



Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu (preterm prelabor rupture of membranes; PPRM) je definovaný jako porušení plodových obalů s odtokem plodové vody před 37. týdnem těhotenství, předcházející nástupu pravidelné děložní činnosti.<sup>1,2</sup> Někteří autoři však k potvrzení diagnózy PPRM požadují nejméně hodinový interval (tzv. latenci) mezi odtokem plodové vody a nástupem děložní činnosti.<sup>3,4</sup> PPRM je zodpovědný zhruba za 30–40 % všech předčasných porodů a komplikuje celkem 2–4 % všech těhotenství.<sup>1,2,5</sup> Největší počet případů tvoří PPRM mezi 34. a 37. týdnem těhotenství (tzv. pozdní PPRM).<sup>6</sup>

Patofyziologie PPRM je multifaktoriální.<sup>1,2</sup> Za možné mechanismy spjaté s rozvojem PPRM jsou považovány: infekce v choriodeciduálním prostoru, mikroby indukované intraamniální zánět, snížení obsahu kolagenu v plodových obalech, lokalizovaný defekt plodových obalů, nadměrné rozpětí plodových obalů a senescence či apoptóza buněk plodových obalů.<sup>1,2,7-9</sup> Také byla popsána řada rizikových faktorů ze stran matky, dělohy, placenty a plodu. Mezi nejčastější materské faktory patří: PPRM v minulém těhotenství, krvácení v průběhu těhotenství, chronická terapie kortikosteroidy, onemocnění pojivové tkáně, předčasný porod v minulé graviditě, kouření, abusus kokainu, nízký body mass index a nízký socioekonomický status matky.<sup>1,10</sup> Ze strany dělohy a placenty to jsou: anomálie dělohy, abrupce placenty, cervikální insuficience, konizace, nadměrná distenze dělohy, mikroby indukovaný intraamniální zánět a fetální růstová restrikce.<sup>7,11</sup> Ze strany plodu je to jen jeden, nicméně důležitý rizikový faktor – vícečetné těhotenství.<sup>7</sup>

## Předčasný odtok plodové vody před termínem porodu

doc. MUDr. MARIAN KACEROVSKÝ, Ph.D.<sup>1,2</sup>

doc. MUDr. IVANA KACEROVSKÁ-MUSILOVÁ, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>2</sup> Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové

### Zánětlivé či mikrobiální komplikace PPRM

PPROM je poměrně často komplikován přítomností mikroorganismů a/nebo zánětu v plodové vodě (intraamniální zánět).<sup>6</sup> Tyto situace komplikují zhruba 30–35 % všech PPRM.<sup>6</sup> Prevalence těchto komplikací je vyšší u PPRM v nižších gestačních týdnech.<sup>6</sup> Dominujícími mikroorganismy v plodové vodě jsou genitální mykoplazmata, zejména *Ureaplasma parvum* a *Ureaplasma urealyticum*.<sup>6,12</sup>

Intraamniální zánět je charakterizován zvýšenou hladinou inflamatorních mediátorů v plodové vodě. Intraamniální

zánět může být vyvolán mikroorganismy v plodové vodě (intraamniální infekce) či endogenními látkami uvolněnými z plodových obalů a placenty do plodové vody (sterilní zánět).<sup>13</sup> V klinické praxi se k diagnostice intraamniálního zánětu používá vyšetření vzorku plodové vody odebraného transabdominálně či vaginálně. Klasické ukazatele intraamniálního zánětu jsou hladiny bílých krvinek, glukózy a laktátu v plodové vodě.<sup>14</sup> Nadřazené těmto klasickým ukazatelům je stanovení hladiny interleukinu (IL)-6.<sup>14</sup> Diskriminační hladina IL-6 v plodové vodě, stanovená pomocí ELISA za účelem identifikace intraamniálního zánětu, je 2 600 pg/ml.<sup>15</sup> Stanovení hladiny IL-6 v plodové vodě pomocí ELISA není z klinického pohledu příliš přínosné, neboť klinik potřebuje znát výsledek hladiny IL-6 v řádu maximálně hodin. Proto se ke stanovení hladiny IL-6 v plodové vodě také používá bedside test na principu imunochromatografie, kdy se výsledky kvantifikují pomocí snímače Milenia POCScan. Při použití této metody je diskriminační hodnota IL-6 pro stanovení



