

## Statusartikel

# Behandling af truende graviditetstab

Anna Maria Kastner<sup>1\*</sup>, Cecilia Lindnér<sup>2\*</sup>, Ida Behrendt-Møller<sup>2</sup>, Fie Pilsgaard<sup>3</sup>, Maria Uggen Rasmussen<sup>2</sup>, Eqbal Loaibi<sup>4</sup>, Tine Wrønding<sup>2</sup>, Emma Råsmark Roepke<sup>1</sup>, Kilian Vomstein<sup>2</sup>, Tanja Schlaikjær Hartwig<sup>2</sup> & Jesper Friis Petersen<sup>5</sup>

1) Afdeling for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsler, Københavns Universitetshospital - Herlev Hospital, 2) Gynækologisk/Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 3) Afdeling for Medicinske Sygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 4) Graviditet, Fødsel og Barsel (Obstetrik), Københavns Universitetshospital – Holbæk Hospital 5) Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Københavns Universitetshospital - Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2025;187:V07240474. doi: 10.61409/V07240474

## HOVEDBUDSKABER

- Truende graviditetstab (blødning i første trimester) er hyppigt og uden behandlingsmuligheder.
- Progesteron øger chancen for levende fødsel hos kvinder med truende graviditetstab og tidligere tab.
- Progesteron anbefales nu ved truende graviditetstab og  $\geq 3$  tidligere tab (number needed to treat = 8) og kan overvejes ved 1-2 tidligere graviditetstab.

Graviditetstab (ofte kaldet spontan eller ufrivillig abort) er den hyppigste komplikation i graviditetens første trimester og defineres i Danmark som enhver graviditet, der ufrivilligt går til grunde før gestationsalder (GA) 22+0. Risikoen for graviditetstab ved blødning afhænger af GA og blødningsmængde, fra 29% i GA 5-6 [1] til nogle få procent i GA 10-12 [2]. 20-30% af alle kvinder bløder tidligt i graviditeten, og de har således en øget risiko for tab og diagnosticeres med truende graviditetstab, hvis symptomerne pågår, men graviditeten er levedygtig [3].

Den hyppigste årsag til graviditetstab er føtal aneuploidi, der forklarer ca. 60%, mens de resterende 40% er udløst af en eller flere andre årsager såsom anden genetisk årsag, livsstilsfaktorer, trombofili, endokrinologi, immunologi, maternel anatomi eller paternelle årsager [4-6].

Tilskud af progesteron øger chancen for implantation af blastocysten i fertilitetsbehandling (i cykler med supprimeret lutealfasefunktion) og nedsætter risikoen for præterm fødsel hos kvinder med tidligere senabort eller cervixinsufficiens [7]. Effekten af progesteron ved truende graviditetstab er blevet undersøgt igennem ca. 60 år, men uden studier af overbevisende kvalitet, hvorfor standardbehandling aldrig er blevet indført. Nyere randomiserede studier indikerer dog, at en subgruppe af gravide kvinder med truende graviditetstab kan have gavn af progesteronbehandling [8], og de senere år er nye kliniske rekommandationer blevet implementeret i flere lande [9].

Andre behandlingsmuligheder ved truende graviditetstab, såsom tranexamsyre og fysisk aflastning, er i mindre omfang blevet undersøgt uden entydige resultater [10-13].

I denne artikel gennemgås behandlingsmulighederne for kvinder med truende graviditetstab.

Rekommandationerne er primært rettet mod gynækologer og praktiserende læger, da de ofte er de første, der taler med patienten og kan iværksætte rettidig behandling. Artiklen er baseret på den nyligt vedtagne nationale guideline »Abortus imminens« fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi.

