Progesteronin merkitys ennenaikaisen synnytyksen estossa

Erja Halmesmäki 17.4.15

Progesteroni on raskautta ylläpitävä

Sen lasku indikoi synnytyksen käynnistymistä ja cx lyhentymistä

- Väärään aikaan tapahtuva progesteronin lasku on osa ”preterm parturition sdr”
- Prog. vaikutuksen blokkaus voi johtaa eläinkokeissa
- kliinisiin
- biokemiallisiin
- morfologisiin muutoksiin ja cx kypsymiseen

Ennenaikaisuus

- 70 % neonat. mortaliteetista
- 50% neurologisista kehitysvammoista
- Maailmanlaajuisesti noin joka 10. lapsi syntyy ea (13 milj. lasta)
- Näistä 92 % syntyy kehitysmaissa

Uhkaava ea synnytys, diagnoosi

- vag uä tehdään kun gest.ikä < 34 vkoa

Jos suljettu cx lyhyempi kuin 25mm:

<u>negatiivinen ennustearvo 96%</u>

positiivinen ennustearvo 20% (1/5 synnyttää ennenaikaisesti)

-sensitiviteetti 76%

-spesifiteetti 68%

jatkuu...

SUPISTUKSET:

-ei ennusta ea synnytystä

BIOKEMIALLISET TESTIT:

-fet. fibronektiini ja Actim Partus testi negat:

• sulkevat ea synnytyksen (1-2 viikoksi) pois >90 %:sti

YHTEENVETO:

-jos cx >25 mm ja Actim Partus/fetaali fibronektiini negat: tokolyyttejä tai sairaslomia ei tarvita

Kohdistettu riskiryhmien hoito

- Yksisikiöinen raskaus
- Aiempi ennenaikainen synnytys
- Lyhyt cx (<25 mm) todettu kun viikkoja <24

Em ryhmän ennuste ilman hoitoa

- 15-20% riski synnyttää ennen 28 viikkoa
- 25-30% riski synnyttää ennen 32 vkoa
- 50-60% riski synnyttää ennen 37 vkoa (Conde-Agulo AJOG 2013)

Hoito ei ole tokolyytti vaan tukilanka tai progesteroni

Instructions on the measurement of cervical length

- tyhjä rakko
- 5MHz vagina anturi.
- tunnista sisä- ja ulkosuu, kanava ja endocx mucosa sisäsuun tasolla
- älä aloita mittausta alasegmentin paksusta kudoksesta, vaan sisäsuusta
- älä paina kohdunkaulaa anturilla, saat liian pitkän mitan
- suurenna kuva niin että cx vie ainakin 75% siitä
- mittaa sisä-ja ulkosuun etäisyys. Ota kolme kuvaa (käytä aikaa >3 min) ja kirjaa tulokseksi parhaan kuvan lyhin tulos.
- tarkista mahd. funneling. Endocx mucosa antaa hyvän käsityksen funnelingin asteesta. Joskus paksu alasegmentti voi hämätä, mutta siinä ei ole mukosaa.
- cx on dynaaminen; funneling voi vaihdella. Siksi tarkkaile kuvaa muutama minuutti

SMFM suositukset 2012

- valikoimatonta cx seulontaa ei toist. suositella
- yllätyslöydös Cx <21 mm alle 24 viikolla: aloita vag. prog 200mg x 1
- Jos huono anamneesi, niin cx seuranta paikallaan, ja prof. progesteroni h 20-36+6
- jos cx <26 mm alle 24 viikolla, niin suositellaan tukilankaa

Fonseca ym (NEJM 2007) seuloi 24 620 kohdunkaulaa h 22 (20-25)

- 1.7%.lla (413) pituus oli <16 mm
- puolet sai lumel. ja puolet 200mg prog per vag/ pvä h 24-34
- synnytys < 34 vkoa: 19.2 % vs 34.4 % (rr 0.56, ci 0.36-0.86)
- neonat morbiditeetti: 8.1% vs 13.8% (p 0.17)

Vag. Progesteroni oireettomilla joilla lyhyt cx
(Romero ym AJOG 2012)

- Meta-analyysi 775 naista ja 827 lasta
- Oireeton lyhyt cx keskitrimesterissä

Vag progesteroni vähensi ea synnytystä

- <28 vkoa (rr 0.50, ci 0.30-0.81)
- <33 vkoa (rr 0.58 , ci 0.42-0.80)
- <35 vkoa (rr 0,69, ci 0.55-0.88)