intraamniálního zánětu 745 pg/ml.<sup>16</sup> Pro rychlé stanovení hladiny IL-6 v plodové vodě je také možné použít elektrochemiluminiscenční imunostanovení „ECLIA“ na analyzátoch Elecsys® a cobas e. V tomto případě stanovení trvá jen 18 minut. Diskriminační hodnota pro stanovení intraamniálního zánětu při použití této metody je 3 000 pg/ml.

### Diagnostika PPROM

PPROM je víceméně diagnóza klinická. Zlatým standardem pro diagnózu PPROM, kterým je rozpoznáno více než 90 % všech případů, je anamnestický údaj o odtoku plodové vody, který je potvrzen průkazem odtoku plodové vody z hrdla či její přítomností v zadní klenbě poševní při vyšetření v zrcadlech.<sup>2,17</sup> Lze však použít i jiné testy, jako Temešváryho test (založený na změně pH v pochvě), nebo specifické testy detekující přítomnost buď insulin like growth-binding proteinu-1 (Actim-PROM™ test), či placentárního alfa-mikroglobulinu-1 (Amnisure® test).<sup>1,18</sup> Snížené množství plodové vody při ultrazvukovém vyšetření nemůže samo potvrdit diagnózu PPROM, může však v některých případech přispět ke stanovení diagnózy.<sup>2</sup> Temešváryho test má senzitivitu 90 % a falešnou pozitivitu 17 % (při kontaminaci močí, krví či spermatem).<sup>19</sup> Přestože specifické testy pro detekci PPROM (Actim-PROM™ test či Amnisure® test) mají velmi vysokou senzitivitu a specificitu

pro detekci PPROM, je nutné pozitivitu těchto testů v některých případech velmi obezřetně interpretovat (např. v situaci, kdy je dostatečné množství plodové vody při ultrazvukovém vyšetření a klinický průkaz odtoku plodové PPROM je negativní). Tyto testy totiž citlivě detekují jak přítomnost plodové vody, tak aktivaci neporušených plodových obalů (také proto jsou v mírných modifikacích používány u pacientek se symptomy předčasného porodu k predikci rizika porodu do 7 dnů).<sup>20</sup> V nejasných případech je tedy lepší nepovažovat pozitivitu těchto testů jako průkaz PPROM a raději vyčkat na jasný klinický průkaz odtoku plodové vody.

### Management PPROM

Pacientky s PPROM lze sledovat a léčit za hospitalizace, ale i ambulantně.

Dostupné studie, které srovnávají perinatální a neonatální výsledky mezi těmito různými přístupy k PPROM, jsou kontroverzní.<sup>21-23</sup> V našich podmínkách však pacientky s PPROM mají být vždy hospitalizovány, dle gestačního stáří v perinatologickém či intermediárním centru intenzivní péče.

Při rozvaze o managementu PPROM je nejprve nutno vyloučit přítomnost klinické chorioamnionitidy (horečka matky nad 37,5 °C a přítomnost nejméně dvou z následujících příznaků: tachykardie matky > 100 úderů za minutu, tachykardie plodu > 160 úderů za minutu, hnisavý vaginální fluor, citlivost dělohy, bolesti břicha a leukocytóza > 15 tisíc/mm<sup>3</sup>), závažné krvácení (PPROM je často spojen s abrupcí placenty či subchoriálním hematodem) a známky hypoxie plodu/ů. Nález klinické chorioamnionitidy je sice v okamžiku přijetí pacientky s PPROM relativně vzácný, může se však rozvinout v průběhu latence. Těhotenství s PPROM komplikované některou z výše uvedených situací by mělo být co nejdříve vedeno ke svému ukončení, a to způsobem adekvátním aktuální porodnické situaci.

