

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-56-61

A NEW GUIDELINE PROPOSAL FOR PREVENTION OR THERAPY OF PREGNANCY DISORDERS WITH PROGESTOGENS

ADOLF E. SCHINDLER

Institute for Medical Research and Education (55, Hufelandstrasse, Essen, D-45122), Germany

Introduction

Most recently published guidelines like the European Progesterone Club Guidelines [1] and the Chinese Consensus [2] were exclusively concerned with threatened and recurrent (habitual) miscarriages and the use of progestogens. The time is now coming to extend these guidelines to preterm labor and preeclampsia. Therefore, a proposal will be presented to address these guidelines to not only threatened or recurrent (habitual) miscarriages, but also to preterm labor and preeclampsia. Based upon published literature up to 2017 and personal clinical experience, a concept for the use of progestogens for prevention or treatment of the above-listed pregnancy complications will be presented.

General Remarks

Some points have to be clearly differentiated:

1. Concept of treatment and concept of prevention
2. Time length of progestogen use and progestogen dose.
3. The role of micronized progesterone and dydrogesterone has to be delineated.

The clinical entities are differentiated regarding the use of progestogens in the following ways:

1. Threatened miscarriage

Threatened miscarriage is defined as vaginal bleeding with or without uterine contractions, closed cervix, and life fetus determined by ultrasound. Use of progestogens in these clinical conditions is treatment.

2. Recurrent (habitual) miscarriage

a. Women presenting with a history of recurrent (habitual) miscarriage, with bleeding and contractions having an intrauterine, intact pregnancy by ultrasound are to be treated similar to threatened miscarriage.

b. Women with a history of recurrent (habitual) miscarriages consecutively, who plan to become

pregnant will be given progestogens in a preventive way after ovulation and controlled by human chorionic gonadotropin (hCG). If hCG rises, the progestogens will be continued as prevention.

3. Preterm labor

a. Prevention is used in women with a history of preterm labor or short cervix.

b. Treatment when the labor process has already started, but the amniotic membranes are intact. This can be done with or without tocolytics.

4. Prevention of preeclampsia

Which progestogen can be considered for prevention or treatment of pregnant women?

Selection of a progestogen for pregnant women is mainly dependent upon the partial effect pattern of each progestogen. Progestogens with androgenic, anti-androgenic and glucocorticoid effects cannot be used (3).

The following progestogens will be considered:

1. Micronized Progesterone (mainly vaginally)
2. Dydrogesterone (oral)

Threatened miscarriage

The indication for using a progestogen in women with threatened miscarriage is "therapy", since the progress to be treated for has already started. Ultrasound verification of a life fetus has to be done and the status of the cervix has to be further controlled (4). Data on micronized progesterone are available. The treatment dose is variable between 200-600 mg of micronized progesterone intravaginally daily [2, 5]. However, the clinical development has a trend to higher doses of micronized progesterone up to 800 mg/d intravaginally (6).

For the use of dydrogesterone the following is recommended: At first, 40 mg should be given orally and thereafter 2 times x 10 mg/d continuously. However, in the future the optimal scheme will be dydrogesterone 40 mg *per os* at once and thereafter 2 times x 20 mg/d. This is also suggested by the Chinese Consensus [2] and is in accord-

ance with our own approach (unpublished data). If one takes into account the fate of these pregnancies then it appears mandatory to continue this type of treatment up to the 37th week of gestation [4]. It has been shown by several studies [7-9] that later in these pregnancies there is a significant higher incidence of preterm labor, increased incidence of premature rupture of membranes (PROM), antepartum hemorrhage, intrauterine growth retardation, low birth weight, and a higher rate of perinatal mortality; in one study, also a higher incidence of preeclampsia was reported [8]. Therefore, once treatment of threatened miscarriage was efficient, the dydrogesterone medication should be continued until the 37th week of gestation [4].

Recurrent (habitual) miscarriage

By definition the term recurrent (habitual) miscarriage is used when two, three, or more spontaneous consecutive miscarriages have been encountered.

Prevention

In the menstrual cycle, in which the woman wants to attempt to get pregnant, she should be started with dydrogesterone 2 x 20 mg/d after ovulation and hCG controlled. If there is no rise of hCG, the medication will be stopped. If there is a rise of hCG, the dydrogesterone with the same dose will be continued and given until the 37th week of gestation. This is the most favorable and efficient preventive approach, provided other drawbacks such as uterine septum, myoma and genetic abnormalities had been removed or excluded.

Two large studies have recently been published using on the one hand 800 mg/d micronized progesterone intravaginally after a positive pregnancy test from up to 6 weeks of gestation [6]. In the progesterone group, the live birth rate was not significantly different between the treated group and the placebo group (65,8% versus 63,9%) [6].

On the other hand, the continuous use of dydrogesterone 2 x 10 mg/d starting at 4-6 weeks of gestation up to 20 weeks of gestation significantly decreased the miscarriage rate (6,9% versus 16,8%, $p = 0,04$) [10]. The healthy control group had a miscarriage rate of 3,5 % [10]. The length of use of dydrogesterone (up to 20 weeks) versus micronized progesterone (up to 12 weeks) contributes most likely to the significant different effects of both studies.

