Care Unit admission, or patient satisfaction.
--------------------	--

### **Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling**

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Na de literatuur search kon de werkgroep uiteindelijk geen studies includeren die de uitgangsvraag kunnen beantwoorden. Er is een gebrek aan gerandomiseerde onderzoeken die de effectiviteit, en eventuele bijwerkingen van tromboseprofylaxe met LMWH postpartum bij zwangeren met obesitas na een vaginale bevalling vergeleken hebben met geen profylaxe. Ook goede observationele onderzoeken over dit onderwerp ontbreken.

Het huidige bewijs is onvoldoende om standaard tromboseprofylaxe bij alle vrouwen met obesitas in het kraambed na een vaginale bevalling aan te bevelen. Tromboseprofylaxe zou geïndividualiseerd moeten worden op basis van risicofactoren van de kraamvrouw.

Tromboseprofylaxe met LMWH reduceert bij medische en chirurgische patiënten het risico op VTE met respectievelijk 60% en 70% (Bröms, 2012). De verschillende beschikbare methodes (coumarine derivaten, DOAC's en LMWH) zijn voor de meeste indicaties effectief en veilig voor VTE profylaxe; buiten de zwangerschap kan er op basis van gebruiksgemak en bijwerkingen profiel voor worden gekozen. In het kraambed is de meeste ervaring met LMWH (Greer, 2005).

Op basis van het beschikbare bewijs is een nauwkeurige risicoschatting op VTE bij vrouwen met obesitas in het kraambed moeilijk te geven.

In Tabel 5.1 zijn voorbeelden van co-morbiditeit, zoals gebruikt wordt in de RCOG richtlijn, weergegeven waarvan is aangetoond dat ze verband houden met een toename van het

risico van VTE tijdens de zwangerschap (RCOG, 2015a en b; Warnes, 2006; Kane, 2013; Won, 2011). Al deze factoren zullen waarschijnlijk een cumulatief additioneel risico vormen op het risico op VTE in het kraambed bij vrouwen met obesitas.

**Tabel 5.1 Risicofactoren voor VTE (Bron: RCOG 2015a)**

Table 1: Risk factors for VTE
Pre-existing risk factors
Previous VTE (except a single event related to major surgery)
Previous VTE provoked by major surgery
Known high-risk thrombophilia
Medical comorbidities e.g. cancer, heart failure; active systemic lupus erythematosus, inflammatory polyarthropathy or inflammatory bowel disease; nephrotic syndrome; type I diabetes mellitus with nephropathy; sickle cell disease; current intravenous drug user
Family history of unprovoked or estrogen-related VTE in first-degree relative
Known low-risk thrombophilia (no VTE)
Age (> 35 years)
Obesity
Parity ≥ 3
Smoker
Gross varicose veins
Obstetric risk factors
Pre-eclampsia in current pregnancy
ART/IVF (antenatal only)
Multiple pregnancy
Caesarean section in labour
Elective caesarean section
Mid-cavity or rotational operative delivery
Prolonged labour (> 24 hours)
PPH (> 1 litre or transfusion)
Preterm birth < 37+0 weeks in current pregnancy
Stillbirth in current pregnancy
Transient risk factors
Any surgical procedure in pregnancy or puerperium except immediate repair of the perineum, e.g. appendicectomy, postpartum sterilisation
Hyperemesis
OHSS (first trimester only)
Current systemic infection
Immobility, dehydration

Tevens is er is weinig bewijs ter ondersteuning van een aanbeveling met betrekking tot de duur van de post partum tromboseprofylaxe na een vaginale bevalling bij vrouwen met obesitas. Het risico op VTE is het grootst in de weken direct na de bevalling (Kamel, 2014). Er zijn klinische gegevens van observationele studies die suggereren dat het verhoogde risico op VTE tot 6 weken postpartum aanhoudt (Kamel, 2014; Maybury, 2008; Pomp, 2008). Echter, laboratoriumgegevens van tromboelastografie (TEG) suggereren dat correctie van hypercoagulabiliteit tot ongeveer 4 weken na de zwangerschap verdwijnt (Maybury, 2008).

Behandeling met LMWH zou mogelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op postpartum bloeding (Sirico, 2018). Er zijn echter weinig studies die de mogelijke bijwerkingen, zoals een mogelijk verhoogd risico op een bloeding, van LMWH in de postpartum periode bestuderen.

Alles bijeengenomen is er op dit moment onvoldoende bewijs waarop aanbevelingen voor tromboseprofylaxe tijdens het kraambed gedaan kunnen worden.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Veel vrouwen zien het kraambed als een normaal onderdeel na een zwangerschap en willen dit liever niet medicaliseren. Er zullen zeker vrouwen zijn die het belang van profylactisch LMWH in het kraambed na een vaginale bevalling niet zullen inzien, of het gebruik ervan als te belastend zullen ervaren. De achtergrond van deze overwegingen zijn multifactorieel, waaronder de frequentie van medicatietoediening, pijn, ongemak en mogelijke bijwerkingen en zullen de keuzes van vrouwen beïnvloeden.

Kennis van de waarden en behandelvoorkeuren van zwangere vrouwen is cruciaal bij het doen van aanbevelingen. Hoewel onderzoekers de waarden en voorkeuren van patiënten met betrekking tot antitrombotische therapie in andere contexten hebben onderzocht, zijn er geen onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen of vrouwen in het kraambed.

#### Kosten (middelenbeslag)

Tromboseprofylaxe kost ongeveer € 5,82 – € 11,94 per dag afhankelijk van de benodigde dosering, dus de kosten zouden geen belemmering hoeven zijn voor de implementatie van tromboseprofylaxe. Aangezien het onvoldoende duidelijk is wat in de populatie van kraamvrouwen met obesitas de gunstige en ongunstige effecten zijn is het niet mogelijk om een duidelijke kostenafweging te presenteren.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Ten aanzien van de implementatie van de aanbeveling worden geen belemmerende factoren verwacht omdat de aanbeveling aansluit bij de huidige praktijkvoering.

#### **Aanbeveling**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In de literatuuranalyse zijn geen studies geïncludeerd die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Alles bijeengenomen is er op dit moment onvoldoende bewijs waarop aanbevelingen voor tromboseprofylaxe tijdens het kraambed gedaan kunnen worden.

Schrijf niet routinematig tromboseprofylaxe voor aan vrouwen met een BMI van 30 kg/m<sup>2</sup> of hoger zonder andere risicofactoren in het kraambed na een vaginale partus.

## Literatuur

- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). ACOG practice bulletin no. 196: thromboembolism in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 132(1), e1-e17.
- Bröms G, Linder M, Granath F, Elmberg M, Stephansson O, Kieler H. 29. Inflammatory bowel disease in pregnancy and thrombophilic disorders – impact of type of disease and treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21 Suppl 3:15.
- Ellis-Kahana, J., Sparks, A. D., Gimovsky, A. C., James, A. H., & Ahmadzia, H. K. (2020). Developing a model for predicting venous thromboembolism in obese pregnant women in a national study. *Thrombosis research*, 191, 42–49.
- Friedman, A. M., & Ananth, C. V. (2016, March). Obstetrical venous thromboembolism: Epidemiology and strategies for prophylaxis. In *Seminars in perinatology* (Vol. 40, No. 2, pp. 81-86). WB Saunders.
- Greer, I. A., & Nelson-Piercy, C. (2005). Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*, 106(2), 401-407.
- Kamel, H., Navi, B. B., Sriram, N., Hovsepian, D. A., Devereux, R. B., & Elkind, M. S. (2014). Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *New England Journal of Medicine*, 370(14), 1307-1315.
- Kane, E. V., Calderwood, C., Dobbie, R., Morris, C., Roman, E., & Greer, I. A. (2013). A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 169(2), 223-229.
- Maybury, H. J., Waugh, J. J. S., Gornall, A., & Pavord, S. (2008). There is a return to non-pregnant coagulation parameters after four not six weeks postpartum following spontaneous vaginal delivery. *Obstetric Medicine*, 1(2), 92-94.
- Pomp, E. R., Lenselink, A. M., Rosendaal, F. R., & Doggen, C. J. M. (2008). Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(4), 632-637.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.  
<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. London: RCOG; 2015.  
<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>
- Sirico, A., Saccone, G., Maruotti, G. M., Grandone, E., Sarno, L., Berghella, V., ... & Martinelli, P. (2019). Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(11), 1893-1900.
- Sultan, A. A., Tata, L. J., West, J., Fiaschi, L., Fleming, K. M., Nelson-Piercy, C., & Grainge, M. J. (2013). Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 121(19), 3953-3961.
- Warnes CA. Prosthetic heart valves. In: Steer PJ, Gatzoulis MA, Baker P, editors. *Heart Disease in Pregnancy*. London: RCOG Press; 2006. p.157–68.
- Won HS, Kim DY, Yang MS, Lee SJ, Shin HH, Park JB. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. *Korean Circ J* 2011;41:23–7.

### Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Profylactische antistolling bij obesitas	NVOG	2022	2027	5 jaar	NVOG	Nieuwe literatuur

## Module 6a Verlengde antibiotica profylaxe bij obesitas

### Leeswijzer

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (in plaats van hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

### Clinical question

Wat is de waarde van verlengde antibiotica profylaxe bij obstetrische chirurgische (sectio caesarea, ruptuur  $\geq$  III, manuele placenta verwijdering) interventie bij zwangere vrouwen met obesitas (BMI  $\geq$ 30)?

### Inleiding

Zwangere vrouwen met obesitas hebben meer kans op obstetrische complicaties tijdens de bevalling en hogere risico's op problemen bij anesthesie (Saravanakumar, 2006).

Het vóórkomen van postoperatieve infecties na een sectio caesarea wordt wereldwijd met variabele percentages gerapporteerd tussen 2,5% tot 20% (Conroy, 2012). Vrouwen met een verhoogde BMI hebben een 3 tot 5 keer verhoogd risico op infecties, bijvoorbeeld na obstetrische ingrepen zoals een sectio, of het hechten van een complexe perineum ruptuur (Schneid-Kofman, 2005; Tran, 2000). Het is onduidelijk of de standaard antibioticaprofylaxe (keuze van het middel, de dosering en het aantal giften) rondom een interventie wel voldoet voor vrouwen met obesitas. In deze module wordt ingegaan op de vraag of er een rol is weggelegd voor herhaalde (en/of verlengde) giften antibiotica profylaxe.

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the favourable and unfavourable effects of repeated administration of perioperative antibiotic prophylaxis compared with standard antibiotic prophylaxis for obstetric surgical interventions in obese pregnant women?

In Dutch: Wat zijn de (on)gunstige effecten van herhaalde giften antibioticaprofylaxe vergeleken met standaard antibioticaprofylaxe bij obstetrische chirurgische interventies bij zwangere vrouwen met obesitas?

- P:** obese pregnant women (BMI > 30) who undergo an obstetric surgical intervention;
- I:** repeated antibiotic prophylaxis;
- C:** standard antibiotic prophylaxis;
- O:** maternal outcomes: maternal mortality, postpartum hemorrhage, inflammation/infection, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother-infant bonding, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance, allergic reaction. Neonatal outcomes: perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score < 7, NICU admission

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered inflammation/infection as a critical outcome measure for decision making; and maternal mortality, postpartum hemorrhage, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother-infant attachment, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance, allergic reaction, and neonatal outcomes: perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score < 7, NICU admission as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measure inflammation/infection as surgical site infection (SSI), since the primary aim of antibiotic prophylaxis is to reduce surgical site infection in particular and not just any inflammation (for example pneumonia or an exacerbation of SLE, et cetera).

The working group defined a relative risk (RR) < 0.80 or RR > 1.25 as a minimal clinically (patient) important difference.

### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 13 August 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 80 hits. Studies were selected based on the following criteria: comparative studies (randomized or observational) in which the effect of repeated versus standard administration of prophylactic antibiotics during obstetric surgical interventions were compared in obese pregnant women. Two studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one study was excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

### Results

One study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

### **Summary of literature**

#### Description of studies

One study complied with the inclusion criteria. This was a randomized clinical trial (RCT) comparing oral cephalexin and metronidazole versus placebo for 48 hours following cesarean delivery for the prevention of surgical site infection in 403 obese women (prepregnancy BMI  $\geq$  30, mean BMI 40) who had received standard intravenous preoperative prophylaxis with cefazolin IV 2g (Valent, 2017). Participating women in the intervention group received 500 mg cephalexin and 500 mg metronidazole every 8 hours for 48 hours. The primary outcome was development of surgical site infection, defined according to the National Healthcare Safety Network of the Centers for Disease Control and Prevention, within 30 days of delivery. Secondary outcomes included any incisional morbidity (defined as any defect in the incisional integrity with or without the presence of an infection, including cellulitis, endometritis and wound separation), endometritis, cellulitis, fever of unknown etiology, and wound separation.



## Results

No results were found in the literature for the following outcomes:

*Maternal outcomes:* maternal mortality, postpartum hemorrhage, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother-infant attachment, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance.

*Neonatal outcomes:* perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score < 7, NICU admission

For the outcome inflammation/infection results were found for SSI, endometritis, cellulitis, and fever of unknown etiology after cesarean section. The rate of SSI in the antibiotic group was 13/202 (6.4%) versus 31/201 (15.4%) in the placebo group; relative risk (RR)(95% CI) 0.41 (0.22 to 0.77) (p=0.01).

The RR (95% CI) for endometritis, cellulitis and fever of unknown etiology were 0.25 (0.05 to 1.16) (p=0.07), 0.44 (0.23 to 0.84) (p=0.04) and 0.89 (0.37 to 2.14) (p=0.94), respectively.

With regard to the outcome allergic reaction, according to the study report there were no serious adverse events or allergic reactions reported for cephalexin or metronidazole.

## Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **inflammation/infection** started high and was downgraded by 1 level to moderate because of imprecision, since the optimal information size (4072) is 10 times the sample size of the included study (403).

The level of evidence for the following outcomes could not be assessed due to lack of information in the literature:

*Maternal outcomes:* maternal mortality, postpartum hemorrhage, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother-infant bonding, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance, allergic reaction.

*Neonatal outcomes:* perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score < 7, NICU admission

## Conclusions

<b>Moderate GRADE</b>	Repeated administration of perioperative antibiotic prophylaxis likely reduces the risk of <b>inflammation/infection, defined as surgical site infection</b> in obese pregnant women (BMI≥30).  <i>Sources: (Valent, 2017)</i>
---------------------------	--

<b>- GRADE</b>	Due to a lack of information in the literature no conclusions could be formulated for the effect of repeated administration of perioperative antibiotic prophylaxis in obese pregnant women on the following outcomes: maternal mortality, postpartum hemorrhage, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother-infant attachment, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance, allergic reaction, perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score < 7, NICU admission.
--------------------	--

## Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Zwangere vrouwen met obesitas hebben een hoger risico op post-operatieve infecties, in het bijzonder oppervlakkige en diepere wondinfecties en endometritis (Schneid-Kofman,

2005; Tran, 2000). Op basis van de beperkte literatuur (1 studie) kan er maar beperkt uitspraak worden gedaan over het effect van verlengde antibiotica profylaxe bij obstetrische operatieve ingrepen bij zwangere vrouwen of kraamvrouwen met obesitas. In de enige RCT die werd gevonden in de literatuur werd slechts gedeeltelijk één van de door de werkgroep geformuleerde cruciale uitkomsten (ontsteking/infectie) gerapporteerd, namelijk 'surgical site infection (SSI)' binnen 30 dagen na een sectio. Daarop werd wel een klinisch relevant effect gevonden in het voordeel van herhaalde/verlengde toediening van antibioticaprofylaxe. Het is een niet-Nederlandse studie, dus de verdeling van etniciteit en andere risicofactoren zou mogelijk anders kunnen zijn dan in de Nederlandse populatie. SSI is een zeer relevante uitkomstmaat. Afgezien daarvan is er weinig evidence over de waarde van herhaald toedienen van antibiotica als profylaxe na obstetrische chirurgische interventies bij zwangere vrouwen met obesitas voor de andere uitkomstmaten.

Er is geen literatuur gevonden over herhaalde/verlengde giften bij andere obstetrische operatieve ingrepen zoals manuele placentaverwijdering of het hechten van een complexe perineum ruptuur. Onduidelijk is of in de gevonden studie vaginale desinfectie peroperatief is toegepast.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Doel van verlengde dosering van antibiotica profylaxe is reductie van postoperatieve infectie.

Er is geen onderzoek bekend over de voorkeuren van patiënten ten aanzien van verlengde toediening van antibioticaprofylaxe. Mogelijk dat het verlengen van de kuur antibiotica als last wordt gezien voor de patiënt. Ook kunnen er zorgen zijn omtrent een overdracht van antibiotica naar de neonaat. Er is echter geen effect te verwachten van een verlengde dosering op de neonaat. Cefalexine kan veilig gegeven worden bij borstvoeding. Metronidazol geeft wel een metaal smaak aan de borstvoeding. Dit kan worden meegenomen in de patiënteninformatie over verlengde antibioticaprofylaxe na een sectio caesarea bij vrouwen met obesitas.

Zwangere vrouwen willen voorafgaand aan de ingreep geïnformeerd worden over de overwegingen, positieve en negatieve effecten die verwacht worden om tot een beslissing te kunnen komen, ook als er (nog) geen wetenschappelijk bewijs is.

#### Kosten (middelenbeslag)

Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar kosteneffectiviteit en budget-impact. De verwachting is dat de kosten van een herhaalde gift hoger zijn dan een eenmalige dosering, Ook is de verwachting dat er kosten bespaard worden bij het uitblijven van postoperatieve wondinfecties (zoals heropname, wondtoilet, -zorg en extra medicatie, waaronder langere antibiotica kuren).

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bij het voorbereiden en bespreken van huidige uitgangsvraag bleek dat er in verschillende ziekenhuizen in Nederland variatie is in implementatie van de SWAB richtlijn (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, 2019). Ook dient men bij invoering van een verlengde profylaxe rekening te houden met een zogenoemde 'antibioticadruk', waarmee bedoeld wordt dat er ook antibiotica op plaatsen terecht komt waar het niet bedoeld is (zoals riolering et cetera). Het verlengen van de profylaxe zal geen langere opnameduur met zich meebrengen, omdat cefalosporines en metronidazol prima oraal (in tabletvorm) kunnen

worden voorgeschreven. Er is een voorkeur voor een eenduidig beleid tussen verschillende behandelaars en verschillende ziekenhuizen. Cephalexin is in Nederland geen gangbaar antibioticum, waardoor dit middel niet geadviseerd kan worden binnen deze richtlijn. De werkgroep adviseert om binnen het lokale protocol te zoeken naar een goed alternatief (bijv. cephalosporines).

### **Aanbeveling**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het risico op een post-operatieve infectie wordt significant verminderd door peri-operatief preventief antibiotica toe te dienen. Daar de weefselconcentratie van een antibioticum mede beïnvloed wordt door het lichaamsgewicht, en vrouwen met obesitas een hoger risico op infecties hebben, lijkt het logisch bij obese zwangere vrouwen de dosis te verlengen. Echter, een hoge expositie aan antibiotica vergroot mogelijk de kans op bijwerkingen. De invloed van de verlengde dosis antibioticum op het microbiom van het kind is onbekend. Er zou antibiotica via de borstvoeding bij de pasgeborene terecht kunnen komen. Het hanteren van een standaard dosis ongeacht het lichaamsgewicht kan helpen eenduidig beleid te voeren in verschillende ziekenhuizen.

