

# Progesteronbehandling för att förhindra för tidig förlossning

## Inledning

För tidig förlossning (förtidsbörd, < 37 graviditetsveckor) är den vanligaste orsaken till död och funktionshinder hos det nyfödda barnet och senare i barnaåren. Frekvensen av förtidsbörd varierar över världen mellan 5 procent i Europa och 18 procent i vissa afrikanska länder. I Sverige har förekomsten av förtidsbörd varierat mellan 5 och 6 procent under senare år.

Vad som startar en förlossning är inte helt klart. Det finns vissa kända orsaker till för tidig förlossning, exempelvis infektioner, missbildningar i livmodern och cervixinsufficiens (svaghet i livmoderhalsen). Progesteronbehandling används sporadiskt i Sverige med syftet att förhindra förtidsbörd. Dock är det vanligare i andra delar av världen, framför allt i USA och i södra Europa.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en rapport från Cochrane collaboration.

### Kommenterad rapport

Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3.

Publikationsdatum: Juli 2013  
Senaste sökdatum: 14 januari 2013

### SBU:s kommentar

De viktigaste fynden i Cochrane-rapporten är att progesteronbehandling jämfört med placebo:

- är associerat med en statistiskt signifikant minskning av risken för förtidsbörd före vecka 34 hos kvinnor som tidigare fött för tidigt ([Resultat](#))
- minskar risken för perinatal dödlighet hos barn till kvinnor som tidigare fött för tidigt ([Resultat](#)) (se dock [kommentar](#) nedan)
- minskar risken för förtidsbörd för kvinnor med kort livmoderhals (cervix) ([Resultat](#)) (se dock [kommentarer](#) nedan)

Det finns begränsad information om effekter på barnet på längre sikt och det behövs fler studier för att utvärdera tidpunkt, administrationsätt och dosering av progesteron.

### Nedan följer SBU:s kommentarer till Cochrane-rapporten:

- I Sverige finns ingen gemensam praxis för behandling av kvinnor med risk för förtidsbörd. Progesteronbehandling sker sporadiskt vid anamnes på tidigare förtidsbörd, vid kort cervix eller vid hotande förtidsbörd. Vid tecken på cervixinsufficiens (svaghet i livmoderhalsen) kan man överväga att anlägga [cerclage](#). Det finns många orsaker till för tidig förlossning. Cervixlängdens betydelse är inte helt klart.
- I Cochrane-rapporten kommer man fram till att progesteronbehandling av kvinnor som tidigare fött för tidigt har samband med en statistiskt signifikant minskning av risken för perinatal dödlighet. Men denna skillnad försvinner om studier med hög eller oklar risk för bias tas bort ur metaanalysen. Av totalt sex inkluderade studier har endast tre låg risk för bias<sup>1</sup>.
- I Cochrane-rapporten kommer man även fram till att risken för förtidsbörd före vecka 34 är signifikant lägre med progesteronbehandling för kvinnor med kort cervix och singelgraviditet. Men detta resultat baseras endast på två studier, där den ena studien har hög risk för bias<sup>2</sup>. I den andra studien har även kvinnor med flerbörd inkluderats (24 av totalt 250) vilket ökar risken för att föda för tidigt. En statistiskt signifikant minskning av förtidsbörd före vecka 33 påvisades även av Hassan och medarbetare (2011). Denna studie togs inte med i metaanalysen då primärt utfallsmått inte var förtidsbörd före vecka 34.

<sup>1</sup> Meis 2003, O'Brien 2007 och Rai 2009 har låg risk för bias enligt bedömning av författarna till Cochrane-rapporten. Det som bedömts är till exempel randomisering, resultatrapportering och blindning av studiedeltagare och utvärderare.

<sup>2</sup> Rozenberg 2012, studiedeltagare och utvärderare är inte blindade.