Mateřská leukocytóza a stanovení hladin C-reaktivního proteinu v mateřském séru mají nízkou senzitivitu a specificitu pro predikci jak klinické chorioamnionitidy, tak subklinických infekčních a zánětlivých komplikací (histologická





chorioamnionitida, intraamniální zánět).<sup>24</sup> Dostupná literární data nepodporují přínos těchto vyšetření.<sup>25,26</sup> Nicméně z klinické praxe víme, že longitudinální sledování těchto ukazatelů jistou vypovídající hodnotu má. Náhlý a prudký vzestup leukocytózy se současnou tachykardií matky, při negativních hodnotách C-reaktivního proteinu, často předchází rozvoji závažné klinické chorioamnionitidy způsobené *Escherichia coli*. Rozvoji klinické chorioamnionitidy velmi často předchází také náhlý vzestup hladin C-reaktivního proteinu v mateřském séru. Nicméně izolovaná hodnota hladin leukocytů či C-reaktivního proteinu má velmi omezený diagnostický přínos v rozpoznání klinické chorioamnionitidy či subklinických infekčních a zánětlivých komplikací.<sup>25-27</sup>

Přítomnost fetální tachykardie predikuje 20–40 % případů klinické chorioamnionitidy s falešnou pozitivitou kolem 3 %.<sup>28,29</sup> Kardiotokografie je proto užitečná v diagnostice fetální tachykardie, která může představovat pozdní známku klinické chorioamnionitidy. U pacientek s PPRM je doporučováno vyšetření teploty a pulzů matky, jakož i auskultace ozev plodu à 4–8 hodin.<sup>24,30,31</sup>

U pacientek s PPRM by měl být proveden odběr materiálu ke stanovení

vagino-rektální kolonizace beta-hemolytickým streptokokem. Pokud je prokázána pozitivita na beta-hemolytického streptokoka, mělo by být postupováno v souladu s doporučeným postupem zabývajícím se touto problematikou.

Následně by pozornost měla být zaměřena na gestační stáří, ve kterém k PPRM došlo. Před dokončením 34. týdnem těhotenství je jednoznačně preferovaným postupem expektace (tzv. konzervativní management).<sup>2</sup> Tento postup je superiorní aktivnímu postupu (tj. vyvolání porodu či ukončení elektivním císařským řezem po dokončení indukce plicní zralosti) zejména ze dvou důvodů: i) riziko přítomnosti mikroby indukovaného či sterilního zánětu pod 34. týdnem je zhruba 35%, tudíž většina PPRM je bez těchto komplikací; ii) riziko závažných forem krátkodobé neonatální morbidity (novorozenecké úmrtí, respirační morbidita, intraventrikulární krvácení a jiné), s výjimkou časně novorozenecké sepse, klesá se stoupajícím gestačním stářím.<sup>6,32</sup>

Problematika managementu PPRM po dokončením 34. týdnem těhotenství je téma stále kontroverzní, neboť neexistuje jasný konsenzus. Na jedné straně stojí riziko, sice malé, časně novorozenecké sepse, na straně druhé ne zcela zanedbatelné riziko respirační morbidity.<sup>33,34</sup>

Práce holandských autorů ukázaly, že aktivní management nesnižuje riziko rozvoje časně novorozenecké sepse a nezlepšuje perinatální výsledky u PPRM po dokončením 34. týdnem těhotenství.<sup>33,35</sup> Přestože aktivní management nezlepšoval krátkodobé novorozenecké výsledky, byl spojen s nižším výskytem neurologických obtíží u dětí ve věku 2 let, ve srovnání s konzervativním managementem.<sup>36</sup> V chování dětí žádný rozdíl mezi aktivním a konzervativním managementem nebyl.<sup>36</sup> Recentní australská práce navíc ukázala, že konzervativní management u PPRM po dokončením 34. týdnem těhotenství vedl ke snížení rizika respirační morbidity a nutnosti ventilační podpory u novorozenců, byl však spojen se zvýšeným rizikem mateřských komplikací – s poporodním krvácením, horečkou během porodu, poporodním podáním antibiotik a s delším pobytem v nemocnici. Na druhou stranu byl však konzervativní management spojen s nižší frekvencí císařských řezů. Incidence časně novorozenecké sepse byla v obou skupinách srovnatelná.<sup>37</sup>

