

Progesteron og præterm fødsel

Line Rode, Laura Hauerberg, Jakob Alexander Lykke, Ulla vanZwol, Henrik Andersen, Jan Stener Jørgensen og Jens Lyndrup (tovholder).

Guideline diskuteret og godkendt på Sandbjergmødet 2010.

Revideres senest 2013

Kendskab til cervixlængden hos gravide i 2.trimester er ønskelig; i hvert fald hos kvinder med øget risiko for præterm fødsel.

Guidelines:

1. Hos gravide med tidligere præterm fødsel har profylaktisk progesteron behandling under graviditet en graviditetsforlængende effekt og følges af bedre neonatalt resultat (større fødselsvægt og færre med RDS og NEC). (A-B).
2. I en uselekeret population af gravide med kort livmoderhals (≤ 15 mm) før 25 uger, har progesteron behandling indledt før 25 uger en graviditetsbevarende virkning (B).
3. Progesteron har ikke forebyggende effekt for uselekerede flerfoldgravide (A).
4. Progesteron har en graviditetsforlængende virkning som efterbehandling efter vellykket tokolytisk behandling af præterme veer (C).
5. Progesteron behandling under graviditet har næppe teratogene virkninger på fosteret.(B).
6. Progesteron kan med fordel doseres vaginalt (C).

På dette grundlag anbefales:

- A. Progesteron behandling af alle gravide kvinder med tidligt afkortet cervix (≤ 15 mm før 32 uger), såvel uden forudgående veer (cervixinsufficiens), som efter vehæmmende behandling.
- B. Progesteron behandling af alle gravide kvinder, der tidligere har født spontant før 34 uger.
- C. Progesteron behandlingen indledes tidligst muligt fra 18-20 uger og senest 32 uger. Den fortsættes indtil 34 uger.
- D. Progesteron doseres vaginalt som naturligt, mikroniseret progesteron i doser på (90 –) 200 mg.

Indhold

Guidelines:.....	1
1 Fysiologi:.....	3
2 Bivirkninger og risiko ved progesteron behandling.....	3
3 Progesteron som behandling	5
3.1 Præterm fødsel:.....	5
3.2 Progesteron ved kort cervix:	6
3.3 Progesteron som efterbehandling efter tokolyse:.....	8
4 Profylaktisk behandling.	10
4.1 Tidligere præterm fødsel.....	10
4.2 Andre disponerede: uterusmalformationer, efter konisation, med hydramnios etc.	11
4.3 Flerfoldsgraviditeter.	11
5 Dosering af progesteron (55;56).....	12
5.1 Meddelte gunstige resultater jvf doseringsmåder	12
5.2 Biotilgængelighed og bivirkninger jvf doseringsmåde	13
5.3 Præparater i Danmark	14
5.4 De enkelte præparater.....	15
5.5 Valg af præparat:.....	16
6 Sammenfatning:	16
7 Registrering / kvalitetssikring.....	18
8 Referencer:	18
9 Patientinformation:	22

1 Fysiologi:

Ved en konference i 1935 blev et nybeskrevet hormon navngivet: "progesteron" efter dets funktion: "graviditetsbevarende" (*pro-gestational*) og kemi: "steroid hormon" (*steroid hormone*) (1;2).

Progesteron er nødvendigt for at bevare graviditet indtil 7-9 uger. Csapo beskrev i sin "vippeteori" (engl. "see-saw theory") (3), at (drøvtyggende) pattedyrs fødsel indledes med et fald i plasma progesteron, som følges af / udløser en prostaglandin stigning, hvilket efterfølgende er bekræftet for mange dyr (4). Hos mennesket har man dog ikke kunnet måle et fald i serum progesteron (4) forud for spontan fødsel. Der er imidlertid også hos mennesker tale om faldende progesteron aktivitet før fødslen, men på grund af et ændret (øget) forhold imellem de to progesteronreceptorer PR-A og PR-B, hvor PR-A undertrykker og modulerer funktionen af PR-B, som er den egentlige, aktive receptor (2). I overensstemmelse hermed kan mifepriston (RU486), der er en partiel progesteron-antagonist, bidrage til afbrydelse af svangerskaber på alle tider af graviditeten (4).

Progesteron hæmmer desuden myometriets kontraktioner både ved en direkte virkning på muskelcellerne (5) og ved at begrænse dannelsen af oxytocinreceptorer og gap-junctions [for oversigt: Fuchs A-R 1984 (6); Meis PJ 2005 (7)].

Vigtigst er måske dog, at progesteron virker anti-inflammatorisk og immunosuppressivt (8). Progesteron-antagonisten, mifepriston kan således hos rotter nedbryde den collagen bindevævsstruktur i cervix (9).

Det teoretiske grundlag er således til stede for at formode, at exogent progesteron kan forebygge eller imødegå for tidlig fødsel.

2 Bivirkninger og risiko ved progesteron behandling

Der er ingen dyreforsøg, der indikerer, at progesteron har teratogen effekt. Der er foretaget forsøg med mus, rotter, kaniner og aber, som er behandlet fra organogenesens begyndelse til terminen med doser, der er 25-250 gange den humane behandlingsdosis, uden at det har øget frekvensen af teratogene sequelae (10-12).

Brent har i 2005 i *Birth Defects Research*, publiceret en meget grundig gennemgang af progesteron behandlingens udvikling og tilbageviser fuldstændig tidligere påstande om, at der kan være øget risiko for medfødte hjertemisdannelser, neuralrørsdefekter og misdannelser i bevægeapparatet ved behandling med progesteron under graviditet. Han gennemgår epidemiologiske analyser, dyrestudier og basale videnskabelige og embryologiske principper, og hans konklusion er, at klinisk brug af progesteron ikke medfører nongenitale misdannelser (13).

Vaginal progesteron er længe blevet anvendt ved corpus luteum insufficiens og i IVF- behandlingen, hvor der slet ikke er corpus luteum. Man har herfra erfaring med mange tusinde 1.trimester gravide, der er behandlet med naturligt progesteron i form af 90 mg Crinone® vaginal gel eller 200 mg progesteron suppositorier, uden tegn på overhyppighed af føtale misdannelser.