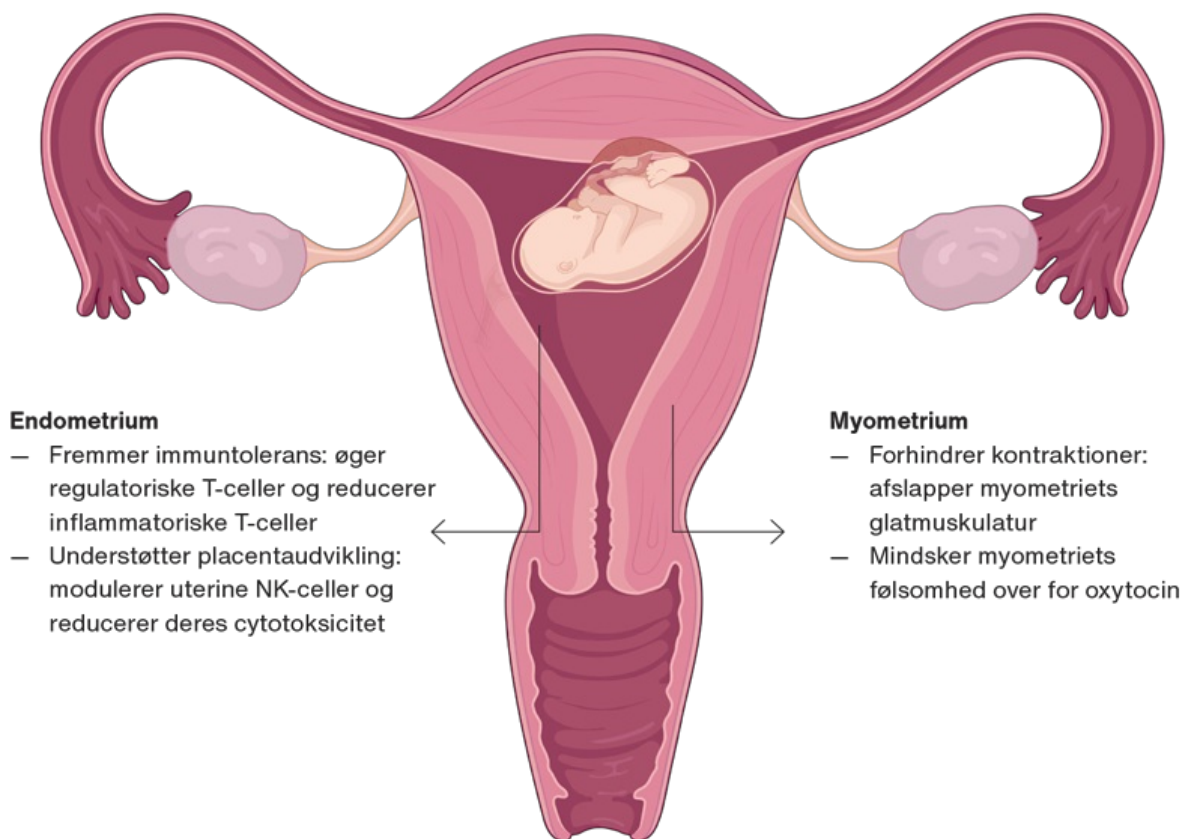
## Progesteron

### Virkningsmekanisme

Steroidhormonet progesteron har fået sit navn fra det latinske udtryk »pro gestationem«, som afspejler den essentielle funktion i opretholdelsen af graviditeten. Hormonet optimerer implantationen som vist i **Figur 1**. Progesteron dannes initialt af corpus luteum, hvorefter placenta overtager [14]. Dette skifte er et særligt kritisk punkt i graviditeten, og opstår der progesteroninsufficiens, stiger risikoen for graviditetstab markant (**Figur 2**).