Recentní práce ukazují, že neonatální výsledky jsou lepší, je-li management PPRM individualizován na podkladě informací o přítomnosti či absenci zánětlivých a infekčních komplikací v amniální dutině.<sup>38,39</sup> Přítomnost intraamniálního zánětu je spojena s intenzivnější fetální zánětlivou odpovědí a vyšší incidencí syndromu zánětlivé odpovědi plodu. Při konzervativním managementu je expozice plodů tomuto hostilnímu prostředí delší. Proto tyto novorozenci mají horší neonatální morbiditu než novorozenci z těhotenství, která jsou při potvrzení infekčních a zánětlivých intraamniálních komplikací vedena aktivně.<sup>40</sup> V případě individuálního managementu pacientek s PPRM je nutné provedení transabdominálního či vaginálního odběru vzorku plodové vody. V transabdominálně odebraném vzorku plodové vody je možno stanovit přítomnost mikroorganismů v plodové vodě kulturačními či



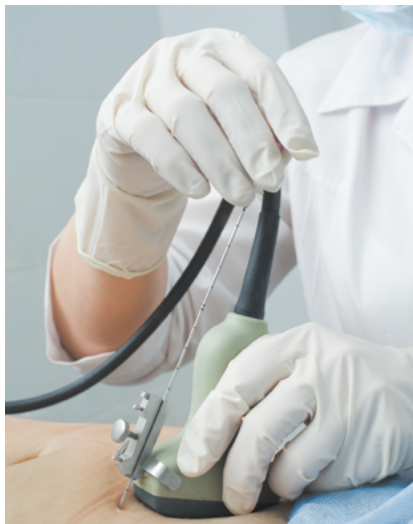
nekultivačními technikami, jakož i přítomnost intraamniálního zánětu stanovením IL-6 v plodové vodě.<sup>6</sup> Z vaginálně odebraného vzorku plodové vody je možné stanovit riziko přítomnosti intraamniálního zánětu stanovením IL-6 v odebrané tekutině.<sup>41</sup>

### Kortikosteroidy u PPRM

Velká metaanalýza čítající patnáct randomizovaných kontrolovaných studií, jež zahrnovala více než 1 400 žen s PPRM, ukázala, že podání kortikosteroidů redukuje riziko syndromu dechové tísně novorozence, intraventrikulárního krvácení, nekrotizující enterokolitidy a riziko neonatálního úmrtí. Na druhé straně nebylo zvýšené riziko vzniku infekce matky či novorozence.<sup>42</sup> Podání kortikosteroidů se řídí doporučeným postupem o jejich podání k indukci plicní zralosti.

### Antibiotika u PPRM

Antibiotika je vhodné podat všem ženám s PPRM. Podání antibiotik u PPRM prodlužuje latenci, snižuje potřebu podání surfaktantu nezralému novorozenci, snižuje riziko vzniku bronchopulmonální dysplazie, redukuje výskyt sonografických abnormalit na mozku novorozence před jeho propuštěním, snižuje počty pozitivních kulturačních nálezu v krvi novorozence a také redukuje frekvenci výskytu histologické chorioamnionitidy.<sup>43</sup> Vzhledem k tomu, že genitální mykoplazmata jsou nejčastějšími bakteriemi nalézány v plodové vodě u PPRM, je erytromycin optimálním antibiotikem pro PPRM.<sup>44</sup> V současné době však v České republice erytromycin pro intravenózní podání není dostupný. Za této situace je možné použít u PPRM stejná antibiotika, která používáme na GBS profylaxi. Druhou alternativou je podání antibiotik primárně cílených na genitální mykoplazmata, neboť jsou přítomna v plodové vodě zhruba u jedné třetiny pacientek s PPRM.<sup>6</sup>



V tomto případě preferujeme claritromycin (Klacid), protože genitální mykoplazmata jsou v současné době často rezistentní na azitromycin.