Vaginal progesteron har "first-pass effect" i uterus, hvilket medfører beskedne systemiske, maternelle bivirkninger, da serum-progesteron stigningen er lav (14-16). De generelle maternelle bivirkninger ved vaginal og i.m. progesteron behandling er hovedpine, træthed, kvalme, ødemer, brystspænding og svimmelhed. Ved intramuskulær behandling med 17-alpha-hydroxyprogesteron optræder tillige lokal irritation (17).

Tidligere er progesteron anvendt i behandlingen af abortus habitualis i doser på 200 mg tre gange dagligt, og i den sammenhæng er der heller ikke fundet signifikante forskelle i maternelle bivirkninger eller føtale misdannelser (18;19).

Der er foretaget et follow-up studie, hvor man har fulgt børnene længere end neonatal perioden. Northern et al har undersøgt 80% af børnene i 48 måneders alderen fra Meis studiet, hvor mødrene var randomiseret til enten ugentlig 17-alpha-hydroxyprogesteron i.m. eller placebo behandling (194 børn i 17-alpha-hydroxyprogesteron gruppen og 84 børn i placebo gruppen) (20;21). Børnene fik foretaget generelle helbredsundersøgelser, og deres neurofysiologiske udvikling blev testet ved hjælp af Ages and Stages Questionnaire. Køns-specifikke roller blev undersøgt ved hjælp af Preschool Activities Inventory. Man fandt ingen signifikante forskelle i børnenes udvikling, generelle helbred, forekomst af genitale misdannelser eller adfærdsforstyrrelser i progesteron gruppen.

I Frankrig har det været mere almindeligt at forebygge præterm fødsel ved at behandle med mikroniseret progesteron i høje doser på 900-1200 mg dagligt. Den bedste viden om, hvorvidt progesteron kan medføre leverpåvirkning og intrahepatisk cholestase, stammer fra et kontrolleret, dobbelt blindet studie med omkring 200 gravide i 3. trimester i behandling med enten 900-1200 mg mikroniseret naturligt progesteron eller placebo. Man fandt en signifikant stigning i totale galdesalte og aminotransferaser (ALAT og ASAT) hos gravide i progesteron gruppen, men ingen signifikante forskelle imellem de to grupper mht. kliniske manifestationer som icterus og kløe (22;23).

Der er foretaget en del undersøgelser af effekten af 17- α -hydroxyprogesteron caproat på glucose-intolerancen og risikoen for at udvikle gestationel diabetes (GDM). To mindre, kontrollerede undersøgelser peger på en øget risiko for GDM, hvilket er i overensstemmelse med en teoretisk forventning om nedsat insulinfølsomhed (24;25). Resultaterne er imidlertid divergerende og i oktober 2009 er en efterundersøgelse af to store dobbeltblindede og randomiserede, placebo- kontrollerede undersøgelser publiceret. Der blev i alt inkluderet 1094 gravide, 616 kvinder modtog ugentlig administration af 17- α -hydroxyprogesteron caproat og 478 kvinder modtog placebo behandling. I dette studie fandtes progesteron behandling ikke at medføre øget risiko for udvikling af gestationel diabetes (26). Sammenhængen imellem progesteron behandling og GDM er dog ikke endelig afklaret.

3 Progesteron som behandling

3.1 Præterm fødsel:

Ætiologien til præterm fødsel er multifaktoriel, men en kort cervix synes sammen med anamnesen at være de stærkeste prædiktorer for præterm fødsel. Ifølge To et al (27) forudsiger en kort cervix 61,2% af for tidlige fødsler, hvor anamnese med præterm fødsel kun lægger yderligere 4,4% til (i alt 65,6%).

Der er ikke konsensus om, hvilken cervixlængde, der skal defineres som kort: ≤ 25 mm eller ≤ 15 mm i 2. trimester. De fleste kvinder med en cervix på 25 mm, uden obstetrisk anamnese med tidligere præterm fødsel, føder ikke præterm (28).

Man har foreslået en cut off ved ≤ 15 mm (29), idet dette fund ved uge 23 er associeret med en næsten 50% øget risiko for spontan præterm fødsel ≤ 32 uger.

3.2 Progesteron ved kort cervix:

De seneste år er der kommet flere studier tydende på gunstig effekt af progesteron behandling af gravide kvinder, dels efter tidligere præterm fødsel, dels med en kort cervix, samt efter vellykket tokolyse af præterme veer.

Fonseca et al. (30) undersøgte asymptomatiske kvinder i 2. trimester. Man målte cervix hos en stor befolkningsgruppe af asymptomatiske gravide kvinder mellem 20 og 25 uger (gennemsnitlig 22 uger). I alt 24 620 kvinder indgik. Af disse havde 413 kvinder en cervix på ≤ 15 mm (1,7%) og de 250 af dem indgik i en dobbeltblind, randomiseret undersøgelse af progesterons effekt med 125 kvinder i progesteron-armen og 125 kvinder i placebo-armen. Progesteron gruppen fik 200 mg mikroniseret progesteron vaginalt hver aften fra 24 uger til 33 uger + 6 dage. Patienterne blev kontrolleret hver 14. dag. Det primære behandlings mål var antallet af spontane fødsler før 34 uger. Sekundære mål var en evt. reduktion i den peri- og neonatale morbiditet.

I progesteron gruppen fødte 19,2% før 34 uger, og i placebo gruppen fødte 34, % før 34 uger, hvilket var en signifikant forskel. Der fandtes en ikke-signifikant reduktion i neonatal morbiditet: 8,1% mod 13,8%. Der blev ikke beskrevet alvorlige bivirkninger ved progesteronbehandlingen, og kvinderne i progesteron gruppen havde ikke flere gener end dem i placebo gruppen.

I studiet indgik i øvrigt 431 tvillingemødre, af disse indgik 24 i behandlingsdelen af undersøgelsen. Her fandtes som i tidligere studier kun en ikke-signifikant reduktion af præterm fødsel.

Der foreligger også data fra 23 795 kvinder, som blot fik målt deres cervix. Fødsel før 34 uger forekom i hele gruppen hos 489: 2,1%.