Romeron työ jatkuu…

- Sp< 1500g (rr 0.55, ci 0.38-0.80)
- RDS (rr 0.48, ci 0.30-0.76)
- Neonat mort ja morb (rr 0.57, ci 0.40-0.81)
- Mek. Ventilaatio (rr 0.66, ci 0.44-0.98)
- Tehohoito (rr 0.75, ci 0.59-0.94)

Subj. oireettomien joilla cx<25 mm hoito siis kannattaa

Haittavaikutuksia ei todettu

Martinez de Tejada ym (BJOG 2015;122:80-93)

- Randomisoitu monikeskustyö, 385 naista
- Säännölliset supistukset ja tokolyyteillä hoidettu (h 24+0 – h33+6)
- Lisäksi joko kliinisesti lyhyt cx, UÄ cx<30 mm tai fet. Fibronektiini +

Martinez, jatk…

Interventio

200mg vag prog tai placebo, aloitus 48 tunnin sisällä tokolyysistä

Endpoint:

- Synnytys <37 vkoa, <34 tai <32 viikkoa
- Sairaalahoidon kesto
- Neonat morb ja mortaliteetti
- Haittavaikutukset

Tulokset Martinez…

- Synnytys <32 ja <34 viikkoa yhtä yleinen
- Synnytys <37 viikkoa hoidetuilla 43% (vs 36%, rr 1.2, ci 0.93-1.5)
- Neonat. morbiditeetissa tai mortaliteetissa ei eroja
- Lopputulos: hoidosta ei hyötyä näillä indikaatioilla

Progesteronigeeli gemineillä (Mackenzie ym 2009)

- 500 potilasta, cx pituutta ei huomioitu
- geeli 90 mg/pvä tai placebo h 24-34
- IU kuolema tai ea synnytys <34 vkoa hoidetuilla 25% vs kontrollit 19%, ($p<0.16$)
- meta-analyysissa kirjallisuus mukana; ei hyötyä (OR 1.16, CI 0.89-1.51)

17OHPG gemineillä (Lim ym Obst Gynecol 2011)

Monikeskustutkimus Hollannissa

- Valikoimaton geminiaineisto (cx ei tutkittu)
- Viikottaiset injektiot ja placebo alkaen h 16-20

- Tutkimuskohde:

1) Ea synnytysten osuus
2) oireet vastasyntyneillä

Tulokset… (Lim ym)

- 671 naista
- Hoidetuilla km synnytys oli 35.4 vkoa
- Kontrolleilla 35.7 vkoa
- Synnytys<28 vkoa, tapahtui 6 % hoidetuista ja 5 % verrokeista
- Synnytys<32 vkoa, hoidetuilla 14 % (10%)
- Hoidetuista lapsista 16% (12%, rr 1.34) oireili

High risk twins, vag hoito (Rode et al 2011)

tanskalais-australialainen työ

- cx <10th persentiilin h 20-24 n=72/677 potilasta. Heistä 27:llä aik. ea synn.
- placebo tai vag prog 200mg/pvä

Endpoint: ea synnytys <34 vkoa

- Tulos: km synnytys 34.3 vs 34.5 viikolla
- ei näyttöä hyödystä

Kaksosraskaus ja 17 OHPC

(Awwad ym Bjog 2015;122:71-9)

Randomisoitu kaksoissokkotutkimus (194 +94 pot)

- hoito viikoilla 16-20 aina viikolle 36
- 17OHPC 250 ug x 1/vko im

ENDPOINT

1. synnytys >36+0
2. neonat. sairastavuus

Tulokset

endpoint 1:

ei eroja gestaatio iässä (<37vko, <32 vko, <28 vko) ryhmien välillä

endpoint 2: syntymäpaino:

VLBW (<1500g) osuus alhaisempi hoidetussa ryhmässä (7.6 vs 14.3%, RR 0.5, CI 0.3-0.9)

Morbiditeetti

- hoidetuilla sairastavuus 19.1% (30.9%, CI 0.30-0.90)
- RDS-tauti: 14.4% vs 23.4% (CI 0.31-0.98)
- keskosuuteen liittyvä retinopatia : 1.1% vs 4.6 % (CI 0.05-0.96)
- viljely posit. sepsis: 3.4% vs 12.8% (CI 0.10-0.57)

lasten voinnissa ei eroja

- aivoverenvuodoissa
- enterokoliitissa
- pneumoniassa
- periventr. malasiassa
- kouristelussa
- avoimessa valtimotiehyessä
- BPD:ssä