### Tokolýza u PPRM

Dostupné studie nepotvrzují benefit podání terapeutické tokolýzy. Její podání nevede k signifikantnímu prodloužení těhotenství a nesnižuje neonatální mortalitu a morbiditu.<sup>45-48</sup> Podání profylaktické tokolýzy také neprodloužilo latenci (alespoň na 10 dnů) ve srovnání s ženami, které tuto tokolýzu nedostaly.<sup>49,50</sup>

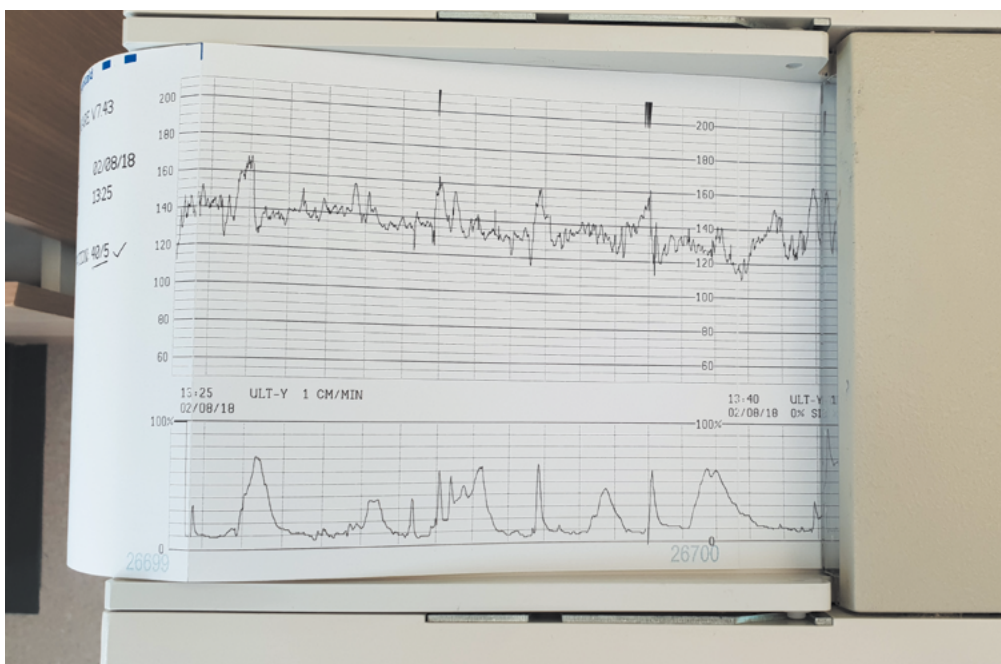
### Vedení porodu u pacientek s PPRM

Vedení porodu závisí na aktuálních porodnických podmínkách. Obecně lze konstatovat, že je-li plod v poloze podélné hlavičkou a nejsou-li přítomny jiné porodnické kontraindikace ke spontánnímu vedení porodu, je možno vést porod spontánně bez ohledu na gestační stáří. Při poloze plodu koncem pánevním je od dokončeného 28. týdne těhotenství preferován porod císařským řezem, neboť je spojen s nižší neonatální morbiditou a mortalitou.<sup>51</sup>

### Cerkláž a PPRM

Pokud dojde u žen s naloženým cerklážovým stehem k PPRM, je vhodné steh odstranit. Není totiž dostatek důkazů o tom, že by ponechání stehu in situ po odtoku plodové vody bylo spojeno se zlepšením perinatologických či neonatálních výsledků.<sup>52</sup>

Práce Giraldo-Isaza a kol. sice potvrdila, že ponechání cerklážového stehu in situ více než 24 hodin po odtoku plodové vody prodloužilo těhotenství více než o 48 hodin, ale také ukázala, že se





zvýšilo riziko rozvoje klinické chorioamnionitidy a úmrtí novorozence na časnou novorozeneckou sepsi.<sup>53</sup> Galyean a kol. nenašel mezi skupinami žen s ponechaným a odstraněným cerklážovým stehem po PPRM rozdíl v prodloužení latence, výskytu infekce a v neonatálních výsledcích. Nicméně pokud byl steh neodkladně odstraněn po odtoku plodové vody, byl zde trend ke snížení infekční morbidity.<sup>54</sup>