In verschillende ziekenhuizen wordt voor een sectio caesarea eenmalig 2g cefazoline gebruikt en additioneel 500mg metronidazol als het een intrapartum of secundaire sectio betreft. De cefazoline is hierbij al hoger gedoseerd dan de SWAB richtlijn voorschrijft voor een ingreep die normaal gesproken korter duurt dan 1 uur omdat dan met een dosering van 1g zou kunnen volstaan. Voor eenduidigheid zou kunnen worden overwogen om bij obese zwangere vrouwen de AB profylaxe standaard 48u te verlengen, aangezien het onderzoek wel een voordeel laat zien ten opzichte van een eenmalige peri-operatieve profylaxe. De werkgroep heeft geen directief advies over de dosering en adviseert het lokale protocol of dat van de SWAB richtlijn te volgen.

Overweeg als perioperatieve profylaxe voor een sectio caesarea een verlengde / herhaal dosering bij vrouwen met een verhoogde BMI (BMI  $\geq$ 30) en bespreek de overwegingen met de patiënt alvorens gezamenlijk tot een beslissing te komen.

### **Literatuur**

- Brill MJ, Houwink AP, Schmidt S, Van Dongen EP, Hazebroek EJ, van Ramshorst B, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus nonobese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):715-23.
- Conroy K, Koenig AF, Yu YH, Courtney A, Lee HJ, Norwitz ER. Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. *Rev Obstet Gynecol.* 2012;5(2):69-77. PMID: 22866185; PMCID: PMC3410505.
- Saravanakumar K, Rao SG, Cooper GM. Obesity and obstetric anaesthesia. *Anaesthesia.* 2006 Jan;61(1):36-48. doi: 10.1111/j.1365-2044.2005.04433.x. PMID: 16409341.
- Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A, Holcberg G. Risk factors for wound infection following cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Jul;90(1):10-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.03.020. PMID: 15913620.
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (2019) Peri-operatieve profylaxe.  
**<https://swab.nl/nl/peri-operatieve-profylaxe>**
- Tran TS, Jamulitrat S, Chongsuvivatwong V, Geater A. Risk factors for postcesarean surgical site infection. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):367-71. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00540-2. PMID: 10711546.

Valent, A. M., DeArmond, C., Houston, J. M., Reddy, S., Masters, H. R., Gold, A., ... & Warshak, C. R. (2017). Effect of post-cesarean delivery oral cephalexin and metronidazole on surgical site infection among obese women: a randomized clinical trial. *Jama*, 318(11), 1026-1034.

## Module 6b Verhoogde dosis antibiotica profylaxe bij obesitas

### Clinical question

Wat is de waarde van verhoogde dosering antibiotica profylaxe bij obstetrische chirurgische (onder andere sectio caesarea, perineumruptuur  $\geq$  III, manuele placenta verwijdering) interventie bij zwangere vrouwen met obesitas (BMI  $\geq$  30).

### Inleiding

Zwangere vrouwen met obesitas hebben meer kans op obstetrische complicaties tijdens de bevalling en hogere risico's op problemen bij anesthesie (Saravanakumar, 2006).

Er is een grote variatie in postoperatieve infecties na een sectio caesarea wereldwijd met percentages variërend tussen 2,5% tot 20% (Conroy, 2012). Vrouwen met een verhoogd BMI hebben een 3 tot 5 keer verhoogd risico op infecties, bijvoorbeeld na obstetrische ingrepen zoals een keizersnede, of het hechten van een complexe perineum ruptuur (Schneid-Kofman, 2005; Tran, 2000). Het is onduidelijk of de standaard antibioticaprofylaxe (keuze van het middel, de dosering en het aantal giften) wel voldoet voor vrouwen met obesitas, rondom de partus.

De SWAB richtlijn peri-operatieve profylaxe (SWAB, 2019) adviseert in het algemeen voor obstetrische operatieve ingrepen cefazoline, met metronidazol indien een anaeroob spectrum nodig is. De richtlijn vermeldt: "Voor cefazoline geldt dat de dosering erop gericht is dat in het interstitiële compartiment de concentratie cefazoline zich gedurende 4 uur boven de MIC van minimaal 90% van de endemische *S.aureus* en *E.coli* bevindt, zo lang de operatiewond nog niet gesloten is. Om dit doel te bereiken is de standaarddosis 2 g i.v. (Brill, 2014). Echter voor ingrepen waarbij binnen een uur na gift cefazoline de wond gesloten wordt, volstaat 1g." Bij Sectio caesarea en perineumrupturen graad  $\geq$  III is over het algemeen de wond binnen een uur gesloten.

Bij een BMI  $\geq$  40 wordt door de SWAB een verhoogde dosis perioperatieve profylaxe in de algemene populatie aangeraden: indien routine 2g cefazoline, dan wordt nu 3g geadviseerd. Over een verhoging van de dosis bij ingrepen  $<$  1uur wordt geen advies gegeven.

Obese zwangere vrouwen zijn hier niet specifiek onderzocht en benoemd. Of een BMI van voor de zwangerschap of ten tijde van de ingreep moet worden gehanteerd, is niet duidelijk.

Bij een manuele placentaverwijdering adviseert de SWAB richtlijn geen profylaxe. De invloed van een verhoogd BMI op het risico van postoperatieve infectie zou kunnen verschillen per ingreep. Het advies van de SWAB omtrent verschillende perioperatieve profylaxe doseringen van cefazoline bij obesen en non-obesen is gebaseerd op farmacokinetische studies en niet op clinical outcome studies.

### Uitgangsvraag

Is er een rol voor verhoogde dosering van antibioticaprofylaxe bij obstetrische ingrepen bij vrouwen met obesitas?

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the favourable and unfavourable effects of an increased dosage of antibiotic prophylaxis compared to the standard dosage during obstetric surgical interventions in obese pregnant women?

In Dutch:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van verhoogde dosering van antibioticaprofylaxe vergeleken met standaard dosering antibioticaprofylaxe bij obstetrische chirurgische interventies bij zwangere vrouwen met obesitas?

- P:** obese pregnant women (BMI  $\geq 30$ ) undergoing obstetric surgical procedures;
- I:** increased dosage of perioperative antibiotic prophylaxis;
- C:** standard dosage of perioperative antibiotic prophylaxis;
- O:** maternal outcomes: maternal mortality, postpartum hemorrhage, inflammation/infection, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother -infant bonding, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance, allergic reaction. Neonatal outcomes: perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score  $< 7$ , NICU admission.

#### Relevant outcome measures

The guideline development group considered inflammation/infection a critical outcome measure for decision making; and maternal mortality, postpartum hemorrhage, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother-infant attachment, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance, allergic reaction, and neonatal outcomes: perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score  $< 7$ , NICU admission as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measure inflammation/infection as surgical site infection, since the primary aim of antibiotic prophylaxis is to reduce surgical site infection in particular and not just any inflammation (for example pneumonia or an exacerbation of SLE, et cetera).

The working group defined  $RR < 0.8$  or  $RR > 1.25$  as a minimal clinically (patient) important difference.

#### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 13 August 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 80 hits. Studies were selected based on the following criteria: comparative studies (randomized or observational) in which the effect of higher versus lower dosages of prophylactic antibiotics during obstetric surgical interventions were compared in obese pregnant women (BMI  $\geq 30$ ). Two studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, one study was excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

#### Results

One study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

## Summary of literature

### Description of studies

One study complied with the inclusion criteria. This was a retrospective cohort study comparing the effect of 3 g cefazolin preoperatively versus the routine dose of 2g in 335 morbidly obese pregnant women (weighing at least 290 pounds or 131.5 kg) undergoing cesarean delivery in two tertiary care centers in the USA from 2008 to 2013 (Ahmadzia, 2015). The two centers introduced the increased dosage at different points in time. The primary outcome was surgical site infection (superficial and/or deep wound infection and/or endometritis) within 30 days, which was defined using the Centers for Disease Control and Prevention criteria. Secondary outcomes were length of stay more than 4 days, readmission, a composite outcome of any infectious morbidity, which included surgical site infections, pneumonia, urinary tract infection, or receipt of postoperative antibiotics without an identified source of infection.

### Results

For the critical outcome inflammation/infection, results were limited to surgical site infections after cesarean section. The percentage of surgical site infections was 13.1% in both groups. The odds ratio (OR) of 3 g versus 2 g cefazolin adjusted for laboring, internal monitoring, scheduled caesarean section, staple skin closure and estimated blood loss > 1,500 ml, was 1.33 (95% CI 0.64 to 2.74).

No results were found in the literature for the following outcomes:

*Maternal outcomes:* maternal mortality, postpartum hemorrhage, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother-infant attachment, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance, allergic reaction.

*Neonatal outcomes:* perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score < 7, NICU admission.

### Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure inflammation/infection started low and was downgraded by one level to very low because of imprecision (the lower and upper limits of clinical relevance  $RR < 0.8$  and  $RR > 1.25$  were exceeded by the 95% CI).

The level of evidence for the following outcomes could not be assessed due to lack of information in the literature:

*Maternal outcomes:* maternal mortality, postpartum hemorrhage, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother-infant attachment, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance, allergic reaction.

*Neonatal outcomes:* perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score < 7, NICU admission.

## Conclusions

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of a higher dosage of perioperative antibiotic prophylaxis in obese pregnant women undergoing CS on <b>inflammation/infection</b> .  <i>Sources: (Ahmadzia, 2015)</i>
-----------------------	---

<b>- GRADE</b>	Due to a lack of information in the literature no conclusions could be formulated for the effect of a higher dosage of perioperative antibiotic
----------------	---

	prophylaxis in obese pregnant women on the following outcomes: maternal mortality, postpartum hemorrhage, sepsis, thrombosis, breast feeding success, mother-infant attachment, ICU admission, (long term effect on) antibiotic resistance, allergic reaction, perinatal mortality, perinatal infection, 5 minutes' Apgar score < 7, NICU admission.
--	--

### **Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling**

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Zwangere vrouwen met obesitas hebben een hoger risico op post-operatieve infecties (POI), in het bijzonder oppervlakkige en diepere wondinfecties en endometritis (Schneid-Kofman, 2005; Tran, 2000). Op basis van de beperkte literatuur die in de systematische literatuursamenvatting kon worden geïncorporeerd kan geen uitspraak worden gedaan over het effect van een hogere dosis antibioticaprofylaxe bij obstetrische operatieve ingrepen bij zwangere vrouwen of kraamvrouwen met obesitas. De enige studie die werd gevonden, over 'surgical site infections' binnen 30 dagen na een sectio caesarea (Ahmadzia, 2015) ging over vrouwen met morbide obesitas (BMI  $\geq$  40). Het betrof een observationeel onderzoek, hetgeen de bewijskracht laag maakt. Het percentage surgical site infecties was 13,1 % bij standaard zowel als bij verhoogde dosering; de andere door de werkgroep geformuleerde uitkomsten werden in dit onderzoek niet meegenomen. Een hogere dosis leek enig beschermend effect te hebben tegen endometritis, hoewel voor wondinfecties een niet-significante verhoging van het risico werd gevonden. Het ging echter om kleine aantallen, en de diagnose endometritis kan subjectief zijn. Mogelijk waren er in de loop der tijd ook andere veranderingen in de zorg die in dit onderzoek niet werden opgemerkt. Onduidelijk is of in deze studie vaginale desinfectie is toegepast. Er is geen literatuur gevonden over verhoogde dosering bij andere obstetrische operatieve ingrepen zoals manuele placentaverwijdering of het hechten van een complexe perineum ruptuur.

Door Brill (2014) werden bij niet-zwangere morbide obese patiënten, na 110 minuten, substantieel lagere weefselconcentraties waargenomen ten opzichte van non obese controles, wat heeft geleid tot een SWAB advies van 3g versus 2g bij obese patiënten die een operatie met duur > 1 uur ondergaan. Andere farmacokinetische cefazoline studies bij zwangere vrouwen met obesitas die een sectio ondergaan, ondersteunen deze bevindingen (Stitely, 2013; Swank, 2015). Maggio (2015) vond echter geen verhoogde vetweefsel concentratie bij 3 g versus 2 g toegediend pre-sectio caesarea.

Kram (2017) toonde een 1,5x hogere cefazoline in de navelstreng aan bij 3g cefazoline, gegeven aan zwangere vrouwen > 120 kg die een keizersnede ondergingen, in vergelijking met 2g cefazoline bij zwangere vrouwen < 120 kg. Young (2015) bevestigde deze bevinding bij zwangere vrouwen met een BMI  $\geq$  30. In de zwangerschap wordt cefazoline als veilig beschouwd voor de foetus. Therapeutische doseringen van cefazoline aan neonaten leiden tot bloedspiegels die significant hoger en van langere duur zijn dan na de eenmalige dosering beschreven bij bovenstaande studies.

Er zijn aanwijzingen dat perioperatieve antibiotica bij de keizersnede geen invloed hebben op het microbiom van het kind (Dierikx, 2021).

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Doel van verhoogde dosering van antibiotica profylaxe is reductie van postoperatieve infectie. Zolang bijwerkingen gelijk blijven, en er geen effect is te verwachten van een



verhoogde dosering op de neonat, is de verwachting dat de patiënt geen voorkeur heeft voor verhoogde dan wel standaard dosering van antibiotica.

#### Kosten (middelenbeslag)

Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar kosteneffectiviteit en budget-impact. De kosten van een eenmalige toediening van 3 g cefazoline zijn niet veel hoger dan van 1 of 2 g.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bij het voorbereiden en bespreken van huidige uitgangsvraag bleek dat er in verschillende ziekenhuizen in Nederland variatie is in implementatie van de SWAB richtlijn, die voor een ingreep die minder dan een uur duurt 1g cefazoline, bij secundaire sectio aangevuld met metronidazol, adviseert. De peri-operatieve profylaxe wordt niet in alle ziekenhuizen op hetzelfde moment toegediend. Toediening op de afdeling of verkoever, met enige wachttijd tot aan de incisie, kan een argument zijn om 2 g te gebruiken, ook voor non-obese vrouwen. Wel is er een voorkeur voor een eenduidig beleid tussen verschillende behandelaars en verschillende ziekenhuizen.

#### **Aanbeveling**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het risico op een post-operatieve infectie wordt significant verminderd door peri-operatief preventief antibiotica toe te dienen. Daar de weefselconcentratie van een antibioticum (MIC=Minimal Inhibitory Concentration) mede beïnvloed wordt door het lichaamsgewicht, en vrouwen met obesitas een hoger risico op infecties hebben, lijkt het logisch bij obese zwangere vrouwen de dosis te verhogen.

Voor verhoging van de dosis metronidazol zijn geen argumenten gevonden. Ook voor verhoging van de dosering van cefazoline bij een BMI tussen de 30 en 40 is geen evidence.

Het advies in de SWAB richtlijn om de dosis cefazoline te verhogen van 2g naar 3g bij morbide obesitas, gaat uit van een 4 uur durende ingreep; meestal is de duur van obstetrische operatieve ingrepen (veel) korter. Ook uit de beperkte literatuur komen geen argumenten om de dosis cefazoline bij obstetrische ingrepen bij vrouwen met morbide obesitas te verhogen tot 3g.

Voor een sectio caesarea wordt in verschillende ziekenhuizen 2 g cefazoline gebruikt en daarbij 500 mg metronidazol als het een secundaire sectio betreft. De cefazoline is hierbij al hoger gedoseerd dan de SWAB richtlijn voorschrijft voor een ingreep die normaal gesproken korter duurt dan 1 uur.

Een toename in bijwerkingen en/of een allergische reactie bij een eenmalige dosis van 1g, 2g of 3g lijkt onwaarschijnlijk. Er zijn aanwijzingen dat de dosis antibioticum geen invloed heeft op het microbiom van het kind.

De werkgroep adviseert kort voor de incisie standaard 1g cefazoline te gebruiken, en bij morbide obesitas (BMI > 40) 2 g. Als de verwachte tijd tussen antibiotica gift en sluiten wond langer dan een uur is, kan ook bij een BMI < 30 2g worden overwogen. Mocht deze tijd >3 uur worden, dan kan een herhaalde dosis overwogen worden (Duffield, 2017). Metronidazol 500mg wordt toegevoegd bij een secundaire sectio of complexe perineum ruptuur.

Gebruik als perioperatieve profylaxe voor operaties binnen de obstetrie standaard 1 of 2 g cefazoline, met zo nodig metronidazol, en geef bij vrouwen met een BMI  $\geq$  40 2 g cefazoline.

## Literatuur

- Ahmadzia, H. K., Patel, E. M., Joshi, D., Liao, C., Witter, F., Heine, R. P., & Coleman, J. S. (2015). Obstetric surgical site infections: 2 grams compared with 3 grams of cefazolin in morbidly obese women. *Obstetrics & Gynecology*, *126*(4), 708-715.
- Brill MJ, Houwink AP, Schmidt S, Van Dongen EP, Hazebroek EJ, van Ramshorst B, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus nonobese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(3):715-23.
- Conroy K, Koenig AF, Yu YH, Courtney A, Lee HJ, Norwitz ER. Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. *Reviews in Obstetrics and Gynecology* 2012;5(2):69-77.
- Dierikx T, Berkhout D, Eck A, et al. Influence of timing of maternal antibiotic administration during caesarean section on infant microbial colonisation: a randomised controlled trial. *Gut* Epub ahead of print: accessed 09-12-2021. doi:10.1136/gutjnl-2021-324767
- Duffield A, Sultan P, Riley ET, Carvalho B. Optimal administration of cefazolin prophylaxis for cesarean delivery. *J Perinatol*. 2017; 37: 16-20. doi: 10.1038/jp.2016.210.
- Kram JJF, Greer DM, Cabrera O, Burlage R, Forgie MM, Siddiqui DS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Mar;210:334-341.
- Maggio L, Nicolau DP, DaCosta M, Rouse DJ, Hughes BL. Cefazolin prophylaxis in obese women undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125(5):1205-1210.
- Saravanakumar K, Rao SG, Cooper GM. Obesity and obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*. 2006 Jan;61(1):36-48.
- Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A, Holcberg G. Risk factors for wound infection following cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:10-5.
- Stitely M, Sweet M, Slain D, Alons L, Hollis W, Hochberg C, et al.. Plasma and tissue cefazolin concentrations in obese patients undergoing cesarean delivery and receiving differing preoperative doses of drug. *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14:455-9.
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (2019) Peri-operatieve profylaxe. <https://swab.nl/nl/peri-operatieve-profylaxe>
- Swank ML, Wing DA, Nicolau DP, McNulty JA. Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep;213(3):415.e1-8.
- Tran TS, Jamulitrat S, Chongsuvivatwong V, Geater A. Risk factors for postcesarean surgical site infection. *Obstet Gynecol* 2000;95:367-71.
- Young OM, Shaik IH, Twedt R, et al. Pharmacokinetics of cefazolin prophylaxis in obese gravidae at time of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:541.e1-7

## Bijlagen bij module 1

### Kennislacunes

Is het gunstige effect van profylactische toediening van antibiotica bij PPROM <34 weken zwangerschapsduur groter vergeleken met het effect bij PPROM tussen 34 en 37 weken zwangerschapsduur?