### **FIGUR 1** Effekten af progesteron i graviditeten.

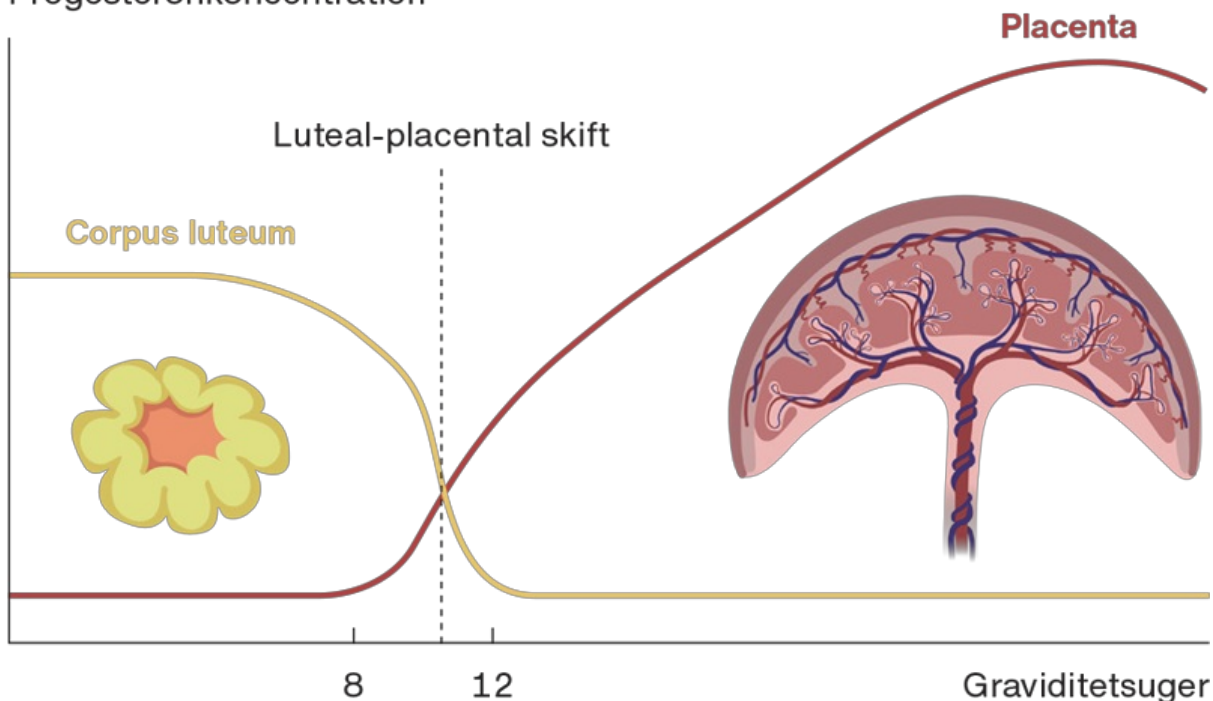
Illustration udarbejdet med BioRender.



## FIGUR 2 Progesteronproduktion i graviditeten.

Illustration udarbejdet med BioRender.

Progesteronkoncentration



### Progesteron til kvinder med blødning i første trimester uden tidligere tab

I 2019 publiceredes det såkaldte PRISM-studie i New England Journal of Medicine af en veletableret forskningsgruppe fra Storbritannien. PRISM er det største randomiserede studie (n = 4.153) i litteraturen og viste overordnet ingen effekt på antallet af levendefødte efter behandling med vaginalt progesteron ved truende graviditetstab sammenlignet med placebo [8]. Et Cochrane review fra 2021 (n = 5.682) inkluderede PRISM-studiet og seks mindre RCT'er. Reviewet viste ingen signifikant effekt på antallet af levendefødte og ingen signifikant reduktion i graviditetstabsraten ved progesteronbehandlingen [15].

### Progesteron til kvinder med blødning i første trimester og tidligere tab

En planlagt subgruppeanalyse i PRISM-studiet viste, at kvinder med blødning i første trimester og tidligere graviditetstab havde gavn af progesteronbehandling. Denne subgruppoeffekt på antallet af levendefødte fulgte en biologisk gradient: Ved ingen tidligere tab var der ingen effekt (relativ risiko (RR) 0,99; 95% konfidensinterval (KI): 0,95-1,04, p = 0,72), ved et eller to tab var der en trend imod, men ikke signifikant effekt (RR 1,05; 95% KI: 1,00-1,12, p = 0,07), og ved tre eller flere tab var der en markant effekt (RR 1,28; 95% KI: 1,08-1,51, p = 0,004). I en post hoc-analyse, hvor man samlede alle data fra kvinder med min. ét graviditetstab, fandt man ligeledes en effekt på antal levendefødte sammenlignet med placebo (RR 1,09, 95% KI: 1,03-1,15, p = 0,003) [16]. Number needed to treat (NNT) var 20 for at opnå et levendefødt barn efter progesteronbehandling hos kvinder med min. ét tidligere tab og otte i gruppen med min. tre tidligere tab [17]. Graviditetstab blev defineret som ethvert tab efter positiv graviditetstest, også selvom graviditeten ikke var bekræftet ved UL-skanning. Tidligere tab behøvede ikke være konsekutive, og effekten var uafhængig af alder, BMI, synlig hjerteaktion, antal gestationssække, GA ved præsentation, blødningsmængde, etnicitet, polycystiske ovarier og tidligere conisatio [16].