Af de 408 med kort cervix (≤ 15 mm), hvilket var 1,7% fødte 126 før 34 uger svarende til 30,9 % af alle i denne gruppe. Dermed stod disse kun 1,7% med kort cervix (≤ 15 mm) for 25,8 % af alle fødende før 34 uger (126/489).

Hos 1975 kvinder fandtes cervix at være 16-25 mm, svarende til 8,3 % af alle, 100 af disse (5,1%) fødte før 34 uger svarende til, at denne gruppe på 8,3% af kvinderne udgjorde 20,4% af alle med fødsel før 34 uger.

Fonseca-studiet kan således tale for et tilbud om rutinemæssig cervixskanning i 2. trimester uanset obstetrisk anamnese, og et tilbud om terapeutisk progesteron behandling af kvinder med en kort cervix (\leq end 15 mm). I studiet anvendtes 200 mg. vaginalt doseret progesteron, og cervix målttes og behandlingen indledtes før 25 uger.

DeFranco et al. (31) har udført en modificeret sekundær analyse af et større, multicenter, randomiseret studie omhandlende profylaktisk progesteron behandling af kvinder hvoraf nogle med tidligere præterm fødsel (32). Man belyste progesterons effekt på kvinder med en kort cervix ($<$ 28 mm) uanset anamnese om tidligere præterm fødsel. Populationen repræsenterer altså i nogen grad en anamnestisk risikogruppe i modsætning til Fonsecas store studie med asymptomatiske kvinder.

Kvinderne blev randomiseret fra 18 uger + 0 dage til 22 uger+ 6 dage til behandling med daglig vaginal progesteron gel 90 mg eller placebo. Cervix målttes ved rekrutteringen, og i 28 uge. Behandlingen fortsatte til fødsel eller 37 uger. Alle med cervix $<$ 28 mm indgik, men der var altså tale om et ikke-stratificeret udsnit af en større randomiseret undersøgelse, som i dette udsnit yderligere kun omfattede 46 kvinder. Det primære behandlingsmål var andelen af fødsler \leq 32 uger. Der var signifikant forskel, idet 0 % af progesteron gruppen fødte \leq 32 uger, mens 29,6 % af placebo gruppen gjorde det. Der var desuden færre og kortere indlæggelser på neonatal afdeling, samt en tendens til reduktion af RDS (5,3 % / 29,6 %).

Der var ikke nogen uønskede, alvorlige bivirkninger til behandlingen, og kvinderne i progesteron gruppen havde ikke flere gener end dem i placebo gruppen.

DeFranco-undersøgelsens konklusion er således, at progesteron behandling, i en risikogruppe med let afkortet livmoderhals \leq 28 mm identificeret imellem uge 18 uger+ 0 dage og 22 uger+ 6 dage, kan begrænse risikoen for præterm fødsel \leq 32 uger.

Undersøgelsen anbefaler derfor også en rutinemæssig cervixmåling i 2. trimester, og det formodes, at vaginal terapeutisk progesteron behandling gavner asymptomatiske gravide kvinder med en høj risiko for præterm fødsel, og tidlig afkortning af cervix.

Roberto Romero et al (33) diskuterer i en oversigtsartikel præterm fødsel hos patienter med tidligere præterm fødsel, kort cervix og evt. progesteron behandling. Det er her opfattelsen, at cervix skanning ikke er en screening test for spontan præterm fødsel, da kun en brøkdel af kvinder med efterfølgende præterm fødsel har en kort cervix i 2. trimester, men at cervixmåling dog er en meget effektiv måde til at identificere en risikogruppe.

En gradvis afkortning af cervix i løbet af graviditeten er fysiologisk. En patologisk afkortning har flere ætiologier: konisation, kongenitte årsager, infektion, genetiske årsager, rygning m.m.

Hvis man anvender et cut-off for cervixlængden på ≤ 15 mm svarer det til 1,7% af kvinderne (30). Hvis cut-off for cervixlængden sættes til < 28 mm svarer det til 10 % (31). Iams har foreslået 25 mm, som en afgrænsning af væsentlig øget risiko. Men en evt. risiko ved progesteronbehandling må selvfølgelig medovervejes.

Romero anslår, at cervix skanning foretaget ved type 2 skanningen kan indføres uden større omkostninger.

3.3 Progesteron som efterbehandling efter tokolyse:

Borna et al. (34) har foretaget et randomiseret studie, der belyser progesterons behandlingseffekt efter tokolyse imellem 24 og 34 uger (gennemsnitligt 32 uger). 70 singleton gravide blev efter vellykket tokolyse med magnesium sulfat randomiseret til behandling med 400 mg mikroniseret progesteron appliceret dagligt i vagina indtil fødsel, henholdsvis ingen behandling. Der blev randomiseret 37 patienter til progesteron gruppen og 33 patienter til kontrol gruppen. Det primære behandlingsmål var tiden indtil fødsel (latensperioden). Det sekundære mål var den perinatale og neonatal morbiditet.

Der var signifikant forskel på latensperioden imellem de to grupper: i progesteron gruppen 36,1 dage (+/- 17,9 dage) over for 24,5 dage (+/- 27,2 dage) i kontrol gruppen.

Fire børn (10,8%) havde RDS i progesteron gruppen mod 12 børn (36,4%) i kontrolgruppen. Lav fødselsvægt forekom hos 10 (27%) versus 17 (51,5%). Den gennemsnitlige fødselsvægt var 3101 gram (+/- 588) versus 2609 gram (+/- 663). Alle nævnte resultater var signifikant forskellige. Der kunne dog ikke vises signifikant reduktion af ve-recidiver medførende præterm fødsel. Der blev ikke fundet alvorlige bivirkninger hos børnene, eller gener hos mødrene.