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
	Binnen 1 jaar lokale richtlijnen aanpassen o.b.v. de aanbeveling en interpretatie hiervan door het ziekenhuis/vakgroep	Te verwaarlozen. Kosten van antibiotica zijn erg laag en het lijkt weinig effect te hebben op de opnameduur van zowel moeder als kind	Bekend maken via Nieuwsbrief NVOG	Wisselende interpretatie van de conclusie en aanbeveling. Aangezien het 'ter overweging' is, kunnen de resultaten uit de studies op verschillende wijze worden geïnterpreteerd.	Vakgroepen zelf besluit laten nemen hoe dit op te nemen in de lokale richtlijn, nadat de landelijke richtlijn is gepubliceerd	In eerste instantie richtlijnencommissie verantwoordelijk voor bekend maken van de richtlijn. Daarna ligt de verantwoordelijkheid bij de lokale ziekenhuizen en vakgroepen	

## Evidence tables

### Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Kenyon, 2013	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to September 30th, 2013</i></p> <p><b>A:</b> Amon 1988a <b>B:</b> Camli 1997 <b>C:</b> Christmas 1992 <b>D:</b> Cox 1995 <b>E:</b> Ernest 1994 <b>F:</b> Fuhr, 2006 <b>G:</b> Garcia-Burguillo 1995 <b>H:</b> Grable 1996 <b>I:</b> Johnston 1990 <b>J:</b> Kenyon 2001* <b>K:</b> Kurki 1992 <b>L:</b> Lewis 2003 <b>M:</b> Lockwood 1993a <b>N:</b> Magwali 1999 <b>O:</b> McGregor 1991 <b>P:</b> Mercer 1992 <b>Q:</b> Mercer 1997 <b>R:</b> Morales 1989</p>	<p>Inclusion criteria SR: all randomised controlled comparisons of antibiotic administration versus placebo, given to women with preterm rupture of membranes under 37 weeks' of gestation.</p> <p>Exclusion criteria SR: trials that used inappropriate methods of randomisation and studies where outcomes for over 20% of participants were not reported.</p>	<p><b>A:</b> ampicillin IV 1 g; every 6h for 24h <b>B:</b> ampicillin oral 1 g; 4 x daily <b>C:</b> ampicillin IV 2; every 6 hours for 4 doses, 24h or gentamycin 90 mg loading dose; 60 mg every 8 hours for 3 doses then oral amoxicillin + clavulanic acid. 500 mg; 3 x day for 7 days <b>D:</b> Co-amoxiclav 3 g; 6-hourly for 4 doses then co-amoxiclav 500 mg; 6-hourly for 5 days <b>E:</b> benzylpenicillin 4-hourly IV 1 million units for 12-24 hours, then oral 250 mg penicillin twice daily before delivery <b>F:</b> metzlocillin 2 g; 3 x day for 7 days or placebo <b>G:</b> erythromycin 500 mg; 6-hourly orally until delivery</p>	<p><b>A:</b> no treatment <b>B:</b> no treatment <b>C:</b> not placebo controlled <b>D:</b> matching placebo <b>E:</b> matching placebo <b>F:</b> matching placebo <b>G:</b> matching placebo <b>H:</b> matching placebo <b>I:</b> matching placebo <b>J:</b> matching placebo <b>K:</b> matching placebo <b>L:</b> Ampicillin-sulbactam 3 g; intravenously every six hours for 7 days <b>M:</b> matching placebo <b>N:</b> no treatment <b>O:</b> matching placebo <b>P:</b> matching placebo <b>Q:</b> matching placebo <b>R:</b> no treatment <b>S:</b> matching placebo <b>T:</b> no treatment <b>U:</b> first 48 hours parenteral ampicillin, then oral ampicillin for 7 days <b>V:</b> matching placebo</p>	<p>End-point of follow-up:</p> <p><b>A:</b> end of pregnancy <b>B:</b> end of pregnancy <b>C:</b> end of pregnancy <b>D:</b> end of pregnancy <b>E:</b> end of hospital period <b>F:</b> end of hospital period <b>G:</b> end of hospital period <b>H:</b> end of hospital period <b>I:</b> end of hospital period <b>J:</b> children at 7 years of age <b>K:</b> children at 2 years of age <b>L:</b> end of hospital period <b>M:</b> end of hospital period <b>N:</b> end of pregnancy <b>O:</b> end of hospital period <b>P:</b> end of hospital period <b>Q:</b> end of hospital period <b>R:</b> end of pregnancy <b>S:</b> end of hospital period <b>T:</b> end of pregnancy <b>U:</b> end of hospital period <b>V:</b> end of hospital period</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available?</p>	<p><u>Critical outcome measures</u> <u>Neonatal outcome measures</u> <u>(1) perinatal morbidity:</u> Defined as a composite of * (1.1) bilateral PVL * (1.2) grade III/IV IVH * (1.3) neonatal insult * (1.4) neonatal encephalopathy</p> <p><u>(1.1) bilateral PVL</u> Not reported</p> <p><u>(1.2) grade III/IV IVH</u> Not reported</p> <p><u>(1.3) neonatal insult</u> Not reported</p> <p><u>(1.4) neonatal encephalopathy</u> G: 0 events both groups/not estimable</p> <p><u>(2) perinatal death</u> 'Perinatal death or death before discharge from hospital':</p>	<p>Facultative:</p> <p>Author's conclusion: Routine prescription of antibiotics for women with preterm rupture of the membranes is associated with prolongation of pregnancy and improvements in a number of short-term neonatal morbidities, but no significant reduction in perinatal mortality. Despite lack of evidence of longer term benefit in childhood, the advantages on short-term morbidities are such that we would recommend antibiotics are routinely prescribed. The antibiotic of choice is not clear but co-amoxiclav should be avoided in women due to increased risk of neonatal necrotising enterocolitis.</p>

	<p><b>S:</b> Ovalle-Salas 1997  <b>T:</b> Owen 1993a  <b>U:</b> Segel 2003  <b>V:</b> Svare 1997a</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u>  <b>A:</b> 2 centers, USA  <b>B:</b> not reported  <b>C:</b> Dallas, Texas, USA  <b>D:</b> Dallas, Texas, USA  <b>E:</b> North Carolina, USA  <b>F:</b> 5 centres in Germany  <b>G:</b> Madrid, Spain  <b>H:</b>  <b>I:</b> Jacksonville Florida, USA  <b>J:</b> Multicentre trial (161 centres, 135 in the UK)  <b>K:</b> Helsinki, Finland  <b>L:</b> 3 study sites in Tennessee USA</p>	<p>22 studies included</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u>  <i>Number of patients; gestational age</i></p> <p><u>N, gestational age, screening for infection or exclusion of women with clinical signs of infection (yes/not described)</u>  <b>A:</b> 82 women, 20-34 weeks, not described  <b>B:</b> 31 women, 28-34 weeks, yes  <b>C:</b> 94 women, 20-34 weeks, yes  <b>D:</b> 62 women, 24 and 29 weeks, yes  <b>E:</b> 148 women, 21-37 weeks, not described  <b>F:</b> 105 women, 24+0 and 32+6</p>	<p><b>H:</b> IV ampicillin 2 g; every 6 hours for 24 hours followed by 500 mg oral ampicillin until delivery or discharge.  <b>I:</b> mezlocillin IV for 48 hours followed by oral ampicillin until delivery  <b>J:</b> Co-amoxiclav 375 mg QDS or erythromycin 250 mg QDS orally for 10 days or until delivery  <b>K:</b> penicillin 2 doses of IV (5 mu)  <b>L:</b> Ampicillin-sulbactam 3 g; intravenously every six hours for 3 days  <b>M:</b> Piperacillin 3 g IV; 6-hourly 72 hours  <b>N:</b> Co-amoxiclav for 5 days. No mention of daily frequency or mg of drugs.  <b>O:</b> Erythromycin 333 mg 3 x daily 7 days or until active labour starts  <b>P:</b> Erythromycin oral 333 mg; 8-hourly from randomisation to delivery.  <b>Q:</b> Ampicillin 2 g 6-hourly and erythromycin 250 mg 6-hourly IV for 48</p>		<p>(intervention/control)  <b>A:</b> data appear complete  <b>B:</b> data appear complete  <b>C:</b> data appear complete  <b>D:</b> data appear complete  <b>E:</b> data excluded for 4 women who were treated with antibiotics outside the protocol  <b>F:</b> data appear complete  <b>G:</b> data appear complete  <b>H:</b> data appear complete  <b>I:</b> data appear complete  <b>J:</b> 2 women lost to follow-up and 15 protocol violations  <b>K:</b> data appear complete  <b>L:</b> data appear complete  <b>M:</b> data appear complete  <b>N:</b> minimal loss to follow-up - 2 in the treatment and 1 in the no treatment group  <b>O:</b> data appear complete after 10 exclusions  <b>P:</b> data appear complete  <b>Q:</b> only 3 withdrawals (2 in placebo and 1 in treatment arm)  <b>R:</b> data appear complete  <b>S:</b> data appear complete with 1 loss to follow-up  <b>T:</b> data appear complete - 1 woman lost to follow-up in control group  <b>U:</b> data appear complete  <b>V:</b> data appear complete</p>	<p><b>D:</b> 0.2 (0.02 to 1.61)  <b>G:</b> 0.4 ( 0.08 to 1.9)  <b>H:</b> 0.19 (0.01 to 3.75)  <b>I:</b> 0.84 (0.2 to 3.54)  <b>J:</b> 0.94 (0.74 to 1.2)  <b>K:</b> 1.02 (0.07 to 15.88)  <b>M:</b> 0.95 (0.2 to 4.38)  <b>O:</b> 12.55 (0.74 to 212.52)  <b>P:</b> 0.65 (0.24 to 1.71)  <b>Q:</b> 1.1 (0.59 to 2.06)  <b>S:</b> 1.19 (0.44 to 3.26)  <b>V:</b> 1.23(0.18 to 8.25)  Pooled effect (random effects model / fixed effects model):  0.93, 95% CI (0.76 to 1.14) favoring antibiotics  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(3) long term effects on the child</u>  Defined as (3.1) cerebral palsy (CP)** or (3.2) bronchopulmonary dysplasia (BPD).  'Serious childhood disability at 7 years' reported by Kenyon 2013:  <u>Serious childhood disability at 7 years</u>  <b>J:</b> 1.01 (0.91 to 1.12)  Pooled effect (random effects model / fixed effects model):  1.01, 95% CI (0.91 to 1.12) favoring antibiotics</p> <p>Although a large number of studies could be included, most studies were of small size except for the ORACLE trials 1 and 2 which randomized 4148 and 4221 women. Study quality was high, as most studies used matching placebos and those who didn't were only used for objective outcomes. Unfortunately the systematic review had defined different primary outcomes than the working group, resulting in limited results towards the Critical outcome measures.</p> <p>No GRADE assessment was done.</p> <p>Sensitivity analyses: risk of bias assessment towards the amount of incomplete outcome data was done. Because this was assessed 'low risk' for most studies, the authors considered the sensitivity analyses unlikely to change the results and decided</p>
--	---	---	--	--	---	--

	<p>M: 3 centres, USA  N:  O: University Hospital Denver, USA  P: Memphis, Tennessee, USA  Q: 11 centres - USA  R:  S: 3 sites: 2 Chile, 1 USA  T:  U: Pennsylvania USA  V: 6 centres around Copenhagen</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u>  Sara Kenyon was the Co-ordinator of the ORACLE Trial and led the ORACLE Children Study, both of which are included in this review.</p>	<p>weeks, not described  <b>G:</b> 60 women, &lt;36 weeks, yes  <b>H:</b> 60 women, &lt;= 35 weeks, yes  <b>I:</b> 85 women, 20-34 weeks, yes  <b>J:</b> 4826 women, &lt;37 weeks, yes  <b>K:</b> 101 women, 23-36 weeks, yes  <b>L:</b> 84 women, 24-34 weeks, yes  <b>N:</b> 171 women, 26-36 weeks, yes  <b>O:</b> 65 women, 23-34 weeks, yes  <b>P:</b> 220 women, 20-34/6 weeks, yes  <b>Q:</b> 614 women, 24-32 weeks, yes  <b>R:</b> 165 women, 26-34 weeks, not described  <b>S:</b> 8 women, 24-34 weeks, yes</p>	<p>hours, then oral amoxicillin 250 mg every 8 hours and erythromycin 333 mg 8-hourly for 5 days.  R: 2 g IV ampicillin every 6 hours until results of cervical cultures negative  S: Clindamycin 600 mg IV every 6 hours for 48 hours + 4 mg/kg/day gentamycin IV for 48 hours followed by Clindamycin 300 mg orally every 6 hours for 5 days + gentamycin 2 mg/kg/day IM every 12 hours for 5 Days  T: ampicillin IV 1 g; 6-hourly for 24 hours then 500 mg ampicillin orally; every 6 hours. If allergic to penicillin 500 mg erythromycin used 6-hourly.  Treatment continued with delivery or diagnosis of chorioamnionitis  U: First 48 hours parenteral ampicillin, then oral ampicillin for 3 days, then placebo for 4 days</p>			<p>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): NA  **<u>(Cerebral palsy based on ORACLE 1+2 follow up at age 7</u>  J**<sup>*</sup>: 0.98 (0.72 to 1.32)</p> <p><u>Important outcome measures</u>  <i>Neonatal outcome measures</i>  (4) perinatal infections  Only 'neonatal infection including pneumonia' reported:  <u>neonatal infection including pneumonia</u>  Effect measure: RR, (95% CI):  D: 0.33 (0.01 to 7.88)  E: 0.17 (0.01 to 3.57)  F: 0.18 (0.02 to 1.38)  G: 0.8 (0.24 to 2.69)  I: 0.31 (0.09 to 1.02)  K: 0.34 (0.01 to 8.15)  M: 0.47 (0.09 to 2.42)  O: 1.13 (0.07 to 17.02)  P: 0.77 (0.41 to 1.46)  Q: 0.72 (0.51 to 1.01)  S: 1.02 (0.39 to 2.67)  V: 0.54 (0.26 to 1.14)  Pooled effect (random effects model / fixed effects model):  0.67, 95% CI (0.52 to 0.85) favouring antibiotics</p>	<p>therefore not to undertake it.</p> <p>Heterogeneity: results were only combined if study designs were comparable and heterogeneity acceptable. For most analyses subgroup analysis towards antibiotics type are available.</p>
--	---	--	---	--	--	---	---

		<p>T: 118 women, 24 to 34 weeks', yes  U: 48 women, 24-33 weeks, yes  V: 67 women, 26 + 0 - 33 + 6 weeks, not described</p>	<p>V: Ampicillin 2 g IV; 6-hourly. 24 hours - pivampicillin 500 g orally 8-hourly for 7 days plus IV metronidazole 500 mg every 8 hours for 24 hours, followed by metronidazole 400 mg orally every 8 hours for 7 days.</p>			<p>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(5) Apgar score &lt;7 after 5 minutes</u>  Not reported</p> <p><u>(6) Neonatal intensive care unit (NICU)- admission</u>  D: 1.11 (0.97 to 1.26)  J: 0.97(0.93 to 1.01)  S: 0.64 (0.47 to 0.86)  V: 1.11 (0.91 to 1.35)  Pooled effect (random effects model / fixed effects model):  0.98, 95% CI (0.84 to 1.13) favouring antibiotics  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(7) Prolonged latency/pregnancy duration until birth</u>  <u>Birth within 48 hours of randomisation</u>  H: 0.23 (0.07 to 0.75)  I: 0.19 (0.02 to 1.49)  J: 0.79 (0.73 to 0.86)  M: 0.49 (0.29 to 0.82)  P: 0.7 (0.51 to 0.96)  Q: 0.75 (0.59 to 0.95)  V: 1.64 (0.64 to 4.22)  Pooled effect (random effects model / fixed effects model):</p>	
--	--	---	---	--	--	---	--

						<p>0.71, 95%CI (0.58 to 0.87) favouring antibiotics. Heterogeneity I<sup>2</sup>=50.47%</p> <p><u>Birth within 7 days of randomisation</u> F: 0.66 (0.42 to 1.02) H: 0.76 (0.51 to 1.12) I: 0.67 (0.49 to 0.91) J: 0.91 (0.87 to 0.96) M: 0.65 (0.48 to 0.87) P: 0.88 (0.76 to 1.02) Q: 0.76 (0.67 to 0.85) Pooled effect (random effects model / fixed effects model): 0.79 (0.71 to 0.89) favoring antibiotics Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 64.58%</p> <p>Only 'birth before 37 weeks' gestation' reported: <u>Birth before 37 weeks' gestation</u> J: 1 (0.97 to 1.03) O: 1 (0.93 to 1.07) V: 0.98 (0.84 to 1.14) Pooled effect (random effects model / fixed effects model): 1, 95% CI (0.98 to 1.03) favoring neither Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><i>Maternal outcomes</i></p>	
--	--	--	--	--	--	--	--



						<p><u>(8) Allergy</u> Not reported</p> <p><u>(9) Anaphylaxis</u> Not reported</p> <p><u>(10) Sepsis (maternal)</u> Not reported</p> <p><u>(11) Chorioamnionitis</u> E: 0.29(0.08,1.03) G: 3(0.33,27.23) H: 0.47(0.16,1.39) I: 0.21(0.07,0.67) K: 0.15(0.02,1.14) M: 1.06 (0.5 to 2.23) O: 1.13 (0.43 to 2.92) P: 0.87 (0.5 to 1.53) Q: 0.71 (0.55 to 0.93) S: 0.19 (0.05 to 0.83) V: 1.48 (0.5 to 4.38) Pooled effect (random effects model / fixed effects model): 0.66, 95% CI (0.46 to 0.96) favoring antibiotics Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 45.34%</p> <p><u>(12) Endometritis</u> Not reported</p> <p><u>(13) Delivery mode</u> Only 'caesarean section' reported: <u>Caesarean section</u> E: 0.93 (0.5 to 1.73)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>G: 0.83 (0.28 to 2.44)  H: 2.1 (0.73 to 6.1)  I: 1.69 (0.66 to 4.32)  J: 0.93 (0.84 to 1.03)  K: 0.89 (0.49 to 1.63)  M: 0.97 (0.48 to 1.97)  P: 1.54 (0.9 to 2.64)  Q: 0.97 (0.76 to 1.23)  S: 1.04 (0.67 to 1.63)  V: 0.85 (0.42 to 1.72)  Pooled effect (random effects model / fixed effects model):  0.96, 95% CI (0.88 to 1.05) favoring antibiotics  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(14) Maternal death</u>  I: no events/not estimable  Q: no events/not estimable  V: no events/not estimable</p> <p><u>(15) Postpartum haemorrhage</u>  Not reported</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

\*Kenyon (2001) consists of the ORACLE 1 and ORACLE 2 trials. The ORACLE trials have a follow up at age 7 which were included in the systematic review.

\*\*Cerebral palsy was not reported as a separate outcome of the Kenyon systematic review, but was found in the individual ORACLE follow up trials (Kenyon, 2008a). Because of the importance of the outcome and the large size of the ORACLE-1 trial, the working group decided to add the study results separately to the results of the systematic review.

