

Progesteron za preprečevanje prezgodnjega poroda

Progesterone for preterm birth prevention

Miha Lučovnik, Tanja Premru Sršen

KO za perinatologijo,
Ginekološka klinika,
Univerzitetni Klinični
Center Ljubljana,
Štajmerjeva 3

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Miha Lučovnik,
dr. med.,
e: mihalucovnik@yahoo.
com

Ključne besede:

progesteron; gestageni;
prezgodnji porod;
nosečnost; maternični
vrat

Key words:

progesterone; gestagens;
preterm birth; pregnancy;
uterine cervix

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 609–16

Prispelo: 30. sept. 2014,
Sprejeto: 23. maj 2015

Izvleček

Izhodišče: Progesteron je pomemben za vzdrževanje nosečnosti. Z dodajanjem progesterona lahko v določenih skupinah nosečnic zmanjšamo tveganje za prezgodnji porod. Namen članka je predstaviti slovenska priporočila za uporabo progesterona za preprečevanje prezgodnjega poroda in sistematični pregled literature, na katerem priporočila temeljijo.

Metode: Pregledali smo zbirko Medline s ključnimi besedami: progesteron, nosečnost, prezgodnji porod, randomizirana raziskava in randomizirana kontrolirana raziskava. Vključili smo raziskave, v katerih so mikronizirani progesteron pri enoplodnih ali večplodnih nosečnostih dali vaginalno z namenom preprečiti prezgodnji porod. Izključili pa smo raziskave, v katerih so uporabili 17- α -hidroksiprogesteron kaproat.

Rezultati: Predstavljamo glavne značilnosti dvanajstih randomiziranih raziskav, objavljenih v letih 2003–2014. Raziskave se razlikujejo po vključitvenih merilih, odmerku progesterona, pripravi progesterona in trajanju zdravljenja. Dve raziskavi sta vključevali nosečnice s kratkim materničnim vratom, dve s prezgodnjim porodom pred to nosečnostjo, tri s simptomi prezgodnjega poroda, tri z dvojčki in dve z različnimi dejavniki tveganja (med katerimi je bil najpogostejši prezgodnji porod v prejšnjih nosečnostih). Šest od dvanajstih raziskav je pokazalo značilno znižanje tveganja za prezgodnji porod s progesteronskim zdravljenjem.

Zaključki: Na podlagi trenutno dostopnih podatkov se priporoča uporaba 200 mg mikroniziranega progesterona dnevno vaginalno pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom (≤ 25 mm) z začetkom v 19–24. tednu in nadaljevanjem zdravljenja do 37. tedna.

Abstract

Background: Progesterone is important in maintaining pregnancy. Progesterone supplementation may reduce risk of preterm birth in certain populations of pregnant women. The objective of this review was to develop evidence-based clinical recommendations for progesterone treatment in the prevention of preterm birth.

Methods: A search in the Medline database was performed using keywords: progesterone, pregnancy, preterm birth, preterm labour, preterm delivery, randomized trial, and randomized controlled trial. We only included studies of vaginal progesterone treatments for the prevention of preterm birth and excluded studies on 17- α -hydroxyprogesterone caproate.

Results: We report findings from twelve randomized trials conducted since 2003 till 2014. These trials differ regarding inclusion criteria, progesterone dose, vehicle used, and treatment duration. Inclusion criteria were: short uterine cervix (two trials), history of previous preterm birth (two trials), signs and symptoms of preterm labour (three trials), twin pregnancies (three trials), and multiple risk factors (among these history of previous preterm birth was the

most common) (two trials). Six of these twelve trials showed a significant reduction in preterm birth in the progesterone groups.

Conclusions: Based on the current evidence, we recommend treatment with 200 mg of micron-

ized progesterone daily, administered vaginally, in pregnant women found to have a short cervix (≤ 25 mm) at 19–24 weeks. The treatment should be continued until 37 weeks.