## Type, administrationsvej og dosering

De inkluderede studier anvendte forskellige typer af progesteron (mikroniseret progesteron, dydrogesteron og 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron) og forskellige administrationsveje (oralt og vaginalt) [15]. Ingen af de inkluderede studier har sammenlignet forskellige dosisregimer af progesteron. I PRISM-studiet brugte man vaginalt mikroniseret progesteron 400 mg 2  $\times$  dagl. indtil GA 16 [16].

## Bivirkninger og kontraindikationer

### Føtale

Syntetiske former af progesteron (gestagener) har været associeret med øget risiko for hjertefejl, hvilket sidenhen er afkræftet. Ældre studier har dokumenteret maskulinisering af pigefostre i forbindelse med specifikke typer af gestagener (noretisteron og noretindron), som ikke blev brugt i de inkluderede studier [18]. Hypospadi hos drengefostre er ligeledes en ofte nævnt bekymring, hvorfor den britiske gruppe bag PRISM-studiet gennemgik litteraturen med hensyn til sikkerhed ved progesteronbehandling under graviditet. Kun i et lille case-kontrol-studie blev der rapporteret om en sammenhæng mellem behandling og hypospadi, mens man i større kohortestudier ikke fandt nogen sammenhæng [8]. I det nyeste Cochranereview på området fandt man ingen forskel i kongenitte misdannelser eller øget antal adverse events mellem placebo- og progesterongruppen [15].

### Maternelle

Oversigt over maternelle bivirkninger og kontraindikationer kan ses i **Tabel 1**. I et dansk retrospektivt kohortestudie (n = 146.024) fandt man desuden en let øget risiko (hazard ratio 1,63; 95% KI: 1,07-2,48) for thyroideacancer efter brug af enhver form for progesteron i fertilitetsbehandling, men i materialet kunne kausaliteten ikke afgøres (Tabel 1) [19].

---

## **TABEL 1** Oversigt over mulige bivirkninger og kontraindikationer ved vaginal progesteron.

### *Almindelige bivirkninger*

Mastalgi

Træthed

Hedeture

Abdominalsmerter, meteorisme, obstipation

### *Kontraindikationer*

Mamma- eller genitalkancer

Tromboemboliske lidelser, apopleksi

Porfyri

Svære leversygdomme: kolestatisk ikterus, hepatitis, levercelletumor

---

## Andre behandlingsmuligheder

## Tranexamsyre

Tranexamsyre er et antifibrinolytikum, som hyppigt benyttes til behandling af blødning i gynækologien. Hypotetisk kunne lægemidlet derfor reducere en evt. intrauterin blødningskilde og principielt mindske risikoen for tab. Den forebyggende effekt af tranexamsyre ved truende graviditetstab er imidlertid sparsomt undersøgt, og der findes på nuværende tidspunkt ikke grundlag for at anbefale denne behandling ved truende graviditetstab [13].

## Fysisk aflastning

Fysisk aflastning eller roligt regime bliver hyppigt anbefalet til kvinder med blødning i tidlig graviditet, selvom evidensen er sparsom. To retrospektive kohortestudier konkluderede, at sengeleje nedsætter risikoen for graviditetstab og øger fødselsraten. Studierne er dog af lav kvalitet og skal tolkes med forsigtighed [10, 11]. Et Cochranereview fra 2005 viste ingen effekt på risikoen for graviditetstab ved aflastning [12].

## Tender loving care

Flere studier beskriver, at kvinder ofte oplever stress og angst ved blødning i tidlig graviditet. »Tender loving care« (TLC) omfatter psykisk støtte og empati samt ekstra opfølgning med UL-skanning. Der er ingen studier, der viser, at TLC nedsætter risikoen for graviditetstab. Studier peger dog på, at emotionel støtte reducerer angst og stress hos gravide med truende graviditetstab [20, 21].