**Table of quality assessment**

<b>Study</b>	<b>Appropriate and clearly focused question?</b>	<b>Comprehensive and systematic literature search?</b>	<b>Description of included and excluded studies?</b>	<b>Description of relevant characteristics of included studies?</b>	<b>Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?</b>	<b>Assessment of scientific quality of included studies?</b>	<b>Enough similarities between studies to make combining them reasonable?<sup>7</sup></b>	<b>Potential risk of publication bias taken into account?</b>	<b>Potential conflicts of interest reported?</b>
<b>First author, year</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear/not applicable</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>
Kenyon, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes

## Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Khan, 2000	FT not available
Segel, 2003	Dosage study not predefined
Hutzal, 2008	More recent systematic review available
Cousens, 2010	More recent systematic review available
Ballinas, 2011	Erythromycin versus clindamycin not predefined
Kwak, 2013	Erythromycin + clarithromycin versus cefazolin alone not predefined
Kahramanoglu, 2016	Dosage study not predefined
Marlow, 2017	Educational outcome at age 11 not predefined
Siegel	$\beta$ -lactam versus macrolide not predefined
Wolf	Ampicillin + roxithromycin versus cefuroxime + roxithromycin not predefined
Chatzakis	Network meta-analysis used for UV2

## Literature search strategy

### Algemene informatie

Richtlijn: Geboortezorg TOP50 – cluster 6	
Uitgangsvraag:	
1. Welke plaats heeft direct geven van antibiotica bij preterm pre-labour rupture of membranes (PPROM) (zonder klinische tekenen van infectie)	
2. Welk AB heeft de voorkeur bij PPRM?	
Database(s): Embase, Medline	Datum: 28-7-2020
Periode: 2000 – juli 2020	Talen: Engels
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>UV1 en UV2 kunnen in één search gevangen worden. Er is gezocht op de P (in het blauw) en de I (in het groen) van de PICO's.</li> <li>In Embase is een uitgebreid blok van de verschillende ABs (inclusief scheikundige stofnamen en verschillende synoniemen) afgezet tegen een vereenvoudigd/verkort blok. Dit resulteerde in een verlies van negen artikelen met allemaal niet relevante titels/abstracts. Voor de leesbaarheid is daarom dit eenvoudige blok aangehouden. Het uitgebreide blok is te vinden onderaan deze zoekverantwoording</li> <li>Alle sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht.</li> </ul>	

### Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	83	66	87
RCT	161	109	207
Observationele studies	216	207	308
<b>Totaal</b>	<b>460</b>	<b>382</b>	<b>602</b>

### Zoekverantwoording

Database	Zoektermen		
Embase	<i>No.</i>	<i>Query</i>	<i>Results</i>
	#11	#8 OR #9 OR #10	460
	#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9)	216
	#9	#4 AND #6 NOT #8	161
	#8	#4 AND #5	83
	#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1	5344330

108

	<p>(study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>#6 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti 3083462</p> <p>#5 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de 511193</p> <p>#4 #1 AND (#2 OR #3) AND (english)/lim AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) 671</p> <p>#3 'penicillin derivative'/exp/mj OR 'penicill*':ti,ab,kw OR 'amoxicillin'/exp/mj OR 'amoxicillin plus clavulanic acid'/exp/mj OR amoxicillin*:ti,ab,kw OR 'azithromycin'/exp/mj OR 'erythromycin'/exp/mj OR azithromycin*:ti,ab,kw OR erythromycin*:ti,ab,kw OR 'clavulanic acid'/exp/mj OR clavulanic:ti,ab,kw OR clavulanate:ti,ab,kw 223044</p> <p>#2 'antibiotic agent'/exp/mj OR 'antibiotic prophylaxis'/exp/mj OR antibiotic*:ti,ab,kw 929149</p> <p>#1 'premature fetus membrane rupture'/exp OR pprom:ti,ab,kw OR 'preterm prom':ti,ab,kw OR 'preterm premature rupture of':ti,ab,kw OR (((preterm OR midtrimester OR 'second trimester' OR 'mid trimester') NEAR/3 ('rupture of membrane*' OR 'rupture of the membrane*' OR 'amnion rupture' OR 'membrane* rupture*' OR 'rupture* membrane*')):ti,ab,kw) 12788</p>
Medline (OVID)	<p>1 exp Fetal Membranes, Premature Rupture/ or pprom.ti,ab,kf. or 'preterm prom'.ti,ab,kf. or 'preterm premature rupture of'.ti,ab,kf. or ((preterm or midtrimester or 'second trimester' or 'mid trimester') adj3 ('rupture of membrane*' or 'rupture of the membrane*' or 'amnion rupture' or 'membrane* rupture*' or 'rupture* membrane*')).ti,ab,kf. (8807)</p> <p>2 exp Anti-Bacterial Agents/ or exp Antibiotic Prophylaxis/ or antibiotic*.ti,ab,kf. (884237)</p> <p>3 exp Penicillins/ or 'penicill*'.ti,ab,kf. or exp Amoxicillin/ or exp Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/ or amoxicillin*.ti,ab,kf. or exp Azithromycin/ or exp Erythromycin/ or azithromycin*.ti,ab,kf. or erythromycin*.ti,ab,kf. or exp Clavulanic Acid/ or clavulanic.ti,ab,kf. or clavulanate.ti,ab,kf. (165111)</p> <p>4 1 and (2 or 3) (1246)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (662)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (456826)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2007340)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3482359)</p> <p>9 5 and 6 (66)</p> <p>10 (5 and 7) not 9 (109)</p> <p>11 (5 and 8) not (9 or 10) (207)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (382)</p>

## Bijlagen bij module 2

### Kennislacunes

Er zijn geen gerandomiseerde studies van goede kwaliteit gedaan bij vrouwen met PPROM voor 37 weken waarbij een antibioticum uit de penicilline groep al dan niet in combinatie met macroliden zijn vergeleken. Ook de groep vrouwen tussen 34 en 37 weken is onderbelicht.

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
	Binnen 1 jaar lokale richtlijnen aanpassen o.b.v. de aanbeveling en interpretatie hiervan door het ziekenhuis/vakgroep	Te verwaarlozen. Kosten van antibiotica zijn erg laag en het lijkt weinig effect te hebben op de opnameduur van zowel moeder als kind	Bekend maken via Nieuwsbrief NVOG	Wisselende interpretatie van de conclusie en aanbeveling.	Vakgroepen zelf besluit laten nemen hoe dit op te nemen in de lokale richtlijn, nadat de landelijke richtlijn is gepubliceerd	In eerste instantie richtlijnencommissie verantwoordelijk voor bekend maken van de richtlijn. Daarna ligt de verantwoordelijkheid bij de lokale ziekenhuizen en vakgroepen	

## Evidence tables

### Network meta-analysis

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Chatzakis 2020	SR and meta-analysis of RCTs  <i>Literature search up to NOT REPORTED</i>  A: Amon, 1988 B: August Fuhr, 2006 C: Ballinas, 2011 D: Christmas, 1992 E: Cox, 1995 F: Ernest, 1994 G: Grable, 1996 H: Johnston, 1990 I: Kenyon, 2001 J: Kurki, 1992 K: Kwak, 2013 L: Lockwood, 1993 M: Lovett, 1997 N: Magwali, 1999 O: McGregor, 1991 P: Mercer, 1992 Q: Mercer, 1997	Inclusion criteria SR: RCTs comparing different antibiotic treatments with placebo/no treatment, or with each other, in women with PPROM  Exclusion criteria SR: PROM ≥37+0weeks of gestation  <i>20 studies included</i>  <u>Important patient characteristics at baseline:</u>  <u>N, gestational age</u>	A: ampicillin 1 g IV QID maintained on P.O. 500 mg ampicillin QID until delivery B: mezlocillin IV 2 g x TID C: erythromycin P.O.250 mg QID D: ampicillin IV 2 g QID for 4 doses; gentamycin 90 mg loading dose 60 mg TID. Then amoxicillin + clavulanic acid P.O.500 mg TID for 7 days E: Co-amoxiclav 3 g QID then co-amoxiclav 500 mg QID for 5 days F: benzylpenicillin IV 1 million units SID for 12-24 hours then penicillin P.O. 250 mg BID G: ampicillin IV 2 g QID then ampicillin 500 mg P.O. QID H: mezlocillin IV for 48 hours then P.O. ampicillin until delivery	A: no treatment B: placebo C: clindamycin P.O.600 mg D: no treatment E: placebo F: placebo G: placebo H: placebo I: placebo J: placebo K: cefazolin IV 1gr QID L: placebo M: placebo N: no treatment O: placebo P: placebo Q: placebo R: no treatment S: no treatment T: placebo	End-point of follow-up: until neonate's discharge from hospital  For how many participants were no complete outcome data available? not reported	<u>Outcome measure-1</u> Neonatal infection / sepsis: See original paper  <u>Outcome measure-2</u> iRDS: See original paper  <u>Outcome measure-3</u> NICU admission: meta-analysis not possible  <u>Outcome measure-4:</u> Maternal allergy/anaphylaxis: not reported  <u>Outcome measure-5</u> Bronchopulmonary dysplasia (BPD) : not reported  <u>Outcome measure-6</u> Periventricular leukomalacia (PVL) : not reported  <u>Outcome measure-7</u> IVH gr III/IV: See original paper	<u>Authors' conclusions:</u> Level of evidence moderate to very low GRADE; none of the antibiotics is clearly superior to the other antibiotics

	<p><b>R:</b> Morales, 1989  <b>S:</b> Owen, 1993  <b>T:</b> Ovalle, 2002</p> <p><u>Study design:</u>  RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u>  <b>A:</b> USA  <b>B:</b> Germany  <b>C:</b> Mexico  <b>D:</b> USA  <b>E:</b> USA  <b>F:</b> USA  <b>G:</b> USA  <b>H:</b> USA  <b>I:</b> UK  <b>J:</b> Finland  <b>K:</b> South Korea  <b>L:</b> USA  <b>M:</b> USA  <b>N:</b> Zimbabwe  <b>O:</b> USA  <b>P:</b> USA  <b>Q:</b> USA  <b>R:</b> USA  <b>S:</b> USA  <b>T:</b> Chile</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u>  NOT REPORTED</p>	<p><b>A:</b> 82 patients, 20-34 weeks  <b>B:</b> 105 patients, 24-33 weeks  <b>C:</b> 40 patients, &lt;34 weeks  <b>D:</b> 84 patients, &lt;34 weeks  <b>E:</b> 62 patients, 24-29 weeks  <b>F:</b> 148 patients, 21-37 weeks  <b>G:</b> 60 patients, &lt;35 weeks  <b>H:</b> 85 patients, 20-34 weeks  <b>I:</b> 4,826 patients, &lt;37 weeks  <b>J:</b> 101 patients, 23-36 weeks  <b>K:</b> 102 patients, 23-33 weeks  <b>L:</b> 75 patients, 24-34 weeks  <b>M:</b> 123 patients, 23-35 weeks  <b>N:</b> 171 patients, 26-36 weeks  <b>O:</b> 55 patients, 23-34 weeks  <b>P:</b> 220 patients, 20-35 weeks  <b>Q:</b> 614 patients, 24-32 weeks</p>	<p><b>I:</b> one group Co-amoxiclav P.O. 375 mg QDS, second group erythromycin P.O. 250 mg QDS, third group combination Co-amoxiclav and erythromycin  <b>J:</b> penicillin IV 5 mu BID for 1 day  <b>K:</b> one group cefazolin IV 1gr + erythromycin P.O. 250mg QID, second group cefazolin IV 1gr + clarithromycin P.O. 500mg BID  <b>L:</b> piperacillin 3 g QID for 3 days  <b>M:</b> one group ampicillin-sulbactam IV 1.5 gr QID for 3 days then amoxicillin-clavulanate P.O. 500 mg TID, second group ampicillin-sulbactam IV 2 gr QID for 3 days then / amoxicillin P.O.500 mg TID  <b>N:</b> amoxicillin-clavulanate P.O.  <b>O:</b> Erythromycin P.O. 333 mg TID  <b>P:</b> Erythromycin P.O. 333 mg TID  <b>Q:</b> ampicillin IV. 2 g QID + erythromycin IV</p>			<p><u>Outcome measure-8</u>  NEC:  See original paper</p> <p><u>Outcome measure-9</u>  Perinatal mortality:  See original paper</p> <p><u>Outcome measure-10</u>  Long-term outcomes:  not reported</p> <p><u>Outcome measure-11</u>  Apgar score &lt;7 after 5 minutes:  not reported</p> <p><u>Outcome measure-12</u>  Prolonged latency/pregnancy duration until birth:  See original paper</p> <p><u>Outcome measure-13</u>  Neurologic problems (neonatal insult, cerebral palsy (CP), neonatal encephalopathy):  not reported</p> <p><u>Outcome measure-14</u>  Maternal sepsis:  not reported</p> <p><u>Outcome measure-15</u>  Chorioamnionitis:</p>	
--	--	--	---	--	--	--	--



		<p><b>R:</b> 78 patients, 26-34 weeks  <b>S:</b> 117 patients, 24-34 weeks  <b>T:</b> 71 patients, 24-34 weeks</p> <p>Groups comparable at baseline?  Probably yes (randomized)</p>	<p>250 QID for 2 days, then amoxicillin P.O. 250 mg T.I.D + erythromycin P.O 333 mg T.I.D for 5 days  <b>R:</b> ampicillin IV 2 gr QID  <b>S:</b> ampicillin IV 1 g QID for 1 day, then ampicillin P.O. 500 mg QID  <b>T:</b> clindamycin IV 600 mg QID + gentamycin IV 4 mg/kg/day for 2 days then clindamycin P.O. QID + gentamycin I.M. mg/kg/day TID</p>			<p>See original paper and Table 2 in the literature summary</p> <p><u>Outcome measure-16</u>  Endometritis:  not reported</p> <p><u>Outcome measure-17</u>  Delivery mode:  not reported</p> <p><u>Outcome measure-18</u>  Maternal mortality:  not reported</p> <p><u>Outcome measure-19</u>  Postpartum hemorrhage:  not reported</p>	
--	--	---	--	--	--	---	--

### Quality assessment network meta-analysis

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Chatzakis, 2020	yes	unclear search period not reported	yes	yes	not applicable	yes RoB2 used	yes (probably yes, network meta-analysis)	yes comparison-adjusted funnel plot	no

### Observational studies about azithromycin

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Martingano, 2020	<p>Type of study: prospective cohort study</p> <p>Setting and country: multicenter study in USA, not clear which or how many centers</p> <p>Funding and conflicts of interest: "My coauthors and I have no</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> pregnant women receiving latency antibiotic treatment for PPROM, either azithromycin or erythromycin</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> &lt; 24 weeks GA, other antibiotics, cervical cerclage or congenital or lethal fetal anomaly, PPROM caused by trauma or injury</p> <p><u>N total at baseline:</u> 310 <u>Intervention:</u> 142</p>	azithromycin 1 g PO once and ampicillin 2 g every 6 hours IV for 48 hours followed by 5 days of amoxicillin 250mg every 8 hours PO for 5 days	erythromycin 250mg and ampicillin 2 g every 6 hours IV for 48 hours followed by amoxicillin 250mg and erythromycin 500mg every 8 hours PO for 5 days	<p><u>Length of follow-up:</u> until discharge</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> not reported</p>	<p>(1)* neonatal infections / sepsis I: 7 (4.9%); C: 25 (14.9%) adj RR (95% CI) 0.32 (0.14 to 0.76)</p> <p>(12) latency interval (median, IQR) I: 5 (6 to 11); C: 4.75 (6 to 10.8) p = 0.836</p> <p>(15) clinical chorioamnionitis</p>	Modified Poisson generalized linear models adjusted for maternal age, advanced maternal age, gestational age at diagnosis of PPROM, nulliparity, BMI, pregestational diabetes, group $\beta$ streptococcus positive (bacteriuria), any hypertensive disorder in pregnancy, and race

	potential conflicts of interest, real or perceived, and no honorarium, grant, or form of payment was given to anyone to produce the manuscript.”	Control: 168  <u>Important prognostic factors:</u> <i>Nulliparous:</i> <i>I: 108 (76%)</i> <i>C: 110 (65.5%)</i>  <i>GBS positive:</i> <i>I: 28 (19.7%)</i> <i>C: 38 (22.6%)</i>  <i>Hypertensive disorders:</i> <i>I: 29 (20.4%)</i> <i>C: 41 (24.4%)</i>  Groups comparable at baseline? Not clear (regimen decided by clinician)				I: 19 (13.4%); C: 42 (25%) adj RR (95% CI) 0.51 (0.30 to 0.89)  histological chorioamnionitis I: 99 (69.7%); C: 109 (64.9%) adj RR (95% CI) 1.08 (0.82 to 1.43)  (17) caesarean section I: 76 (50.7%); C: 83 (49.4%) adj RR (95% CI) 1.05 (0.76 to 1.44)	Reported data on latency interval seem to be wrong; extracted from Table 2 in paper Martingano; unit (days?) not reported
Navathe, 2019	Type of study: retrospective cohort  Setting and country: four hospitals in USA  Funding and conflicts of interest: 'The authors report no conflict of interest.'	<u>Inclusion criteria:</u> women 18 – 50 years old with confirmed PPROM, GA 23-34 weeks  <u>Exclusion criteria:</u> GA<23 weeks, multiple gestation, macrolide allergy, contraindication to expectant management of PPROM at the time of diagnosis  <u>N total at baseline:</u> 453 Intervention: 1) 78	All: ampicillin 2 g intravenously (IV) every 6 hours for 2 days followed by amoxicillin 250 mg orally every 8 hours for 5 days;  In addition: 1) azithromycin 1000 mg per os (PO) once (azithromycin 1 day group) or: 2) azithromycin 500 mg PO once, followed by azithromycin 250 mg PO daily for 4 days	Ampicillin 2 g intravenously (IV) every 6 hours for 2 days followed by amoxicillin 250 mg orally every 8 hours for 5 days;  In addition: erythromycin 250 mg every 6 hours IV for 2 days followed by erythromycin 333 mg PO every 8 hours for 5 days (erythromycin group)	<u>Length of follow-up:</u> until discharge from hospital  <u>Loss-to-follow-up:</u> not reported  <u>Incomplete outcome data:</u> not reported in adequate detail	(1) neonatal sepsis I: 1) 2 (2.6%); 2) 10 (5.2%); 3) 1 (1.9%); C: 5 (3.8%) p = 0.73  (2) iRDS I: 1) 25 (32.1%); 2) 66 (34.6%); 3) 20 (38.5%); C: 49 (37.1%) p = 0.84  (7) IVH (grade not reported)	

		<p>2) 191 3) 52 Control: 132</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>See Table 1 in paper Navathe</i></p> <p>Groups comparable at baseline? No; several baseline variables (age, race, chronic hypertension, chlamydia, gonorrhea, or trichomonas infection, substance abuse, gestationals age at rupture) statistically different between groups; choice made by care provider and depending on center policy</p>	<p>(azithromycin 5 day group) or: 3) azithromycin 500 mg IV for 2 days, followed by azithromycin 500 mg PO daily for 5 days (azithromycin 7 day group)</p>		<p>I: 1) 10 (12.8%); 2) 8 (4.2%); 3) 7 (13.5%) C: 20 (15.2%) p = 0.003</p> <p>(8) NEC I: 1) 8 (10.3%); 2) 4 (2.1%); 3) 5 (9.6%) C: 13 (9.8%) p = 0.004</p> <p>(9) perinatal mortality fetal death I: 1) 1 (1.3%); 2) 0; 3) 0; C: 3 (2.5%) p = 0.11</p> <p>neonatal death I: 1) 1 (1.3%); 2) 7 (3.7%); 3) 1 (1.9%); C: 4 (3.0%) p = 0.85</p> <p>(11) Apgar score &lt;7 after 5 minutes I: 1) 24 (31.2%); 2) 24 (12.6%); 3) 15 (28.8%); C: 53 (40.2%) P &lt; 0.001</p>	
--	--	---	--	--	--	--

