

Korioamnioniitti ennenaikaisessa raskaudessa: synnyttämistä voidaan odottaa

Liisa Lehtonen

Osastonylilääkäri, Tyks, Lasten ja nuorten klinikka

Professori, Lastentautioppi, TY

Käypä hoito -suositus

Korioamnioniitin hoito

- Kliinisen korioamnioniitin toteamisen jälkeen raskaus tulee päättää.

Edwards RK. Chorioamnionitis and labor. Obstet Gynecol Clin North Am 2005;32:287-96.

Asrat T. Intra-amniotic infection in patients with preterm prelabor rupture of membranes. Pathophysiology, detection, and management. Clin Perinatol 2001;28:735-51.

Käypä hoito - suositus

Korioamnioniitti hoito

- Kliinisen korioamniotomian toteamisen jälkeen raskaus tulee

Edwards RK. Chorioamnionitis and labor. Obstet Gynecol Clin North Am 2005;32:287-96.

Asrat T. Intra-amniotic infection in patients with preterm prelabor rupture of membranes. Pathophysiology, detection, and management. Clin Perinatol 2001;28:735-51.

Käypä hoito - suositus

Korioamnioniittihoito

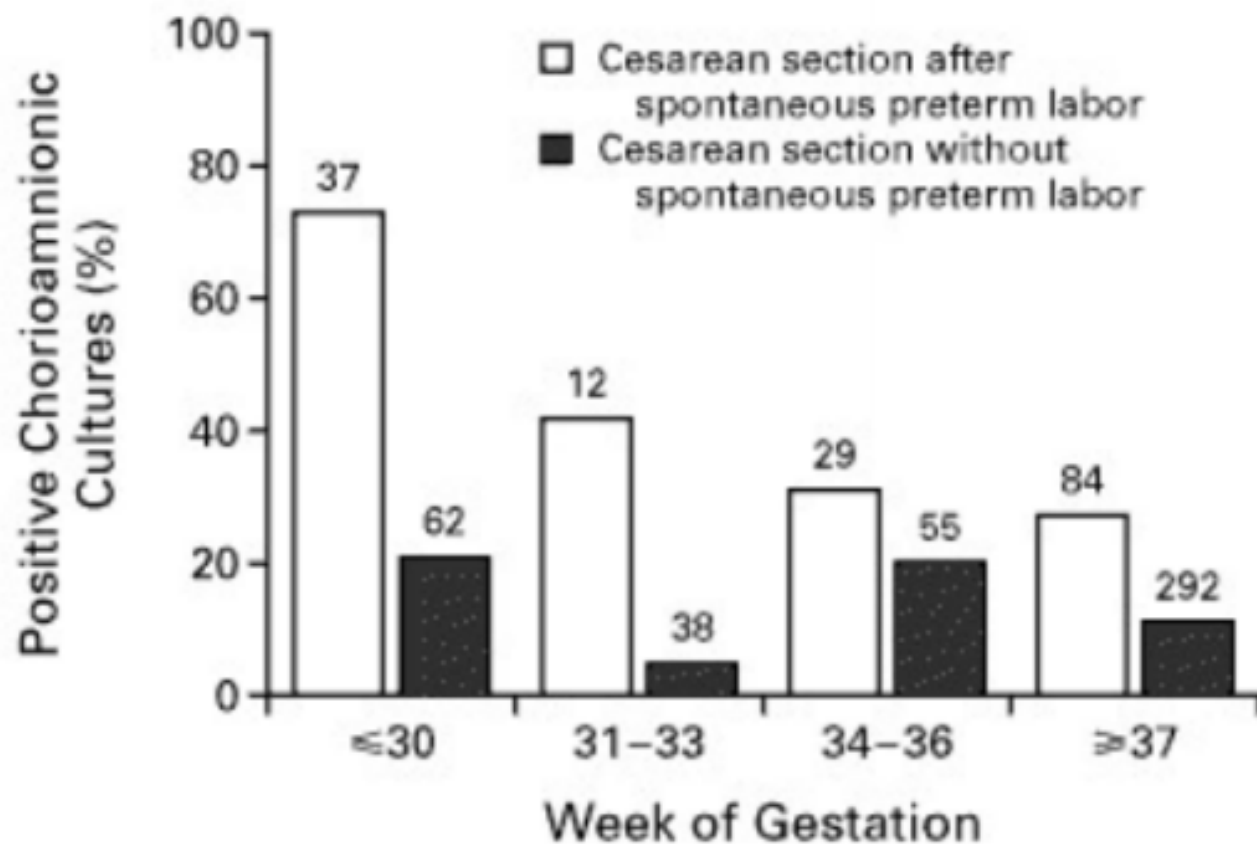
- Kliinisen korioamnioniitin toteamisen jälkeen raskaus tulee