Resultatet underbygges af en undersøgelse af Facchinetti et al (35), der i en randomiseret undersøgelse af 60 gravide imellem 25 og 34 uger, der havde afsluttet tokolytisk behandling, fandt, at i.m. progesteron begrænsede cervixafkortningen signifikant. Facchinetti F et al. (36) undersøgte også om 17-alfa-hydroxy-progesteron caproats (17 P) hæmmende effekt på afkortning af cervix skyldes hæmning af pro-inflammatoriske agenser. Studiet, der var randomiseret bestod af 45 singleton gravide imellem 25 uger og 33 uger + 6 dage (i gennemsnit 30 uger) indlagt i truende præterm fødsel med regelmæssige veer og vigende cervix omend med et orificium ≤ 2 cm. Efter vellykket indledende tokolyse med atosiban randomiseredes patienterne. Man målte interleukiner og tumor necrosis factor (TNF) ved randomiseringen samt på 7. og på 21. dagen. Cervixskanning blev foretaget med samme intervaller.

Treogtve af kvinderne fik 17-OH-progesteron, 341 mg i.m. x 2 ugentligt indtil 36 uge. De resterende 22 i kontrolgruppen, fik ingen behandling.

I 17-OH-progesteron gruppen faldt interleukin – 1 beta signifikant efter 21 dage, mens den var uændret i kontrolgruppen. Der observeredes ikke signifikant ændring i i øvrige interleukiner og TNF. I overensstemmelse hermed var cervixafkortningen signifikant større i kontrolgruppen end i progesteron gruppen.

Disse undersøgelser tyder således på, at progesteronbehandling i nogen grad kan forebygge recidiverende veer, henholdsvis yderligere cervixafkortning, formentligt via en anti-inflammatorisk effekt (hæmning af interleukin-1-beta).

4 Profylaktisk behandling.

4.1 Tidligere præterm fødsel

De fleste publicerede progesteron-studier har inkluderet høj-risiko graviditeter, hovedsageligt kvinder med tidligere præterm fødsel eller sene spontane aborter (20;32;37-40). På nær eet studie (32) har alle vist positiv effekt af progesteronbehandling på forebyggelse af præterm fødsel. I tre studier fik kvinderne 17- α -hydroxyprogesteron (17- α -OHP-C) eller placebo (20;38;39), to studier brugte vaginalbehandling i form af enten kapsler (37) eller gel (32) som aktiv behandling, og det senest publicerede studie har benyttet peroral behandling (40).

Sandbjergs progesteron-gruppe fra 2008 har publiceret en meta-analyse over alle ovenstående kliniske studier, der har inkluderet singleton graviditeter med tidligere præterm fødsel/sene spontane aborter (41). Denne meta-analyse viste, at progesteronbehandling reducerer risikoen for at føde før 37 uger (RR 0,77 (95% CI 0,67-0,87)), 35 uger (RR 0,77 (0,63-0,96) og 32 uger (RR 0,61 (0,45-0,82) i denne gruppe kvinder. Numbers needed to treat (NNT) for at forebygge en præterm fødsel før uge 32 var 16 (95% CI 10-50).

For neonatal mortalitet viste meta-analysen en samlet RR på 0,54 (0,31-0,94), og risikoen for øvrige komplikationer for børnene, såsom lav fødselsvægt (under 2500 g), RDS og nekrotiserende enterocolitis (NEC) var også signifikant lavere i de progesteronbehandlede kvinder. Meta-analysen viste ingen signifikant effekt af progesteron på risikoen for indlæggelse med præterme veer, for at få Celeston-behandling eller for at blive behandlet med tocolytica. En række andre systematiske oversigtsartikler har tilsvarende konkluderet, at progesteron-behandling forebygger præterm fødsel hos singletongraviditeter (42-47). Disse meta-analyser har dog ikke analyseret kvinder med tidligere præterm fødsel separat.

Der foreligger således nu evidens for, at progesteronbehandling forebygger præterm fødsel blandt kvinder med singletongraviditeter og tidligere præterm fødsel, og i en sådan grad, at det har målelig klinisk virkning på børnene, idet risikoen for neonatal mortalitet samt RDS, NEC og lav fødselsvægt kunne reduceres via progesteronbehandling.

4.2 Andre disponerede: uterusmalformationer, efter konisation, med hydramnios etc.

Der er ultimo 2009 ikke publiceret studier, der undersøger effekten af progesteron-behandling på risikoen for præterm fødsel blandt kvinder med uterusmalformationer, tidligere konisation eller polyhydramnios.

4.3 Flerfoldsgraviditeter.

Der er per november 2009 publiceret resultater fra 4 tvillingestudier (48-51) samt eet enkelt trillingestudie (52), mens der er adskillige igangværende studier på flerfoldsgraviditeter. Ingen af disse publicerede studier har vist effekt af progesteronbehandling.

I det tidligste tvillingestudie, publiceret i 1980, randomiserede Hartikainen et al (49) 77 tvillingegravide til 17- α -OHP-C eller placebo fra 28 uger til 37 uger. Der var ingen forskel i gestationsalder ved fødslen, fødselsvægt eller neonatale resultater imellem de to grupper.

Det største studie blev foretaget af Rouse et al (51) og inkluderede 655 tvillingegraviditeter. Fødsel eller intrauterin død før 35 uger forekom blandt 41,5% i progesteron-gruppen (17- α -OHP-C) versus 37,3% i placebo-gruppen, men forskellen var ikke statistisk signifikant. Ligeledes fandt man igen forskel i resultaterne for fostre / børn.

I 2009 publicerede Norman et al (50) resultaterne fra det første tvillingestudie, der har behandlet vaginalt med mikroniseret progesteron til forebyggelse af præterm fødsel. Publikationen indeholder en meta-analyse af aktuelle resultater i kombination med resultater fra Rouse et al (51) samt del-resultater fra Fonseca et al, der blev foretaget som et studie på kvinder med kort cervix i uge 23 og hovedsageligt inkluderede singleton graviditeter (30). I lighed med de øvrige studier, fandt Norman et al ingen effekt af progesteronbehandling til tvillingegravide blandt de 500 inkluderede. Fødsel eller intrauterin død før 34 uger forekom hos 24,7% af de tvillingegravide i progesteron-gruppen sammenlignet med 19,4% i placebo-gruppen ($p=0,16$). Den nævnte meta-analyse viste et

samlet odds ratio på 1,16 (95% CI 0,89-1,51) for fødsel før uge 34, altså en non-signifikant, men *negativ* effekt af progesteronbehandling.

