

Tokolyse ved præterme veer.

Udarbejdet 1999 af: Anders Atke (Hvidovre), Morten Hedegaard (Skejby), Jens Kristensen (Holbæk), Niels Jørgen Secher (Skejby) og Gerda Wittrup (Thisted)

Senest revideret 2002 af: Anders Atke (Holbæk), Morten Hedegaard (Skejby), Susanne Ledertoug (Randers) og Gerda Wittrup (Thisted).

Præterm fødsel er den væsentligste determinant for perinatal sygelighed og død hos fostre uden medfødte misdannelser. Denne guideline omhandler udelukkende medikamentel behandling af idiopatisk præterme veer, herved forstås præterme veer uden umiddelbare obstetriske komplikationer.

Definition:

Se guideline vedrørende præterm fødsel.

Guideline:

Der er kun indikation for tokolyse ved regelmæssige kontraktioner med påvirkning af cervix, og såfremt man ønsker at udskyde en evt. præterm fødsel af hensyn til lungemodnende behandling med steroid og eventuelt overflytning til center med neonatologisk service. Det vil sige ved gestationsalder fra og med 24 +0 til og med 31+6, eventuelt 33+6.

Der er evidens for, at man ved tokolytisk behandling med betamimetika kan nedsætte risikoen for fødsel indenfor 24 til 48 timer med omkring 50% i forhold til placebo. Derimod kan der ikke påvises effekt på perinatal outcome.

Atosiban har vist sig ligeværdigt over for betamimetika ved singleton graviditeter i randomiserede undersøgelser og Atosiban har signifikant færre maternelle bivirkninger. Overfor placebo har man kun kunnet vise affekt af Atosiban efter 28 ugers.

Betamimetika har vist sig overlegent over Atosiban ved behandling af gemelli graviditeter, idet der er bedre effekt og færre neonatale komplikationer.

En række alternative tokolytika (prostaglandin syntese hæmmere, magnesium, Ca-antagonister NO-donorer) har også vist sig ligeværdige overfor betamimetika i en række mindre undersøgelser, men er ikke undersøgt overfor placebo.

Præparatvalg:

Singleton graviditeter med GA \geq 28+0: Atosiban anbefales på grund af den gunstigere maternelle bivirkningsprofil.

Singleton graviditeter GA < 28+0: Betamimetika anbefales på grund af mindre risiko for føtale komplikationer.

Flerfold graviditeter: Betamimetika anbefales grundet højere effektivitet og færre neonatale komplikationer.

Som et alternativ anbefales prostaglandin syntese hæmmere, idet det understreges, at de føtale bivirkninger synes væsentlige, og behandlingen bør ikke foregå i mere end 48 timer og ikke efter en

gestationsalder på 32 uger.

Procedurer:

Atosiban (Tractocile®) behandling foregår i 3 trin, alle intravenøst:

Trin	Procedure	Hastighed	Atosiban dosis
1	Bolus 0,9 ml (7,5 mg/ml)	I løbet af 1 min	6,75 mg
2	Mætningsinfusion (0,75 mg/ml)	24 ml/time i 3 timer	18 mg/time
3	Vedligeholdelsesinfusion (0,75 mg/ml)	8 ml/time i op til 45 timer	6 mg/time

Bolusinjektion: 0,9 ml Tractocile® ampul.

Mætnings- og vedligeholdelsesinfusion: 2 ampuller à 5ml Tractocile® 7,5 mg/ml tilsættes 90 ml isot. NaCl infusionspose.

Trin 3 kan afsluttes når som helst (typisk når celestondækning er opnået, eller ved behandlingssvigt). Samlet behandlingstid højst 48 timer.

Betamimetika kan eksempelvis doseres således:

10 mg bricanyl i 1000 ml. isoton glukose, startende med 20 dråber pr. minut (=60 ml/time), stigende hver 10. minut til klinisk effekt, maternel puls over 130 eller uacceptable subjektive symptomer. Maksimal dosis 50 dråber pr minut (=150 ml/time). Infusionen fortsættes på lavest mulig dosis i mindst 24 timer.

Indometacin kan eksempelvis doseres således:

Startdosis 100 mg rektalt. Efter 12 timer 50 mg hver 8. time i højst 48 timer.

Kontraindikationer:

- Mistanke om intrauterin infektion
- Mistanke om placentalløsning
- Tegn til føtal distress (CTG, flow).

Forsigtighed tilrådes ved diabetes, hjertesygdom eller thyreotoxicose hos moderen (Cave: betamimetika).

Der er aldrig indikation for *profylaktisk* tokolytisk behandling.

Information til patienten:

Du er indlagt med tegn til at fødslen er i gang før det forventede tidspunkt. På dette tidspunkt er det en belastning for barnet at skulle leve udenfor livmoderen. Af denne grund ønsker vi at forsøge at standse veerne med en medicinsk behandling. Nogle gange kan fødslen udskydes i længere tid, andre gange lykkes det kun at udskyde fødselstidspunktet i kort tid (fra timer til få dage). Imidlertid kan selv en kortvarig udskydelse af fødselstidspunktet give os tid til at give dig en indsprøjtning med et hormon, der hurtigt bedrer fosterets lungers modenhed. Samtidig kan vi (hvis du befinder dig på en fødeafdeling uden børneafdeling) eventuelt få tid til at overføre dig til et sygehus, hvor der dels er en fødeafdeling og dels en afdeling for for tidligt fødte børn.