Uvod

Prezgodnji porod (PP) ostaja eden najpomembnejših nerešenih problemov v perinatologiji. Neonatalna umrljivost in obolevnost zaradi nedonošenosti sta se v zadnjih desetletjih sicer bistveno zmanjšali, vendar predvsem zaradi boljše oskrbe prezgodaj rojenih otrok, ne pa znižanja pojavnosti PP.^{1–3} V Sloveniji se še vedno 7 do 8 % otrok rodi prezgodaj, tj. pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti (t.n.) (Nacionalni Perinatalni Informacijski Sistem). Številni poskusi preprečevanja ali zdravljenja PP se niso dovolj izkazali. Počitek, ki so ga nekoč splošno zagovarjali, ne prepreči PP.⁴ Cerklaža, antibiotiki in tokolitiki pa so učinkoviti le v določenih primerih.^{4–6}

Pred več kot 80 leti so Corner, Allen in Csapo dokazali, da progesteron odgovarja za ohranjanje nosečnosti.^{7,8} Veliko raziskav na živalih in na človeških tkivih je njihove ugotovitve potrdilo. Progesteron zavira krčljivost miometrija, upočasni proces zorenja materničnega vratu in deluje protivnetno.^{9–12} Dodajanje progesterona ali njegovih sintetičnih analogov bi torej lahko, vsaj na podlagi bazičnih raziskav, preprečilo PP. Podpora uporabi progesterona za preprečevanje PP prihaja tudi iz vse številčnejših kliničnih raziskav.

Le naravni progesteron in 17- α -hidroksiprogesteron kaproat (sintetični ester naravnega 17-hidroksiprogesterona) (17 OHP) veljata za dovolj varna gestagena za uporabo v nosečnosti.¹³ 17 OHP se v številnih državah uporablja v obliki tedenskih injekcij v mišico zaradi daljše razpolovne dobe od naravnega progesterona.^{14,15} V Sloveniji ta ni na voljo in ga ne uporabljamo. Naravni progesteron, imenovan tudi mikronizirani ali bioidentični progesteron, pridobivajo v laboratorijih iz rastlin (npr. soje). Po svoji kemični strukturi je enak progesteronu, ki ga tvorita rumeno telesce in posteljica.

Zaradi kratke razpolovne dobe dajemo naravni progesteron najpogosteje apliciramo dnevno ali dvakrat dnevno, peroralno ali vaginalno. Peroralno jemanje ni priporočljivo zaradi spremenljive absorpcije in prvega prehoda skozi jetra.¹⁶ Poleg tega so stranski učinki, npr. glavobol in holestaza, pogostejši ob peroralnem jemanju.¹⁶ Priporočila obravnavajo le uporabo naravnega progesterona, ki se daje vaginalno.

Metode

Pregledali smo bibliografsko zbirko MEDLINE z iskalnim sistemom PubMed. Iskali smo randomizirane klinične raziskave, ki so proučevale učinkovitost progesterona za preprečevanje PP. Za iskanje smo uporabili ključne besede: progesteron (»progesterone«), nosečnost (»pregnancy«), prezgodnji porod (»preterm birth«, »preterm labor«, »preterm delivery«), randomizirana raziskava (»randomized trial«) in randomizirana kontrolirana raziskava (»randomized controlled trial«). Po pregledu seznamov citatov v tako dobljenih člankih smo nato iskali še dodatne raziskave, ki bi lahko ustrezale našim vključitvenim merilom.

Vključili smo raziskave, v katerih so uporabljali mikronizirani (naravni) progesteron za preprečevanje PP (začetek zdravljenja v drugem trimesečju) pri nosečnicah brez simptomov ali tistih z znaki oz. s simptomi PP. Vključili smo raziskave, v katerih je bil progesteron dan vaginalno, in sicer pri enoplodnih ali večplodnih nosečnostih. Izključili smo raziskave, v katerih so uporabili 17 OHP.

Pregledali smo tudi bazi registriranih kliničnih raziskav www.clinicaltrials.gov in www.controlled-trials.com ter poiskali že zaključene in še potekajoče raziskave, ki ustrezajo našim vključitvenim merilom.