### Prevence a predikce PPRM

V současné době PPRM představuje těhotenskou patologii, která není preventabilní a prediktabilní. Nicméně recentní práce provedená na tkáňových modelech z plodových obalů naznačují, že progesteron či 17-alfa hydroxyprogesteron kaproát mohou působit preventivně proti zeslabení plodových obalů a jejich následné ruptuře.<sup>55</sup>

### PPROM a další gravidita

PPROM je spojen se zvýšeným rizikem rozvoje komplikací v následném jednočetném těhotenství (opakování PPRM, preeklampsie, těhotenstvím indukovaná hypertenze, operační vaginální porod, císařský řez, nutnost příjmu novorozence na novorozeneckou jednotku intenzivní péče).<sup>56</sup> Nicméně PPRM ne-redukuje šanci na další těhotenství.<sup>56</sup>



#### doc. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.

Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Hradec Králové  
Centrum biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové  
Kontakt: kacermar@fnhk.cz

Výzkumná skupina vedená Marianem Kacerovským se od roku 2008 systematicky věnuje problematice intraamniálních komplikací u pacientek s předčasným odtokem plodové vody.

## LITERATURA

1. Mercer BM: Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101(1): 178-193.
2. Mercer BM: Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32(3): 411-428.
3. Simhan HN, Canavan TP: Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 32-37.
4. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S: An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(9): 678-689.
5. Henderson JJ, McWilliam OA, Newnham JP, Pennell CE: Preterm birth aetiology 2004-2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(6): 642-647.
6. Musilova I, Kutova R, Pliskova L, Stepan M, Menon R, Jacobsson B, et al.: Intraamniotic Inflammation in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133929.
7. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al.: The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(3): 738-745.
8. Menon R, Boldogh I, Hawkins HK, Woodson M, Polettini J, Syed TA, et al.: Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *Am J Pathol* 2014; 184(6): 1740-1751.
9. Menon R, Boldogh I, Urrabaz-Garza R, Polettini J, Syed TA, Saade GR, et al.: Senescence of primary amniotic cells via oxidative DNA damage. *PLoS One* 2013; 8(12): e83416.
10. Parry S, Strauss JF, 3rd: Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338(10): 663-670.
11. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA: Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88(2): 309-318.
12. Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H, Kutova R, Pliskova L, Kostal M, et al.: Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 385 e381-389.
13. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al.: Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(12): 1394-1409.
14. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et al.: A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 839-851.
15. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al.: Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5): 1130-1136.
16. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, Martinez-Varea A, Dong Z, Yoon BH, et al.: A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(3): 360-367.
17. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER: Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(1): 11-22.
18. Mariona FG, Cabero L: Are we ready for a new look at the diagnosis of premature rupture of membranes? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(4): 403-407.
19. Gorodeski IG, Haimovitz L, Bahari CM: Reevaluation of the pH, ferning and Nile blue sulphate staining methods in pregnant women with premature rupture of the fetal membranes. *J Perinat Med* 1982; 10(6): 286-292.
20. Hezelgrave NL, Shennan AH, David AL: Tests to predict imminent delivery in threatened preterm labour. *BMJ* 2015; 350: h2183.



