

Statusartikel

Profylaktisk progesteron og præterm fødsel

Caroline Madsen¹, Andreas Overby Ørsted², Maria Birkvad Rasmussen³, Mette Hykkelbjerg Christensen⁴, Line Engelbrechtsen³, Malene Mie Canning³, Mette Hansen Viuff⁵, Lone Storgaard¹ & Jeannet Lauenborg³

1) Gynækologisk og Obstetrisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Slagelse Hospital, 3) Afdeling for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsler, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 4) Kvindesygdomme og Fødsler, Regionshospitalet Randers, 5) Kvindeafdelingen, Regionshospitalet Horsens

Ugeskr Læger 2024;186:V10230636. doi: 10.61409/V10230636

HOVEDBUDSKABER

- Profylaktisk behandling med vaginalt progesteron fra før graviditetsuge 24 reducerer risiko for præterm fødsel hos singletongravide.
- Der er fortsat ikke stærk evidens for, at flerfoldsgravide har den samme gavnlige effekt af profylaktisk progesteron, men det virker sikkert for både mor og barn at behandle med progesteron under graviditet.
- Profylaktisk behandling skal tilbydes gravide kvinder i øget risiko for præterm fødsel uanset antallet af fostre pga. risikoen forbundet med præterm fødsel.

Progesteron spiller en vigtig rolle for opretholdelse af graviditet og har i årtier været anvendt som graviditetsbevarende tilskud i de første uger efter assisteret reproduktion. Et fald i progesteronaktiviteten menes at spille en væsentlig rolle i forbindelse med fødselens start [1, 2]. Mekanismen bag den forebyggende effekt er ikke fuldt afklaret. Progesteron menes at hæmme mængden af gap junctions i myometriet i uterus samt begrænse dannelsen af oxytocinreceptorer og calciumkanaler og derved mindske risikoen for præterme kontraktioner af uterus. Progesteron virker desuden antiinflammatorisk og reducerer koncentrationen af prostaglandiner i cervix, hvilket hæmmer modningen af cervix [3-5]. Progesteron kan administreres vaginalt, peroralt, rektalt eller intramuskulært. Til forebyggelse af præterm fødsel anvendes i Danmark kun vaginalt givet progesteron, sædvanligvis én daglig dosis af 200 mg.

Præterm fødsel defineres som fødsel før fulde 37 graviditetsuger. Prævalensen varierer globalt, men er lavest i de nordiske lande med 5-6% [6, 7]. Præterm fødsel er en alvorlig obstetrisk komplikation og den primære årsag til neonatal mortalitet og morbiditet (Figur 1). Risikoen for komplikationer stiger med faldende gestationsalder ved fødslen, og overlevelsen øges fra ca. 40% ved fødsel i 24. graviditetsuge til over 98% ved 32 uger [8]. De neonatale komplikationer omfatter bl.a. respiratoriske problemer, hjerneblødninger og infektioner. På længere sigt kan der ses udviklingsmæssige forsinkelser, cerebral parese, blindhed og døvhed [6, 9-11].

FIGUR 1 AI-genereret billede baseret på artiklens indhold.
Med tilladelse af kunstneren Frederik Lauenborg.



Årsagerne til præterm fødsel er heterogene og multifaktorielle. Ca. en tredjedel af de præterme fødsler er iatrogene og skyldes graviditetsbetingede komplikationer, f.eks. præeklampsi eller svær væksthæmning hos fosteret, mens de resterende to tredjedele er spontane præterme fødsler [12]. Risikofaktorer for præterm fødsel er bl.a. kort cervix, rygning, uterusmalformationer, tidligere operationer af uterus eller cervix (f.eks. konisering) samt flerfoldsgraviditet [12]. Gravide med tvillinger har en øget risiko for præterm fødsel, og ca. 55% føder før uge 37. I Danmark udgør tvillingefødsler 1,5% af alle fødsler, men op mod 10% af alle præterme fødsler [8, 13]. Efter spontan præterm fødsel er der en betydende gentagelsesrisiko på 15-30% i en kommende graviditet [14].