Rezultati

Tabela 1 prikazuje značilnosti dvanajstih randomiziranih raziskav, ki ustrezajo vključitvenim merilom našega sistematičnega pregleda literature. Indikacije za uvedbo

progesteronskega zdravljenja so bile različne: najpomembnejše so predhodni PP, kratak maternični vrat, nosečnost z dvojčki in znaki oz. simptomi PP.

Tabela 1: Glavne značilnosti randomiziranih kliničnih raziskav o uporabi vaginalnega progesterona za preprečevanje prezgodnjega poroda.

Avtor, leto objave	Vključitvena merila	N	Trajanje zdravljenja	Odmerek	Izid	OR (95 % CI)
Fonseca, 2003 (17)	»Povišano tveganje« (predhodni PP, cerklaža, anomalija uterusa)	142	24–34 tednov	100 mg dnevno	PP < 37 tednov	OR 0,40 (0,17–0,94)*
Fonseca, 2007 (21)	MV ≤ 15 mm Cervix ≤ 15 mm	250	24–34 tednov	200 mg dnevno	PP < 34 tednov	OR 0,56 (0,36–0,86)*
O'Brien, 2007 (20)	Predhodni PP	659	18/23–37 tednov	90 mg dnevno	PP < 37 tednov PP ≤ 32 tednov	OR 1,08 (0,76–1,52) OR 0,90 (0,52–1,56)
Borna, 2008 (32)	Znaki/simptomi PP po tokolizi	70	24–37 tednov (weeks)	400 mg dnevno	PT < 2500 g BW < 2500 g	RR 0,52 (0,28–0,98)*
Norman, 2009 (25)	Dvojčki	500	24–34 tednov	90 mg dnevno	PP < 34 tednov	OR 1,36 (0,98–2,09)
Majhni, 2009 (19)	Predhodni PP	100	20/24–36 tednov	100 mg dnevno	PP < 37 tednov PP ≤ 34 tednov	RR 0,32 (0,14–0,72)* RR 0,67 (0,12–3,82)
Sharami, 2010 (33)	Znaki/simptomi PP po tokolizi	173	28–36 tednov	200 mg dnevno	PP < 37 tednov PP < 34 tednov	OR 0,59 (0,32–1,10) OR 0,91 (0,33–2,50)
Cetingoz, 2011 (18)	»Povišano tveganje« (predhodni PP, dvojčki, anomalija uterusa)	150	24–34 tednov	100 mg dnevno	PP < 37 tednov PP < 34 tednov	OR 0,50 (0,26–0,96)* OR 0,30 (0,12–0,77)*
Hassan, 2011 (22)	MV 10–20 mm Cervix 10–20 mm	458	19/24–37 tednov	90 mg dnevno	PP < 35 tednov PP < 33 tednov PP < 28 tednov	RR 0,62 (0,42–0,92)* RR 0,55 (0,33–0,92)* RR 0,50 (0,25–0,97)*
Rode, 2011 (26)	Dvojčki	677	20/24–34 tednov	200 mg dnevno	PP < 34 tednov	OR 0,8 (0,5–1,2)
Serra, 2013 (27)	Dvojčki	289	20–34 tednov	200 mg ali 400 mg dnevno	PP < 37 tednov PP < 34 tednov PP < 32 tednov PP < 28 tednov	OR 0,94 (0,58–1,53) OR 0,82 (0,39–1,70) OR 0,78 (0,27–2,21) OR 1,92 (0,21–17,39)
Martinez de Tejada, 2014 (34)	Znaki/simptomi PP po tokolizi	385	24–34 tednov	200 mg dnevno	PP < 37 tednov PP < 34 tednov PP < 32 tednov	RR 1,20 (0,93–1,50) RR 1,50 (0,90–2,40) RR 1,3 (0,7–2,5)

N število preiskovank; PP prezgodnji porod; MV maternični vrat; PT porodna teža; OR razmerje obetov; RR razmerje tveganj; CI interval zaupanja; * predstavlja statistično značilnost