Når vi påbegynder ve-hæmmende behandling, vil vi samtidig overvåge dig og fosteret tæt. Vi vil bl.a. overvåge fosteret med en såkaldt CTG-kurve, hvor vi registrerer fosterets herteslag og livmoderens sammentrækninger.

De stoffer, som anvendes, kan have bivirkninger for både dig og for fosteret.

Nogle gange anvender vi stoffet bricanyl. Bricanyl kan give dig og fosteret en hurtig hjerterytme. Du kan opleve, at du ryster på hænderne, og at du føler dig urolig. Efter nogen tids behandling kan der ske en påvirkning af saltene i blodet og af dit blodsukker. Samtidig vil du få en tendens til væskeophobning i kroppen.

En anden behandlingsmulighed er stoffet Atosiban, der kan give kvalme og rødme ved injektionsstedet.

Andre gange vælger vi at behandle med indometacin. Dette stof kan have bivirkninger for dig i form af kvalme og opkastninger. Indometacin kan også påvirke fosterets hjerte, men ved behandling i få dage og før 32. graviditetsuge er disse påvirkninger med stor sandsynlighed kun midlertidige.

Vurderinger.

Mulighed for ved anvendelse af betamimetika at udsætte fødselstidspunktet 24 til 48 timer er dokumenteret i placebokontrollerede randomiserede undersøgelser (The Canadian Preterm Labor Investigators Group, 1992), svarende til evidens grad I. Effekten af atosiban skønnes at være evidens grad II. Øvrige dele af guidelinen er baseret på mere usikker evidens (grad III).

Bemærkninger.

Ingen.

Referencer:

The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *New England Journal of Medicine* 1992;327:308-12.

King JF, Grant A, Keirse MJNC, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labour: An overview of the randomised controlled trials. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988;95:211-22.

Smith GN, Brien JF. Use of nitroglycerin for uterine relaxation. *Obstetric and Gynecological Survey* 1998;53:559-65.

Childress CH, Katz, VL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet & gynecol* 1994: 616-24.

Higby K, Xenakis EJ, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1247-59.

Macones GA, Robinson CA. Is there justification for using indometacin in preterm labor? An analysis of neonatal risks and benefits. *American journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;177(4):819-24.

Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Teramo K, Ylikorkola O, Hallman M. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia after antenatal administration of indometacin to prevent preterm labor. *Journal of Pediatrics* 1994;124:872-8.

The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labor. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:133-42.

Gyettvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Olsson A. Tocolysis for preterm labor: A systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869-77.

Tokolyse ved præterme veer - baggrundskapitel.

Der fødes ca. 13 millioner børn for tidligt (dvs. før 37 fulde uger) verden over hvert år (Villar et al., 1994). På trods af svangreprofylakse og tokolytika har frekvensen af præterme fødsler ligget uændret på mellem 5 og 10% i de fleste lande i de sidste 30 år (Lumley, 1993). Præterm fødsel er den væsentligste årsag til neonatal morbiditet og mortalitet hos børn uden kongenitte anomalier (Copper et al., 1993). En stor andel af præterme fødsler forudgås af idiopatiske præterme veer, herved forstås veer uden klinisk erkendtlig årsag.

Det primære formål med anvendelse af tokolytika er at reducere den perinatale morbiditet og mortalitet og nedsætte antallet af børn med langtidshandicap. Desværre foreligger der ingen data, der har kunnet vise denne effekt af tokolytika. Det eneste, man har kunnet dokumentere, er, at det er muligt at udsætte fødslen i 24 til 48 timer, enkelte arbejder længere. Det er vigtigt, at de timer, der hermed vindes, benyttes til at nedsætte barnets risiko for sygdom, død og langtidsskader ved at accelerere lungemodningen ved hjælp af glucocorticoider og overflytte den gravide til et hospital med tilstrækkelig obstetrisk og ikke mindst neonatologisk ekspertise, specielt ved risiko for ekstremt for tidlig fødsel. Der, hvor tokolytika primært har sin berettigelse, er ved idiopatiske præterme veer før 28 uger. Undersøgelser har vist, at hvis man kan forlænge graviditeten fra 25 uger + 0 dage til 25 uger + 2 dage vil overlevelseshancen øges fra 15% til 25%, altså næsten en fordobling (Copper et al., 1993).

Der findes en række forskellige tokolytika (betamimetika, oxytocin-antagonister, prostaglandin syntese hæmmere, magnesium-sulfat, calcium-antagonister, NO-donor). I de skandinaviske lande har man primært anvendt betamimetika som tokolytikum, men i de sidste år er specielt prostaglandin syntese hæmmere (indometacin) så småt begyndt at vinde indpas, og oxytocin antagonisten atosiban har været tilgængelig siden år 2000. I USA har man derimod en lang tradition for at anvende magnesiumsulfat. Der findes over 700 artikler, der omhandler tokolytika og præterme veer, men overraskende få prospektive randomiserede studier, der sammenligner tokolytika overfor placebo. Ydermere har disse få studier ofte haft en ikke ubetydelig risiko for type II fejl på grund af for lavt deltagerantal.