Edwards RK. Chorioamnionitis. Clin North Am 2005;32:287-96

Asrat T. Intra-amniotic infection in preterm prelabor rupture of membranes. Pathophysiology and management. Clin Perinatol 2001;28:735-51

B Horvath, F Lakatos, C Tóth, T Bödecs, J Bódis:
Silent chorioamnionitis and associated pregnancy
outcomes: a review of clinical data gathered over a 16-
year period. J Perinatal Medicine 2014;42:441-7.

- Placental histology was analyzed in 4237 pregnancies (2785 term and 1452 preterm)
- Histology revealed inflammation, suggestive of infection, in 13.6% of placentas.
- Subclinical acute chorioamnionic inflammation in 142 out of 2785 term pregnancies (5.1%) and in 436 out of 1452 preterm pregnancies (30.0%, $P < 0.001$).
- The lower the birth-weight or gestational age, the higher the frequency of silent infections in the uterine cavity.

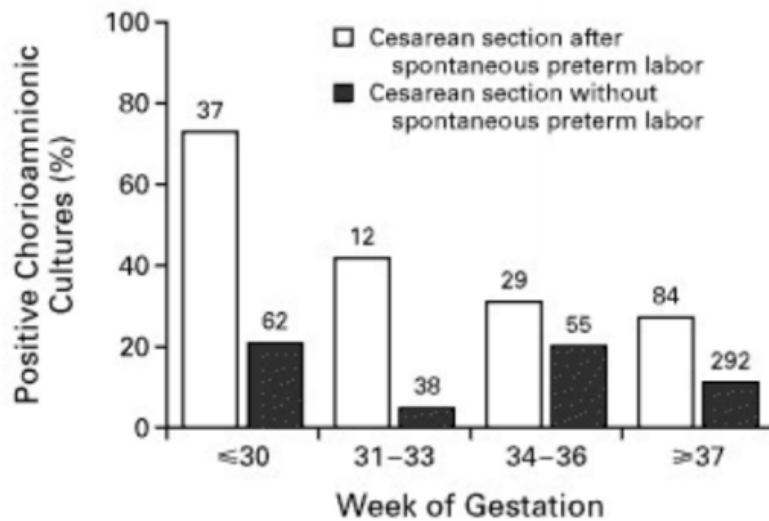
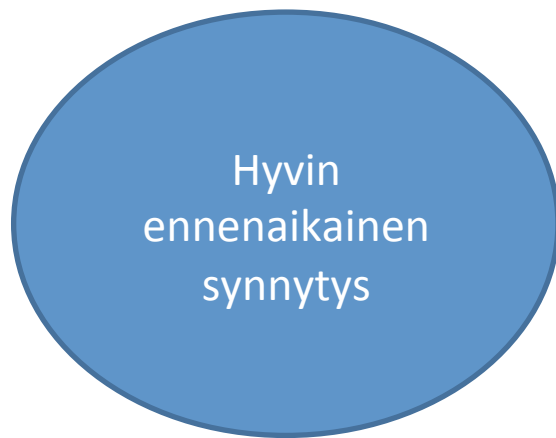


Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW . Intrauterine Infection and Preterm Delivery. N Engl J Med 2000;342:1500-1507