Predhodni prezgodnji porod

Fonseca in sod. so leta 2003 izvedli raziskavo, v katero so vključevali nosečnice z različnimi dejavniki tveganja: predhodni spontani PP pred 37. tednom, profilaktična cerklaza ali razvojne nepravilnosti maternice.¹⁷ Podobno so opredelili skupino nosečnic z visokim tveganjem tudi Cetingoz in sod., ki pa so vključevali tudi nosečnice z dvojčki.¹⁸ V obeh raziskavah je bil najpogostejši dejavnik tveganja predhodni PP. V obeh raziskavah je bila pojavnost PP nižja v skupini, zdravljeni s progesteronom, v primerjavi s skupino s placebom. Majhni in sod. so prav tako dokazali učinkovitost vaginalnega progesterona pri preprečevanju poznega PP (med 34. in 37. t. n.) v skupini nosečnic s predhodnim PP.¹⁹ V nasprotju s temi rezultati O'Brien in sod. niso dokazali razlike med skupino s placebom in skupino s progesteronom za preprečevanje PP pri nosečnicah s predhodnim PP.²⁰ To je bila do danes največja objavljena raziskava na tem področju sploh. Zato ostaja odprto vprašanje, ali je zdravljenje s progesteronom na mestu pri nosečnicah, ki so že rodile prezgodaj. Potrebno bo počakati na objavo izsledkov dveh velikih, že zaključenih raziskav. Obe sta primerjali skupini z vaginalnim progesteronom s skupino s placebom pri nosečnicah s predhodnim PP. V prvo je bilo v ZDA vključenih 636 nosečnic, v drugo pa 984 avstralskih nosečnic.

Kratek maternični vrat

Raziskavi, ki so jih objavili Fonseca in sod. leta 2007 in Hassan in sod. leta 2011, sta vključevali nosečnice s kratkim materničnim vratom (izmerjenim z vaginalnim ultrazvokom med 19. in 24. tednom nosečnosti).^{21,22} Prva je pod sponzorstvom Fetal Medicine Foundation vključevala nosečnice z materničnim vratom ≤ 15 mm, druga pa pod sponzorstvom National Institute of Health nosečnice z materničnim vratom, dolgim 10–20 mm. V obeh raziskavah je bila pojavnost PP pred 34. oz. 33. t. n. v skupinah, v katerih sta prejemali progesteron, za približno 45 % nižja. Koristnost progesterona pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom dodatno potrjuje sekundarna analiza že omenjenih rezultatov O'Briena in sodelavcev.²³ Dokazali so nižjo pojavnost PP v skupini, zdravljeni s progesteronom v podskupini nosečnic z materničnim vratom, krajšim od 28 mm. Romero in sod. so objavili metaanalizo petih randomiziranih raziskav (v tem članku citati 18, 20, 21, 22 in 26) s sekundarno analizo individualnih podatkov o vključenih nosečnicah in novorojenčkih.²⁴ Ugotovili so, da progesteronsko zdravljenje nosečnic zmanjša tveganje za prezgodnji porod, če je maternični vrat v drugem trimesečju dolg ≤ 25 mm. Dolžina materničnega vratu, pri kateri priporočamo progesteronsko zdravljenje, je zato danes 25 mm ali manj.

Tabela 2: Priporočila za uporabo progesterona v preprečevanju prezgodnjega poroda.

Indikacije
- Progesteronsko zdravljenje je indicirano pri nosečnostih, pri katerih ugotovimo kratek maternični vrat (≤ 25 mm, izmerjen z vaginalno ultrazvočno sondo med 19. in 24. tednom nosečnosti). - Koristnost progesteronskega zdravljenja nosečnic s predhodnim prezgodnjim porodom, simptomi oz. znaki prezgodnjega poroda, anomalijami uterusa in večplodnimi nosečnostmi ter materničnim vratom > 25 mm ni dokazana.
Trajanje zdravljenja
Indicirano je zdravljenje od 19./24. tedna (ko izmerimo kratek maternični vrat) do dopolnjenega 37. tedna nosečnosti.
Pot uporabe
Priporočena je vaginalna pot uporabe.
Odmerek
Priporočeni odmerek progesterona je 200 mg enkrat dnevno.