Der er ikke klinisk evidens for, at profylaktisk eller vedligeholdelsesbehandling med perorale tokolytika i de doseringer, der sædvanligvis benyttes i dag, har nogen klinisk effekt. Et enkelt prospektivt placebokontrolleret arbejde har dog vist, at man kan forlænge graviditeten såfremt det perorale tokolytikum kortvarigt (1 uge) gives i væsentlig højere dosering (Holleboom et al., 1996). Ligeledes findes der ikke belæg for behandling med intravenøse tokolytika hos kvinder med regelmæssige kontraktioner men *uden* påvirkning af de cervicale forhold (Sciscione et al., 1998).

Specielt oxytocin antagonisten Atosiban synes interessant grundet den gunstige bivirkningsprofil, men synes til gengæld mindre effektiv ved gemelli graviditet samt forbundet med øget risiko for barnet før 26-2 uger. Vi må derfor erkende, at vi stadig ikke har det ideelle tokolytikum, selvom flere af grupperne ser lovende ud. Selv det ideelle tokolytikum ville formentlig højst kunne gavne 10-20% af de gravide med truende præterm fødsel (fødslen for langt fremskredet, graviditetskomplikationer så som abruptio placentae og chorioamnionitis osv.) (McLean et al., 1993). Det er derfor vigtigt, at forskning i tokolytika ikke kan stå alene; mindst ligeså vigtigt er det: 1: at forsøge at forhindre kvinden i at udvikle præterme veer (bedre forståelse for hvad der kan sætte fødslen i gang), 2: at finde en metode til at skelne mellem kontraktioner og præterme veer og 3: at udvælge de kvinder, der er kandidater til tokolytisk behandling.

Det er vigtigt, at obstetrikere altid overvejer om der foreligger eventuelle kontraindikationer for tokolytisk behandling (chorioamnionitis, abruptio placentae, truende intrauterin asfyksi). Alternativt er der ikke tvivl om, at prognosen for nogle børn forværres ved tokolytisk behandling. Ligeledes bør man heller ikke glemme, at selvom de maternelle og føtale bivirkninger oftest er relativt beskedne og reversible, så har enkelte dog udviklet alvorlige bivirkninger så som lungeødem, hjertearrytmier og svær respirationsdepression.

1: Betamimetika.

Virkningsmekanisme:

Betamimetika har været brugt i behandlingen af præterme veer i næsten 40 år. I dag bruges næsten udelukkende ritodrine eller terbutalin. Stofferne er såkaldte beta-2 agonister, med afslappende effekt på glat muskulatur i kar og livmoder. Desuden påvirkes salt- og sukkerstofskeft (væskeretention, glycogenolyse) og bronchierne relaxeres. Yderligere besidder stofferne i mindre grad beta-1 agonisme, som er årsag til især takycardi og lipolyse. Begge stoffer passerer placenta, hvorfor også fosteret påvirkes tilsvarende under behandling.

Effekter:

Akut tokolyse. Effekten af beta-2 agonister ved behandling af præterme veer er undersøgt i mange arbejder, både overfor ekspekterende behandling, placebo, eller ved sammenligning med andre tokolytika. Succesraten angives typisk omkring 70%. Svagheden ved de fleste arbejder er et lille patienttal og dermed ringe styrke. Der foreligger kun få oversigtsarbejder eller metaanalyser. Boyle (1985) anfører, at tokolyse med betamimetika typisk forlænger graviditeten med 24 til 48 timer, nok til at opnå lungemodning, hvorimod der ikke er vist signifikant effekt på perinatal morbiditet eller mortalitet, fødselsvægt eller graviditetslængde.

King et al. publicerede i 1988 en metaanalyse af i alt 890 cases (16 kontrollerede undersøgelser) og påviste her signifikant forsinkelse af fødselstidspunktet, med resulterende effekt på hyppigheden af præterm fødsel samt lav fødselsvægt. Derimod kunne der ikke påvises gavnlig effekt på hverken perinatal mortalitet eller alvorlig RDS (King et al., 1988).

The Canadian Preterm Labor Investigators Group rapporterede et multicenterstudie med sammenligning af ritodrine overfor placebo (352 + 356 cases). Man fandt en højsignifikant udskydelse af fødsel op til 48 timer ($p < 0.001$), men man fandt ingen signifikant effekt af ritodrine på perinatal død, fødselsvægt < 2.500 gram, eller fødsel før 37 uger. Derimod var der større maternel morbiditet i ritodrinegruppen (The Canadian Preterm Labor Investigators Group, 1992). Holleboom et al. har i 1996 sammenlignet to regimer for ritodrine tokolyse i en randomiseret multicenter undersøgelse. Man sammenlignede loading dose (200 mygram/min) med efterfølgende reduktion ved effekt, med konventionel stigende dosis, startende med 50 mygram/min, stigende med 15 minutters interval. Der indgik i alt 100 + 101 patienter. Generelt gav loading dose færre maternelle bivirkninger, dog ikke signifikant. Ligeledes var der tendens til færre neonatale bivirkninger, men igen insignifikant. Med hensyn til tokolytisk succesrate var der ingen forskel (68 - 69%). Da loading dose regimet i øvrigt indebar færre dosisjusteringer, anbefales dette således.