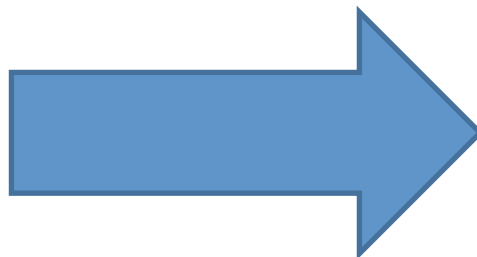
```
graph LR; A([Hyvin ennenaikainen synnytys]) --> B([Lapsen kuoleman ja kehitysviiveen riski]);
```

Hyvin
ennenaikainen
synnytys

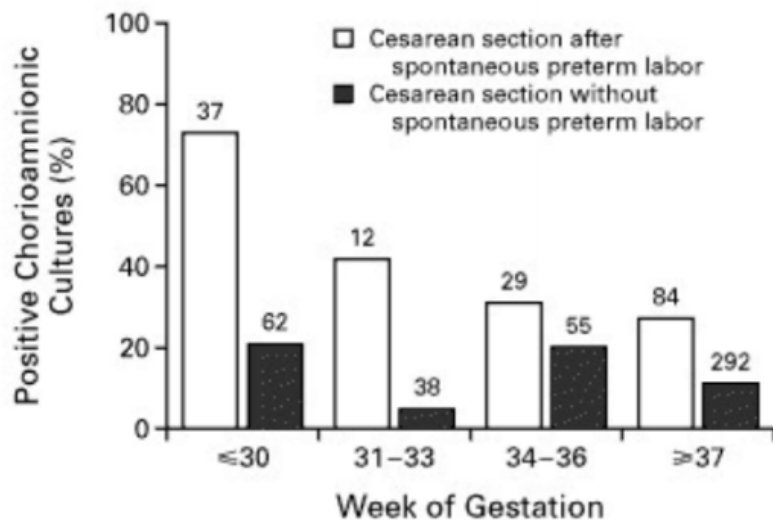
Lapsen kuoleman
ja kehitysviiveen
riski



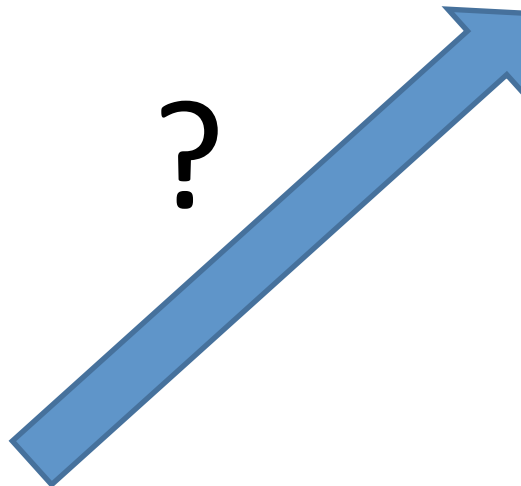
Hyvin
ennenaikainen
synnytys



Lapsen kuoleman
ja kehitysviiveen
riski



?



AOGS REVIEW ARTICLE

Is chorioamnionitis harmful for the brain of preterm infants? A clinical overview

MILLA YLIJOKI¹, EEVA EKHOLM², LEENA HAATAJA¹, LIISA LEHTONEN³, and the PIPARI study group

¹Department of Pediatric Neurology, ²Department of Obstetrics and Gynecology, and ³Department of Pediatrics, Turku University Hospital, and ^{1,2,3}University of Turku, Turku, Finland