Prædiktion og forebyggelse af præterm fødsel er kompleks, men måling af cervixlængden ved vaginal UL-skanning i andet trimester kombineret med obstetrisk anamnese (tidligere præterm fødsel) har vist sig at

forbedre prædiktionen af præterm fødsel hos både singleton- og tvillingegravide [15, 16]. I Danmark måles cervixlængden ikke rutinemæssigt under graviditet, men kun ved symptomer eller på baggrund af risikofaktorer (f.eks. tidligere præterm fødsel, uterusmalformationer, flerfoldsgraviditet eller konisering).

Formålet med denne artikel er at give et overblik over indikationer for påbegyndelse af profylaktisk progesteronbehandling for både singleton- og tvillingegravide. Artiklen er baseret på den nyligt godkendte nationale obstetriske guideline »Profylaktisk progesteron og præterm fødsel« [17].

Effekten af progesteron på præterm fødsel

Effekten af profylaktisk vaginalt givet progesteron på præterm fødsel er undersøgt i flere randomiserede studier og metaanalyser, bl.a. EPPPIC-studiet [18], som er en metaanalyse fra 2021 af randomiserede studier inkluderende 3.816 singletongravide og 2.046 tvillingegravide samt i metaanalysen fra Nordic Federation of Obstetrics and Gynecology (NFOG) fra 2019, inkluderende 2.837 singletongravide [19]. EPPPIC-studiet stratificerer efter singleton- og flerfoldsgravide, men ikke i forhold til anamnese og cervixlængde som i NFOG-metaanalysen. I begge metaanalyser sammenlignedes effekten af profylaktisk vaginalt givet progesteron til singletongravide, påbegyndt før graviditetsuge 24, med enten placebo eller ingen behandling.

Profylaktisk progesteron til singletongravide med tidligere senabort eller præterm fødsel

NFOG-metaanalysen viste, at for gravide med tidligere spontan senabort eller præterm fødsel mellem 16. og 37. graviditetsuge var der i gruppen af progesteronbehandlede en signifikant nedsat risiko for præterm fødsel før uge 33-35, med en relativ risiko (RR) = 0,66 (95% konfidensinterval (KI): 0,46-0,93). I EPPPIC-studiet, hvor mere end to tredjedele havde en anamnese med tidligere præterm fødsel, var RR = 0,78 (95% KI: 0,68-0,90) [18, 19].

Profylaktisk progesteron til singletongravide med afkortet cervix

Profylaktisk vaginalt givet progesteron til singletongravide med afkortet cervix (< 25 mm) er i randomiserede studier påvist at medføre en signifikant reduktion af præterm fødsel (RR hhv. 0,55 (95% KI: 0,33-0,92) og 0,56 (95% KI: 0,36-0,86)) [20, 21], og sammenlignelige fund ses ligeledes i NFOG-metaanalysen (RR = 0,63, 95% KI: 0,48-0,83) [19].

Profylaktisk progesteron til tvillingegravide uden andre risikofaktorer

Progesteronprofylakse til tvillingegravide uden andre risikofaktorer er undersøgt i flere nyere metaanalyser, og der er ikke fundet evidens for, at progesteron reducerer risikoen for præterm fødsel i denne gruppe. EPPPIC-metaanalysen viste, at profylaktisk vaginalt givet progesteron ikke nedsatte risikoen for præterm fødsel før uge 28 (RR 1,22, 95% KI: 0,77-1,94) eller uge 34 (RR 1,01, 95% KI: 0,84-1,20) [18]. I Cochranereviewet fra 2019 fandt man ligeledes ingen effekt af profylaktisk givet progesteron på fødsel før uge 34 (RR 0,88, 95% KI: 0,63-1,09) [22].