Conclusion

The use of dydrogesterone 2 x 20 mg/d should be used as soon as possible in pregnant women

with a history of recurrent (habitual) miscarriage.

Preterm labor

In a meta-analysis published in 1990, the use of 17 α -hydroxyprogesterone caproate intramuscularly resulted in a significant reduction of preterm birth combined with a significant improvement of fetal outcome [11]. However, no relevant clinical consequences were drawn. Thereafter, several studies with 100 to 200 mg micronized progesterone applied vaginally have shown favorable clinical effects regarding the prevention of preterm labor [12, 13].

A second criterion for the use of progesterone to prevent preterm labor and preterm delivery was a short cervix [14]. In some countries, progesterone gel (90 mg/d) has been successfully used like in China [2]. Others applied intravaginal micronized progesterone successfully. Recently, the efficiency of progesterone could not be demonstrated [15]. Publications on dydrogesterone and prevention of preterm labor are limited [16, 17]. Unpublished data of mine favor the use of dydrogesterone of 2 times of 20 mg/d orally and continued till 37th week of gestation. Further studies are needed.

In case of the presence of uterine contractions but intact amniotic membranes, the use of progestogens can stop labor, with or without tocolytics. Own published data and results of others have verified this [16, 17].

Conclusion

At present, the use of dydrogesterone 2 times 20 mg/d appears to prevent preterm labor when used from the 16th to 37th weeks of gestation.

There are at present two indications:

History of preterm labor

Short cervix

Treatment of premature labor without rupture of the amniotic membranes seems to be another possible indication, with or without administration of tocolytics.

Prevention of preeclampsia

Progesterone has been shown to lower systolic and diastolic blood pressure in both women and men [18]. In 1957, it was already published that symptomatic pregnant women can be handled not to develop preeclampsia by using progesterone intramuscularly [19, 20]. In addition, it has been found that preeclampsia can be efficiently treated by 20 to 40 mg progesterone intramuscularly daily [18, 21].

In 2014, a prospective, randomized, controlled trial was published which revealed for the first

time that the use of dydrogesterone 30 mg/d orally achieves significant prevention of preeclampsia ($p < 0.001$) [22]. Dydrogesterone was started up to 5 days after ovum pick-up until the 16th week of gestation. The control group was given placebo. There was no effect on the prevention of preterm labor [22] mostly due the relative early discontinuation of dydrogesterone.

A retrospective analysis of 570 pregnant women in a fertility clinic was done giving dydrogesterone or dydrogesterone/17-hydroxyprogesterone caproate up to 14th-16th week of gestation combined with a placebo control group [23]. There

was no difference found between the dydrogesterone group and dydrogesterone/17 α -dydrogesterone caproate group (6,9% versus 9,9%, $p = 0.2$) [23].

The efficiency was also described in a case report [24] after a strong preeclampsia event in the first pregnancy with arterial hypertension and using methyldopa after delivery to control the elevated blood pressure. In the second pregnancy, the patient received from the very beginning of pregnancy 30 mg/d orally until the 37th week of gestation [24]. No antihypertensive drugs were necessary and a well-developed infant of 3760 g was delivered by planned cesarean section [24]

НОВОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОГЕСТАГЕНАМИ

АДОЛЬФ ШИНДЛЕР

Институт медицинских исследований и образования (55, Хуфеландштрассе, Эссен), Германия

Введение

Опубликованные в последнее время руководства (протоколы Европейского общества по вопросам прогестагенной терапии [1] и Китайский консенсус [2]) касаются использования прогестагенов исключительно при угрожаемых и привычных выкидышах. С моей точки зрения, пришло время распространить вышеуказанные рекомендации на преждевременные роды и преэклампсию. В данной статье эти рекомендации рассмотрены не только с позиции угрожающих или привычных выкидышей, но также и по отношению к преждевременным родам и преэклампсии. На основе последних публикаций и личного клинического опыта представлена концепция использования прогестагенов для профилактики и лечения вышеуказанных осложнений беременности.

Общие замечания

Должны быть четко дифференцированы некоторые моменты:

1. Концепция лечения и концепция профилактики.
2. Длительность использования прогестагена и его доза.
3. Должна быть четко установлена роль

микронизированного прогестерона и дидрогестерона.

Клинические показания для применения прогестагенов должны быть дифференцированы следующим образом:

1. Угрожающий выкидыш

Угрожающий выкидыш определяется как: вагинальное кровотечение с сокращением матки или без, шейка матки закрыта, ультразвуковым исследованием (УЗИ) подтверждена жизнеспособность плода.

Использование прогестерона в таких клинических условиях – это лечение.

2. Привычное невынашивание

а) Тактика ведения женщин, имеющих в анамнезе выкидыши, с кровотечением и сокращением матки и с маточной беременностью по данным УЗИ, должна быть аналогична таковой при угрожающем выкидыше.

б) Женщины с рецидивирующими выкидышами при планировании беременности должны получать прогестагены профилактически после овуляции и под контролем хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). В случае повышения ХГЧ следует продолжить прием прогестагенов в профилактических целях.