Key words

Preterm infant, chorioamnionitis, brain lesions, neurological development

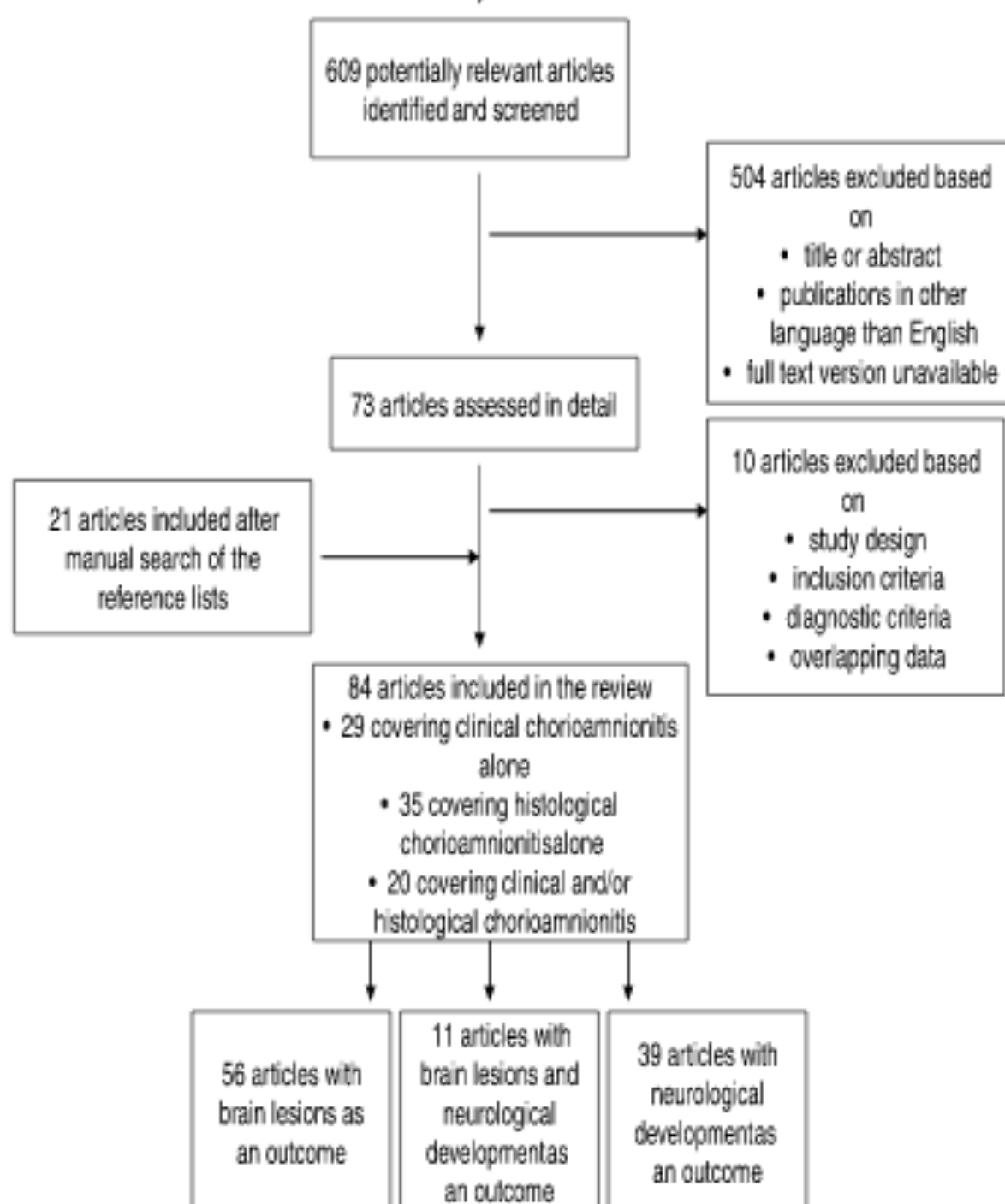
Correspondence

Liisa Lehtonen, Department of Pediatrics, Turku University Hospital, Kiinamyllynkatu 4-8, PL 52, 20521 Turku, Finland.

E-mail: liisa.lehtonen@tyks.fi

Conflict of interest**Abstract**

Background. Chorioamnionitis is an important risk factor underlying preterm delivery, and it has also been suggested that it is associated with brain lesions and deviant neurological development in prematurely born infants. **Objective.** To evaluate the possible effects of chorioamnionitis on the brain of preterm infants. **Design.** A systematic review. **Methods.** A systematic database search was performed to identify all original articles published until 5 October 2011 evaluating the association between histological and/or clinical chorioamnionitis and brain lesions and/or neurological development in preterm infants. Altogether, 609 potentially relevant articles were



Ylijoki M, Ekholm E, Haataja L, Lehtonen L and the PIPARI study group. Is chorioamnionitis harmful for the brain of premature infants?: A systematic review.