						<p>(12) median (IQR) latency (days) I: 1) 5 (1.9 to 12.0); 2) 4.4 (2.3 to 10.4); 3) 4.7 (2.6 to 10.5); C: 4.7 (2.4 to 9.8) p = 0.98</p> <p>(15) chorioamnionitis clinical I: 1) 13 (16.7%); 2) 25 (13.1%); 3) 8 (15.4%); C: 34 (25.8%) p = 0.04</p> <p>histological I: 1) 47 (60.3%); 2) 114 (59.7%); 3) 35 (67.3%); C: 90 (68.2%) p = 0.38</p> <p>(17) vaginal delivery I: 1) 47 (60.3%); 2) 123 (64.4%); 3) 28 (53.8%); C: 76 (57.6%) p = 0.45</p>	
Schreiber, 2019	Type of study: retrospective cohort	<u>Inclusion criteria:</u> singleton pregnancy with PPROM at 24–34 weeks of gestation	(June 2016 till May 2018) intravenous ampicillin (2 g every 6 h) and one dose of 1 g oral azithromycin,	(July 2005 till May 2016) intravenous ampicillin (2 g every 6 h) and oral roxithromycin (150 mg every 12 h) for 48 h,	<u>Length of follow-up:</u> until discharge from hospital	(11) Apgar score <7 after 5 minutes I: 0 (0%); C: 10 (5.7%) p = 0.216	

	<p>Setting and country: university medical center, Israel</p> <p>Funding: none Conflicts of interest: none declared</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> preterm labour, fetus with lethal anomalies</p> <p><u>N total at baseline:</u> 207 Intervention: 34 Control: 173</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> See Table 1 in paper Schreiber</p> <p>Groups comparable at baseline? Not clear; treatment according to local protocol in two time periods</p>	<p>followed by oral amoxicillin and for another 5 days</p>	<p>followed by oral amoxicillin and roxithromycin for another 5 days</p>	<p><u>Loss-to-follow-up:</u> not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: not reported</p>	<p>(12) latency I: 14.0 ± 14.2 days; C: 7.87 ± 10.2 days p = 0.003</p> <p>(15) clinical chorioamnionitis I: 9 (26.5%); C: 23 (13.3%) p = 0.069</p> <p>(17) primary caesarean section I: 13 (38%); C: 56 (32%) p = 0.106</p>	
<p>Finneran, 2017</p>	<p>Type of study: retrospective cohort</p> <p>Setting and country: single large metropolitan referral center, USA</p> <p>Funding and conflicts of interest: none reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> singleton pregnancies complicated by PPRM between 23 and 33 6/7 weeks of gestation</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> multifetal gestation, cervical cerclage, lethal anomaly or aneuploidy, preterm labour, maternal or fetal indication for immediate delivery, allergy to any of the study antibiotics, and placental abruption</p> <p><u>N total at baseline:</u> 162 Intervention: 78</p>	<p>(January 2012 till June 2014) 7 days of erythromycin and ampicillin/amoxicillin</p>	<p>(June 2014 till June 2016) single dose of 1 g azithromycin, 7 days of ampicillin/amoxicillin</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> until discharge from hospital</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> not reported</p>	<p>(1) neonatal infections / sepsis I: 3 (4.1%); C: 11 (13.6%) p = 0.05</p> <p>(2) iRDS I: 49 (64.5%); C: 52 (65%) p = 0.86</p> <p>(8) NEC I: 5 (6.85%); C: 6 (7.59%) p = 0.62</p> <p>(9) neonatal mortality</p>	

		Control: 84  <u>Important prognostic factors:</u> <i>Tocolytics</i> I: 26 (33.3%); C: 14 (16.7%)  Groups comparable at baseline? Not clear; treatment according to local protocol in two time periods				I: 3 (4.0%); C: 7 (8.3%) p = 0.44  (11) Apgar score <7 after 5 minutes 28.2% versus 22.6% p = 0.42  (12) median (IQR) latency (days) I: 5.86 (3.1 to 12.1); C: 6.37 (3.6 to 10.9) p = 0.75  (17) Caesarean section I: 23 (29.5%); C: 41 (48.8%) p = 0.01	
Pierson, 2014	Type of study: retrospective cohort  Setting and country: single university hospital, USA  Funding: non-commercial (university grants)	<u>Inclusion criteria:</u> PPROM  <u>Exclusion criteria:</u> GA <24 weeks or >34 weeks, preterm labour, cerclage, multiple gestation, a history of amniocentesis or fetal surgery, abdominal trauma, fetus with lethal anomalies  <u>N total at baseline:</u> 168 Intervention: 93	ampicillin and azithromycin (not specified further)	ampicillin and erythromycin (not specified further)	<u>Length of follow-up:</u> until hospital discharge  <u>Loss-to-follow-up:</u> not reported  <u>Incomplete outcome data:</u> not reported	(1) neonatal infection / sepsis I: 26 (28.0%); C: 17 (22.7%) p = 0.55  (2) iRDS I: 60 (64.5%); C: 41 (54.7%) p = 0.26  (9) neonatal mortality I: 2 (2.2%); C: 1 (1.3%)	

	Conflicts of interest: not reported	Control: 75  <u>Important prognostic factors:</u> <i>See Table 1 in paper Pierson</i>  Groups comparable at baseline? Not clear; choice made by care provider				p = 0.69  (12) mean ± SD latency (days) I: 9.4 ± 10.0; C: 9.6 ± 13.2 p = 0.40  (15) chorioamnionitis clinical: I: 8 (8.6%); C: 9 (12.0%) p = 0.47 total: I: 48 (51.6%); C: 31 (41.3%) p = 0.24  (17) Caesarean section I: 27 (29.0%); C: 30 (40.0%) p = 0.18	
--	-------------------------------------	--	--	--	--	---	--

\* Numbers between parentheses refer to the numbers in the list of critical and important outcome measures as defined by the guideline development group

### Quality assessment observational studies about azithromycin

Study reference  (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome?  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?  (unlikely/likely/unclear)
Martingano, 2020	unclear (decided by clinician)	unlikely	unlikely	unclear
Navathe, 2019	likely	unclear (retrospective study)	unlikely	likely



	(statistical differences in baseline variables)			
Schreiber, 2019	likely (different time periods)	unclear (retrospective study)	unlikely	likely
Finneran, 2017	likely (different time periods)	unclear (retrospective study)	unlikely	likely
Pierson, 2014	unclear (decided by clinician)	unclear (retrospective study)	unlikely	likely

## Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Khan, 2000	FT not available
Segel, 2003	Dosage study not predefined
Hutzal, 2008	More recent systematic review available
Cousens, 2010	More recent systematic review available
Kahramanoglu, 2016	Dosage study not predefined
Marlow, 2017	Educational outcome at age 11 not predefined
Siegel	$\beta$ -lactam versus macrolide not predefined
Wolf	Ampicillin + roxithromycin versus cefuroxime + roxithromycin not predefined

## Literature search strategy

### Algemene informatie

Richtlijn: Geboortezorg TOP50 – cluster 6	
Uitgangsvraag:	
1. Welke plaats heeft direct geven van antibiotica bij preterm pre-labour rupture of membranes (PPROM) (zonder klinische tekenen van infectie)	
2. Welk AB heeft de voorkeur bij PPRM?	
Database(s): Embase, Medline	Datum: 28-7-2020
Periode: 2000 – juli 2020	Talen: Engels
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>UV1 en UV2 kunnen in één search gevangen worden. Er is gezocht op de P (in het blauw) en de I (in het groen) van de PICO's.</li> <li>In Embase is een uitgebreid blok van de verschillende ABs (inclusief scheikundige stofnamen en verschillende synoniemen) afgezet tegen een vereenvoudigd/verkort blok. Dit resulteerde in een verlies van negen artikelen met allemaal niet relevante titels/abstracts. Voor de leesbaarheid is daarom dit eenvoudige blok aangehouden. Het uitgebreide blok is te vinden onderaan deze zoekverantwoording</li> <li>Alle sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht.</li> </ul>	

### Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	83	66	87
RCT	161	109	207
Observationele studies	216	207	308
<b>Totaal</b>	<b>460</b>	<b>382</b>	<b>602</b>

### Zoekverantwoording

Database	Zoektermen																		
Embase	<table border="0"> <thead> <tr> <th>No.</th> <th>Query</th> <th>Results</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#11</td> <td>#8 OR #9 OR #10</td> <td>460</td> </tr> <tr> <td>#10</td> <td>#4 AND #7 NOT (#8 OR #9)</td> <td>216</td> </tr> <tr> <td>#9</td> <td>#4 AND #6 NOT #8</td> <td>161</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>#4 AND #5</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</td> <td>5344330</td> </tr> </tbody> </table>	No.	Query	Results	#11	#8 OR #9 OR #10	460	#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9)	216	#9	#4 AND #6 NOT #8	161	#8	#4 AND #5	83	#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5344330
No.	Query	Results																	
#11	#8 OR #9 OR #10	460																	
#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9)	216																	
#9	#4 AND #6 NOT #8	161																	
#8	#4 AND #5	83																	
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5344330																	

	#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3083462
	#5	'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	511193
	#4	#1 AND (#2 OR #3) AND (english)/lim AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	671
	#3	'penicillin derivative'/exp/mj OR 'penicill*':ti,ab,kw OR 'amoxicillin'/exp/mj OR 'amoxicillin plus clavulanic acid'/exp/mj OR amoxicillin*:ti,ab,kw OR 'azithromycin'/exp/mj OR 'erythromycin'/exp/mj OR azithromycin*:ti,ab,kw OR erythromycin*:ti,ab,kw OR 'clavulanic acid'/exp/mj OR clavulanic:ti,ab,kw OR clavulanate:ti,ab,kw	223044
	#2	'antibiotic agent'/exp/mj OR 'antibiotic prophylaxis'/exp/mj OR antibiotic*:ti,ab,kw	929149
	#1	'premature fetus membrane rupture'/exp OR pprom:ti,ab,kw OR 'preterm prom':ti,ab,kw OR 'preterm premature rupture of':ti,ab,kw OR (((preterm OR midtrimester OR 'second trimester' OR 'mid trimester') NEAR/3 ('rupture of membrane*' OR 'rupture of the membrane*' OR 'amnion rupture' OR 'membrane* rupture*' OR 'rupture* membrane*')):ti,ab,kw)	12788
Medline (OVID)		<p>1 exp Fetal Membranes, Premature Rupture/ or pprom.ti,ab,kf. or 'preterm prom'.ti,ab,kf. or 'preterm premature rupture of'.ti,ab,kf. or ((preterm or midtrimester or 'second trimester' or 'mid trimester') adj3 ('rupture of membrane*' or 'rupture of the membrane*' or 'amnion rupture' or 'membrane* rupture*' or 'rupture* membrane*')).ti,ab,kf. (8807)</p> <p>2 exp Anti-Bacterial Agents/ or exp Antibiotic Prophylaxis/ or antibiotic*.ti,ab,kf. (884237)</p> <p>3 exp Penicillins/ or 'penicill*'.ti,ab,kf. or exp Amoxicillin/ or exp Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/ or amoxicillin*.ti,ab,kf. or exp Azithromycin/ or exp Erythromycin/ or azithromycin*.ti,ab,kf. or erythromycin*.ti,ab,kf. or exp Clavulanic Acid/ or clavulanic.ti,ab,kf. or clavulanate.ti,ab,kf. (165111)</p> <p>4 1 and (2 or 3) (1246)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (662)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (456826)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2007340)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3482359)</p> <p>9 5 and 6 (66)</p> <p>10 (5 and 7) not 9 (109)</p> <p>11 (5 and 8) not (9 or 10) (207)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (382)</p>	
Uitgebreid blok AB		'penicillin derivative'/exp/mj OR 'penicill*':ti,ab,kw OR 'amoxicillin'/exp/mj OR 'a gram':ti,ab OR 'a-gram':ti,ab OR 'abdinox':ti,ab OR 'acilina':ti,ab OR 'acimox':ti,ab OR 'actimoxi':ti,ab OR 'adbiotin':ti,ab OR 'agerpen':ti,ab OR 'agram':ti,ab OR 'alfamox':ti,ab OR 'alfoxil':ti,ab OR 'almodan':ti,ab OR 'almorsan':ti,ab OR 'alphamox':ti,ab OR 'amagesen solutab':ti,ab OR 'ameclina':ti,ab OR 'amitron':ti,ab OR 'amo-flamisan':ti,ab OR 'amo-flamsian':ti,ab OR	

	<p>'amocillin':ti,ab OR 'amoclen':ti,ab OR 'amodex':ti,ab OR 'amoflux':ti,ab OR 'amohexal':ti,ab OR 'amolol':ti,ab OR 'amonex':ti,ab OR 'amopen':ti,ab OR 'amophar ge':ti,ab OR 'amosine':ti,ab OR 'amoval':ti,ab OR 'amoxa':ti,ab OR 'amoxal':ti,ab OR 'amoxapen':ti,ab OR 'amoxaren':ti,ab OR 'amoxcil':ti,ab OR 'amoxcillin':ti,ab OR 'amoxcin':ti,ab OR 'amoxi-basan':ti,ab OR 'amoxicilina':ti,ab OR 'amoxicillin':ti,ab OR 'amoxicilline':ti,ab OR 'amoxicilin':ti,ab OR 'amoxicot':ti,ab OR 'amoxidal':ti,ab OR 'amoxidin':ti,ab OR 'amoxidrops':ti,ab OR 'amoxihexal':ti,ab OR 'amoxil':ti,ab OR 'amoxillin':ti,ab OR 'amoxina':ti,ab OR 'amoxipen':ti,ab OR 'amoxipenil':ti,ab OR 'amoxisol':ti,ab OR 'amoxivan':ti,ab OR 'amoxivet':ti,ab OR 'amoxy':ti,ab OR 'amoxy-diolan':ti,ab OR 'amoxycillin':ti,ab OR 'amoxycilline':ti,ab OR 'amoxyphen':ti,ab OR 'ampliron':ti,ab OR 'apc 111':ti,ab OR 'apc 231':ti,ab OR 'apc111':ti,ab OR 'apc231':ti,ab OR 'apo-amoxi':ti,ab OR 'ardine':ti,ab OR 'aroxin':ti,ab OR 'azillin':ti,ab OR 'bacihexal':ti,ab OR 'bactamox':ti,ab OR 'bactox ge':ti,ab OR 'beamoxy':ti,ab OR 'betamox':ti,ab OR 'bimox':ti,ab OR 'bintamox':ti,ab OR 'biomox':ti,ab OR 'biotamoxal':ti,ab OR 'bioxidona':ti,ab OR 'bioxyllin':ti,ab OR 'bristamox':ti,ab OR 'brl 2333':ti,ab OR 'brl2333':ti,ab OR 'broadmetz':ti,ab OR 'cabermox':ti,ab OR 'cilamox':ti,ab OR 'clamox':ti,ab OR 'clamoxyl':ti,ab OR 'clearamox':ti,ab OR 'clonamox':ti,ab OR 'coamoxin':ti,ab OR 'damoxicil':ti,ab OR 'dispermox':ti,ab OR 'doxamil':ti,ab OR 'draximox':ti,ab OR 'edamox':ti,ab OR 'efpinex':ti,ab OR 'erphamox':ti,ab OR 'eupen':ti,ab OR 'farconcil':ti,ab OR 'fisamox':ti,ab OR 'flemoxin':ti,ab OR 'flemoxin solutab':ti,ab OR 'flemoxine ge':ti,ab OR 'fluamoxina':ti,ab OR 'foxolin':ti,ab OR 'fullcilina':ti,ab OR 'gexcil':ti,ab OR 'gimalxina':ti,ab OR 'glamox':ti,ab OR 'glassatan':ti,ab OR 'gomcillin':ti,ab OR 'grinsul':ti,ab OR 'grunamox':ti,ab OR 'hamoxillin':ti,ab OR 'hiconcil':ti,ab OR 'hidramox':ti,ab OR 'hipen':ti,ab OR 'hosboral':ti,ab OR 'ibamox':ti,ab OR 'ibiamox':ti,ab OR 'ikamoxil':ti,ab OR 'imacillin':ti,ab OR 'imaxilin':ti,ab OR 'inamox':ti,ab OR 'infectomycin':ti,ab OR 'intermox':ti,ab OR 'isimoxin':ti,ab OR 'izoltit':ti,ab OR 'julphamox':ti,ab OR 'jutamox':ti,ab OR 'kamoxin':ti,ab OR 'ladoxillin':ti,ab OR 'lamoxy':ti,ab OR 'larocilin':ti,ab OR 'larocin':ti,ab OR 'larotid':ti,ab OR 'macromox':ti,ab OR 'magnimox':ti,ab OR 'maxamox':ti,ab OR 'maxcil':ti,ab OR 'medimox':ti,ab OR 'meixil':ti,ab OR 'metifarma':ti,ab OR 'mopen':ti,ab OR 'morgenxil':ti,ab OR 'moxacin':ti,ab OR 'moxaline':ti,ab OR 'moxarin':ti,ab OR 'moxatag':ti,ab OR 'moxilen':ti,ab OR 'moxilin':ti,ab OR 'moximar':ti,ab OR 'moxitab':ti,ab OR 'moxitid':ti,ab OR 'moxylin':ti,ab OR 'moxypen':ti,ab OR 'moxyvut':ti,ab OR 'neogram':ti,ab OR 'novabritine':ti,ab OR 'novamox':ti,ab OR 'novamoxin':ti,ab OR 'novenzymil':ti,ab OR 'novoxil':ti,ab OR 'nuvosyl':ti,ab OR 'optium':ti,ab OR 'oramox':ti,ab OR 'ospamox':ti,ab OR 'pamocil':ti,ab OR 'pamoxicillin':ti,ab OR 'pamoxin':ti,ab OR 'panvilon':ti,ab OR 'pasetocin':ti,ab OR 'penamox':ti,ab OR 'penbiosyn':ti,ab OR 'pentyloxycillin':ti,ab OR 'pharmoxyl':ti,ab OR 'piramox':ti,ab OR 'polymox':ti,ab OR 'pondnoxill':ti,ab OR 'rancil':ti,ab OR 'ranmox':ti,ab OR 'ranoxil':ti,ab OR 'ranoxyl':ti,ab OR 'robamox':ti,ab OR 'romoxil':ti,ab OR 'ronemox':ti,ab OR 'saltermox':ti,ab OR 'sawacillin':ti,ab OR 'sawamezin':ti,ab OR 'servamox':ti,ab OR 'shamoxil':ti,ab OR 'sia-mox':ti,ab OR 'sigamopen':ti,ab OR 'sil-a-mox':ti,ab OR 'silamox':ti,ab OR 'simoxil':ti,ab OR 'sintopen':ti,ab OR 'solamox':ti,ab OR 'solpenox':ti,ab OR 'sumox':ti,ab OR 'superpeni':ti,ab OR 'teramoxyl':ti,ab OR 'tolodina':ti,ab OR 'tormoxin':ti,ab OR 'triafamox':ti,ab OR 'triamoxil':ti,ab OR 'trifamox':ti,ab OR 'trimox':ti,ab OR 'uro clamoxyl':ti,ab OR 'uroclamoxyl':ti,ab OR 'utimox':ti,ab OR 'vastamox':ti,ab OR 'velamox':ti,ab OR 'vistrep':ti,ab OR 'widecillin':ti,ab OR 'winpen':ti,ab OR 'wymox':ti,ab OR 'xiltrop':ti,ab OR 'zamocillin':ti,ab OR 'zamax':ti,ab OR 'zamaxil':ti,ab OR 'zerrsox':ti,ab OR 'zimox':ti,ab OR ('amoxicillin plus clavulanic acid'/exp/mj OR 'aclam':ti,ab OR 'aktil':ti,ab OR 'ambilan':ti,ab OR 'amocla':ti,ab OR 'amocla duo':ti,ab OR 'amoclan':ti,ab OR 'amoclane':ti,ab OR 'amoclav':ti,ab OR 'amoksiklav':ti,ab OR 'amolanic':ti,ab OR 'amolanic duo':ti,ab OR 'amometin':ti,ab OR 'amoxi plus':ti,ab OR 'amoxicillin and clavulanate potassium':ti,ab OR 'amoxicillin plus clavulanate potassium':ti,ab OR 'amoxicillin plus clavulanic acid':ti,ab OR 'amoxicillin potassium clavulanate combination':ti,ab OR 'amoxicillin-potassium clavulanate combination':ti,ab OR 'amoxiclav':ti,ab OR 'amoxiclav-bid':ti,ab OR 'amoxiclav-teva':ti,ab OR 'amoxsiklav':ti,ab OR 'amoxsiklav 3x':ti,ab OR 'amoxsiklav forte':ti,ab OR 'amoxlin':ti,ab OR 'ancla':ti,ab OR 'auclatin duo dry syrup':ti,ab OR 'augamox':ti,ab OR 'augmaxcil':ti,ab OR 'augmentan':ti,ab OR 'augmentin':ti,ab OR 'augmentin 125':ti,ab OR 'augmentin 200':ti,ab OR 'augmentin 250':ti,ab OR 'augmentin 400':ti,ab OR 'augmentin 500':ti,ab OR 'augmentin 875':ti,ab OR 'augmentin bis':ti,ab OR 'augmentin duo':ti,ab OR 'augmentin es 600':ti,ab OR 'augmentin es-600':ti,ab OR 'augmentin retard':ti,ab OR 'augmentin sr':ti,ab OR 'augmentin xr':ti,ab OR 'augmentine':ti,ab OR 'augmentine plus':ti,ab OR 'augmex':ti,ab OR 'augpen':ti,ab OR 'augucillin duo':ti,ab OR 'augurcin':ti,ab OR 'ausclav':ti,ab OR 'ausclav duo 400':ti,ab OR 'ausclav duo forte':ti,ab OR 'auspilic':ti,ab OR 'bactiv':ti,ab OR 'bactoclav':ti,ab OR 'bioclavid':ti,ab OR 'bioclavid forte':ti,ab OR 'brl 25000':ti,ab OR 'brl25000':ti,ab OR 'cavumox':ti,ab OR 'ciblor':ti,ab OR 'clacillin duo dry syrup':ti,ab OR 'clamax':ti,ab OR 'clamentin':ti,ab OR 'clamobit':ti,ab OR 'clamonex':ti,ab OR 'clamovid':ti,ab OR 'clamoxin':ti,ab OR 'clamoxyl duo 400':ti,ab OR 'clamoxyl duoforte':ti,ab OR 'clarin-duo':ti,ab OR 'clavamox':ti,ab OR 'clavamox dt':ti,ab OR 'clavamox duo':ti,ab OR 'clavar':ti,ab OR 'clavindex':ti,ab OR 'clavodar':ti,ab OR 'clavoxil':ti,ab OR 'clavoxilin plus':ti,ab OR 'clavubactin':ti,ab OR 'clavucid':ti,ab OR 'clavucid solutab':ti,ab OR 'clavudale':ti,ab OR 'clavulanate potassium plus amoxicillin':ti,ab OR 'clavulanic acid plus amoxicillin':ti,ab OR 'clavulin':ti,ab OR 'clavulin duo forte':ti,ab OR 'clavulox duo':ti,ab OR 'clavumox':ti,ab OR 'co amoxiclav':ti,ab OR 'co amoxyclav':ti,ab OR 'co-amoxiclav':ti,ab OR 'coamoxiclav':ti,ab OR 'coamoxycrav':ti,ab OR 'cramon duo':ti,ab OR 'croanan duo dry syrup':ti,ab OR 'curam':ti,ab OR 'danoclav':ti,ab OR 'darzitol plus':ti,ab OR 'duamentin':ti,ab OR 'duomox':ti,ab OR 'e-moxclav':ti,ab OR 'enhancin':ti,ab OR 'fleming':ti,ab OR 'forcid':ti,ab OR 'forcid solutab':ti,ab OR 'fugentin':ti,ab OR 'fullicilina plus':ti,ab OR 'gumentin':ti,ab OR 'hibiotic':ti,ab OR 'inciclav':ti,ab OR 'klamonex':ti,ab OR 'kmoxilin':ti,ab OR 'lactamox':ti,ab OR 'lansiclav':ti,ab OR 'moxiclav':ti,ab OR 'moxicle':ti,ab OR 'moxyclav':ti,ab OR 'natravox':ti,ab OR 'neoduplamox':ti,ab OR 'neoduplamox bambini':ti,ab OR 'noprilam':ti,ab OR 'noprilam dt':ti,ab OR 'nufaclav':ti,ab OR</p>
--	---