Det seneste studie (48) randomiserede 30 tvillingegegraviditeter mellem 20 og 30 uger til 17- α -OHP-C (n=16) eller placebo (n=14). Der var ingen forskel i forekomsten af præterm veer eller PPRM, og heller ikke i gestationsalderen ved fødslen. Den gennemsnitlige gestationsalder var 33,9 uger for progesteron-gruppen versus 33,1 uger for placebo-gruppen. Incidensen af fødsel før 35 uger var 44% i progesteron-gruppen mod 79% i placebo-gruppen, men forskellen var non-signifikant.

Det hidtil eneste publicerede studie på trillingegegraviditeter (52) fandt heller ingen effekt af progesteron-behandling (n=134, aktiv behandling=17- α -OHP-C).

Det er bemærkelsesværdigt at koncentrationen af progesteron i plasma og spyt er ca dobbelt så høj ved tvillingegegraviditet (53;54).

Der foreligger således ikke evidens for, at progesteron virker forebyggende på præterm fødsel blandt uselekterede flerfoldsgraviditeter, og på nuværende tidspunkt bør tvillingegegravide med normale livmoderhalse ikke tilbydes progesteronbehandling til forebyggelse af præterm fødsel.

5 Dosering af progesteron (55;56)

5.1 Meddelte gunstige resultater jvf doseringsmåder

lintramuskulær progesteron i form af 17- α -hydroxyprogesteron-caproate (17P) har været anvendt i internationale studier med god effekt. Meis et al. (20) havde således gode resultater med profylaktisk behandling i form af ugentlige (x 1) injektioner af 250 mg til behandling af gravide kvinder med høj risiko for præterm fødsel. Også Fascienetti et al. (35;36) har i to studier anvendt i.m.17-alfa-hydroxyprogesteron med god effekt ved truende fødsel, men i doser på 341 mg x 2 ugentlig.

Progesteron som vagitorier har været anvendt med gode resultater af Fonseca et al. (37) i doser på 100 mg som profylaktisk behandling til risikogravide. Vagitorier a 200 mg blev anvendt af Fonseca et al. (30) med signifikant gunstigt resultat til

gravide med afkortet cervix (≤ 15 mm) i 2. trimester. Der er rapporteret gunstige resultater med vaginal gel i doser på 90 mg (31), men kun i et lille studie.

Rai et al. (40) har haft gode resultater med oralt doseret mikroniseret progesteron i doser på 100 mg to gange dgl. som profylakse til risikogravide.

5.2 Biotilgængelighed og bivirkninger jvf doseringsmåde

Cicinelli et al (57) har fundet relativt højere koncentration af progesteron i endometrium i forhold til plasma efter vaginal progesteron sammenlignet med intramuskulær 17-alfa-hydroxy progesterondosering. Hvilket tyder på, at den *endometrielle* bio-tilgængelighed er højere efter vaginal end intramuskulær administration. Cicinelli et al randomiserede 14 (postmenopausale) kvinder til enten vaginal progesteron gel (Crinone 90 mg) eller intramuskulær progesteron (50 mg) dagen før hysterektomi. I forbindelse med operationen blev udtaget såvel blodprøver som endometrium- abradat til progesteron analyse. Progesteron indholdet i endometrium sml med progesteron koncentrationen i serum fandtes forholdsmæssigt meget højere efter vaginal progesteron end efter i.m. 17-alfa-hydroxyprogesteron injektioner (median: 14,1; 95% CI: 9,89, 38,79 sml. median: 1,2; 95% CI: 0,48, 7,39. $P < 0,005$). Man mener derved at have påvist en "first-pass uterine effect", som både indebærer, at vaginal dosering er en privilegeret adgang til uterus, men også at man med samme effekt på uterus minimerer systemiske progesteron bivirkninger.

Levine et al (58) sammenlignede i et lille studie med 12 kvinder farmakokinetikken af progesteron administreret vaginalt og oralt. De 12 postmenopausale kvinder blev randomiseret til enten vaginal, oral eller ingen progesteron. De 6 kvinder i behandlingsgruppen fik enten 90 mg progesteron gel (Crinone 8%) vaginalt eller 100 mg progesteron som kapsler peroralt. Venøse blodprøver blev taget før behandling samt i 13 efterfølgende prøver op til 96 timer efter dosering.

Resultaterne fra dette studie tyder på, at progesteron givet vaginalt resulterer i højere biotilgængelighed med mindre variation i absorption end oralt progesteron (gn.snits $AUC_{0-24} = 1,48 \pm 0,16$ ng · h/mL pr. mg versus $0,035 \pm 0,0052$ ng · h/mL pr. mg, hvor AUC_{0-24} er areal under koncentrations-tids-kurven fra tid 0 til 24 timer). Der er dog også her tale om et meget lille studie.

Fordelene ved anvendelse af vaginal progesteron i form af gel (Crinone®) eller suppositorier er altså nem administrationsmåde og større biotilgængelighed i uterus,

hvor "first-pass uterine effect" udnyttes. Man begrænser derved de systemiske bivirkninger, som ellers kan optræde ved oral og intramuskulær dosering, hvilket vel fremmer compliance. I forhold til intramuskulær administration undgås også lokale bivirkninger som rødme og hævelse af injektionsstedet.

Tita og Rouse har i en oversigtsartikel i AJOG anført (59), at den bedste profylaktiske behandling af kvinder med tidligere præterm fødsel er enten 17-alfa-hydroxyprogesteron 250 mg i.m. x 1/ugentlig eller daglig vaginal progesteron (min. 100 mg) opstartet før 24 uger.

Corleta et al. (60) har i en undersøgelse af 35 ovulerende kvinder vist, at vaginal progesteron når peak-koncentration efter ca 3 timer, og at koncentrationen derefter falder gradvist i de følgende 24 timer, således at plasmakoncentrationen efter 100 progesteron suppositorium i vagina var ca 4 ng/d efter 24 timer (ca det halve af peak-koncentrationen). En pointe i undersøgelsen er, at en stabil progesteronkoncentration i plasma forudsætter enten én stor dosis eller flere gange mindre daglige doser, men undersøgelsen har målt plasmakoncentration. Det er som anført muligt, at uterus-koncentrationerne er anderledes og væsentligere.