## International implementering

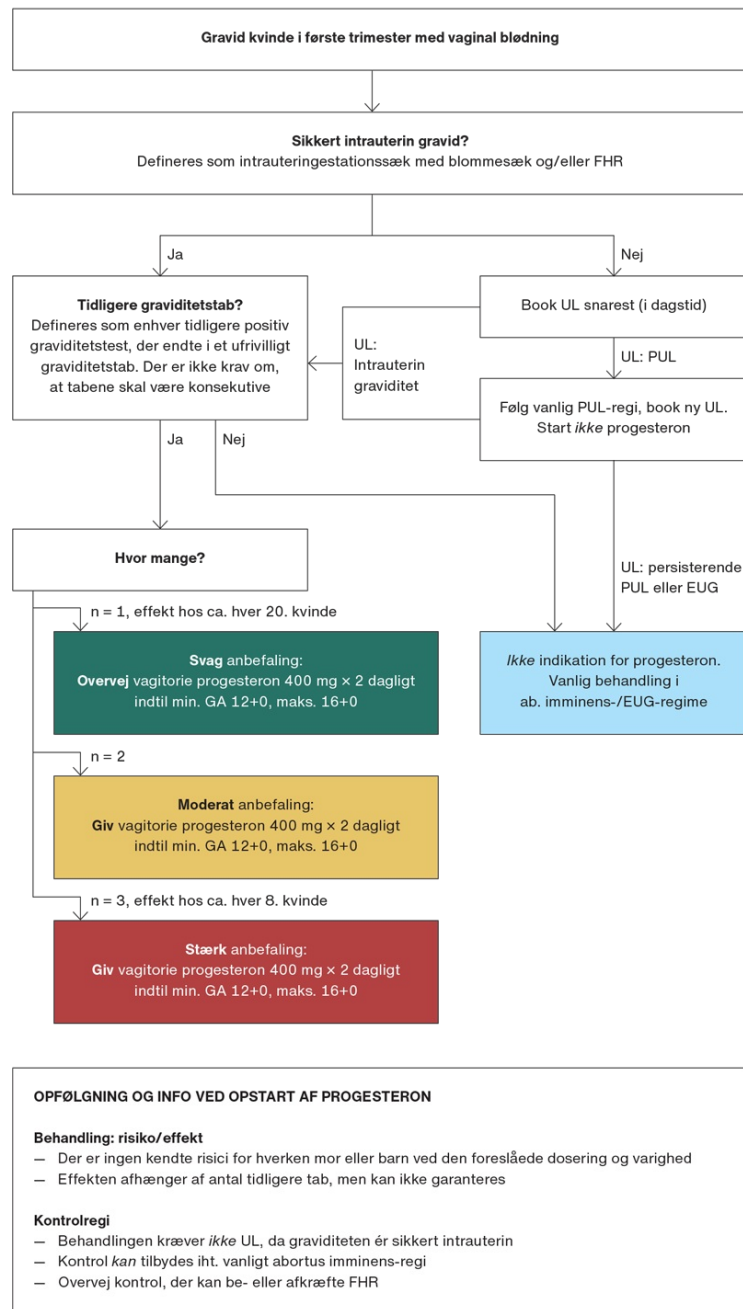
PRISM-studiet og Cochrane-reviewet har i mange lande ført til opdaterede vejledninger med positive syn på progesteronbehandling ved truende graviditetstab. I november 2021 anbefalede NICE-guidelinen progesteronbehandling til kvinder med bekræftet intrauterin graviditet, vaginal blødning og ét tidligere graviditetstab. Senere fulgte de nationale gynækologiske selskaber i Australien, New Zealand, Tyskland, Schweiz og Østrig med lignende anbefalinger [9].

Ligeledes har flere europæiske lande i de seneste årtier indført specialiserede klinikker til håndtering af tidlige graviditetskomplikationer og -tab. Enhederne bemannes af særligt uddannet sundhedspersonale, der har interessen og kompetencerne til at håndtere diagnostik, behandling og psykisk støtte. Studier har vist, at denne håndtering øger patienternes tilfredshed og opfattelse af kvalitet [22]. Der er også observeret en sundhedsøkonomisk gevinst som følge af nedsat antal af indlæggelser, genindlæggelser og operationer [23].

## Diskussion

I PRISM-studiet viste post hoc-analysen, at ved min. ét tidligere tab var NNT = 20, hvis progesteron blev givet til kvinder med truende graviditetstab [17]. Til sammenligning er NNT = 61 for behandling med acetylsalicylsyre som profylakse for svær præeklampsi [24] og NNT = 57 for behandling med statiner for at udskyde et dødsfald i fem år [25]. Anbefalingen af behandling vægtes i forhold til tidligere antal tab (se **Figur 3**).