Dvojčki

Cetingoz in sod. so dokazali učinkovitost progesterona v skupini 150 nosečnic, med katerimi je bilo 67 nosečih z dvojčki.¹⁸ Norman in sod. v veliko večji raziskavi, v katero so vključili 500 dvoplodnih nosečnosti, niso ugotovili razlike v pojavnosti PP med skupinama, ki sta prejemale progesteron in placebo.²⁵ Te rezultate je dodatno potrdila raziskava PREDICT, v katero je bilo vključenih 677 dvoplodnih nosečnosti.²⁶ Tudi višji odmerki progesterona (400 mg dnevno) niso bili učinkoviti za preprečevanje PP pri dvojčkih.²⁷ Sklep, da progesteron ni učinkovit za preprečevanje PP pri vseh dvoplodnih nosečnostih, dodatno podkrepijo ugotovitve Rousa in sod., ki niso dokazali učinka zdravljenja s 17 OHP pri dvojčkih.²⁸

Vprašanje, ali je progesteronsko zdravljenje lahko koristno za preprečevanje PP v podskupini dvoplodnih nosečnosti s kratkim materničnim vratom, ostaja odprto. Romero in sod. so v že omenjeni metaanalizi ugotovili, da progesteronsko zdravljenje nosečnic z dvojčki in materničnim vratom, krajšim od 25 mm, ni statistično pomembno zmanjšalo tveganja za PP pred 33. tednom (razmerje tveganj (RR) 0,70; 95-odstotni interval zaupanja (CI) 0,34–1,44), neonatalna umrljivost in obolevnost pa sta bili pomembno manjši v progesteronski skupini (RR 0,52; 95 % CI 0,29–0,93).²⁴ Na podlagi teh podatkov ob odsotnosti randomiziranih raziskav, ki bi primarno primerjale progesteronsko zdravljenje s placebom v populaciji dvoplodnih nosečnic s kratkim materničnim vratom, svetujemo uporabo 200 mg vaginalnega progesterona dnevno tudi pri dvoplodnih nosečnicah, pri katerih je maternični vrat skrajšan (≤ 25 mm).

Znaki oz. simptomi prezgodnjega poroda

Koristnost progesterona za podaljševanje nosečnosti pri nosečnicah z znaki oz. simptomi grozečega prezgodnjega poroda je še slabo raziskana. Med letoma 1960 in 1991 so tri raziskave pokazale, da peroralno jemanje progesterona ni učinkovita tokoliza in ne prepreči prezgodnjega poroda, ko je ta že v teku.^{29–31} Leta 2008 so Borna in sod. objavili

rezultate, ki kažejo, da bi lahko bil vaginalni progesteron koristen po epizodi grozečega prezgodnjega poroda.³² Dve leti kasneje je bil v raziskavi Sharamijeve in sod. interval od epizode grozečega prezgodnjega poroda do poroda daljši v skupini nosečnic, ki so prejemale 200 mg progesterona dnevno vaginalno, vendar med progesteronsko skupino in skupino s placebom ni bilo pomembne razlike v pojavnosti prezgodnjega poroda pred 37. in pred 34. tednom.³³ Martinez de Tejada in sod. so leta 2014 objavili prve rezultate t.i. raziskave 4P, ki kažejo na to, da 200 mg progesterona dnevno po epizodi grozečega prezgodnjega poroda ni zmanjšalo tveganja za prezgodnji porod.³⁴ Uporaba vaginalnega progesterona med grozečim prezgodnjim porodom je trenutno predmet treh registriranih randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskav. Ena od teh poteka na KO za perinatologijo v Ljubljani.