5.3 Præparater i Danmark

I Danmark er p.t. kun få progesteron præparater umiddelbart tilgængelige. Det drejer sig bl.a. om progesteron i vaginal gel (Crinone®), hvor en dosis indeholder 90 mg progesteron. Gelen er sammensat således, at progesteron afgives langsomt over 3 dage. Der sker en systemisk absorption, men koncentrationsniveauet i uterus er højere end i plasma. Firmaet anfører ikke kontraindikation for anvendelse under graviditet.

Progesteron fås også som suppositorier med et indhold på 200 mg progesteron i fedtopløselig grundmasse, Progesteron DAK® (Nycomed). Præparatet er skabt som rektale suppositorier, men progesteron er mikroniseret og vehiklet smelter ved 35 gr. C og er i øvrigt svarende til vehiklet i vagitorier: Flagyl® og Canesten®. Heller ikke her anføres kontraindikation imod anvendelse under graviditet.

Også capsulae Utrogestan® (tidligere Progestan®) á 100 mg er solgt i Danmark.

5.4 De enkelte præparater

Utrogestan® (tidl. Progestan):

Progesteron 100 mg/200 mg, bløde kapsler, indeholder olie. Kapsler á 200 mg er ikke markedsført i Danmark (pr. december 2009).

Terapeutisk klassifikation: Progestogener, pregnen(4)-derivater.

Pris: ?

Administrationsmåde: Vaginalt (eller oralt).

Kontraindikationer: Svære leversygdomme, kolestatisk icterus, hepatitis, levercelletumorer, Rotor syndrom, Dubin-Johnson syndrom. Hvis der tidligere- under graviditet eller hormonbehandling - har været tilfælde af eller forværring af icterus, kraftig hudkløe, hududslæt i form af blærer (herpes gestationis), porfyri, otosklerose. Bryst- eller genitalcancer, tromboflebit, tromboemboliske lidelser, cerebrale blødninger, apopleksi. Indeholder desuden jordnøddeolie, hvorfor præparatet ikke må anvendes ved jordnøddeallergi.

Bivirkninger: Kun få bivirkninger ved vaginal anvendelse. Hyppigst træthed, svimmelhed, udflåd. Formentlig hovedpine, brystspænding, ødemtendens som ved andre vaginale progesteronpræparater. Mindre hyppigt (> 1/1000, < 1/100) vaginal irritation, pletblødning og dyspareuni.

Interaktioner: Stærkt enzyminducerende lægemidler som phenobarbital, phenytoin, carbamazepin og rifampicin øger metaboliseringen af gestagener. Gestagener hæmmer den hypoglykæmiske virkning af orale antidiabetika (sulfonylurinstoffer).

Progesteron DAK (Nycomed)

Kapsler 200 mg, mikroniseret progesteron indstøbt i fedtopløselig grundmasse, smelter ved 35 gr C. Pris: 13,89 kr/dag.

Administrationsmåde: Rektalt, men kan ifølge firmaet udmærket anvendes vaginallyt, idet progesteron er mikroniseret og grundmassen er den samme som i en række velkendte vaginale præparater bl. a Flagyl®.

Kontraindikationer: Svære leversygdomme, kolestatisk icterus, hepatitis, levercelletumorer, Rotor syndrom, Dubin-Johnson syndrom. Hvis der tidligere- under graviditet eller hormonbehandling - har været tilfælde af eller forværring af icterus, kraftig hudkløe, hududslæt i form af blærer (herpes gestationis), porfyri, otosklerose. Bryst- eller genitalcancer, tromboflebit, tromboemboliske lidelser, cerebrale blødninger, apopleksi.

Bivirkninger: Hyppigst nedsat eller øget appetit, træthed, vægtændring. Brystspænding, hedeture. Hovedpine, svimmelhed. Mindre hyppige (< 1%): Lokalt ubehag og reaktion. Gastro-intestinale gener. Ødemer. Myalgi, rygsmerter, benkrampe. Angst, koncentrationsbesvær, personlighedsforstyrrelser. Acne, hududslæt, urticaria. Nedsat libido, vaginitis.

Interaktioner: Stærkt enzyminducerende lægemidler som phenobarbital, phenytoin, carbamazepin og rifampicin øger metaboliseringen af gestagener. Gestagener hæmmer den hypoglykæmiske virkning af orale antidiabetika (sulfonylurinstoffer).

Crinone®

Vaginalgel. 1 dosis indeholder 90 mg progesteron. Gelen er sammensat således, at progesteron afgives langsomt over 3 dage.

Pris: 32,62 kr/dag.

Administrationsmåde: Vaginalt.

Kontraindikationer: Porfyri. Mamma- og endometriecancer. Tromboembolisk sygdom, apopleksi (medicin.dk).

Bivirkninger: Hyppigst træthed og hovedpine. Ofte (1-10%) ødemer, brystspænding og svimmelhed. Sjældent lokal reaktion, acne, hududslæt, urticaria. Desuden med ukendt frekvens vægtændring, myalgi, rygsmerter, benkramper, gastro-intestinale gener, vaginitis.

Interaktioner: Stærkt enzyminducerende lægemidler som phenobarbital, phenytoin, carbamazepin og rifampicin øger metaboliseringen af gestagener. Gestagener hæmmer den hypoglykæmiske virkning af orale antidiabetika (sulfonylurinstoffer).

Gestiva (17- α -hydroxyprogesteron-caproat)

Syntetisk steroidhormon. Endnu ikke godkendt af FDA (Food and Drug Administration, USA).

Pris: ?

Administrationsmåde: Intramuskulært.

Bivirkninger: Træthed, svimmelhed, ødem, vægtøgning, vægttab, appetitændring, hovedpine, lokal reaktion på injektionsstedet (9).

Interaktioner: Formentlig de samme som de øvrige progesteronpræparater (ej muligt at finde data).