Profylaktisk progesteron til tvillingegravide med kort cervix

For tvillingegravide med kort cervix er evidensen sparsom og stammer overvejende fra sekundære analyser af uselekerede tvillingekohorter. I en metaanalyse fra 2022, som inkluderede tvillingegravide med kort cervix (< 25 mm), fandt man en signifikant beskyttende effekt af progesteron mod præterm fødsel < 33 uger (RR 0,60, 95% KI: 0,38-0,95). I studiet har man som i det eneste af de inkluderede beregnet number needed to treat »for benefit«, som var på fem (95% KI: 3-36). Hyppigheden af præterm fødsel før uge 28-34 samt spontan præterm fødsel før uge 33-34 var desuden signifikant lavere i gruppen, som havde fået vaginalt givet progesteron end i placebogruppen (RR = 0,41-0,68) [23]. Metaanalysen inkluderede dog studier, der anvendte forskellige doser af vaginalt givet progesteron (100-600 mg).

Profylaktisk progesteron til tvillingegravide med tidligere præterm fødsel

Der findes kun få og små studier om progesteronprofylakse til tvillingegravide med tidligere præterm fødsel eller senabort, og det er derfor usikkert, om progesteron har en gavnlig effekt hos denne gruppe.

På baggrund af ovenstående samt den gavnlige effekt af progesteronprofylakse til singletongravide med kort cervix eller tidligere præterm fødsel vurderes det i den opdaterede danske obstetriske guideline, at profylaktisk givet progesteron kan overvejes til tvillingegravide med afkortet cervix (< 25 mm) og tvillingegravide, der tidligere har født præterm eller haft en spontan senabort.

Neonatale og pædiatriske outcomes efter progesteronbehandling

Progesteronprofylakse er positivt associeret med flere neonatale outcomes, herunder risiko for lav fødselsvægt (< 1.500 g: RR 0,70, 95% KI: 0,49-0,99; < 2.500 g: RR 0,82, 95% KI: 0,74-0,91), respiratorisk distress-syndrom (RR 0,73, 95% KI: 0,58-0,93) samt behov for respiratorisk støtte (RR 0,77, 95% KI: 0,61-0,99) [18]. Der er sparsom viden om langtidsfølgerne. I et systematisk review og en metaanalyse fra 2021 har man undersøgt langtidsfølger efter antenatal progesteron ved fra seksmåneders- til otteårsalderen. Da man i studier om emnet anvender forskellige metoder og forskellige aldre hos børnene ved followup, var metaanalysen kun baseret på to studier [24]. Der blev ikke fundet øget risiko for uønskede følger hos børn efter progesteroneksponering i andet og tredje trimester. I en opfølgning af et randomiseret studie, som ikke var inkluderet i førnævnte review, fandtes en lille beskyttende effekt af progesteron i forhold til neurofysiologisk udvikling målt ved hjælp af Ages and Stages Questionnaire, med nedsat risiko for lav score blandt dikoriske tvillinger op til seksårsalderen (oddsratio (OR) = 0,34, 95% KI: 0,14-0,86). Denne effekt kunne ikke alene tilskrives højere gestationsalder ved fødslen hos de progesteroneksponerede børn [25].

Det kan diskuteres, om gestationsalder ved fødsel er et passende mål for, hvilken betydning det har at blive født for tidligt, ikke mindst på lang sigt. Selvom en højere gestationsalder ved fødslen typisk er forbundet med et bedre neurofysiologisk outcome, kan det være mere relevant at undersøge specifikke neurofysiologiske outcomes hos børn senere i barndommen, da dette vil kunne give et mere nuanceret billede af den langsigtede effekt af for tidlig fødsel.

Maternelle komplikationer i forbindelse med progesteronbehandling

Gravide i behandling med vaginalt givet progesteron kan opleve gener i form af øget udflåd og kløe i skeden. Maternelle langtidsfølger efter progesteronprofylakse er ikke velundersøgt, og de foreliggende resultater er primært baseret på sekundære analyser. I EPPPIC-metaanalysen fandtes en RR på 1,14 (95% KI: 0,93-1,40) for maternelle komplikationer baseret på 2.551 gravide, der havde anvendt vaginalt givet progesteron [18]. De maternelle komplikationer inkluderede gestationel hypertension, præeklampsi, gestationel diabetes samt maternel infektion, herunder chorioamnionitis. I et randomiseret studie med 334 tvillingegravide, der fik profylaktisk progesteron, og 343 placeboeksponerede gravide fandtes OR på 1,4 (95% KI: 0,6-3,0) for gestationel diabetes og 0,9 (95% KI: 0,9-1,5) for præeklampsi [26].