Razpravljanje

Namen predstavljenega pregleda literature je odgovoriti na naslednja vprašanja: pri katerih nosečnicah je indicirano predpisovanje progesterona z namenom preprečiti PP, v kateri višini nosečnosti, kakšna je priporočena pot uporabe in kakšen je priporočeni odmerek. Odgovori so povzeti v Tabeli 2 – priporočilih za uporabo progesterona za preprečevanje PP, ki jih je sprejel tudi RSK za ginekologijo in porodništvo RS.

Pomembno je natančno določiti z dokazi podprte indikacije za uporabo progesterona. Le tako bomo lahko trdili, da so pričakovane koristi zdravljenja večje od morebitnih tveganj. Naravni progesteron sicer velja za varnejše zdravilo v nosečnosti od drugih gestagenov. Za 17 OHP obstaja vsaj teoretična nevarnost, da deluje embriotoksično in poviša tveganje za splav ter mrtvorojenost.^{35–37} Številni drugi sintetični gestageni imajo bodisi virilizirajoči ali feminizirajoči vpliv na plodove, ki so sintetičnim gestagenom izpostavljeni v maternici.^{38,39} Podobnih podatkov za naravni progesteron ni. Ta se že leta uporablja ob postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo, a morebitnih škodljivih posledic njegove uporabe niso ugotovili. Poleg tega je potrebno poudariti, da posteljica

v tretjem trimesečju proizvede okoli 500 mg progesterona dnevno, medtem ko so v raziskavah dodajali od 90 do največ 400 mg progesterona na dan.¹⁶ Vendar pa morebitni dolgoročni stranski učinki progesteronskega zdravljenja pri izpostavljenih otrocih še niso bili predmet kliničnih raziskav. Gestageni lahko delujejo diabetogeno, vendar trdnih dokazov o povezavi med uporabo progesterona v nosečnosti in nosečnostno sladkorno boleznijo ni.⁴⁰ Obstajajo pa podatki, da lahko višji odmerki progesterona povečajo tveganje za holestazo v nosečnosti.²⁷ Potrebna je torej previdnost pri uvajanju progesteronskega zdravljenja v nosečnosti.

Najbolj trdni so dokazi o koristnosti progesterona pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom. Na podlagi trenutno dostopnih podatkov lahko zaključimo, da je uporaba progesterona na mestu, kadar je dolžina materničnega vratu, izmerjena med 19. in 24. t. n., ≤ 25 mm. Pri nosečnicah, ki so že imele PP in materničnim vrat po meri > 25 mm ne moremo svetovati uporabe progesterona. V kratkem lahko pričakujemo objavo rezultatov dveh velikih že zaključenih randomiziranih raziskav, ki bi lahko to priporočilo spremenili. Pri dvojčkih progesteron najverjetneje ne zniža tveganja za PP, vendar je morda koristen v podskupini dvoplojnih nosečnosti s kratkim materničnim vratom (≤ 25 mm). Zelo pomembno in še razmeroma slabo raziskano pa je vprašanje, ali lahko progesteron kot vzdrževalno zdravljenje (ne kot tokolitik) podaljša nosečnost ob že prisotnih simptomih in znakih PP. Odgovor na to vprašanje lahko pričakujemo v naslednjih letih.

Višina nosečnosti, v kateri so preiskovane prejemale progesteron, je bila različna. Nobena raziskava ni vključevala nosečnic pred 18. tednom, najverjetneje v želji, da bi se izognili vsakršni, tudi le teoretični možnosti teratogenega učinka tega zdravila. Tudi trajanje zdravljenja je bilo različno. Nekateri so prenehali z dodajanjem progesterona ob dopolnjenem 34. t. n., drugi v 36. ali 37. t. n. Meis in sod. so ugotovili, da je bila pojavnost poroda največja 14 dni po prenehanju jemanja 17 OHP.³⁶ Z namenom preprečevati pozni prezgodnji porod zato priporočamo progesteronsko zdravljenje od ugotovljene-

ga kratkega materničnega vratu (med 19. in 24. t. n.) do dopolnjenega 37. t. n.