21. Ellestad SC, Swamy GK, Sinclair T, James AH, Heine RP, Murtha AP: Preterm premature rupture of membrane management-inpatient versus outpatient: a retrospective review. *Am J Perinatol* 2008; 25(1): 69-73.
22. Catt E, Chadha R, Tang S, Palmquist E, Lange I: Management of Preterm Premature Rupture of Membranes: A Comparison of Inpatient and Outpatient Care. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38(5): 433-440.
23. Beckmann M, Gardener G: Hospital versus outpatient care for preterm pre-labour rupture of membranes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53(2): 119-124.
24. Ismail MA, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH: The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(4): 541-544.
25. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF: Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG* 2007; 114(7): 796-801.
26. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW: Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147(2): 124-129.
27. Stepan M, Cobo T, Musilova I, Hornychova H, Jacobsson B, Kacerovsky M: Maternal Serum C-Reactive Protein in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150217.
28. Ferguson MG, Rhodes PG, Morrison JC, Puckett CM: Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(8): 1058-1061.
29. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH: Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5): 1427-1435.
30. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ: Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol* 1993; 81(1): 61-64.
31. Romem Y, Artal R: C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150(5 Pt 1): 546-550.
32. Rodriguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M, Posadas DE, et al.: Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabour rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95(8): 926-933.
33. van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen RM, van Beek JH, et al.: Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4): 276 e271-210.
34. Kacerovsky M, Musilova I, Andrys C, Hornychova H, Pliskova L, Kostal M, et al.: Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: the intra-amniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(4): 325 e321-325 e310.
35. van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder AL, et al.: Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9(4): e1001208.
36. van der Heyden JL, Willekes C, van Baar AL, van Wassenaer-Leemhuis AG, Pajkrt E, Oudijk MA, et al.: 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; 194: 17-23.
37. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al.: Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10017): 444-452.
38. Porreco RP, Heyborne KD, Shapiro H: Amniocentesis in the management of preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(8): 573-579.
39. Archabald KL, Buhimschi IA, Bahtiyar MO, Dulay AT, Abdel-Razeq SS, Pettker CM, et al.: Limiting the Exposure of Select Fetuses to Intrauterine Infection/Inflammation Improves Short-Term Neonatal Outcomes in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Fetal Diagn Ther* 2016.
40. Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Soucek O, Stepan M, Bestvina T, et al.: Intraamniotic inflammation and umbilical cord blood interleukin-6 concentrations in pregnancies complicated by preterm prelabour rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016: 1-11.
41. Musilova I, Bestvina T, Hudeckova M, Michalec I, Cobo T, Jacobsson B, et al.: Vaginal fluid interleukin-6 concentrations as a point-of-care test is of value in women with preterm prelabour rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(5): 619 e611-619 e612.
42. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC: Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(2): 131-139.
43. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, Group OC: Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357(9261): 979-988.
44. Singh K, Mercer B: Antibiotics after preterm premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(2): 344-350.
45. Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, Solum T, Svenningsen N: Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980; 55(2): 187-190.
46. Weiner CP, Renk K, Klugman M: The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(1): 216-222.
47. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP: A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(2): 388-393.
48. Nijman TA, van Vliet EO, Naaktgeboren CA, Oude Rengerink K, de Lange TS, Bax CJ, et al.: Nifedipine versus placebo in the treatment of preterm pre-labour rupture of membranes: a randomized controlled trial: Assessment of perinatal outcome by use of tocolysis in early labor-APOSTEL IV trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205: 79-84.
49. How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA: Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998; 7(1): 8-12.
50. Levy DL, Warsof SL: Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 66(5): 621-623.
51. Berghenhouwen L, Vlemmix F, Ensing S, Schaaf J, van der Post J, Abu-Hanna A, et al.: Preterm Breech Presentation: A Comparison of Intended Vaginal and Intended Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol* 2015; 126(6): 1223-1230.
52. Pergialiotis V, Gkioka E, Bakoyiannis I, Mastroleon I, Prodromidou A, Perrea D: Retention of cervical cerclage after preterm premature rupture of the membranes: a critical appraisal. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291(4): 745-753.
53. Giraldo-Isaza MA, Berghella V: Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(2): 313-320.
54. Galyean A, Garite TJ, Maurel K, Abril D, Adair CD, Browne P, et al.: Removal versus retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 399 e391-397.
55. Kumar D, Springel E, Moore RM, Mercer BM, Philipson E, Mansour JM, et al.: Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4): 520 e521-529.
56. Aris IM, Logan S, Lim C, Choolani M, Biswas A, Bhattacharya S: Preterm prelabour rupture of membranes: a retrospective cohort study of association with adverse outcome in subsequent pregnancy. *BJOG* 2016.