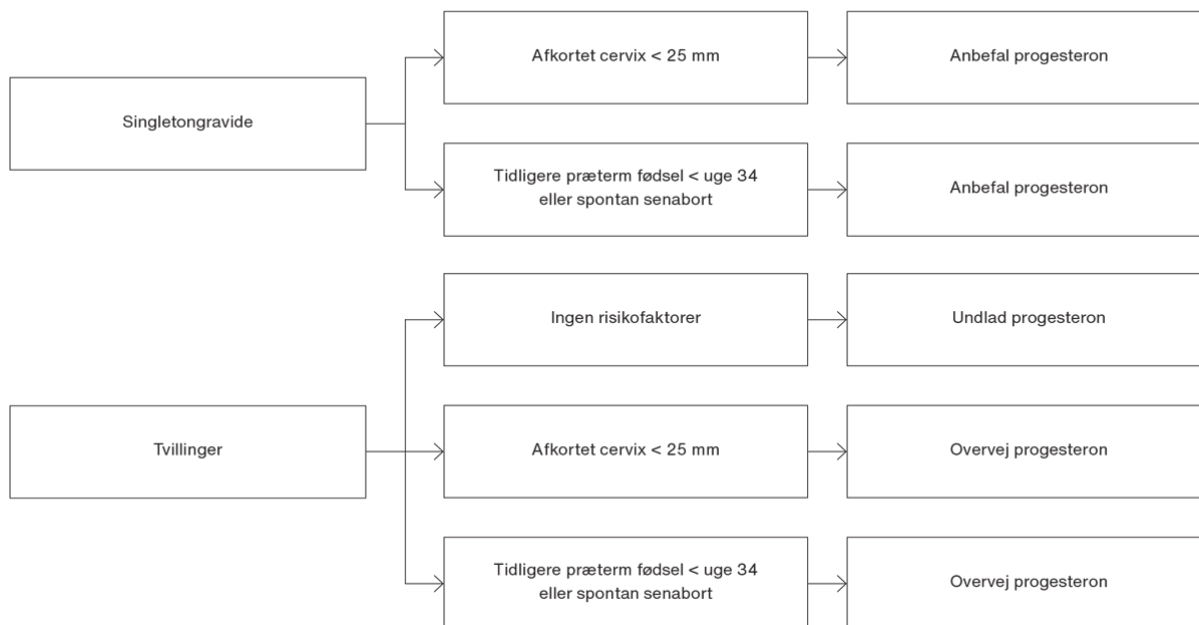
Der er i de publicerede studier om maternelle bivirkninger ikke beskrevet øget risiko for alvorlige langtidsfølger som f.eks. cancer.

Konklusion og anbefalinger

Profylaktisk progesteron til udvalgte singletongravide nedsætter risikoen for præterm fødsel med 22-45%

afhængigt af risikoprofil. I **Figur 2** opsummeres anbefalingerne for progesteronprofylakse.

FIGUR 2 Flow chart over anbefalinger for progesteronprofylakse til risikogrupper.



Risikoen for neonatale senfølger pga. immaturitet er størst ved fødsel før uge 34. Derfor har man i Danmark valgt, at ved en risikoprofil med tidligere præterm fødsel, er det kun gravide, der tidligere har født før uge 34, som anbefales progesteronprofylakse. Behandlingen påbegyndes i uge 12-24 og fortsættes til uge 34.

Der er ikke fundet skadelige konsekvenser hos børn eller mødre efter anvendelse af profylaktisk progesteron mod præterm fødsel. Der er dog sparsom litteratur om langtidsfølger og et behov for veltillrettede studier med lang followup for at undersøge dette nærmere.