Osredotočili smo se na raziskave vaginalne uporabe naravnega progesterona. Intramuskularno dajanje je zaradi kratke razpolovne dobe preveč invazivno, peroralno pa najverjetneje ni učinkovito.¹⁶ Slednje potrjujejo tudi nekatere starejše randomizirane klinične raziskave.²⁹⁻³¹ Edina raziskava, ki je do danes pokazala koristnost peroralnega progesterona, je bila objavljena leta 2009.⁴¹ Indijski raziskovalci so dokazali, da so nosečnice s PP v anamnezi redkeje ponovno rodile prezgodaj, če so jemale 100 mg progesterona peroralno dvakrat dnevno. Kljub temu vaginalna pot uporabe progesterona še vedno velja za najbolj učinkovito. DeZiegler in sod. so opisali štirinajstkrat povišano razmerje med endometrijsko in serumsko koncentracijo progesterona po vaginalnem vnosu (v primerjavi z intramuskularnim dajanjem).⁴² Podobne primerjave med vaginalnim vnosom in peroralnim jemanjem sicer ni, vendar je nadvse verjetno, da bi bila razlika zaradi prvega prehoda skozi jetra še precej večja.

V raziskavah, vključenih v naš pregledni članek, so raziskovalci uporabljali dva različna pripravka naravnega progesterona oz. dva različna vehikla (nosilca) za progesteron. Prvi pripravek je Crinone gel® (Columbia Laboratories, Inc., Livingston, NJ, ZDA). V enem aplikatorju je 90 mg progesterona v bioadhezivnem gelu Replens®. Drugi pripravek so 100 ali 200 mg kapsule naravnega progesterona v sončničnem ali arašidovem olju. To obliko progesterona največkrat uporabljamo v Sloveniji. Zaradi značilnosti gela, ki naj bi počasneje sproščal progesteron, je težko primerjati uporabljene odmerke med seboj. Menimo, da bi morali pri nas uporabljati odmerke, ki so se izkazali za učinkovite v raziskavah s pripravkom progesterona, ki ga uporabljamo v Sloveniji. Priporočamo torej odmerek 200 mg naravnega oz. mikroniziranega progesterona dnevno vaginalno.

Upoštevajoč leta 2011 objavljene rezultate velike multicentrične raziskave lahko pričakujemo, da ima okoli 2,3 % nosečnic maternični vrat krajši od 20 mm.²² To pomeni, da bi v Sloveniji vsaj okoli 450 nosečnic letno prejelo progesteronsko zdravljenje. Ta

ocena je precej konservativna, saj pri nas univerzalno presejanje nosečnic z ultrazvočnim merjenjem materničnega vratu ni del predpisanih postopkov predporodnega varstva. Stroški takšnega zdravljenja ne bi presegli 32.000 € letno. Na podlagi opisanega 45-odstotnega znižanja tveganja za PP pred 33. t. n. in 50-odstotnega znižanja tveganja za PP pred 28. t. n. lahko pričakujemo, da bi s tem vložkom preprečili 32 PP pred 33. t. n. in 23 PP pred 28. t. n. Uvedba progesteronskega zdravljenja pri kratkem materničnem vratu je torej stroškovno zelo učinkovit ukrep. Stroški zdravljenja enega samega skrajno nedonošenega novorojenčka pri nas (rojenega pred dopolnjenim 28. t. n.) namreč znašajo okoli 39.000 €. Oskrba

novorojenčka, rojenega pred 33. t. n., brez zapletov stane okoli 6.000 €. Če je potrebno umetno predihanje, stroški že poskočijo prek 24.000 €. Ta izračun upošteva le kratkoročne stroške, povezane z zelo in skrajno PP. Dolgoročne stroške teh PP je težje izračunati, a so najverjetneje še višji. Poleg tega po podatkih Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema že danes vsaj 5 % nosečnic jemlje gestagene. Uvedba priporočil v Tabeli 2 torej najverjetneje sploh ne bi povzročila dodatnih 32.000 € stroškov letno. Bi pa uvedba teh priporočil pomenila, da bi progesteronsko zdravljenje za preprečevanje PP temeljilo na trenutno dostopnih znanstvenih dokazih.