	<p>'omep plus':ti,ab OR 'palentin':ti,ab OR 'quali-mentin':ti,ab OR 'ranclav':ti,ab OR 'spektramox':ti,ab OR 'stacillin':ti,ab OR 'strenzen':ti,ab OR 'suptentin':ti,ab OR 'synermox':ti,ab OR 'synulox':ti,ab OR 'synulox lc':ti,ab OR 'taromentin':ti,ab OR 'taromentin es':ti,ab OR 'velamox cl':ti,ab OR 'vestaclav':ti,ab OR 'viaclav':ti,ab OR 'vulamox':ti,ab OR 'xiclav':ti,ab OR 'zami 8503':ti,ab) OR ('azithromycin'/exp/mj OR 'aruzilina':ti,ab OR 'atizor':ti,ab OR 'azadose':ti,ab OR 'azasite':ti,ab OR 'azatril':ti,ab OR 'azeniil':ti,ab OR 'azibiot':ti,ab OR 'azibiot neo':ti,ab OR 'azimin':ti,ab OR 'azithral':ti,ab OR 'azithromycin':ti,ab OR 'azithromycin dihydrate':ti,ab OR 'azithromycin hydrate':ti,ab OR 'azithromycin monohydrate':ti,ab OR 'azitrocin':ti,ab OR 'azitromax':ti,ab OR 'azitromicin':ti,ab OR 'azitromicina':ti,ab OR 'aziwok':ti,ab OR 'azomyne':ti,ab OR 'aztrin':ti,ab OR 'azydrop':ti,ab OR 'azyter':ti,ab OR 'azythromycin':ti,ab OR 'bazyt':ti,ab OR 'cp 62933':ti,ab OR 'cp 62993':ti,ab OR 'cp62933':ti,ab OR 'cp62993':ti,ab OR 'forcin':ti,ab OR 'inedol':ti,ab OR 'infectoazit':ti,ab OR 'isv 401':ti,ab OR 'isv401':ti,ab OR 'kromicin':ti,ab OR 'macrozit':ti,ab OR 'mezatrin':ti,ab OR 'octavax':ti,ab OR 'ordipha':ti,ab OR 'ribotrex':ti,ab OR 'sumamed':ti,ab OR 'sumamed forte':ti,ab OR 'sumamed s':ti,ab OR 'sumamed std':ti,ab OR 'sunamed':ti,ab OR 'tobyl':ti,ab OR 'tromix':ti,ab OR 'trozocina':ti,ab OR 'ultreon':ti,ab OR 'vinzam':ti,ab OR 'xithrone':ti,ab OR 'xz 450':ti,ab OR 'xz450':ti,ab OR 'zaret':ti,ab OR 'zarom':ti,ab OR 'zetamax':ti,ab OR 'zeto':ti,ab OR 'zibramax':ti,ab OR 'zifin':ti,ab OR 'zimericina':ti,ab OR 'zistic':ti,ab OR 'zithromax':ti,ab OR 'zithromax iv':ti,ab OR 'zithromax tri-pak':ti,ab OR 'zithromax z-pak':ti,ab OR 'zithrox':ti,ab OR 'zitinn':ti,ab OR 'zitrim':ti,ab OR 'zitrim u':ti,ab OR 'zitrobifan':ti,ab OR 'zitrocin':ti,ab OR 'zitrocin forte':ti,ab OR 'zitrocin s':ti,ab OR 'zitromax':ti,ab OR 'zitromax monodose':ti,ab OR 'zitromax uno':ti,ab OR 'zmax':ti,ab) OR ('erythromycin'/exp/mj OR 'abomaceticin':ti,ab OR 'acneryne':ti,ab OR 'acnesol':ti,ab OR 'akne mycin':ti,ab OR 'akne-mycin':ti,ab OR 'aknederm ery gel':ti,ab OR 'aknemycin':ti,ab OR 'anamycin':ti,ab OR 'bonac gel':ti,ab OR 'c-solve-2':ti,ab OR 'cliniderm':ti,ab OR 'deripil':ti,ab OR 'duraerythromycin':ti,ab OR 'e mycin':ti,ab OR 'e-base':ti,ab OR 'e-glades':ti,ab OR 'e-mycin':ti,ab OR 'e-solve 2':ti,ab OR 'emgel':ti,ab OR 'emu v':ti,ab OR 'emu-v':ti,ab OR 'emu-ve':ti,ab OR 'emuvin':ti,ab OR 'emycin':ti,ab OR 'eriecu':ti,ab OR 'erimycin-t':ti,ab OR 'eriprodin':ti,ab OR 'eritimix':ti,ab OR 'eritrex':ti,ab OR 'eritrocina':ti,ab OR 'erytromicina':ti,ab OR 'erixyl':ti,ab OR 'ermycin':ti,ab OR 'ermysin':ti,ab OR 'ery maxin':ti,ab OR 'ery-b':ti,ab OR 'ery-diolan':ti,ab OR 'ery-maxin':ti,ab OR 'ery-tab':ti,ab OR 'eryacne':ti,ab OR 'eryacnen':ti,ab OR 'eryc':ti,ab OR 'eryc 125':ti,ab OR 'eryc ld':ti,ab OR 'eryc sprinkles':ti,ab OR 'eryc-125':ti,ab OR 'eryc-250':ti,ab OR 'erycen':ti,ab OR 'erycette':ti,ab OR 'erycin':ti,ab OR 'erycinum':ti,ab OR 'eryderm':ti,ab OR 'erydermec':ti,ab OR 'erydermer':ti,ab OR 'eryfluid':ti,ab OR 'erygel':ti,ab OR 'eryhexal':ti,ab OR 'erymax':ti,ab OR 'erymaxin':ti,ab OR 'erymed':ti,ab OR 'erysafe':ti,ab OR 'erystrat':ti,ab OR 'erytab':ti,ab OR 'eryth mycin':ti,ab OR 'eryth-mycin':ti,ab OR 'erythelan':ti,ab OR 'erythmycin':ti,ab OR 'erythomycin':ti,ab OR 'erythra-derm':ti,ab OR 'erythran':ti,ab OR 'erythro 200':ti,ab OR 'erythro teva':ti,ab OR 'erythro-statin':ti,ab OR 'erythro-teva':ti,ab OR 'erythrogan':ti,ab OR 'erythrogel':ti,ab OR 'erythrogran':ti,ab OR 'erythroguent':ti,ab OR 'erythromid':ti,ab OR 'erythromycin':ti,ab OR 'erythromycin a':ti,ab OR 'erythromycin a dihydrate':ti,ab OR 'erythromycin base':ti,ab OR 'erythromycin base filmtab':ti,ab OR 'erythromycin delayed release capsules':ti,ab OR 'erythromycine':ti,ab OR 'erythromycinum':ti,ab OR 'erythroteva':ti,ab OR 'erytop':ti,ab OR 'erytrarco':ti,ab OR 'erytrocin':ti,ab OR 'etincine':ti,ab OR 'etrolate':ti,ab OR 'etromycin':ti,ab OR 'ilocap':ti,ab OR 'ilocaps':ti,ab OR 'iloticina':ti,ab OR 'ilotycin':ti,ab OR 'ilotycin t.s.':ti,ab OR 'inderm gel':ti,ab OR 'labocne':ti,ab OR 'latotryd':ti,ab OR 'lederpax':ti,ab OR 'mephامycin':ti,ab OR 'oftalmolosa cusi eritromicina':ti,ab OR 'oftalmolosa cusi erythromycin':ti,ab OR 'oftamolets':ti,ab OR 'pantodrin':ti,ab OR 'pantomycin':ti,ab OR 'pantomycin forte':ti,ab OR 'pantomycin s 400':ti,ab OR 'pce':ti,ab OR 'pce dispertab':ti,ab OR 'pce dispertabs':ti,ab OR 'pharyngocin':ti,ab OR 'primacine':ti,ab OR 'r-p mycin':ti,ab OR 'robimycin':ti,ab OR 'romycin':ti,ab OR 'roymicin':ti,ab OR 'rp mycin':ti,ab OR 'rythocin':ti,ab OR 'sans-acne':ti,ab OR 'sansac':ti,ab OR 'skid gel e':ti,ab OR 'staticin':ti,ab OR 'stiemycin':ti,ab OR 'stimycine':ti,ab OR 't stat':ti,ab OR 't-stat':ti,ab OR 'theramycin':ti,ab OR 'theramycin z':ti,ab)</p>
--	--

## Bijlagen bij module 3a en b

### Kennislacunes

Er ontbreken RCT's en prospectieve cohortstudies specifiek gericht op vrouwen met PPROM tussen 34-37 en bewezen GBS dragerschap.

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
3a	< 1 jaar	Geen; is al standaard beleid	Bekend maken van de richtlijn	Langere ziekenhuisopname, dus minder beschikbare bedden?	Omdat de aanbeveling overeenkomt met het huidige beleid, is er weinig actie nodig voor implementatie	NVOG	
3b (subgroep GBS)	<1 jaar	Onbekend	Bekend maken van de richtlijn	De aanbeveling voor deze subgroep is anders dan voor de gehele populatie met PPROM	Actief informatie verspreiden onder gynaecologen en verloskundigen	NVOG, KNOV	

### Evidence tables

#### Evidence table 3a:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Bond, 2017	SR and meta-analysis of RCTs	Inclusion criteria SR: randomised controlled	Describe intervention: <b>A:</b> Planned early birth (not defined)	Describe control:	<u>End-point of follow-up:</u> <b>A:</b> Until hospital discharge	<i>Critical outcome measures</i> <b>(1)</b> Perinatal mortality	<u>Facultative:</u> <i>In women with PPROM before 37 weeks'</i>

	<p><i>Literature search up to September 30<sup>th</sup>, 2016</i></p> <p><b>A:</b> Koroveshi 2013  <b>B:</b> Morris 2016  <b>C:</b> Naef 1998  <b>D:</b> Van der Ham 2012a  <b>E:</b> Van der Ham 2012b</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u>  <b>A:</b> Single center, Albania  <b>B:</b> 65 tertiary hospitals in 11 countries (Australia, Argentina, Brazil, Egypt, New Zealand, Norway, Poland, Romania, South Africa, UK, Uruguay)  <b>C:</b> University of Mississippi Medical Center,</p>	<p>trials (RCTs) comparing planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation.</p> <p>Exclusion criteria SR: In studies in which gestational ages overlapped the less-than-37-week gestation inclusion criteria, we attempted to extract gestational age-specific data from the studies. We also attempted to contact researchers to provide further information.</p>	<p><b>B:</b> Delivery scheduled as close to randomisation as possible and preferably within 24h, mode of birth was determined by usual obstetric indications  <b>C:</b> induction of labour with intravenous oxytocin  <b>D:</b> induction of labour within 24 h after randomisation. Induction performed according to national guidelines. After vaginal examination, labour induced with either prostaglandin or oxytocin, or caesarean section performed as soon as feasible in case of planned caesarean  <b>E:</b> Same as D</p>	<p><b>A:</b> Expectant management (not defined)  <b>B:</b> Expectant management: Inpatient or outpatient management according to local guidelines  Criteria for delivery included</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontaneous labour</li> <li>• At term</li> <li>• When the attending clinician felt that birth was mandated according to usual indications</li> </ul> <p>Antibiotics were prescribed according to local protocols. Laboratory testing and other management was per usual hospital practice  Placental histology was encouraged but not uniformly requested.  <b>C:</b> expectant management</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Observations and a fetal heart rate assessment every 8 h</li> <li>• Bed rest and hospitalised until delivery</li> <li>• Treatment with ampicillin 2 g</li> </ul>	<p><b>B:</b> Until hospital discharge  <b>C:</b> Until hospital discharge  <b>D:</b> Until hospital discharge  <b>E:</b> Until hospital discharge</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u>  (intervention/control)  <b>A:</b> Not specified / unclear  <b>B:</b> No incomplete outcome data or loss to follow up  <b>C:</b> No incomplete outcome data or loss to follow up  <b>D:</b> 2 post hoc exclusions because of ineligibility  <b>E:</b> No incomplete outcome data or loss to follow up</p>	<p>Effect measure: RD, (95% CI):  <b>A:</b> -  <b>B:</b> 0.00 (0.00 to 0.00)  <b>C:</b> 0 both groups/ not estimable  <b>D:</b> 0 both groups/ not estimable  <b>E:</b> 0.01 (-0.02 to 0.04)</p> <p>Pooled effect (random effects model):  0.00 (95% CI 0.00 to 0.00) favoring expectant management  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(2) Perinatal infections</u>  Defined by working group as early sepsis within 72 hours after birth proven by positive blood culture.</p> <p>Defined by Bond as proven neonatal infection with positive blood culture within 48 hours of birth.</p> <p>Effect measure: RD, (95% CI):  <b>A:</b> -  <b>B:</b> 0.01 (-0.00 to 0.02)  <b>C:</b> -0.05 (-0.11 to 0.01)  <b>D:</b> -0.01 (-0.02 to 0.01)</p>	<p><i>gestation with no contraindications to continuing the pregnancy, a policy of expectant management with careful monitoring was associated with better outcomes for the mother and baby.</i></p> <p>Study quality was high except for Koroveshi 2013, however this study was excluded from most of the analyses.</p> <p>Level of evidence: GRADE was not determined for this specific subset of studies, because the review included all women &lt;37 weeks of GA, and this working group only the trials 34-37 weeks of GA. However the studies were almost all of high quality and with a larger sample size. Besides this the results did not significantly differ from the overall results of Bond. So GRADE is expected to be moderate to high for this subset as well.</p>
--	---	---	---	---	--	---	--