Korrespondance Jeannet Lauenborg. E-mail: jeannet.kepp.bruun.lauenborg@regionh.dk

Antaget 25. marts 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. maj 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V10230636.

doi 10.61409/V10230636

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

SUMMARY

Prophylactic progesterone and preterm birth

This review summarises the present knowledge of prophylactic progesterone and preterm birth. Preterm birth (< 37 weeks) is a leading cause of neonatal mortality and morbidity worldwide. The incidence varies globally but remains low in the Nordic countries (5-6%). Prediction and prevention are complicated due to diverse aetiology, but obstetric history and cervical length can improve prediction. Prophylactic vaginal progesterone initiated between 12 and 24 weeks of gestation is recommended to reduce preterm birth < 33-35 weeks in singleton

pregnancies with a history of preterm birth or with a short cervix (< 25 mm) and can be considered for twin pregnancies with the same risk factors.

REFERENCER

1. Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(12):763-72. <https://doi.org/10.1080/14767050600949829>
2. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>
3. Kelly RW, Illingworth P, Baldie G et al. Progesterone control of interleukin-8 production in endometrium and chorio-decidual cells underlines the role of the neutrophil in menstruation and parturition. *Hum Reprod.* 1994;9(2):253-258. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138491>
4. Schwartz N, Xue X, Elovitz MA et al. Progesterone suppresses the fetal inflammatory response ex vivo. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(2):211.e1-211.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.012>
5. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update.* 1998;4(5):673-695. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.5.673>
6. Norman M, Petersen JP, Stensvold HJ et al. Preterm birth in the Nordic countries-Capacity, management and outcome in neonatal care. *Acta Paediatr.* 2023;112(7):1422-1433. <https://doi.org/10.1111/apa.16753>
7. The European Perinatal Health Report, 2015-2019. <https://www.europeristat.com/index.php/reports/ephr-2019.html> (4. jan 2024).
8. Helmig R, Glavind J, Huusom L, Storgaard L. Præterm fødsel. I: Sørensen J, Johansen M, Weber T, Ottesen B, red. *Ars parienti.* Munksgaard, 2020:157-7.
9. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-456. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
10. Duncan AF, Matthews MA. Neurodevelopmental outcomes in early childhood. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):377-392. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.001>
11. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2015;52(2):143-152. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027>
12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
13. Danmarks Statistik. 35 pct. færre tvillingefødsler end for ti år siden. <https://www.dst.dk/da/Statistik/nyheder-analyser-publ/nyt/NytHtml?cid=30031> (4. jan 2024).
14. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(12):1383-1390. <https://doi.org/10.1111/aogs.13027>
15. Celik E, To M, Gajewska K et al. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):549-154. <https://doi.org/10.1002/uog.5333>
16. Heath VCF, Southall TR, Souka AP et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5):312-317. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12050312.x>
17. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Guideline vedrørende profylaktisk progesteron og præterm fødsel, 2023. https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/64f774b8a56cdf0f643b6e4a/1693938873980/Proges+teronguideline_2023_final+%281%29.pdf (4. jan 2024).
18. Stewart LA, Simmonds M, Duley L et al. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2021;397(10280):1183-1194. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00217-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00217-8)
19. Lauenborg J, Jacobsen B, Saltvedt S et al. NFOG guideline: progesterone for prevention of preterm birth, 2019. <https://nfog.org/guidelines/> (29. april 2024)

20. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31. <https://doi.org/10.1002/uog.9017>
21. Fonseca EB, Celik E, Parra M et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-469. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067815>
22. Dodd JM, Grivell RM, OBrien CM et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012024.pub3>
23. Conde-Agudelo A, Romero R, Rehal A et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and adverse perinatal outcomes in twin gestations with a short cervix: an updated individual patient data meta-analysis. *Gynecol.* 2023;229(6):599-616.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.05.010>
24. Simons NE, Leeuw M, Van't Hooft J et al. The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review. *BJOG.* 2021;128(6):964-974. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16582>
25. Vedel C, Larsen H, Holmskov A et al. Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):382-389. <https://doi.org/10.1002/uog.15948>
26. Rode L, Klein K, Nicolaides KH et al. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):272-280. <https://doi.org/10.1002/uog.9093>