Äidin voinnissa ei eroja

- GDM
- RR
- PROM
- ihoreaktiot
- käyttöongelmat

17OHPC vaikutusmekanismi

- relaksoi kohtua
- estää kohdunsuun kypsymistä
- estää cytokiinien syntyä lapsiveden epiteelisoluissa

Johtopäätökset

- kaksosraskaudessa cx kypsyminen ei ole pääsyy ennenaikaisuudelle
- kohdun suuri koko vaikuttamassa synnytyksen käynnistymiseen?
- myometriumin venyminen aktivoi proteiinikinaasi (MAPK) geeni expressiota, ja progesteroni ei sitä inhiboi

Meta-analyysi kaksosraskauksista

(Schuit ym BJOG 2015;12:27-37)

Global Obstetrics Network collaboratio

•mukana RCT tutkimukset joissa joko vag tai im prog käytössä gemineillä

outcome: perinat kuolleisuus ja neonat sairastavuus

Subgroup analyysit

•korioniteetti

•cx pituus

•aiempi PTB

Tutkitut asiat (im annostelu)

- IU tai neonataalinen kuolema
- RDS (vaatien happea >24 tuntia)
- BPD
- vastasyntyneen aivoverenvuoto (III tai IV)
- NEC (lk II tai III)
- viljelypositiivinen sepsis
- ea synnytys

Tutkitut asiat (vag annostelu)

- perinat kuolema
- RDS
- IVH
- NEC
- PTB ennen 37, 35, 32 ja 28 viikkoa

13/39 tutkimusta, 3768 naista ja 7536 lasta

- kokonaisanalyysissä im 17ohpc tai vag prog ei kumpikaan vähentänyt sikiöriskejä

Jos cx<25 mm randomisaatiossa, niin

-RR 0.57 (ci 0.47-0.70)

Jos cx<25 mm ennen 24 viikkoa, niin

-RR 0.56 (ci 0.42-0.75)

Johtopäätökset:

- ei suositella valikoitumattomassa aineistossa
- mono-di gemineillä ei eroja, ei myöskään aikaisemmalla PTB
- im progesteroni saattaa olla haitallinen jos cx>25 mm randomisaatiossa
- <u>vag. progesteroni eduksi jos cx <25mm, tai aikaisempi PTB</u>

Progesteronin käyttö muualla Suomessa

- KYS: im annostelu ad h 32
- TAYS: per vag 200 mg x 1 viikoilla 24-32 jos cx <25 mm, ei gemineille
- TYKS: vag. progesteroni, hyvin harvoin
- OYS: seulonta Oulun kaupungin alueella, vaginaalinen 200mg x 1, jos huono anamn tai cx <15 mm, ad h 37

Vag prog vs tukilanka (Conde-Agulo ym AjOG 2013)

meta-analyysi: cx<26mm ja huono anamneesi

•vag prog vs placebo (4 tutk, yht 158 pot)

•lanka vs ei lankaa (5 tutk, yht 504 pot)

•ea synn <32 vkoa väheni molemmissa hoitoryhmissä, samoin morb. ja mort. väheni

•meta-analyysissä ei eroa hoitokeinojen kesken

tulokset, jatkuu..

- vag prog vähensi ea synn <32 riskiä 53% (lankaryhmässä 34%)
- perinat morb ja mort laski prog ryhmässä 57% (lankaryhmässä 36%)
- tukilanka vähensi ea synn. <28, <35 ja <37 viikkoa, samoin <2500g painavat vähenivät

Yhteenveto

- vag progesteroni vähentää ea synnytyksen riskiä, sekä sikiön morbiditeettia ja mortaliteettia
- tukilanka tekee saman jos laitettu anamneesin tai TVA uä:n perusteella
- pessaari ilmeisesti myös, vaikka tutkittu kovin vähän

Cochrane katsaus Dodd ym 2013

36 randomisoitua tutkimusta

•8523 äitiä ja 12 515 lasta

Aik. ea synn: perinat. kuolleisuus laski

•Synnytykset <34 vkoa väheni

•Sp <2500g osuus väheni

•Lasten sairastavuus väheni

Annostelu tapa, annos ja hoidon aloitusvkon merkitystä ei voitu erotella

Johtopäätökset

- progesteronia suositellaan jos

-aikaisempi ea synnytys

-ultraäänellä todettu lyhentynyt cx (<25 mm)

Annos, -tapa ja hoidon kesto vaativat tarkempia selvityksiä

Lasten pitkäaikaisseurannoista ei tietoa tarpeeksi