

Kan progesteron forhindre for tidlig fødsel?

Professor Niels Jørgen Secher & overlæge Kristjar Skajaa
E-mail: KSK@sks.aaa.dk

King Faisal Specialist Hospital and Research Center,
Riyad, Saudi-Arabien, og
Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus,
Gynækologisk Obstetrisk Afdeling Y

For tidlig fødsel (5% af fødslerne i Danmark) er stadig en tungtvejende årsag til neonatal dødelighed og sygelighed, selv om overlevelsen igennem de seneste år er steget markant. Nu overlever op til halvdelen af de børn, der er født i 23.-24. graviditetsuge, og fra dette tidspunkt er der en stigende overlevelseskurve, således at 90-95% overlever en fødsel i 28.-29. graviditetsuge. Sygeligheden er dog stadig skræmmende, idet mere end 50% af de overlevende efter fødsel i 24.-25. graviditetsuge vil have alvorlige handicap ved 2-års-alderen [1].

Incidensen er derimod ikke faldende. Årsag og patofysiologi er i det store og hele stadig ukendte, hvilket afspejler sig i, at diverse behandlingstiltag ikke har haft nogen væsentlig effekt på hyppigheden. Der er en række risikofaktorer for at føde for tidligt, af hvilke det at have født for tidligt i en tidligere graviditet er den mest tungtvejende. Derudover er der sammenhæng med rygning, flerfoldsgraviditet, dårlige sociale kår og uterine misdannelser. Endelig er ca. en fjerdedel af tilfældene iatrogene.

Det seneste nye skud på stammen af undersøgelser med henblik på at finde tiltag, der kan forhindre for tidlig fødsel, er et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie, hvor effekten af 17 alfa-hydroxyprogesteroncaproat (17-AHPC) på forekomsten af for tidlig fødsel blev testet [2]. Teoretisk virker progesteron ved at relaxere uterinmuskulaturen, hæmme oxytocins kontraherende virkning og hæmme dannelsen af *gap-junctions* i myometriet. Hos en række dyrearter forudgås fødslen af et fald i serumprogesteron, men dette har ikke kunnet påvises hos mennesker. Man har dog ikke kunnet udelukke, at der sker lokale ændringer i progesteronkoncentrationen i placenta og/eller fosterhinderne, og desuden har det vist sig, at antiprogesteroner kan inducere fødsel til terminen.

I undersøgelsen blev gravide, som tidligere havde haft en spontant indsættende fødsel mellem 20. og 37. graviditetsuge, indrulleret mellem 16. og 20. gestationsuge i den aktuelle graviditet. De blev randomiseret i forholdet 2:1 til straks at påbegynde ugentlige injektioner med enten 17-AHPC 250 mg (n=310) eller en inert placebo (*castor oil*) (n=153) indtil fødsel eller 36. graviditetsuge. Den primære resultatparameter var fødsel før 37. gestationsuge. Analyserne blev foretaget efter *intention to treat*-princippet. Signifikant færre i progesterongrup-

pen fødte før 37. uge (36,3% versus 54,9%), før 35. uge (20,6% versus 30,7%) og før 32. uge (11,4% versus 19,6%). Hos de børn, hvor moderen modtog 17-AHPC, var der en nedsat hyppighed af nekrotiserende enterokolit, intraventrikulær blødning og nedsat behov for supplerende iltbehandling. Den høje hyppighed af for tidlig fødsel i placebogruppen bekræfter, at der var tale om kvinder med høj a priori-risiko for at føde for tidligt. Man skal derfor være forsigtig med at overføre resultaterne til populationer med lav risiko for for tidlig fødsel. Der er for nylig i en korrespondance rejst den indvending, at det at *castor oil* indeholder ricinolat, som virker stimulerende på uterinmuskulaturen, om end i en noget højere dosering end den i undersøgelsen anvendte, kan have haft betydning for den høje frekvens af for tidlig fødsel i placebogruppen. Forfatterne til undersøgelsen har dog afvist denne mulighed [3].

I en tidligere publiceret metaanalyse [4] om den profylaktiske effekt af 17 alfa-hydroxyprogesteroncaproat, dels på hyppigheden af gentagne aborter og dels på hyppigheden af for tidlig fødsel hos højrisikokvinder, fandt man ingen effekt på aborthyppigheden, men derimod en reduktion af for tidlig fødsel hos kvinder, der fik progesteron, uden at der dog var en tilsvarende reduktion af den perinatale morbiditet og mortalitet.

Hormonbehandling af gravide bør give stof til eftertanke ihukommende effekterne af dietylstilbetrolbehandlingen af gravide for mange år siden, og der bør laves flere studier, der kan forsikre om et sikkert udkomme for børnene, inden progesteronbehandling iværksættes som profylakse mod for tidlig fødsel. Et alternativ kan måske vise sig at blive profylaktisk behandling med et kosttilskud i form af fiskeolier. Således fandt man i en randomiseret undersøgelse, som det tog år at gennemføre på grund af en relativ mangel på interesse fra industriens side og dermed manglende økonomi, at hos gravide med højrisiko for for tidlig fødsel, som modtog 2,7 g fiskeolie, var der en signifikant nedsættelse af hyppigheden af for tidlig fødsel fra 33% til 21% [5].

Litteratur

1. Ward RW, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003;110(suppl 20):8-16.
2. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *New Eng J Med* 2003;348:2379-85.
3. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *New Eng J Medicine* 2003;349:1087-8.
4. Keirse MJNC. Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:149-54.
5. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000;107:382-95.