Literatura

1. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweights and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999; 53: 193–218.
2. Slattery MM, Morison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489–97.
3. Steer M. The epidemiology of preterm labor. *BJOG* 2005; 122(Suppl 1): 1–3.
4. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010; 362: 529–35.
5. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869–77.
6. Fox NS, Chervenak FA. Cervical cerclage: a review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 63: 58–65.
7. Allen WM, Corner GW. Physiology of the corpus luteum. VII. Maintenance of pregnancy in rabbit after very early castration by corpus luteum extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930; 27: 403.
8. Csapo IA. Progesterone "block". *Am J Anat* 1956; 98: 273–92.
9. Ruddock N, Shi S-Q, Jain S, Moore G, Hankins GDV, Romero R, Garfield RE. Progesterone, but not 17alpha hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 391.e1–7.
10. Xu H, Gonzalez JM, Ofori E, Elovitz MA. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 314.e1–314.e8.
11. Kelly RW. Pregnancy maintenance and parturition: the role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response. *Endocr Rev* 1994; 15: 684–706.
12. Dodd JM, Flenady V, Cicotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004947.
13. 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.
14. Ness A, Dias T, Damus K, Burd I, Bergella V. Impact of the recent randomized trial on the use of progesterone to prevent preterm birth: a 2005 follow-up survey. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 195: 1174–9.
15. Onsrud M, Paus E, Haug E, Kjørstad K. Intramuscular administration of hydroxyprogesterone caproate in patients with endometrial carcinoma. Pharmacokinetics and effects on adrenal function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 519–23.
16. Murray JL. Natural progesterone: what role in women's health care? *Women's Health Primary Care* 1998; 1: 671–87.
17. Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, 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.
18. Cetingoz E, Cam C, Sakalh M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 423–9.
19. Majhni P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronized progesterone to prevent pre-term birth: A randomized trial in India. *J Obstet Gynecol* 2009; 29: 493–8.
20. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, De-Franco 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.
21. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–9.

22. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter J, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in woman with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18–31.
23. 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.
24. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1–19.
25. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034–40.
26. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. 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: 272–80.
27. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, Grifol R, Alcover I, Sala M, Martínez-Escoriza JC, Pellicer A. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG* 2013; 120: 50–7.
28. 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.
29. Fuchs F, Stakemann G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynecol*. 1960; 79: 172–6.
30. Erny R, Pigne A, Prouvost C, Gamarre M, Malet C, Serment H, et al. The effects of oral administration of progesterone for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 525–9.
31. Noblot G, Audra P, Dargent D, Faguer B, Mellier G. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 203–9.
32. Bornha S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: A randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2008; 48: 58–63.
33. Sharami SH, Zahiri Z, Shakiba M, Milani F. Maintenance therapy by vaginal progesterone after threatened idiopathic preterm labor: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Steril* 2010; 4: 45–50.
34. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo M, Laterra C, Hösl I, Fernández D, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122: 80–91.
35. Hendrickx AG, Korte R, Leuschner F, Neumann BW, Poggel A, Binkerd P, et al. Embriotoxicity of sex steroidal hormones in nonhuman primates: II. Hydroxyprogesterone caproate, estradiol valerate. *Teratology* 1987; 35 : 129–36.
36. 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.
37. Keirse MJNC. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *BJOG* 1990; 97: 149–54.
38. Hobel CJ, Ross MG, Bemis RL, Bragonier JR, Nesim S, Sandhu S, et al. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program impact on high risk women. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 54–62.
39. Rode L, Langhoff-Ross J, Andersson C, Dinesen J, Schou Hammerun M, 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.
40. 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 preterm delivery. *Diabetes Care* 2007; 30: 2277–80.
41. Rai P, Rajaram S, Goel N, Gopalakrishnan RA, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 40–3.
42. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Jaaskelainen A-S. The first pass uterine effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 291–9.