5.5 Valg af præparat:

Samlet er det gruppens holdning at anbefale suppositorier / vagitorier: Progesteron "DAK" (Nycomed) 200 mg x 1 dgl. I forhold til anvendelse af kaps. Utrogestan® vil man forvente, at færre patienter oplever bivirkning i form af vaginalt udflåd, da Progesteron DAK er indstøbt i hård fedtopløselig grundmasse, hvorimod Utrogestan® kapsler indeholder olie. I forhold til Gestiva (17P), der gives intramuskulært, kan supp. Progesteron administreres af patienten selv. Gestiva giver desuden betydelige lokale smerter på injektionsstedet, hvilket forværres med antallet af injektioner.

6 Sammenfatning:

Der er teoretisk belæg for, at progesteron kan virke graviditets forlængende. Tilgængelig viden tyder ikke på, at progesteron har skadelige virkninger på fostret under graviditet, selvom progesteron er et hormon med mange potentielle virkninger (sml. diethylstilbestrol (DES) og steroide hormoner). Høje doser kan dog påvirke leverfunktionen og en diabetogen virkning er ikke helt udelukket, selvom den næppe er væsentlig.

Progesteron behandling er relevant i følgende situationer:

1. Hos kvinder, som har høj risiko for præterm fødsel pga tidligere spontan præterm fødsel, er påvist en forebyggende virkning af progesteron i et nyt svangerskab, som både kan måles på graviditetslængden og på forekomsten af neonatale komplikationer efter for tidlig fødsel. Vi foreslår progesteron behandling efter tidligere fødsel før 34 uger.

2. Kvinder, som allerede i 2. trimester har afkortet livmoderhals (≤ 15 mm), og dermed har væsentlig øget risiko for præterm fødsel, kan profitere af progesteron i graviditeten. Vi foreslår progesteron behandling, hvis cervix er ≤ 15 mm før 32 uger.

3. To mindre undersøgelser tyder på, at progesteron kan nytte som efterbehandling efter tokolyse endda helt op til 34 uger. Der foreslås derfor progesteron behandling efter tokolytisk behandling (indledt) indtil 32 uger, hvis cervix er afkortet (≤ 15 mm).

Også flerfoldgravide har væsentlig øget risiko for præterm fødsel. Man har imidlertid *ikke* fundet nytte ved profylaktisk progesteron behandling af uselekterede flerfoldgravide; (nyttens af progesteron er dog ikke afklaret, når cervix er afkortet).

Der er ikke klarhed over, hvornår progesteronbehandling bør indledes under graviditet. Gruppens anbefaling er, at man begynder tidligst muligt efter 18-20 uger. Der er heller ikke klarhed over, hvor sent behandlingen kan indledes. I de væsentligste undersøgelser er behandlingen indledt før 25 uger. Cervixlængden er særlig væsentlig for prognosen før 28 uger, men der har som sagt været gunstige resultater ved behandling efter tokolyse helt op til 34 uger. Det anbefales, at behandling med progesteron indledes senest 32 uger. Gruppen vil anbefale progesteron doseret vaginalt og i doser på 90 – 200 mg dagligt.

En indledt progesteronbehandling bør formentlig fortsættes til 34 uger jvf meddelte gode resultater (30) og aht, at et progesteronfald ikke skal kunne provokere veer, hvilket har været anført som en mulighed (61).

Gruppen vil som anført anbefale progesteron behandling til alle gravide, der tidligere har født før 34 uger eller som inden 32 uger har en cervix, der er afkortet til ≤ 15 mm. Alternativt kunne man vælge kun at behandle gravide kvinder, som har et højt "cervix risiko index". Dette skulle beregnes af cervixlængden, tidspunktet for cervixmålingen og graviditetsalderen ved tidligste forudgående fødsel, idet risikoen for præterm fødsel øges næsten omvendt proportionalt med cervixlængden, aftager med gestationsalderen ved cervixmålingen og tiltager med antallet af uger før termin den tidligere fødsel er indtrådt (62;63).

7 Registrering / kvalitetssikring.

Der er etableret et registreringsnummer for behandling med progesteron under graviditet, BKHA1, således at det ved kodning vil være muligt at følge op på evt. bivirkninger eller problemer efter behandlingen.

Gruppen foreslår endvidere, at man i et samarbejde med perinatale epidemiologer udarbejder en liste over vigtige ekspositioner og data vedrørende gravide i progesteron behandling mhp afdækning af eventuelle sammenhænge imellem progesteron og sent opståede komplikationer til progesteron (jvf DES).

Gruppen har endvidere drøftet, om der skulle oprettes en særlig database for disse potentielle risikopatienter: deres ekspositioner, behandling, udkomme og opfølgning.

8 Referencer:

- (1) Keirse MJ. Progesterone and preterm: seventy years of "deja vu" or "still to be seen"? Birth 2004;31:230-5.
- (2) Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. J Matern Fetal Neonatal Med 2006;19:763-72.
- (3) Csapo AI. The 'see-saw' theory of parturition. Ciba Found Symp 1977;159-210.
- (4) Smith R. Parturition. N Engl J Med 2007;356:271-83.
- (5) Anderson L, Martin W, Higgins C, Nelson SM, Norman JE. The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tocolytic efficacy. Reprod Sci 2009;16:1052-61.
- (6) Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:948-67.
- (7) Meis PJ. 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. Obstet Gynecol 2005;105:1128-35.