	<p>Jackson, Mississippi, USA  <b>D:</b> 8 academic and 52 non-academic hospitals in the Netherlands  <b>E:</b> 8 academic and 52 non-academic hospitals in the Netherlands</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u>  Sources of funding:  Internal sources  • The University of Sydney, Discipline of Obstetrics and Gynaecology, Australia.  • The University of Adelaide, Discipline of Obstetrics and Gynaecology, Australia.  • The Liggins Institute, University of</p>	<p>The following sub group analysis was carried out:  Gestational age at randomisation with stratification into:  ◦ less than 30 weeks' gestation  ◦ 30 to 33 plus 6 weeks' gestation  ◦ 34 to 37 weeks' gestation</p> <p><i>5 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N: N each group</u>  <b>A:</b> 307 pregnant women:157 in planned early birth group and 150 to expectant management group</p>		<p>intravenously was carried out for all participants for GBS prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Criteria for delivery included: <ul style="list-style-type: none"> <li>non-reassuring fetal status (recurrent decelerations or persistent tachycardia)</li> <li>initiation of labour</li> <li>signs of clinical chorioamnionitis (defined in the absence of other causes of pyrexia as a temperature &gt; 100.4 °F with either uterine tenderness, leucocytosis, maternal or fetal tachycardia or a foul smelling vaginal discharge)</li> </ul> </li> </ul> <p>Corticosteroids and tocolysis not used.  Routine antibiotic prophylaxis for all women  Vaginal examinations not performed in the absence of labour  <b>D:</b> expectant management</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monitored according to local protocol until</li> </ul>		<p><b>E:</b> -0.01 (-0.04 to 0.02)</p> <p>Pooled effect (fixed effects model):  0.00 (95% CI -0.02 to 0.01) favoring expectant management  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 51%</p> <p><u>(3) Respiratory distress syndrome</u></p> <p>Effect measure: RR, (95% CI):  <b>A:</b> 1.27 (0.55 to 2.94)  <b>B:</b> 1.60 (1.33 to 2.28)  <b>C:</b> 1.11 (0.23 to 5.26)  <b>D:</b> 1.24 (0.67 to 2.31)  <b>E:</b> 1.18 (0.37 to 3.73)</p> <p>Pooled effect (random effects model):  1.44 (95% CI 1.10 to 1.90) favoring expectant management  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(4) Neonatal Intensive Care Unit (NICU)-admission &gt; 24 hours</u>  Defined by Bond as admission to the Neonatal Intensive Care Unit. No data found for outcome 'admission to neonatal intensive care unit after 24 hours'.</p>	<p>Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question</p> <p>Heterogeneity: heterogeneity was in most cases low or 0%. The studies were comparable in design. The fact that only studies with gestational age 34-37 weeks were selected makes the studies more comparable in design as well.</p>
--	--	---	--	--	--	--	---



	<p>Auckland, New Zealand.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ARCH: Australian Research Centre for Health of Women and Babies, Robinson Research Institute, The University of Adelaide, Australia.</li> <li>Department of Health and Ageing, Australia.</li> <li>National Institute for Health Research (NIHR), UK NIHR Cochrane Programme Grant Project: 13/89/05 - Pregnancy and childbirth systematic reviews to support clinical guidelines, UK.</li> <li>National Health and Medical Research</li> </ul>	<p><b>B:</b> 1835 women: 923 women were randomised to induction of labour and 912 women were randomised to expectant management</p> <p><b>C:</b> 120 singleton pregnancies: 57 women were randomised to early delivery and 63 women were randomised to expectant management</p> <p><b>D:</b> 532 women: 266 women randomised to early birth (included 268 babies) and 266 women randomised to expectant management (included 270 babies)</p> <p><b>E:</b> 195 women: 100 women randomised to early birth (included 100</p>		<p>spontaneous birth, which could be outpatient or inpatient</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daily maternal temperature, monitoring and twice-weekly blood sampling for maternal leukocyte count and C-reactive protein measurement</li> </ul> <p>Criteria for delivery in the expectant group of women</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Induced at 37 weeks according to national guidelines</li> <li>If planned caesarean section, caesarean section performed as soon as labour commenced</li> <li>Induction of labour &lt; 37 weeks if clinical signs of infection or other fetal or maternal indication for birth</li> </ul> <p>Tocolysis and prophylactic antibiotics used according to local protocols</p> <p>Corticosteroids given in PPROM &lt; 34 weeks' gestation</p>		<p>Effect measure: RR, (95% CI):</p> <p><b>A:</b> -</p> <p><b>B:</b> 1.16 (1.08 to 1.24)</p> <p><b>C:</b> 0.81 (0.41 to 1.62)</p> <p><b>D:</b> 1.61 (0.86 to 3.00)</p> <p><b>E:</b> 0.86 (0.32 to 2.27)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.16 (95% CI 1.08 to 1.24) favoring expectant management</p> <p>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(5) Delivery mode: caesarean delivery</u></p> <p>Effect measure: RR, (95% CI):</p> <p><b>A:</b> 0.91 (0.51 to 1.61)</p> <p><b>B:</b> 1.40 (1.17 to 1.66)</p> <p><b>C:</b> 1.47 (0.34 to 6.30)</p> <p><b>D:</b> 0.97 (0.64 to 1.49)</p> <p><b>E:</b> 0.58 (0.31 to 1.08)</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): 1.02 (95% CI 0.72 to 1.44) favoring expectant management</p> <p>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 60%</p> <p><i>Maternal outcomes</i></p> <p><u>(6) Sepsis (maternal)</u></p>	
--	--	--	--	---	--	---	--

	<p>Council, Australia Funding for the PCG Australian and New Zealand Satellite, Australia.</p> <p>Conflicts of interest: Diana M Bond: I was employed as the Multi-Center Trial Co-ordinator for the NHMRC funded PPRONT trial which is included in this review. The NHMRC has had no input or influence regarding the publication of this review. Philippa Middleton: none known. KateMLevett: acted as a trial co-ordinator for the NHMRC (National Health and Medical Research</p>	<p>babies) and 95 women randomised to expectant management (included 98 babies)</p> <p>Groups randomized to treatment group.</p>		<p>Vaginal examinations not performed in the absence of labour E: Same as D</p>		<p>Not reported by Bond or Quist Nelson</p> <p><u>(7) Maternal mortality</u> <i>Not reported by Bond, see Quist Nelson 2018.</i></p> <p><u>(8) Post partum endometritis</u></p> <p>Effect measure: RD, (95% CI): A: - B: 0.00 (-0.01 to 0.00) C: - D: -0.01 (-0.03 to 0.01) E: 0.00 (-0.02 to 0.02) Pooled effect (random effects model): 0.00 (95% CI 0.01 to 0.00) favoring early birth Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><i>Important outcome measures</i></p> <p><u>(9) Hyperbilirubinemia</u> <i>Not reported by Bond, see Quist Nelson 2018.</i></p> <p><u>(10) Hypoglycaemia</u> <i>Not reported by Bond and Quist Nelson</i></p> <p><u>(11) Apgar-score &lt;7 after 5 minutes</u></p>	
--	---	--	--	---	--	--	--

<p>Council) funded PPROMT trial, one of the included trials. David P van der Ham: was Chief Investigator and first author of the PPROMEXIL trials. Jonathan Morris and Diana Bond were responsible for data extraction and assessment of all these trial reports. Caroline A Crowther: was involved in the planning of the PPROMPT trial. Sarah L Buchanan: was involved in the planning of the PPROMPT trial. Jonathan Morris: was the Chief Investigator and first author for the NHMRC- (National Health and Medical Research Council) funded</p>					<p><b>B:</b> 0.00 (-0.02 to 0.01)  <b>D:</b> 0.00 (-0.01 to 0.02)  <b>E:</b> 0.01 (-0.02 to 0.01)</p> <p>Pooled effect (fixed effects model):  0.00 (95% CI -0.01 to 0.01) favoring early birth  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(12) Need for ventilation</u>  <b>B:</b> 1.36 (1.04 to 1.77)  <b>C:</b> 0.74 (0.13 to 4.25)  <b>D:</b> 1.01 (0.48 to 2.13)  <b>E:</b> 0.49 (0.05 to 5.30)</p> <p>Pooled effect (random effects model):  1.28 (95% CI 1.00 to 1.64) favoring expectant management  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(13) Urogenital infection</u>  <i>Not reported by Bond or Quist Nelson</i></p> <p><u>(14) Chorioamnionitis (clinical and histological)</u>  <b>B:</b> 0.11 (0.01 to 0.84)  <b>D:</b> 0.40 (0.16 to 1.02)  <b>E:</b> 0.11 (0.01 to 1.94)</p> <p>Pooled effect (random effects model):  0.29 (95% CI 0.13 to 0.66) favoring early birth</p>	
--	--	--	--	--	--	--

	PPROMT trial.					<p>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(15) postpartum haemorrhage</u> Reported by Quist Nelson 2018 see below.</p> <p><u>(16) Pain medication</u> Defined as use of epidural/spinal anaesthesia</p> <p><b>B:</b> 1.28 (1.14 to 1.44) <b>D:</b> 1.65 (1.18 to 2.32) <b>E:</b> 0.88 (0.55 to 1.40)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.28 (95% CI 0.99 to 1.65) favoring expectant management Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 57%</p> <p><u>(17) Patient satisfaction /childbirth experience</u> Defined as maternal satisfaction towards their childbirth experience</p> <p><b>B:</b> 0.99 (0.86 to 1.13)</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): 0.99 (95% CI 0.86 to 1.13) favoring expectant management Heterogeneity (I<sup>2</sup>): -</p>	
--	---------------	--	--	--	--	---	--

						<p><u>(18) Bonding</u> Not reported by Bond or Quist Nelson</p>	
Quist-Nelson, 2018						<p><u>(9) Hyperbilirubinemia</u> Individual study results not reported of B, D and E. B+D+E, immediate delivery: 655/1,288 (50.9) B+D+E, expectant management: 549/1,277 (43.0)</p> <p>Pooled effect (adjusted RR for trial and gestational age at randomization): 1.18 (95% CI 1.09 to 1.28) favoring expectant management Heterogeneity (p-value): 0.04</p> <p><u>(7) Maternal mortality</u> No maternal deaths in trial B, D and E.</p> <p><u>(15) Postpartum haemorrhage</u> Individual study results not reported of B, D and E. B+D+E, immediate delivery: 53/1,291 (4.1)</p>	<p><i>The results of this individual participant data meta-analysis show no significant difference between immediate delivery and expectant management for women with late preterm PROM for our primary outcome, a composite of adverse neonatal outcome that includes probable or definitive neonatal sepsis, necrotizing enterocolitis, RDS, stillbirth, or neonatal death.</i></p> <p><i>The risk of bias of included studies was assessed using the Cochrane Handbook.</i></p> <p><i>Notably, the three included trials were at low risk of bias.</i></p> <p><i>Statistical heterogeneity between studies was investigated by fitting a trial-by-treatment</i></p>

						<p>B+D+E, expectant management: 57/1,274 (4.4)</p> <p>Pooled effect (adjusted RR for trial and gestational age at randomization): 0.94 (95% CI 0.65 to 1.35) favoring early birth</p> <p>Heterogeneity (p-value): 0.46</p>	<p><i>interaction term to the one-step fixed-effect model.</i></p> <p><i>A sensitivity analysis excluding multiple gestations did not change the primary outcome or its components.</i></p>
--	--	--	--	--	--	--	---

**Risk of bias table 3a:**

Study	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup>	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup>	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Bond, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes
Quist-Nelson 2018	Yes	Yes, but only individual participant data was included	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes, used individual study data and corrected for trial and gestational age	No	Yes

**Evidence table 3b**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Tajik, 2014	Type of study: Secundaire analyse van een RCT  Setting and country: sixty hospitals in The Netherlands  Funding and conflicts of interest: Funding for this research	<u>Inclusion criteria:</u> a singleton or twin pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation who were not in labour 24 hours after PPROM.  <u>Exclusion criteria:</u> women who went into spontaneous labour <24 hours after PPROM.  <u>N total at baseline:</u> 723	Describe intervention (treatment/procedure/test): Immediate delivery	Describe control (treatment/procedure/test): Expectant management	<u>Length of follow-up:</u> until hospital discharge  <u>Loss-to-follow-up:</u> 1 Intervention, N (%): 1 Reasons (describe): not reported.	<i>Critical outcome measures</i>  <u>(1) Perinatal mortality</u> Not reported  <u>(2) Perinatal infections</u> Defined by working group as early sepsis within 72 hours after birth proven by positive blood culture.	Authors conclusions: <i>The analyses reported here show that immediate delivery may be a very effective strategy to reduce early onset neonatal sepsis rate in PPROM women</i>

	<p>was provided by The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw), The Hague, The Netherlands (grant numbers 152002026, 94506553 and 94507212). The funding sources had no roles in data collection, analysis, interpretation, report writing or submission. No conflicts of interest.</p>	<p>Intervention: 364 Control: 359</p> <p>GBS Colonisation (n = 103) Intervention: 57 Control: 46</p> <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>:</p> <p><u>Gestational age ± SD:</u> I: 36+0 (35+1 to 36+4) C: 36+4 (35+6 to 37+0) P&lt;0.001</p> <p><u>Birth weight ± SD:</u> I: 2615 (2365–2900) C: 2730 (2469–2985) P=0.017</p> <p><u>Chorioamnionitis, n (%)</u>: I: 55 (15) C: 80 (22) P=0.006</p> <p>Groups differed in pregnancy outcomes, however a logistic regression model was used to determine to what extent vaginal colonisation was associated with a differential benefit from immediate delivery, as a secondary analysis of the PROMEXIL trials.</p>			<p>Control, N (%): 0 Reasons (describe): not reported.</p> <p><u>Incomplete outcome data</u>: not reported.</p>	<p>Intervention: 1 (1.8) Control: 7 (15.2) OR, 95% CI: 0.10 (0.01–0.84)</p> <p><u>(3) Respiratory distress syndrome</u> Intervention: 5 (9.6) Control: 2 (4.8) OR, 95%CI: 2.13 (0.39–11.57)</p> <p><u>(4) Neonatal Intensive Care Unit (NICU)- admission &gt; 24 hours</u> Intervention: 6 (10.5) Control: 5 (10.9) OR, 95%CI: 0.97 (0.28–3.39)</p> <p><u>(5) Delivery mode: caesarean delivery</u> Intervention: 11 (19.3) Control: 7 (15.2) OR, 95%CI: 1.33 (0.47–3.77)</p> <p><u>(6) Sepsis (maternal)</u> Not reported</p> <p><u>(7) Maternal mortality</u> Not reported</p> <p><u>(8) Post partum endometritis</u> Not reported</p>	<p><i>who have vaginal GBS colonisation, with an 86% relative risk reduction and a number needed to treat of 7.5. We acknowledge that this was a secondary analysis of two randomised trials, not pre-specified as such in the trial protocols, so our findings should be validated before they are applied in clinical practice.</i></p>
--	--	---	--	--	---	--	---



						<p><i>Important outcome measures</i></p> <p><u>(9) Hyperbilirubinemia</u>  Intervention: 21 (40.4)  Control: 19 (45.2)  OR, 95%CI: 0.82 (0.36–1.87)</p> <p><u>(10) Hypoglycaemia</u>  Intervention: 12 (23.1)  Control: 8 (19.0)  OR, 95%CI: 1.28 (0.47–3.48)</p> <p><u>(11) Apgar-score &lt;7 after 5 minutes</u>  Not reported</p> <p><u>(12) Need for ventilation</u>  Intervention  Not reported</p> <p><u>(13) Urogenital infection</u>  Not reported</p> <p><u>(14) Chorioamnionitis (clinical and histological)</u>  Clinical:  Intervention: 3 (5.4)  Control: 5 (10.9)</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>OR, 95%CI: 0.46 (0.11–2.06)</p> <p>Histological: Intervention: 11 (25.6) Control: 16 (53.3) OR, 95%CI: 0.30 (0.11–0.81)</p> <p>(15) <u>Postpartum haemorrhage</u> Not reported</p> <p>(16) <u>Pain medication</u> Not reported.</p> <p>(17) <u>Patient satisfaction</u> Not reported</p> <p>(18) <u>Bonding</u> Not reported</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

**Risk of bias table 3b**

Study reference  (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup>  (unlikely/likely/unclear)
Tajik, 2014	Unlikely: patient sample was well defined	Unlikely: follow up time was well described	Unlikely: unlikely outcomes were well measured	Unlikely: important prognostic factors were described.

## Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Money, 2013	Guideline from 2013 about GBS in neonate, no comparison labour induction versus expectant management
Buchanan, 2010	Former version of Bond 2017
Lain, 2017	Economic analysis of RCT by Morris 2016
Lynch, 2019	Observational comparison between labour induction at 34 weeks and waiting until 35 weeks
Pasquier, 2019	RCT, comparison between induction and expectant management until 34 weeks
Van der Ham, 2007	Trial protocol
Vijgen, 2014	Economic analysis of RCT by Van der Ham 2012
Money, 2013	Guideline from 2013 about GBS in neonate, no comparison labour induction versus expectant management

## Literature search strategy

Richtlijn: Geboortezorg top 50 – cluster 6	
Uitgangsvraag: 3A: Wat is de optimale timing voor inleiden van de baring bij een zwangere met PPROM? 3B: Welke plaats heeft inleiding van de baring bij PPROM en GBS dragerschap tussen 34 en 37 wk??	
Database(s): Embase, Medline	Datum: 28-7-2020
Periode: 2000 – juli 2020	Talen: Engels
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vraag 3A en 3B kunnen in een search gevangen worden. Er is gezocht op de P van 3A (in het blauw) en de I (in het groen). Voor de populatie met GBS dragerschap zal niet specifiek gezocht worden omdat deze in de algemene populatie zitten.</li> <li>Alle genoemde sleutelartikelen worden gevonden op de RCOG Greentop Guideline no. 36 uit 2017 na omdat deze niet in de database zit.</li> </ul>	

## Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	63	37	66
RCT	163	83	189
<b>Totaal</b>	<b>226</b>	<b>120</b>	<b>255</b>

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	
Embase	#8 #6 OR #7	226
	#7 #3 AND #5 NOT #6	163
	#6 #3 AND #4	63
	#5 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3083462
	#4 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	511193
#3 #1 AND #2 AND (english)/lim AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	634	

	<p>#2 'labor induction'/exp OR (((labo*r OR delivery OR parturition) NEAR/3 (induc* OR stimulat* OR immediate)):ti,ab,kw) OR priming:ti,ab,kw OR 'planned early deliver*':ti,ab,kw OR iol:ti,ab,kw 86799</p> <p>#1 'premature fetus membrane rupture'/exp OR pprom:ti,ab,kw OR 'preterm prom':ti,ab,kw OR 'preterm premature rupture of':ti,ab,kw OR (((preterm OR midtrimester OR 'second trimester' OR 'mid trimester') NEAR/3 ('rupture of membrane*' OR 'rupture of the membrane*' OR 'amnion rupture' OR 'membrane* rupture*' OR 'rupture* membrane*')):ti,ab,kw) 12788</p>
Medline (OVID)	<p>1 exp Fetal Membranes, Premature Rupture/ or pprom.ti,ab,kf. or 'preterm prom'.ti,ab,kf. or 'preterm premature rupture of'.ti,ab,kf. or ((preterm or midtrimester or 'second trimester' or 'mid trimester') adj3 ('rupture of membrane*' or 'rupture of the membrane*' or 'amnion rupture' or 'membrane* rupture*' or 'rupture* membrane*')).ti,ab,kf. (8807)</p> <p>2 exp Labor, Induced/ or ((labo*r or delivery or parturition) adj3 (induc* or stimulat* or immediate)).ti,ab,kf. or priming.ti,ab,kf. or planned early deliver*.ti,ab,kf. or iol.ti,ab,kf. (66325)</p> <p>3 1 and 2 (684)</p> <p>4 limit 3 to (english language and yr="2000 -Current") (366)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (456826)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2007340)</p> <p>7 4 and 5 (37)</p> <p>8 (4 and 6) not 7 (83)</p> <p>9 7 or 8 (120)</p>

## Bijlagen bij module 4

### Kennislacunes

Er zijn geen vergelijkende studies naar de (on)gunstige effecten van een vroege/primaire epiduraal vergeleken met geen epiduraal of standaard zorg bij zwangeren met obesitas. Gezien het toenemend aantal zwangeren met obesitas wereldwijd is dit van belang.