**FIGUR 3** Behandling med progesteron ved truende graviditetstab.



EUG = ekstrauterin graviditet; GA = gestationsalder; FHR = foetal heart rate; PUL = pregnancy of unknown location; UL = transvaginal UL-skanning

Progesteronbehandling skal påbegyndes hurtigst muligt hos kvinder med bekræftet levedygtig intrauterin graviditet og nyopstået vaginal blødning, senest fire dage efter blødningsstart, i henhold til evidensen fra PRISM-studiet. Ved særlige omstændigheder kan behandling påbegyndes, inden skanning er foretaget, da der ikke er påvist øget risiko for komplikationer i tilfælde med ekstrauterin graviditet, ligesom påvirkningen vil være meget kortvarig, før patienten bør have kontrolleret graviditetens placering med en skanning.

Progesteron bør gives i kortest muligt interval på grund af risikoen for bivirkninger. Den britiske NICE-guideline er blevet kritiseret for at anbefale varighed indtil GA 16, idet tilfælde med progesteroninsufficiens vil være mest kritisk omkring GA 9, hvorefter placenta overtager produktionen. PRISM's egne data indikerer faktisk også, at

den fulde effekt af behandlingen fandt sted allerede i GA 12 [26]. Rationalet bag anbefalingen om at fortsætte behandlingen indtil GA 16 var, at der også kan findes en defekt af placentas progesteronproduktion. Det er nødvendigt med flere studier for at afgøre, hvorvidt en kortere behandlingstid med sikkerhed kan anbefales, men behandling til GA 12 skønnes tilstrækkeligt.

Enkelte studier har vist effekt af oralt givet dydrogesteron og oralt givet mikroniseret progesteron [27-30]. Alle disse studier var dog små, heterogene og manglede tyngde for at kunne anbefale andre typer eller administrationsveje. Det skal bemærkes, at brug af progesteron på indikationen truende graviditetstab er off-label.

De senere års tiltagende internationale fokus på graviditetstab har ledt til en gradvis aftabuivering af emnet og ønske fra patienter om at få bedre og tidligere udredning. En dansk version, hvor kvinder f.eks. garanteres at blive set inden for 24 t., ville fremme hurtig diagnostik og muliggøre både intervention og yderligere forskning i årsagerne. Med særligt uddannet personale vil man også kunne garantere, at de berørte får den ønskede anerkendelse og støtte. Enkelte danske afdelinger tilbyder i dag en service, der minder om dette setup i nogen grad.

## Konklusion

Ifølge den nye danske guideline for behandling af truende graviditetstab, anbefales gravide med blødning i første trimester behandling med vaginalt givet progesteron, hvis kvinden har en historik med min. tre graviditetstab. Ved forekomst af ét eller to tidligere graviditetstab bør progesteronbehandling overvejes. Hos kvinder med blødning uden tidligere tab kan progesteron derimod ikke anbefales. Behandlingen består i vaginalt givet mikroniseret progesteron 400 mg 2 × dagl. med opstart snarest muligt efter start af vaginal blødning til min. 12. maks. 16. gestationsuge. Progesteron har få og tolerable bivirkninger og en gavnlig risikoprofil uden øget forekomst af misdannelser eller genitale abnormiteter hos fosteret.

Indikationer for opstart af behandling er opsummeret i Figur 3.

Der er utilstrækkelige data for at anbefale alternative behandlinger såsom tranexamsyre og fysisk aflastning.

**Korrespondance** *Jesper Friis Petersen*. E-mail: [jesper.friis.petersen@regionh.dk](mailto:jesper.friis.petersen@regionh.dk)

\*) delt førsteforfatterskab

**Antaget** 24. september 2024

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 6. januar 2025

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2025;187:V07240474.

doi 10.61409/V07240474

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Treatment of threatened pregnancy loss

Vaginal bleeding in the first trimester indicates threatened pregnancy loss and may be due to progesterone

insufficiency. Vaginal micronised progesterone (400 mg vaginal tablets twice a day) can increase live birth rates and is recommended for women with threatened pregnancy loss and a history of three or more losses (number needed to treat = 8). It should be considered for women with one (number needed to treat = 20) or two losses. Insufficient data exist to recommend other treatments such as tranexamic acid and bed rest.