- (8) Schwartz N, Xue X, Elovitz MA, Dowling O, Metz CN. Progesterone suppresses the fetal inflammatory response ex vivo. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:211-9.
- (9) Clark K, Ji H, Feltovich H, Janowski J, Carroll C, Chien EK. Mifepristone-induced cervical ripening: structural, biomechanical, and molecular events. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1391-8.
- (10) Aksel S, Yeoman R, Hazelton J, et al. Effects of 17-hydroxyprogesterone caproate administration to pregnant squirrel monkeys. *Am J Primatol* 25: 175-183. 1991.
- (11) Andrew FD, Staples RE. Prenatal toxicity of medroxyprogesterone acetate in rabbits, rats, and mice. *Teratology* 1977;15:25-32.
- (12) Carbone JP, Brent RL. Genital and nongenital teratogenesis of prenatal progestogen therapy: the effects of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on embryonic and fetal development and endochondral ossification in the C57B1/6J mouse. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1292-8.
- (13) Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:906-18.
- (14) Germond M, Capelli P, Bruno G, Vesnaver S, Senn A, Rouge N, et al. Comparison of the efficacy and safety of two formulations of micronized progesterone (Ellios and Utrogestan) used as luteal phase support after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:313-7.
- (15) Kleinstein J. Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogest 200) compared with progesterone gel (Crinone 8%) for luteal phase support during assisted reproduction. *Fertil Steril* 2005;83:1641-9.
- (16) Simunic V, Tomic V, Tomic J, Nizic D. Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support. *Fertil Steril* 2007;87:83-7.
- (17) Dansk Lægemediel Information, opdateret 30.nov. 2009.
- (18) Briggs G, Freeman R.K., Yaffe S.J. A reference Guide to Fetal and neonatal Risk. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 1994.
- (19) Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003511.
- (20) Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.
- (21) Northen AT, Norman GS, Anderson K, Moseley L, Divito M, Cotroneo M, et al. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007;110:865-72.
- (22) Benifla JL, Dumont M, Levardon M, Foucher E, Cadiot G, Crenn-Hebert C, et al. [Effects of micronized natural progesterone on the liver during the third trimester of pregnancy]. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:165-9.
- (23) Magnin G, de Meeus JB, Sarfati R, Chaouchi O, Paillat A. [Hepatic cytolysis caused by tocolytic treatment using micronized natural progesterone]. *Presse Med* 1996;25:102-5.
- (24) Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care* 2007;30:2277-80.
- (25) Waters TP, Schultz BA, Mercer BM, Catalano PM. Effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:45-9.
- (26) Gyamfi C, Horton AL, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al. The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:392-5.
- (27) To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaidis KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:362-7.

- (28) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.
- (29) da Fonseca EB, Damiao R, Nicolaidis K. Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone. *Semin Perinatol* 2009;33:334-7.
- (30) Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-9.
- (31) DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:697-705.
- (32) O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-96.
- (33) Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:675-86.
- (34) Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:58-63.
- (35) Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:453-4.
- (36) Facchinetti F, Dante G, Venturini P, Paganelli S, Volpe A. 17alpha-hydroxy-progesterone effects on cervical proinflammatory agents in women at risk for preterm delivery. *Am J Perinatol* 2008;25:503-6.
- (37) da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
- (38) Johnson JW, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975;293:675-80.
- (39) Papiernik-Berkhauer E. Étude en double aveugle d'un médicament prévenant la survenue prématurée de l'accouchement chez les femmes « à risque élevé » d'accouchement prématuré. *Edition Schering, Série IV, fiche 3* 1970; 65-68 2008.
- (40) Rai P, Rajaram S, Goel N, Ayalur GR, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:40-3.
- (41) Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, Dinesen J, Hammerum MS, Mohapeloa H, et al. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1180-9.
- (42) Coomarasamy A, Thangaratinam S, Gee H, Khan KS. Progesterone for the prevention of preterm birth: a critical evaluation of evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;129:111-8.
- (43) Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004947.
- (44) Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:127-34.
- (45) Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:149-54.
- (46) Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1234-42.

- (47) Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005;105:273-9.
- (48) Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, Martin RW, Chauhan SP, Magann EF, et al. Progesterone does not prevent preterm births in women with twins. *South Med J* 2009;102:900-4.
- (49) Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:692-5.
- (50) Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-40.
- (51) Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-61.
- (52) Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong CY, et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;113:285-92.
- (53) Smith R, Smith JI, Shen X, Engel PJ, Bowman ME, McGrath SA, et al. Patterns of plasma corticotropin-releasing hormone, progesterone, estradiol, and estriol change and the onset of human labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2066-74.
- (54) Lachelin GC, McGarrigle HH, Seed PT, Briley A, Shennan AH, Poston L. Low saliva progesterone concentrations are associated with spontaneous early preterm labour (before 34 weeks of gestation) in women at increased risk of preterm delivery. *BJOG* 2009;116:1515-9.
- (55) Lægemedelstyrelsen.dk. 2010.
- (56) Medicin.dk. 2010.
- (57) Cicinelli E, de ZD, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000;95:403-6.
- (58) Levine H, Watson N. Comparison of the pharmacokinetics of crinone 8% administered vaginally versus Prometrium administered orally in postmenopausal women(3). *Fertil Steril* 2000;73:516-21.
- (59) Tita AT, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:219-24.
- (60) von Eye CH, Capp E, Ferreira MB. Pharmacokinetics of natural progesterone vaginal suppository. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:105-8.
- (61) Rebarber A, Ferrara LA, Hanley ML, Istwan NB, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al. Increased recurrence of preterm delivery with early cessation of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:224.
- (62) Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;110:311-7.
- (63) Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:773-82.

9 Patientinformation:

Progesteronbehandling til forebyggelse af for tidlig fødsel.

Progesteron er et naturligt forekommende hormon, som har vist sig effektivt til at nedsætte risikoen for *for* tidlig fødsel hos gravide kvinder med øget risiko herfor på grund af tidligere for tidlig fødsel eller meget afkortet livmoderhals.

Oftest ydes behandlingen som stikpiller, der føres op i toppen af skeden, sædvanligvis een gang dagligt.

Behandlingen kan medføre hovedpine, træthed, kvalme, væskeophobning, brystspænding, og der kan tilkomme lidt olieagtig udflåd. Sjældnere og især efter større doser end der anvendes i denne forbindelse, kan der forekomme påvirkning af leveren. Der er dog oftest ingen eller meget beskedne bivirkninger.

Den væsentligste bekymring er derfor af principiel art, idet progesteron er et hormon. Og hormoner kan have mange virkninger – og under graviditet bl.a. på fosteret. Der er imidlertid tale om et naturligt forekommende hormon, som har været anvendt til mange tusinde gravide, uden at der har kunnet påvises skadevirkninger.