Der findes ingen holdepunkter for effekt af profylaktisk betamimetika (Keirse, 1995).

Peroral vedligeholdelse: effekten af oral vedligeholdelse med beta2-agonister efter vellykket tokolyse for præterm fødsel er undersøgt i flere arbejder, og vurderet samlet i metaanalyse inkluderende i alt 111 behandlede og 109 kontroller (Maconer et al, 1995). Konklusionen af denne metaanalyse

er, at oral vedligeholdelse ikke mindsker incidensen af præterm fødsel, ikke mindsker hyppigheden af tilbagefald, og ikke forlænger graviditeten. Ej heller kunne der påvises effekt på hyppigheden af RDS eller perinatal død (dog usikker grundet små tal).

Holleboom et al. har i 1996 påvist signifikant effekt på recurrence rate ved peroral ritodrine efter vellykket tokolyse. Undersøgelsen var dobbeltblind overfor placebo, men dog med høj dosis af ritodrine (80 mg x 3). Der kunne dog ikke påvises signifikant effekt på gestationsalder eller bivirkninger (Holleboom et al., 1996-II).

Anbefalet dosering:

Terbutalin: Start 2.5 mygram/min, max 20 mygram/min (Boyle, 1995).

Bivirkninger:

Tachycardi (>50%), hypokaliæmi (50%), kvalme (20-30%), hyperglycæmi (20-50%), åndenød (5-20%), brystsmerter (5-16%), hjertearytmi (2-4%), EKG-ændringer (1-10%), hypotension (1-4%), lungeødem (1-5%) (Boyle, 1995).

Det er muligt man i fremtiden vil se såkaldte beta-3 agonister med væsentlig bedre fordelagtig bivirkningsprofil, men foreløbig foreligger kun få arbejder (Dennedy et al., 2001)

2: Atosiban.

Virkningsmekanisme:

Oxytocin-receptorer i myometriet er af væsentlig betydning for vævets kontraktilitet og dermed for veerne, formentlig både ved præterme veer og ved veer a terme. (Fuchs et al 1982). Atosiban er en selektiv oxytocinantagonist, som binder sig kompetitivt til oxytocinreceptoren og dermed blokerer selektivt for aktivering. Dermed opfylder præparatet i teorien målene for et ideelt tokolytikum ved præterme veer, med høj selektiv effekt og få bivirkninger.

Effekter:

Man har rapporteret effekt af atosiban på præmature veer hos kvinder ved præliminære studier i 1989 (Andersen et al., 1989)., og efterfølgende er der lavet adskillige fase I og fase II studier, resumeret og opsamlet af Schubert (1995). Generelt synes atosiban at udvise tokolytisk effekt med succesrate sammenligneligt med gængse tokolytika.

Goodwin et al. (1996) sammenlignede ritodrine med fire forskellige intravenøse atosiban regimer. Studiet var et randomiseret multicenterstudie; ritodrinegruppen var ikke blindet. Konklusionen var, at atosiban i 3 ud af 4 regimer var ritodrine ligeværdigt med hensyn til tokolytisk effekt, og at der heller ikke var forskel i neonatalt outcome. Derimod var atosiban forbundet med betydeligt færre bivirkninger. Tilsvarende resultater blev fundet af The European Atosiban Study Group (2001) og af Montquin et al. (2000), der imidlertid viste at Atosiban-behandling af gemelli-graviditeter er forbundet med en øget risiko for neonatal morbiditet, herunder specielt respiratoriske problemer i neonatalperioden. Samtidig synes behandling af gemelligravide med betaagonister at være mere effektivt end behandling med atosiban (Worldwide Atosiban versus Beta-agonists study Group, 2001).

Et omfattende placebo kontrolleret studie af Romero et al. (2000) har vist at den tokolytiske effekt af Atosiban synes at være betinget af gestationsalderen, således at effekten udelukkende ses efter en gestationsalder på 28 uger.

Et studie af langtidsbehandling med atosiban synes at vise at der kan være en gevinst ved at behandle kontinuerligt frem til 36 fulde ugers gestationsalder (Valenzuela, 2000).

Bivirkninger:

Bivirkningerne er beskedne, hyppigst hovedpine og kvalme hos mater. Atosiban passerer kun dårligt placenta, og giver dermed ingen væsentlig påvirkning af fosteret (Valenzuela et al., 1995).

Ved tidlige gestationsaldre (<26 uger) er der vist en signifikant overdødelighed blandt Atosiban behandlede sammenlignet med placebo (Romero et al., 2000), muligvis betinget af en større forekomst af intrauterine infektioner blandt kvinder med truende ekstremt præmatur fødsel.

3: Prostaglandin syntese hæmmere.

Virkningsmekanismer:

Prostaglandin syntese hæmmere virker ved at hæmme de cyclooxygenaser, der medfører dannelse af prostaglandin fra arakidonsyre. Prostaglandin produktionen stimuleres af cytokiner og tumour necrosis factor alfa. Specielt ved præterme veer bliver disse stimuleret af infektiøse processer via endotoksiner og bakterielle fosfolipaser.

Prostaglandiner stimulerer calcium kanalerne i myometriets cellemembraner til at åbne sig for influx af ekstracellulært calcium, hvorved kontraktiliteten øges. De øger også antallet af gap junctions, der synkroniserer kontraktionerne. Endvidere medfører prostaglandiner modning af cervix uteri.