- 84 alkuperäisjulkaisua
- 17 tutkimusta raportoi vain vakioimattomia yhteyksiä
- Kun raskausikä vakioidaan, valtaosassa tutkimuksista (noin 75%) ei yhteyttä korioamniitiin ja ennusteen välillä
- Mikä selittää eroavia löydöksiä?

Antenataalisteroidit ja korioamnioniitti

- Antenataalikortikosteroidi (ANC) vähentää tai poistaa korioamnioniitin aiheuttaman riskin
- Tutkimukset koskien 32 rvk raskauksia, joissa yli 80% saanut ANC
 - 3 ei GA vakiointia
 - 1 tutkimuksessa (5%) yhteys IVH
 - 14 tutkimuksessa ei yhteyttä aivovaurioihin tai kehitykseen

Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis.

Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmerman LJ
BJOG 2011;118:113-22.

- Seven observational studies
- Histological chorioamnionitis (5 studies), antenatal steroids were associated with
 - reduced **mortality** (OR = 0.45; 95% CI = 0.30-0.68; P = 0.0001)
 - respiratory distress syndrome (OR = 0.53; 95% CI = 0.40-0.71; P < 0.0001)
 - patent ductus arteriosus (OR = 0.56; 95% CI = 0.37-0.85; P = 0.007)
 - **intraventricular haemorrhage** (IVH; OR = 0.35; 95% CI = 0.18-0.66; P = 0.001)
 - **severe IVH** (OR = 0.39; 95% CI = 0.19-0.82; P = 0.01)
- Clinical chorioamnionitis (4 studies), antenatal steroids were associated with
 - **reduced severe IVH** (OR = 0.29; 95% CI = 0.10-0.89; P = 0.03)
 - **periventricular leucomalacia** (OR = 0.35; 95% CI = 0.14-0.85; P = 0.02)

Käypä hoito –suositus: **Kortikosteroidihoito**

”Hoidon tavoitteena on parantaa vastasyntyneen ennustetta. *Ensisijainen peruste on se, että koska hoito vähentää vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän vaaraa.*”

- Antenataalisen kortikosteroidihoidon (ANC) selvät ja kiistatta osoitetut hyödyt (kuolleisuuden ja aivoverenvuotojen väheneminen) ylittävät korioamnioniitin aiheuttaman mahdollisen, huonosti osoitetun riski
- Kun varhaisilla raskausviikoilla todetaan korioamnioniitti, ensisijaista on voittaa aikaa (tokolyytit ja antibiootit) ANC antamiseen
- ANC hoidon jälkeen pohditaan, mikä on lisäpäivien antaman hyöty vs. haitat, mikäli lapsi ei ole syntynyt
- Synnytyksen haitat riippuvat suuresti gestatioiästä, joka on huomioitava päätöksenteossa

**Pappas A et al for the Eunice Kennedy Shriver National
Institute of Child Health and Human Development
Neonatal Research Network:**

**Chorioamnionitis and Early Childhood Outcomes Among
Extremely Low-Gestational-Age Neonates.**

JAMA Pediatr 2014;168:137-147.

- ✓ Laaja tutkimus
- ✓ Hyvä statistiikka
- ✓ Istukan histologia ja keskosten seuranta
- ✓ Alle 27 rvk:lla syntyneet keskokset