- Frekvensen förtidsbörd i de länder studierna är gjorda är högre än i Sverige. Till exempel är frekvensen av förtidsbörd i placebogrupporna i de största studierna 2–3 gånger högre än i Sverige. Det innebär att överförbarheten till svenska förhållanden kan ifrågasättas. Målgruppen i Sverige är också betydligt mindre.
- I redovisade studier har olika former av progesteron använts, **naturligt progesteron** respektive **17-OH-progesteronkaproat**. Det är inte klarlagt om effekten är likvärdig. Dessutom har olika administrationssätt använts (intramuskulärt, vaginalt respektive oralt).
- När en eventuell screening av cervixlängd bäst bör ske är oklart, liksom definitionen på en kort cervix. Om mätning av cervix ska införas i Sverige skulle det enklast ske i samband med ultraljudsundersökningen i graviditetsvecka 18–20. I de ingående studierna i Cochrane-rapporten har ultraljudsmätning av cervixlängd skett vid olika tidpunkter mellan vecka 16 och 34. Dessutom varierar definitionen av kort cervix mellan 10 till 30 mm. Överförbarheten till svenska förhållanden är därmed att betrakta som låg.
- En svensk studie planeras med ultraljudsmätning av cervix vid rutinultraljud i vecka 18–19 samt i vecka 22–23. Avsikten är att undersöka om ultraljudsmätning av cervix vid dessa tidpunkter kan förutsäga förtidsbörd, vilken cervixlängd som bäst förutsäger förtidsbörd och hur vanligt det är med kort cervix.
- Studier om **cerclage** ingår inte i denna Cochrane-rapport.

## Sammanfattning av originalrapporten

### Om studierna

Trettiosex randomiserade kontrollerade studier med totalt 8 523 kvinnor och 12 515 barn inkluderades i rapporten. Studierna var i huvudsak genomförda i USA och Europa (Frankrike, Storbritannien, Turkiet, Italien, Grekland, Finland, Nederländerna, Albanien, Danmark, Österrike och Spanien). Det fanns även studier från Egypten, Brasilien, Chile och Indien.

Gravida kvinnor ansågs utsatta för risk för förtidsbörd om de hade fött för tidigt tidigare, om de hade flerbörd, kort cervix identifierad vid ultraljudsundersökning, förekomst av fetalt fibronektin<sup>3</sup> eller hotande förtidsbörd (värkar, cervixdilatation).

De primära utfallsmåtten var perinatal dödlighet, förlossning före vecka 34 och allvarliga neurologiska handikapp hos barnet.

Följande indelning gjordes:

- Progesteronbehandling av kvinnor med tidigare förtidsbörd (elva studier, 1 936 kvinnor)
- Progesteronbehandling av kvinnor med kort cervix (fyra studier, 1 560 kvinnor)
- Progesteronbehandling av kvinnor med flerbörd (14 studier, 3 792 kvinnor)
- Progesteronbehandling av kvinnor med hotande förtidsbörd vid varierande graviditetslängder, 15–36 veckor (sex studier, 505 kvinnor).
- Övrigt (fyra studier)

### Resultat

På grund av olikheter mellan studierna (heterogenitet) så har inte alla studier inkluderats i metaanalyserna. Vi redovisar endast resultat för de primära utfallsmåtten. För de sekundära utfallsmåtten hänvisar vi till originalrapporten.

Progesteronbehandling av kvinnor med tidigare förtidsbörd är associerat med en statistiskt signifikant minskning av risken för förlossning före vecka 34.

När det gäller perinatal dödlighet redovisar Cochrane-rapporten också en statistiskt signifikant skillnad till fördel för progesteronbehandling, men denna skillnad försvinner om studier med hög eller oklar risk för bias tas bort ur metaanalysen (se [SBU:s kommentar](#)). För kvinnor med kort cervix som får progesteronbehandling är risken för förtidsbörd signifikant lägre. Detta resultat bygger dock endast på två studier, där den ena har hög risk för bias (se [SBU:s kommentarer](#)).

<sup>3</sup> Ett fibronektintest är prov från slidan. Ett negativt resultat (avsaknad av fibronektin) betyder att prematur förlossning inte är på gång. Betydelsen av ett positivt test är mera osäker.

Progesteron-behandlad grupp jämfört med placebo	Utfallsmått		
	Perinatal dödlighet*	Förtidsbörd (före vecka 34)	Neurologiskt handikapp
	Antal studier/patienter	Antal studier/patienter	Antal studier/patienter
Kvinnor med tidigare förtidsbörd	RR 0.50, 95% KI 0.33 till 0.75 <i>(se SBU:s kommentar)</i> 6/1453	RR 0.31, 95% KI 0.14 till 0.69 5/602	-**
Kvinnor med flerbörd	Ingen statistiskt signifikant skillnad 7/4136	Ingen skillnad 7/1758	-**
Kvinnor med kort cervix	Ingen statistiskt signifikant skillnad 3/1389	RR 0.64, 95% KI 0.45 till 0.90 <i>(se SBU:s kommentarer)</i> 2/438	-**
Kvinnor med hotande förtidsbörd	Ingen statistiskt signifikant skillnad 1/12	Ingen skillnad 2/175	-**

\* Perinatal dödlighet – antalet dödfödda (efter vecka 22 från 2008, tidigare efter vecka 28) och antalet nyfödda som dött under den första levnadsveckan per 1000 födda.