Produktionen af COX 1 er relativ konstant gennem svangerskabet, mens COX 2 dannelsen stiger hen i mod terminen og toppe under veerne. COX 2 findes hovedsagelig i fosterhinder og myometrium. COX 1 er mere almindelig i føtal kardiovaskulært væv. Dette enzym stimuleres for det meste af infektion og cytokiner.

Effekter:

Indometacin er en potent COX hæmmer og kan derfor anvendes i behandlingen af præterme veer. Imidlertid hæmmer det både COX 1 og COX 2, mest COX 1 og udgør derfor en kardiovaskulær risiko for fostret og den nyfødte.

Der er evidens for at indometacins tokolytiske effekt er lige så god som betamimetikas. (Morales et al., 1989; Besinger et al., 1991; Keirse, 1995)

In vitro studier har vist, at COX 2 hæmmes evne til at afslappe uterinmuskulaturen er sammenlignelig med andre tokolytika (Slattery et al., 2001) Nogle COX 2 hæmmere er højselektive og virker mest på myo – og endometrium, f.eks. celecoxib (Celebra), og det har været ventileret at, højselektiv COX 2 hæmning har indometacins fremragende tokolytiske virkning men uden bivirkninger for fostret. Imidlertid forligger der mindst én kasuistisk meddelelse om kronisk nyreinsufficiens hos et barn, der var udsat for langtidsbehandling (6 uger) med nimesulid , en anden COX 2 hæmmer (Peruzzi et al., 2001)

Indometacin passerer placenta, og på 2 timer er koncentrationen i fostrets blod 50% af moderens (Macones et al., 2001).

Dosering:

Startdosis 100 mg rektalt. Efter 12 timer 50 mg hver 8. time i højst 48 timer.

Bivirkninger :

Moderen: få og sjældne: kvalme, opkastning, blødningstendens, allergiske reaktioner (krydsallergi med acetylsalicylsyre) hovedpine, svimmelhed dog hos op til 30 % (Lægemiddelkataloget 1999)

Fostret: Kardiovaskulære: kontraktion / lukning af ductus arteriosus medførende pulmonal hypertension.(10 – 50 %) Ved kortvarig behandling før 32 uge synes denne effekt dog at være reversibel. Souter et al. (1998) fandt, at dette især var tilfældet, hvis der gik mere end 48 timer fra sidste dosis til fødsel.

Nyrepåvirkning: oligohydramnios. Allerede 4 timer efter indgift af første dosis indometacin kan man konstatere et fald i fostervandsmængden. Mekanismen er formentlig via en nedsat renal gennemblødning (Carlan et al., 1992)

Mere tvivlsomme bivirkninger:

Nekrotiserende enterocolitis: indometacin hæmmer prostaglandin E2, som har en cytoprotektiv effekt på ventrikel- og tarmmucosa. (Major et al., 1994; Eronen et al., 1994). Flere andre studier har ikke kunnet påvise en øget hyppighed af denne komplikation.(Gardner et al., 1996, Vermillion et al., 1997).

Grad III til IV intraventrikulære blødninger: Også her er der uoverensstemmelser. Nogle studier finder en øget forekomst (Iannucci et al.,1996; Souter et al.,1998), andre ikke (Gardner et al., 1996; Vermillion et al., 1997).

Macones mener at disse forskelle opstår pga. ”confounding by indication” : dvs. det faktum at i de studier, der finder de alvorlige bivirkninger, har moderen hovedsagelig fået indometacin, når førstevalgspræparatet (hyppigst betamimetika) ikke havde effekt på veerne. Det kan være pga. af intrauterin infektion og disse børn vil være mere syge, end de som ikke fik indometacin før fødslen, men pga. infektionen - ikke medicinen.

Det paradoksale er, at der er et Cochrane review, der konkluderer at iv indometacin efter fødslen medfører signifikant reduktion i incidensen af intraventrikulære blødninger hos præmature med meget lav fødselsvægt (Fowlie, 2001)!

4: Magnesium.

Virkningsmekanisme:

Magnesium har i in vitro studier været i stand til at nedsætte myometriekontraktilitet. Dyreforsøg har desuden vist, at magnesium kan hæmme uterine kontraktioner induceret af calcium. Den mekanisme, hvorved magnesium udøver sin tokolytiske effekt, er ukendt. Sandsynligvis undertrykkes myometriekontraktiliteten ved en modulation af calcium optagelsen, bindingen og fordelingen i glatte muskelceller. Ved høje koncentrationer af magnesium blokeres calcium influx i glatte muskelceller ved hjælp af kompetitiv hæmning. Magnesium aktiverer desuden adenylatcyclase og øger koncentrationen af cyklisk adenosin monofosfat hvorved intracellulær calcium reduceres.

Intravenøs magnesium er siden 1969 ved mange hospitaler i USA rutinemæssigt brugt som drug of choice, på trods af at ritodrine er det eneste stof, der er godkendt af FDA for tokolyse.

Effekter:

I 3 studier har man sammenlignet magnesium med placebo. Studierne har lav statistisk styrke (N=281, 137, 144). I et enkelt studium findes signifikant nedsat risiko for fødsel indenfor 48 timer, dette studium inkluderede kvinder med gestationsalder mellem 34 og 37 uger. Ingen af de 3 studier finder signifikant forskel med henblik på antal dage til fødsel efter inklusion, gestationsalder ved fødsel eller hyppighed af præterme fødsler.