Characteristics	%			P Value
	No Chorioamnionitis	Histological Chorioamnionitis Alone	Histological Plus Clinical Chorioamnionitis	
Maternal				
Sample size	1014	910	466	
Age, y, mean (SD); median (Q1-Q3)	27.2 (6.48); 27 (22-32)	26.9 (6.29); 26.5 (22-32)	27.8 (6.53); 27 (23-32)	.12
Race/ethnicity				.004 ^b
Black	35.4	42.2	43.2	
White	39.4	34.7	29.9	
Hispanic	20.6	18.4	20.9	
Other	4.7	4.7	6.0	
Education: high school graduate	72.3	75.2	76.5	.24
≥1 Prenatal visit	93.1	93.9	95.3	.26
Diabetes mellitus	4.7	2.9	3.9	.10
Hypertension				<.001 ^b
Chronic	13.7	4.1	4.9	
Pregnancy-induced	20.5	2.4	0.6	
None	65.8	93.5	94.4	
PPROM >18 h	9.3	30.2	53.2	<.001 ^b
Duration of PPRM, h, mean (SD); median (Q1-Q3)	18.5 (102); 0 (0-0.05)	36.4 (95); 0.03 (0-17.7)	70.8 (114); 12.9 (0.02-94.4)	<.001 ^b
Antenatal antibiotics	50.6	73.4	89.7	<.001 ^b
Antenatal steroids	75.4	75.9	74.6	.88
Cesarean delivery	67.9	45.1	41.2	<.001 ^b
Neonatal				
Birth weight, g				.25
401-500	14.0	11.1	13.7	
501-750	54.6	54.4	52.4	
751-1000	31.4	34.5	33.9	
GA, wk, mean (SD); median (Q1-Q3)	24.6 (1.29); 25 (24-26)	24.2 (1.36); 24 (23-25)	24.1 (1.39); 24 (23-25)	<.001 ^b
Male	53.5	49.0	51.7	.15
SGA at birth	10.9	2.0	2.2	<.001 ^b

Outcome	Histological Chorioamnionitis Alone vs None	Histological Plus Clinical Chorioamnionitis vs None
Including GA		
Death/NDI ^b	0.72 (0.56 to 0.93)	1.09 (0.80 to 1.49)
Death ^b	0.72 (0.56 to 0.93)	0.94 (0.69 to 1.28)
NDI ^b	0.89 (0.56 to 1.42)	1.51 (0.88 to 2.59)
CP ^b	0.80 (0.42 to 1.53)	1.39 (0.67 to 2.87)
Cognitive score ^c	-0.72 (-2.59 to 1.14)	-3.25 (-5.56 to -0.93)
<70 ^b	1.07 (0.62 to 1.85)	2.00 (1.10 to 3.64)
<85 ^b	1.15 (0.82 to 1.60)	1.50 (0.99 to 2.28)

**Pappas A et al for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network:
Chorioamnionitis and Early Childhood Outcomes Among Extremely Low-Gestational-Age Neonates. JAMA Pediatr 2014;168:137-147.**

**Pappas A et al for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network:
Chorioamnionitis and Early Childhood Outcomes Among Extremely Low-Gestational-Age Neonates.
JAMA Pediatr 2014;168:137-147.**

- ✓ Histologinen korioamniotiitti suojaaa
kuolemalta ja
kuolemalta/vammautumiselta
- ✓ Kliininen korioamniotiitti
ei vaikuta kuolleisuuteen tai kuolleisuuteen/vammautumiseen
huonontaa kognitiivisen kehityksen ennustetta
- ✓ Antenataalinen kortikosteroidi 75%:lle (Suomessa 52%-62%-72% samoina vuosina
samassa ryhmässä, THL Mika Gissler ja Eija Vuori)
- ✓ Kuolleisuus 42-46% (Suomessa 41%-40%-36%, THL Mika Gissler ja Eija Vuori)

PIPARI-tutkimus

197 keskosta <1500 g tai <32 rvk

1) Istukan histologia ja kliiniset tiedot

- 39 %:lla histologinen korioamnioniitti
- 25 %:lla sikiön kudoksen inflammaatio
- 8% kliininen korioamnioniitti

2) Kognitiivisen tason testaus (WPPSI) ja neuropsykologinen tutkimus (NEPSY II) 5 vuoden iässä

- Korioamnioniitilla ei ollut yhteyttä kuolleisuuteen tai kognitiiviseen ennusteeseen tai neuropsykologisiin osa-alueisiin 5 v iässä

Näyttöön perustuva suositus

- Kun varhaisilla raskausviikoilla (alle 32 rvk) todetaan korioamnioniitti, ensisijaista on voittaa aikaa (tokolyytit ja antibiootit) antenataalisen kortikosteroidihoidon antamiseen
- ANC hoidon jälkeen pohditaan, mikä on lisäpäivien antaman hyöty vs. haitat, mikäli lapsi ei ole syntynyt
 - Keskosuuden haitat riippuvat suuresti gestatioiästä, joka on huomioitava päätöksenteossa