## REFERENCER

1. Basama FM, Crosfill F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;270(2):86-90. <https://doi.org/10.1007/s00404-003-0475-z>
2. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):745-50. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.09.023>
3. Hasan R, Baird DD, Herring AH et al. Patterns and predictors of vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy. *Ann Epidemiol*. 2010;20(7):524-31. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.02.006>
4. Muncey W, Scott M, Lathi RB Eisenberg ML. The paternal role in pregnancy loss. *Andrology*. 2024 (9. feb epub ahead of print). <https://doi.org/10.1111/andr.13603>
5. Hartwig TS, Ambye L, Gruhn JR et al. Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPL): a prospective cohort study. *Lancet*. 2023;401(10378):762-771. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02610-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02610-1)
6. Nielsen HS AL, Aziz M, et al. Guideline: Abortus habitus (AH) – udredning og behandling. DSOG, 2018.
7. Madsen C, Ørsted AO, Rasmussen MB, et al. Profylaktisk progesteron og præterm fødsel. *Ugeskr Læger*. 2024;186:V10230636. <https://doi.org/10.61409/v10230636>
8. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815-1824. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813730>
9. Tetrushvili N, Domar A, Bashiri A. Prevention of pregnancy loss: combining progesterone treatment and psychological support. *J Clin Med*. 2023;12(5): 1827. <https://doi.org/10.3390/jcm12051827>
10. Akpan UB, Akpanika CJ, Asibong U et al. The influence of threatened miscarriage on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study in a Nigerian tertiary hospital. *Cureus*. 2022;14(11):e31734. <https://doi.org/10.7759/cureus.31734>
11. Ben-Haroush A, Yogev Y, Mashiach R, Meizner I. Pregnancy outcome of threatened abortion with subchorionic hematoma: possible benefit of bed-rest? *Isr Med Assoc J*. 2003;5(6):422-424.
12. Aleman A, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(2):CD003576. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003576.pub2>
13. Tarabrin OA. Changes in the hemostasis system in case of threatened miscarriage and their correction. *Lviv Clinical Bulletin*. 2014;(3):27-31.
14. Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J et al. Progesterone: a steroid with wide range of effects in physiology as well as human medicine. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7989. <https://doi.org/10.3390/ijms23147989>
15. Devall AJ, Papadopolou A, Podsek M et al. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD013792. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013792.pub2>
16. Coomarasamy A, Harb HM, Devall AJ et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24(33):1-70. <https://doi.org/10.3310/hta24330>
17. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-176. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.006>
18. Källén K, Winbladh B. Fosterpårverkan. <https://janusmed.se/fosterpaeverkan?nsllds=IDE4POBWU93G7VVERT1> (t17. jul 2024).
19. Lindquist S, Kjær SK, Albieri V et al. Fertility drugs and incidence of thyroid cancer in a Danish nationwide cohort of 146 024 infertile women. *Hum Reprod*. 2022;37(4):838-847. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab285>
20. Richardson A, Raine-Fenning N, Deb S et al. Anxiety associated with diagnostic uncertainty in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(2):247-254. <https://doi.org/10.1002/uog.17214>
21. Moscrop A, Harrison S, Heppell V et al. Primary care follow-up and measured mental health outcomes among women referred for ultrasound assessment of pain and/or bleeding in early pregnancy: a quantitative questionnaire study. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002595 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002595>



22. Hall JA, Silverio SA, Barrett G et al. Women's experiences of early pregnancy assessment unit services: a qualitative investigation. *BJOG*. 2021;128(13):2116-2125. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16866>
23. van den Berg MM, Goddijn M, Ankum WM et al. Early pregnancy care over time: should we promote an early pregnancy assessment unit? *Reprod Biomed Online*. 2015;31(2):192-198. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.04.008>
24. Duley L, Meher S, Hunter KE et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD004659. doi:10.1002/14651858.CD004659.pub3
25. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09327-3)
26. Duncan WC. Did the NICE guideline for progesterone treatment of threatened miscarriage get it right? *Reprod Fertil*. 2022; (3):C4-C6. <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0122>.
27. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas*. Dec 2009;65 Suppl 1:S43-6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.11.013>
28. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas*. 2009;65 Suppl 1:S47-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.11.016>
29. Chan DMK, Cheung KW, Ko JKY et al. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(3):587-595. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa327>
30. Parveen R, Khakwani M, Tabassum S, Masood S. Oral versus vaginal micronized progesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Pak J Med Sci*. 2021;37(3):628-632. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.3.3700>