10 studier sammenligner magnesium med ritodrine eller betaagonister. Ingen finder forskel i risiko

for fødsel indenfor 48 timer.

I.v. magnesium ved aktiv tokolyse har ikke haft nogen signifikant effekt med henblik på antal dage til fødsel efter inklusion, gestationsalder ved fødsel, risiko for præterm fødsel, neonatal morbiditet/mortalitet, indlæggelsestid på neonatalafdeling.

Magnesium har signifikant færre bivirkninger end ritodrine og betaagonister; generelt har magnesium få bivirkninger.

Generelt er de refererede studier ikke blindede; personale og patienter har ofte kendt begge de aktive stoffer.

Der har ikke været effekt af peroral vedligeholdelsesbehandling med hensyn til: Frekvens af præterme veer, gentagelse af tokolytikum, antal dage til fødsel efter inklusion, gestationsalder ved fødsel, præterm fødsel, neonatal morbiditet/mortalitet eller indlæggelsestid på neonatalafdeling.

Maternelle bivirkninger:

Ved intravenøs behandling ses almen utilpashed, opkastninger, flushing, varmfølelse. Fra CNS kan optræde synsforstyrrelser, sløret sensorium. Cardiopulmonale bivirkninger kan være dyspnøe, stigende til lungeødem og respirationsdepression, myocardiæskæmi og hypotension. Fra bevægeapparatet kan ses muskelsvaghed, stigende til paralyse, areflexi.

Ved peroral behandling er det overvejende gastrointestinale bivirkninger i form af alment ubehag, kvalme, opkastning og specielt diarré.

Føtale bivirkninger:

Kortvarig behandling er næppe forbundet med irreversible bivirkninger hos fosteret.

Langtidsbehandling kan medføre forstyrrelser i calcium-stofskiftet for foetus, og her bl.a. medføre engelsk syge. Teoretisk mulighed for at magnesium kan beskytte fosterets hjerneceller har ikke kunnet påvises.

5: Calcium antagonist.

Virkningsmekanismer:

Calcium-antagonister nedsætter spontane uterine kontraktioner og undertrykker prostaglandin- og oxytocininducerede kontraktioner in vitro og in vivo. Virkningsstedet er primært cellemembranen, hvor influx af ekstracellulær calcium gennem calcium-kanaler hæmmes. Nifedipin er en såkaldt type II calcium blokker. Hovedvirkningen er afslapning af glat muskulatur i kar, uterus, blære og tarm. Der er dog også en effekt på hjertet. Virkningen er reversibel og der er ingen tilvænning. Nifedipin øger den bronchodilaterende virkning af betamimetika. Den tokolytiske effekt af calciumantagonister har været kendt siden 1972.

Effekter:

Der har ikke været forsøg med calcium-antagonister i forhold til placebo, men i sammenligninger med betamimetika og magnesium har randomiserede studier vist sammenlignelige effekter i relation til forlængelse af graviditeten. En metaanalyse tyder endda på at nifedipin er mere effektiv end betamimetika som tokolytikum op til 48 timer. Nifedipin administreres enten peroralt eller sublingualt.

Anbefalet dosering:

Nifedipin 10 mg sublingualt hvert 15 minut til behandlingseffekt eller maksimalt 1 time. Herefter 20 mg peroralt hver 4. time i 48 timer. Eventuel vedligeholdelsesdosis: 10 mg. hver 8. time.

Bivirkninger for moderen:

Bivirkninger er ret milde. Hyppigt forbigående flushing og hovedpine, men hypotension, tachycardi, dyspnoe og brystmerter er beskrevet. Endvidere svimmelhed, uro, træthed og tremor samt forstoppelse og diarré. Svær hjertepåvirkning er beskrevet hvis nifedipin og magnesium gives samtidigt. Der sker ofte et blodtryksfald på 10-15 mm Hg, hvorfor det er vigtigt at patienten er velhydreret. Nifedipin bør ikke gives til patienter med hjertesygdom eller svær leverlidelse. Ved langtidsbehandling med nifedipin ses muligvis en øget cancer-risiko.

Bivirkninger for fosteret :

Der er ikke påvist teratogene skader af nifedipin. Der er beskrevet lette forbigående CTG-forandringer, men doppler-undersøgelser har ikke vist tegn til påvirkninger af flow. Et dyreeksperimentelt studium har vist fosteracidose (rhesusabe).

6: NO-donorer.

Virkningsmekanisme:

NO er et signalmolekyle, der i organismen dannes ved hjælp af basale NO-syntaser (nNOS og eNOS), der aktiveres af calciumioner samt fra inducerbare syntaser (iNOS), der aktiveres af cytokiner. NO trænger ind i cellen og binder sig til hæm gruppen i guanylcyclase, hvorefter guanosintrifosfat (GTP) omdannes til guanosinmonofosfat (cGMP). Sidstnævnte sætter en kædereaktion i gang, der som slutresultat fører til at der klippes en fosfatkæde ud af myosinproteinets lette kæde, hvilket forårsager relaksation af de kontraktile fibriller (Hansson et al., 1998). NO virker desuden ved aktivering af calcium afhængige kalium kanaler og ADP riboxylation i blodplader (Norman, 1996).