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
	1 tot 3 jaar	Totale kosten zullen mogelijk iets toenemen, vanwege kosten consult anesthesioloog en epiduraal anesthesie; echter mogelijk ook forse kosten vermindering door	Samenwerkingsafspraken maken met anesthesiologen binnen centra	Mogelijk twijfel aan de aanbeveling bij anesthesiologen	Informeren ziekenhuisbestuurders, landelijke afspraken tussen NVOG en NVA	beroepsverenigingen, ziekenhuisbestuurders, verzekeraars	

		voorkómen van perioperatiev e complicaties					
--	--	--	--	--	--	--	--

## Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Ray, 2018	Poorly reported; not possible to extract useful data
Davies, 2018	guideline, not presenting data
Eley, 2016	narrative review of guidelines
Biel, 2017	wrong I; not about early regional anesthesia

## Literature search strategy

### Results

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	19	10	23
RCT	86	37	94
Observationele studies	82	84	99
<b>Totaal</b>	<b>187</b>	<b>131</b>	<b>216</b>

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Results
Embase	<b>No. Query</b>	
	#11 #8 OR #9 OR #10	187
	#10 #4 AND #7 NOT (#8 OR #9)	82
	#9 #4 AND #6 NOT #8	86
	#8 #4 AND #5	19
	#7 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5311332
	#6 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3068101
	#5 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de	506063
	#4 #1 AND #2 AND #3 AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	424
	#3 'obstetric anesthesia'/exp OR 'spinal anesthesia'/exp OR 'epidural anesthesia'/exp OR 'epidural analgesia'/exp OR 'regional anesthesia'/exp OR (((neuraxial OR spinal OR region* OR conduction) NEAR/3 (analges* OR anesthesia OR anaesthesia)):ti,ab,kw) OR cse:ti,ab,kw OR epidural*:ti,ab,kw	153605
	#2 'obesity'/exp OR obese*:ti,ab,kw OR obesit*:ti,ab,kw	619314
#1 'pregnancy'/exp OR 'pregnant woman'/exp OR 'obstetrics'/exp OR pregnan*:ti,ab,kw OR obstetric*:ti,ab,kw OR gestation*:ti,ab,kw OR parturient*:ti,ab,kw	1190668	
Medline (OVID)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 exp Pregnancy/ or exp Pregnant Women/ or exp Obstetrics/ or pregnan*.ti,ab,kf. or obstetric*.ti,ab,kf. or gestati*.ti,ab,kf. or parturient*.ti,ab,kf. (1100677)</li> <li>2 exp Overweight/ or obese*.ti,ab,kf. or obesit*.ti,ab,kf. (365054)</li> <li>3 exp Anesthesia, Obstetrical/ or exp Anesthesia, Spinal/ or exp Anesthesia, Epidural/ or exp analgesia, epidural/ or exp Anesthesia, Conduction/ or ((neuraxial or spinal or region* or conduction) adj3 (analges* or aneshe* or anaeshe*)).ti,ab,kf. or cse.ti,ab,kf. or epidural*.ti,ab,kf. (116776)</li> <li>4 1 and 2 and 3 (401)</li> <li>5 limit 4 to yr="2000 -Current" (333)</li> </ol>	

	<p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (454356)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2001874)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3471012)</p> <p>9 5 and 6 (10)</p> <p>10 (5 and 7) not 9 (37)</p> <p>11 (5 and 8) not (9 or 10) (84)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (131)</p>
--	---



## Bijlagen bij module 5

### Kennislacunes

1. Hoe groot zijn de voor- en nadelen van tromboseprofylaxe bij kraamvrouwen met obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) na een vaginale baring?
2. Welke duur van profylaxe biedt de beste verhouding tussen voor- en nadelen bij kraamvrouwen met obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) na een vaginale baring?
3. Welke dosering van profylaxe biedt de beste verhouding tussen voor- en nadelen bij kraamvrouwen met obesitas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) na een vaginale baring?
4. Wat zijn de waarden en voorkeuren van zwangere vrouwen met betrekking tot tromboseprofylaxe in het kraambed?

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
	< 1 jaar	Geen	Geen randvoorwaarden nodig, aangezien de aanbeveling het huidige beleid niet verandert	Niet van toepassing	Geen acties vereist, aangezien de aanbeveling het huidige beleid niet verandert	Niet van toepassing	

### Literature search strategy

#### Results

	EMBASE	OVID/MEDLINE	without duplicates
SRs	26	14	33
RCTs	70	16	75
Observationele studies	57	31	65
Overig	-	-	-
<b>Totaal</b>	<b>153</b>	<b>61</b>	<b>173</b>

Database	Zoektermen
Medline (OVID) 22-07-2020	<p>1 exp Pregnancy/ or exp Pregnant Women/ or exp Obstetrics/ or pregnan*.ti,ab,kf. or obstetric*.ti,ab,kf. or gestati*.ti,ab,kf. or parturient*.ti,ab,kf. (1103331)</p> <p>2 exp Overweight/ or obese*.ti,ab,kf. or obesit*.ti,ab,kf. or overweight*.ti,ab,kf. or 'overweight*'.ti,ab,kf. (366973)</p> <p>3 exp Heparin, Low-Molecular-Weight/ or 'low molecular weight heparin*'.ti,ab,kf. or LMWH.ti,ab,kf. or ((thrombo* or VTE) adj3 (prevent* or prophyla*)).ti,ab,kf. (32383)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (132)</p> <p>5 limit 4 to yr="2000-Current" (120)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analys\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (458435)</p>

	<p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2011014)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3489803)</p> <p>9 5 and 6 (14)</p> <p>10 (5 and 7) not 9 (16)</p> <p>11 (5 and 8) not (9 or 10) (31)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (61)</p>
Embase	<p>('pregnancy'/exp OR 'pregnant woman'/exp OR 'obstetrics'/exp OR pregnan*:ti,ab,kw OR obstetric*:ti,ab,kw OR gestation*:ti,ab,kw OR parturient*:ti,ab,kw)</p> <p>AND ('obesity'/exp OR obese*:ti,ab,kw OR obesit*:ti,ab,kw)</p> <p>AND ('low molecular weight heparin'/exp OR 'thrombosis prevention'/exp OR 'low molecular weight heparin*':ti,ab OR LMWH:ti,ab OR ((thrombo* OR vte) NEAR/3 (prevent* OR prophyla*)):ti,ab)</p> <p>AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it))</p> <p><b>Gebruikte filters:</b></p> <p><u>Systematische reviews</u></p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de)</p> <p><u>RCT's</u></p> <p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti)</p> <p><u>Observationeel onderzoek</u></p> <p>'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p>

## Bijlagen bij module 6a

### Kennislacunes

Is verlengde AB profylaxe bij obese patienten bij andere obstetrische ingrepen (complexe ruptuur, MPV, cerclage et cetera) ook zinvol, zoals bij een sectio caesarea?

Welke soort AB profylaxe is het meest effectief in het voorkomen van postoperatieve inflammatie/infectie?

Is er een verandering waarneembaar van het microbioom bij de neonat na verlengde AB profylaxe bij obstetrische chirurgie bij moeders die BV geven?

Wat is de compliance bij een verlengde AB profylaxe bij zwangere vrouwen met obesitas?

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
	Binnen 1 jaar lokale richtlijnen aanpassen o.b.v. de aanbeveling en interpretatie hiervan door het ziekenhuis/vakgroep	Te verwaarlozen. Kosten van antibiotica zijn erg laag en het lijkt weinig effect te hebben op de opnameduur van zowel moeder als kind	Bekend maken via Nieuwsbrief NVOG	Wisselende interpretatie van de conclusie en aanbeveling.	Vakgroepen zelf besluit laten nemen hoe dit op te nemen in de lokale richtlijn, nadat de landelijke richtlijn is gepubliceerd	In eerste instantie richtlijnencommissie verantwoordelijk voor bekend maken van de richtlijn. Daarna ligt de verantwoordelijkheid bij de lokale ziekenhuizen en vakgroepen	

### Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Valent, 2017	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: academic hospital, USA</p> <p>Funding: University of Cincinnati Department of Obstetrics and Gynecology</p> <p>Conflicts of interest: none reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Prepregnancy BMI <math>\geq 30</math> Final plan for caesarean delivery Age <math>\geq 13</math> years(!?)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Known immunodeficiency syndromes Non-English-speaking Known allergies to cephalosporin or metronidazole Planned administration of antibiotics postpartum</p> <p><u>N total at baseline:</u> 403 Intervention: 202 Control: 201</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Pregestational diabetes</i> I: 16 (7.9%) C: 19 (9.4%)</p> <p><i>Gestational diabetes</i> I: 41 (20.2%)</p>	Prophylactic 48-hour course of oral cephalexin, 500 mg, and oral metronidazole, 500 mg, every 8 hours (total of 6 doses) after standard preoperative antimicrobial prophylaxis (cefazolin IV 2g)	Identical appearing placebo after standard preoperative antimicrobial prophylaxis (cefazolin IV 2g)	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 weeks postpartum</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 10 (5.0%) could only be reached by telephone</p> <p>Control: 11 (5.5%) could only be reached by telephone</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 10 (5.0%) could only be reached by telephone</p> <p>Control: 11 (5.5%) could only be reached by telephone</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Surgical site infection within 30 days of delivery I: 13 (6.4%); C: 31 (15.4%); RR (95% CI) 0.41 (0.22 – 0.77); p=0.01</p> <p>Endometritis I: 2 (1%); C: 8 (4%); RR (95% CI) 0.25 (0.05 – 1.16); p=0.07</p> <p>Cellulitis I: 12 (5.9%); C: 27 (13.4%); RR (95% CI) 0.44 (0.23 – 0.84); p=0.04</p> <p>Fever of unknown etiology I: 9 (4.5%); C: 10 (5.0%);</p>	<p>Results after multiple imputation were comparable to original results.</p> <p>RR (95% CI) and p-value for endometritis were not reported correctly in the publication; values reported here were calculated based on presented raw data.</p>

		<p>C: 29 (14.4%)</p> <p>Group B <i>Streptococcus</i> I: 65 (32.2%) C: 68 (33.8%)</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes (randomised)</p>				RR (95% CI) 0.89 (0.37 – 2.14); p=0.94	
--	--	---	--	--	--	--	--

### Risk of bias table

Study reference  (first author, publication year)	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation?  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up?  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis?  (unlikely/likely/unclear)
Valent, 2017	stratified by membrane status prior to delivery (intact or ruptured membranes); Wichmann-Hill random number generator; blocks of 10	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely

## Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Ahmadzia, 2015	Intervention concerned increased dosage of antibiotics, not repeated administration

## Literature search strategy

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	13	8	15
RCTs	32	19	35
Observationele studies	27	15	30
Overig	-	-	-
<b>Totaal</b>	<b>72</b>	<b>42</b>	<b>80</b>

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen
Medline (OVID)	<p>1 exp Pregnancy/ or exp Pregnant Women/ or exp Obstetrics/ or exp Cesarean Section/ or pregnan*.ti,ab,kf. or obstetric*.ti,ab,kf. or gestati*.ti,ab,kf. or parturient*.ti,ab,kf. or (cesarean* or caesarean* or postcesarean or postcaesarean or sectio* or oasis or 'perineal tear*').ti,ab,kf. or (manual adj5 placenta* adj5 remov*).ti,ab,kw. (1749315)</p> <p>2 exp Overweight/ or obese*.ti,ab,kf. or obesit*.ti,ab,kf. or overweight*.ti,ab,kf. or 'over weight*'.ti,ab,kf. (367614)</p> <p>3 exp Antibiotic Prophylaxis/ or ((antibiotic* or ab or cefazolin or cefuroxim*) adj3 prophyla*).ti,ab,kf. (25176)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (81)</p> <p>5 limit 4 to yr="2000 -Current" (68)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (459954)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/ (2014427)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3496554)</p> <p>9 5 and 6 (8)</p> <p>10 (5 and 7) not 9 (19)</p> <p>11 (5 and 8) not (9 or 10) (15)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (42)</p>
Embase	<p>('pregnancy'/exp OR 'pregnant woman'/exp OR 'obstetrics'/exp OR pregnan*.ti,ab,kw OR obstetric*.ti,ab,kw OR gestation*.ti,ab,kw OR parturient*.ti,ab,kw OR 'cesarean section'/exp OR cesarean*.ti,ab,kw OR caesarean*.ti,ab,kw OR postcesarean:ti,ab,kw OR postcaesarean:ti,ab,kw OR sectio*.ti,ab,kw OR oasis:ti,ab,kw OR 'perineal tear*':ti,ab,kw OR (manual NEAR/5 placenta* NEAR/5 remov*):ti,ab,kw)</p> <p>AND ('obesity'/exp OR obese*.ti,ab,kw OR obesit*.ti,ab,kw)</p> <p>AND ('antibiotic prophylaxis'/exp OR ((antibiotic* OR ab OR cefazolin OR cefuroxim*) NEAR/3 prophyla*):ti,ab,kw)</p> <p>AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it))</p>

	<p><b>Gebruikte filters:</b></p> <p><u>Sytematische reviews</u>  ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de)</p> <p><u>RCT's</u>  ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti)</p> <p><u>Observationeel onderzoek</u>  'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p>
--	---

## Bijlagen bij module 6b

### Kennislacunes

Wat is de waarde van verhoogde dosering antibioticaprofylaxe bij een primaire sectio caesarea bij zwangere vrouwen met obesitas?

Wat is de waarde van verhoogde dosering antibioticaprofylaxe bij een secundaire sectio caesarea bij zwangere vrouwen met obesitas?

Wat is de waarde van verhoogde dosering antibioticaprofylaxe bij het hechten van een sphincter ruptuur bij kraamvrouwen met obesitas?

Wat is de waarde van (verhoogde dosering) antibioticaprofylaxe bij een manuele placenta verwijdering bij zwangere vrouwen met obesitas?

### Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
	Binnen 1 jaar lokale richtlijnen aanpassen o.b.v. de aanbeveling en interpretatie hiervan door het ziekenhuis/vakgroep	Te verwaarlozen. Kosten van antibiotica zijn erg laag en het lijkt weinig effect te hebben op de opnameduur van zowel moeder als kind	Bekend maken via Nieuwsbrief NVOG	Wisselende interpretatie van de conclusie en aanbeveling.	Vakgroepen zelf besluit laten nemen hoe dit op te nemen in de lokale richtlijn, nadat de landelijke richtlijn is gepubliceerd	In eerste instantie richtlijnencommissie verantwoordelijk voor bekend maken van de richtlijn. Daarna ligt de verantwoordelijkheid bij de lokale ziekenhuizen en vakgroepen	



**Evidence tables**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ahmadzia, 2015	<p>Type of study: retrospective cohort</p> <p>Setting and country: 2 tertiary care centers, USA</p> <p>Funding: not reported</p> <p>Conflicts of interest: No potential CoI reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u>                      Cesarean delivery at Johns Hopkins Hospital and Duke University from 2008 to 2013</p> <p>Weight <math>\geq</math> 290 pounds (131.5 kg) (identified from the anesthesia medical record followed by review of their electronic medical records)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u>                      Multiple gestations, Vaginal deliveries, Penicillin or cephalosporin allergy, Human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency</p>	3 g cefazolin preoperatively	2 g cefazolin preoperatively	<p><u>Length of follow-up:</u>                      all available hospitalizations and outpatient clinic follow-up through 30 days postcesarean delivery</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u>                      Not applicable</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u>                      Not applicable</p>	<p>Incidence of surgical site infections, which included superficial, deep, and organ space (ie, endometritis) infections:                      I: 13.1% (21/160)                      C: 13.1% (23/175)                      p= 0.996</p> <p>adjusted OR 1.33, 0.64–2.74</p>	adjusted for: laboring, internal monitoring, staple closure, scheduled cesarean delivery, estimated blood loss > 1,500 mL

		<p>syndrome, Suspected chorioamnionitis, Antibiotic type not recorded in the medical record</p> <p><u>N total at baseline:</u> 335 Intervention: 160 Control: 175</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>BMI (median (IQR))</i> <i>I: 53 (49.6 – 56.9)</i> <i>C: 49.9 (46.8 – 54.2)</i></p> <p><i>Smoking:</i> <i>I: 23 (14.4%)</i> <i>C: 19 (10.9%)</i></p> <p><i>Diabetes (any type):</i> <i>I: 48 (30.0%)</i> <i>C: 61 (34.9%)</i></p> <p>Groups comparable at baseline? No. Statistically significant differences in weight, BMI,</p>				
--	--	---	--	--	--	--

		race, year of delivery, gestational diabetes					
--	--	--	--	--	--	--	--

**Quality assessment table**

<b>Study reference</b>  (first author, year of publication)	<b>Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?</b>  (unlikely/likely/unclear)	<b>Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?</b>  (unlikely/likely/unclear)	<b>Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?</b>  (unlikely/likely/unclear)	<b>Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?</b>  (unlikely/likely/unclear)
Ahmadzia, 2015	unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

## Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Valent, 2017	Intervention concerned additional antibiotics, not increased dosage

## Literature search strategy

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	13	8	15
RCTs	32	19	35
Observationele studies	27	15	30
Overig	-	-	-
<b>Totaal</b>	<b>72</b>	<b>42</b>	<b>80</b>

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen
Medline (OVID)	<p>1 exp Pregnancy/ or exp Pregnant Women/ or exp Obstetrics/ or exp Cesarean Section/ or pregnan*.ti,ab,kf. or obstetric*.ti,ab,kf. or gestati*.ti,ab,kf. or parturient*.ti,ab,kf. or (cesarean* or caesarean* or postcesarean or postcaesarean or sectio* or oasid or 'perineal tear*').ti,ab,kf. or (manual adj5 placenta* adj5 remov*).ti,ab,kw. (1749315)</p> <p>2 exp Overweight/ or obese*.ti,ab,kf. or obesit*.ti,ab,kf. or overweight*.ti,ab,kf. or 'over weight*'.ti,ab,kf. (367614)</p> <p>3 exp Antibiotic Prophylaxis/ or ((antibiotic* or ab or cefazolin or cefuroxim*) adj3 prophyla*).ti,ab,kf. (25176)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (81)</p> <p>5 limit 4 to yr="2000 -Current" (68)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (459954)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2014427)</p> <p>8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3496554)</p> <p>9 5 and 6 (8)</p> <p>10 (5 and 7) not 9 (19)</p> <p>11 (5 and 8) not (9 or 10) (15)</p> <p>12 9 or 10 or 11 (42)</p>
Embase	(pregnancy/exp OR 'pregnant woman'/exp OR 'obstetrics'/exp OR pregnan*.ti,ab,kw OR obstetric*.ti,ab,kw OR gestation*.ti,ab,kw OR parturient*.ti,ab,kw OR 'cesarean section'/exp OR cesarean*.ti,ab,kw OR caesarean*.ti,ab,kw OR postcesarean:ti,ab,kw OR postcaesarean:ti,ab,kw OR sectio*.ti,ab,kw OR oasid:ti,ab,kw OR 'perineal tear*':ti,ab,kw OR (manual NEAR/5 placenta* NEAR/5 remov*).ti,ab,kw)

	<p>AND ('obesity'/exp OR obese*:ti,ab,kw OR obesit*:ti,ab,kw)</p> <p>AND ('antibiotic prophylaxis'/exp OR ((antibiotic* OR ab OR cefazolin OR cefuroxim*) NEAR/3 prophyla*):ti,ab,kw)</p> <p>AND (2000-2020)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it))</p> <p><b>Gebruikte filters:</b></p> <p><u>Systematische reviews</u></p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de)</p> <p><u>RCT's</u></p> <p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti)</p> <p><u>Observationeel onderzoek</u></p> <p>'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p>
--	--