\*\* Inte rapporterat i några studier

### SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR) [1]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Rapporten saknar dock hälsoekonomisk utvärdering och litteratursökningen är inte utförd på ett alltigenom transparent sätt.

### För tidigt födda barn

Till för tidigt födda barn räknas barn som är födda före 37:e graviditetsveckans utgång. I Sverige föds 5-6 procent av alla barn för tidigt och cirka 1 procent föds mycket för tidigt (före 32 veckors graviditet).

Enligt WHO:s definition (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>) är barn födda för tidigt om de föds levande före 37:e graviditetsveckans utgång [2].

### Progesteronbehandling för att förhindra för tidig förlossning

I äggstocken bildas efter ägglossning en gulkropp som producerar progesteron (gulkroppshormon). Det är ett kvinnligt könshormon som förbereder livmoderslemhinnan så att det befruktade ägget ska kunna implanteras i livmodern. Vid en graviditet fortsätter hormonet att bildas av placenta (moderkakan). Trots att effekten av progesteron minskar vid slutet av graviditeten, sjunker inte nivåerna av hormonet. Det finns flera teorier om hur progesteronets verkan minskar, t ex genom påverkan på progesteronreceptorerna eller att nivåerna av det enzym som bryter ner progesteron ökar. Teoretiskt sett skulle progesteronbehandling av kvinnor som löper risk att föda för tidigt innebära att enzymernas aktivitet mäts och att det finns tillräckliga nivåer av progesteron kvar för att upprätthålla graviditeten [3].

Naturligt progesteron och syntetiskt 17-OH-progesteronkaproat används. De farmakologiska egenskaperna skiljer sig åt mellan substanserna [3].

Flera olika administrationssätt används, intramuskulärt, vaginalt och oralt.

### Cerclage

Sena missfall eller extremt tidig förlossning kan bero på en försvagning av livmoderhalsen. Det kan då bli aktuellt att i en kort narkos sätta ett cerclage, en kraftig tråd som sys fast runt livmoderhalsen, för att hålla den stängd. Tråden tas bort 3-4 veckor före beräknad förlossning eller tidigare om förlossningen har startat.

### Perinatal dödlighet

Perinatal dödlighet är antalet dödfödda och antalet levande födda som dött under den första levnadsveckan per 1000 födda.

## Referenser

1. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, *BMC Medical Research Methodology* 2007, 7:10.
2. World Health Organization (WHO). Media Centre. Preterm Birth. Fact sheet N 363. Updated November 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
3. Byrns MC. Regulation of progesterone signaling during pregnancy: Implications for the use of progestins for the prevention of preterm birth. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014; 139:173–181.

**Projektgrupp****Sakkunnig/projektledare**

Elisabeth Persson, docent, medicinsk rådgivare, Hälsö- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting.

**Granskare**

Andreas Herbst, docent verksamhetschef, Kvinnokliniken, Skånes universitetssjukvård

Bo Jacobsson, professor, universitetssjukhusöverläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

**Projektledare**

Elisabeth Persson, docent, medicinsk rådgivare, Hälsö- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting

Pernilla Östlund, SBU

**Kommenterad rapport**

Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947.

DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3.

**SBU utvärderar sjukvårdens metoder**

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

**Metodrådet SLL-Gotland**

Metodrådet SLL-Gotland inom Avdelningen för Evidensbaserad medicin i SLL utför på uppdrag av och tillsammans med medarbetare i vården systematiska granskningar av den vetenskapliga litteratu-

ren för en metod eller process inom hälso- och sjukvården, en Health Technology Assessment (HTA). Effekter, etiska och organisatoriska aspekter liksom kostnadseffektivitet utvärderas.

SBU Kommenterar publicerad: 2014-02-25

Originalrapporten publicerad: Juli 2013  
Rapporten kan hittas på [www.sbu.se/2014\\_02](http://www.sbu.se/2014_02).

Läs fler SBU Kommenterar på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU  
Programchef: Jan Liliemark, SBU  
Grafisk produktion: Anna Edling, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering  
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
E-post: [registrator@sbu.se](mailto:registrator@sbu.se) • [www.sbu.se](http://www.sbu.se)