Under graviditeten dannes NO i myometriet og syncytiotrofoblast og en reduktion i dannelsen menes at være involveret i fødsels start. Meget tyder på at NO kan mediere modning i cervix, hvorfor effekten mod præmature veer kan afhænge af den lokale NO aktivitet i cervix (Chwalisz et al., 1998).

Effekter:

Farmakologisk kan NO tilføres ved hjælp af NO-donorer, så som nitroglycerin (trinitroglycerin, glycerylnitrat), natriumnitroprussid, amylnitrat og S-nitrose-N-acetylpenicillamin. Kun natriumnitroprussid omdannes til NO i cellen, de andre først efter en enzymatisk transformation (Moncada et al., 1997).

Transdermal administration af nitroglycerin har været lovende ved behandling af præmature veer. Der foreligger 2 case series (Lees et al, 1994, Rowlands et al, 1996) og 2 randomiserede undersøgelser (Smith et al., 1999; Smith et al., 1998). I sidstnævnte undersøgelse indgår kun 33 patienter; færre fødte indenfor 48 timer i nitroglycerin gruppen sammenlignet med placebogruppen (RR 0.56, 95% sikkerhedsinterval 0.27 - 1.19). En anden randomiseret undersøgelse tyder på at nitroglycerin er mindre effektivt end magnesiumsulfat (El-Sayed et al., 1999).

Akut tokolyse: Amylnitrit har i mange år været kendt som et effektivt middel ved behov for akut

tokolyse (indre og ydre vending, fremtrækning af tvilling B, besværlig forløsning af tværleje (sec-tio), inversion). Først de senere år har andre NO-donorer så som nitroglycerin vundet indpas. Nitro-glycerin har været doseret intravenøst, sublingualt eller transdermalt. Stoffet virker på mindre end 1 minut givet intravenøst og sublingualt, og stoffet anvendes flere steder som første valg i tilfælde af obstetriske katastrofer. NO-donorer synes at være de mest effektive tokolytika ved intrauterin ki-rurgi.

Bivirkninger:

Der er ikke registreret alvorlige bivirkninger. Akut hovedpine forekommer ofte, men forsvinder ved længere tids anvendelse. Svimmelhed opstår også ved noget større doseringer (hypotension). Der er ikke registreret alvorlige føtale og neonatale bivirkninger og flere undersøgelser synes at vise en normalisering af et abnormt pulsatility index ved anvendelse af nitroglycerin (Smith et al, 1998).

Referencer.

Generelle:

Villar J, Ezcurra EJ, de la Fuente G, Campodonica L. Preterm delivery: the unmet needs. *Res Clin Frums* 1994;16:9-38.

Lumley J. The epidemiology of preterm delivery. *Bailleres Clin Obstet Gynecol* 1993;7:477-98.

Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neo-natal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:78-84.

Holleboom CAG, Merkus JMWM, Elferen LMW, Keirse MJNC. Double-blind evaluation of ritodrine sustained re-lease for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:702-5.

Sciscione AC, Stamillo DM, Manley JS, Schlossman PA, Goman RT, Colmorgen GHC. Tocolysis of preterm contrac-tions does not improve preterm delivery rate nor perinatal outcome. *Am J Perinatol* 1998;15:177-81.

Mclean M, Walters WAW, Smith R. Prediction and early diagnosis of preterm labor: a critical review. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:209-25.

Betamimetika:

Keirse MJNC. New perspectives for effective treatment of preterm labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecol-ogy* 1995;173:618-28.

Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: A metaanalysis. *Obstetrics and Gynecology* 1995;85:313-7.

Boyle JG. Beta-adrenergic agonists. *Clinics in Obstetrics and Gynecology* 1995;38(4):688-96.

Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168:78-84.

The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *New England Journal of Medicine* 1992;327(5):308-12.

King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labour: An overview of the randomized controlled trials. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1988;95(3):211-22.

Holleboom CAG, merkus JMWM, van Elferen LMW, Keirse MJNC. Randomised comparison between a loading and incremental dose model for ritodrine administration in preterm labour. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;103:695-701.

Holleboom CAG, merkus JMWM, van Elferen LMW, Keirse MJNC. Double-blind evaluation of ritodrine sustained release for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;103:702-5.

Denneby MC, Friel AM, Gardeil F, Morrison JJ. Beta-3 versus beta-2 adrenergic agonists and preterm labour: in vitro uterine relaxation effects. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;108:605-9.

Atosiban:

Andersen LF, Lyndrup J, Akerlund M, Melin P. Oxytocin receptor blockade: A new principle in the treatment of preterm labor? *American Journal of Perinatology* 1989;6:196-9.

Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982;215:1396-98.

Schubert PJ. Atosiban. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38(4):722-4.

Valenzuela GJ, Craug J, Bernhardt MD, Holland ML. Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172(4pt1):1304-6.

Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Creasy G and the atosiban study group. Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. *Obstetrics and Gynecology* 1996;88:331-6.

Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GL et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1173-83.

Montquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: A multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1191-9.

The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labor. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:133-42.

The European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the Beta-agonist Terbutaline in the treatment of preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:413-22.

Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1184-90.

Prostaglandin syntese hæmmere:

Morales WJ, Smith SG, Angel JI, O'Brien WF, Knuppel RA. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1989;74:77-82

Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomised comparative trial of indomethacin and ritodrine for the longterm treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:981-988

Keirse M. Indomethacin tocolysis in preterm labour. In : Enkin M, Keirse M, Renfrew M, Neilson J, editors. *Pregnancy and childbirth module of the Cochrane Database of Systematic Reviews*. London: BMJ Publishing Group; 1995

Slattery MM, Friel AM, Healy DG, Morrison JJ. Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro. *Obstet Gynecol* 2001;98: 563-569.

Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini G, Conti G, Amore A, Coppo R. *Minerva urol Nefrol* 2001;53(2):113-6
Lægemiddelkataloget 1999, s. 329

Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM. The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):264-272.

Souter D, Harding J, McCowan L, O'Donnell C, McLeay E, Baxendale H. Antenatal indomethacin – adverse fetal effects confirmed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:11-6.

Carlan SJ, O'Brien WF, O'Leary TD, Mastrogiannis D. Randomised comparative trial of indomethacin and sulindac for the treatment of refractile preterm labour. *Obstet Gynecol* 1992;79:223-228.

Major C, Lewis D, Harding J, Porto M, Garite T. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low birthweight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:102-6.

Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Teramo K, Ylikorkala O, Hallman M. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia after antenatal administration of indomethacin to prevent preterm labor. *J Pediatr* 1994;124:782-8.

Gardner M, Owen J, Skelly S, Hauth J. Preterm delivery after indomethacin: a risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med* 1996;41:903-6.

Vermillion S, Scardo J, Lashus A, Wiles H. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:256-61.

Iannucci T, Besinger R, Fisher S, Gianopoulos J, Tomich P. Effect of dual tocolysis on the incidence of severe intraventricular haemorrhage among extremely low-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1043-6.

Fowlie PW. Intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in very low weight infants (Cochrane review) *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001.

Magnesium:

Cox SM, Sherman L, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:767-72.

Chau AC, Gabert HA, Miller JM. A prospective comparison of terbutaline and magnesium for tocolysis. *Obstet Gynecol* 1992;80:847.

Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:960.

Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indometacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:97-102.

Ricci JM, Hariharan S, Helfgorr A, Reed K, O=Sullivan MJ. Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:603-10.

Ridgway LE, Muise K, Wright JW, Patterson RM, Newton ER. A prospective randomized comparison of oral terbutalin and magnesium oxid for the maintenance of tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:879-82.

Pezzati M, Giani T, Gambi B, Dani C, Bertini G, Biagiotti R, Rubaltelli FF. Influence of maternal magnesium sulphate and ritodrine treatment on cerebral blood flow velocity of the preterm newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(9):818-23

Calcium antagonist:

Papatsonis DN. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol*, 1997 Aug.

van Dijk KG. Ritodrine and nifedipine as tocolytic agents: a preliminary comparison. *J Perinat Med*, 1995.

Ferguson JE 2d. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 105-11.

Ferguson JE 2d. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Sep.

Mari G. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1514-8.

Thaler I. Effect of calcium channel blocker nifedipine on uterine artery flow velocity waveforms. *J Ultrasound Med* 1991 Jun.

Ducsay CA, Thompson JS, Wu AT, Novy MJ. Effects of calcium entry blocker tocolysis in rhesus macaques. Fetal plasma concentrations and cardiorespiratory changes. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1482-6.

Ben-Ami M. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:262-3.

Childress CH, Katz, VL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet & gynecol* 1994: 616-24

Davis WB, Wells SR, Kuller JA, Thorp JM. Analysis of the Risks Associated With Calcium Channel Blockade: Implications for the Obstetrician-Gynecologist. *J Obst Gynecol Surv* 1997:198-201.

Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5 Pt 2):840-7.

NO-donor:

Hansson GK, Jörnvall H, Lindahl SGE. Nobelprisen 1998 i fysiologi og medicin. Nitrogenoxid som signalmolekyle i hjerte-kar-systemet. *Ugeskrift for Læger* 1998;160:7571-8

Norman J. Nitric Oxide and the myometrium. *Pharmacol Ther* 1996;70:91-100.

Chwalisz K, Garfield RS. New molecular challenges in the induction of cervical ripening. Nitric oxide as the final meta-

metabolic mediator of cervical ripening. *Human Reproduction* 1998;13:245-52.

Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacol Rev* 1997;49:137-41.

Smith GN, Brien JF. The use of nitroglycerine for uterine relaxation. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:559-65.

Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(7):736-9.

El-Sayed YY, Riley ET, Holbrook RH Jr, Cohen SE, Chitkara U, Druzin ML. Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and magnesium sulfate for treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1999;93(1):79-83.

Lees C, Cambell S, Jauniaux E et al. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate - a nitric oxide donor. *Lancet* 1994;343:1325-6.

Lees C, Cambell S, Martin J et al. Glyceryl trinitrate in management of preterm labour. *Lancet* 1994;344:553-4.

Rowlands S, Trudinger B, Visva-Lingam S. Treatment of preterm cervical dilatation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1996;36:377-81.

Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomized, double-tocolytic. *Br J Obstet Gynecol* 1998, in press.