3. Преждевременные роды

а) Профилактика применяется у женщин, имеющих в анамнезе преждевременные роды или короткую шейку матки.

б) Лечение применяется, когда родовая деятельность уже началась, но амниотические оболочки не повреждены. Это можно сделать как с токолитиками, так и без них.

4. Профилактика преэклампсии.

Какой прогестерон может рассматриваться для профилактики или лечения беременной женщины?

Выбор прогестагена для беременных женщин в основном зависит от особенностей каждого прогестагена. Не могут быть использованы прогестагены с андрогенными, антиандрогенными и глюкокортикоидными эффектами [3].

Рассмотрим следующие прогестагены:

1. Микронизированный прогестерон (преимущественно интравагинально)
2. Дидрогестерон (перорально)

Угрожающий выкидыш

Показанием к использованию прогестагена у женщин с угрозой выкидыша является необходимость именно лечения, а не профилактики, поскольку процесс, который нужно лечить, уже начался. Должна быть проведена оценка жизнеспособности плода по УЗИ и оценка состояния шейки матки. Для микронизированного прогестерона дозировка для лечения варьируется между 200 и 600 мг/сут интравагинально [2, 5]. Однако многие клиницисты склоняются к целесообразности применения более высоких доз микронизированного прогестерона - до 800 мг/сут.

В отношении дидрогестерона рекомендуется однократный пероральный прием 40 мг дидрогестерона с последующим переходом на 10 мг дважды в сутки, также перорально. Однако в настоящее время наблюдается тенденция к увеличению дозы дидрогестерона при регулярном приеме до 20 мг дважды в сутки. Данный подход признается адекватным Китайским консенсусом [2] и соответствует собственному подходу в нашей клинике (неопубликованные данные). При рассмотрении историй болезни представляется обязательным продолжать этот вид лечения до 37-й недели беременности [4], поскольку пациентки с такими беременностями

характеризуются значительно более высокой распространенностью преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, задержки внутриутробного развития, низкой массы тела ребенка при рождении, более высокой частотой перинатальной смертности, а также более высоким уровнем преэклампсии [7, 8, 9]. Поэтому в случае успешного лечения прогестагеном в первом триместре его следует продолжать вплоть до 37-й недели беременности [4].

Привычное невынашивание

Термин «привычное невынашивание» используется, когда у пациентки происходят два, три или более последовательных спонтанных выкидыша.

Профилактика

В менструальном цикле, в котором женщина хочет попытаться забеременеть, ей следует начать с перорального применения дидрогестерона 20 мг дважды в сутки после овуляции и контроля ХГЧ. Если роста ХГЧ не наблюдается, препарат нужно отменить. Если наблюдается рост ХГЧ, употребление дидрогестерона в той же дозировке следует продолжать до 37-й недели беременности. Это наиболее благоприятный и эффективный подход к профилактике при условии, что были устранены или исключены другие патологии, такие, как перегородка в матке, миома и генетические аномалии.

При использовании 800 мг/сут микронизированного прогестерона интравагинально в течение всего времени беременности после положительного теста на беременность до 6 недель в группе прогестерона процент живых новорожденных существенно не отличался от плацебо-группы (65,8% и 63,9% соответственно) [6].

В другом исследовании пероральное применение дидрогестерона по 10 мг дважды в сутки после подтверждения беременности, начиная с 4-6 недель, до 20-й недели беременности привело к существенному снижению частоты выкидышей (6,9% против 16,8%, $p = 0,04$) [10]. В группе здоровых пациенток частота выкидышей составила 3,5% [10]. Длительность использования дидрогестерона (до 20 недель) по сравнению с микронизированным прогестероном (до 12 недель) в наибольшей степени объясняет различия в эффектах, полученных в проведенных исследованиях.

Заключение

Пероральный прием 20 мг дидрогестерона дважды в сутки с момента установления беременности может быть рекомендован женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе.

Преждевременные роды

В мета-анализе, опубликованном в 1990 году, было показано, что внутримышечное применение 17 α -гидроксипрогестерона капроата приводит к значительному сокращению преждевременных родов в сочетании со значительным улучшением исходов для плода [11]. Однако в клиническую практику эти данные широко внедрены не были. После этого несколько исследований показали, что интравагинальное применение 100-200 мг микронизированного прогестерона привело к благоприятным клиническим эффектам в отношении профилактики преждевременных родов [12, 13].

Вторым критерием для использования прогестерона с целью профилактики преждевременных родов является короткая шейка матки [14]. В Китае успешно используется гель прогестерона (рекомендованная дозировка 90 мг/сут) [2]. Также имеется успешный опыт применения микронизированного прогестерона интравагинально. До настоящего времени эффективность прогестерона не была продемонстрирована [15]. Существуют лишь отдельные публикации о роли дидрогестерона для профилактики преждевременных родов [16, 17]. Неопубликованные данные нашей группы свидетельствуют о возможности использования 20 мг дидрогестерона дважды в сутки с продолжением до 37-й недели беременности. Для дальнейшего прогресса в данной области необходимы дальнейшие исследования.

В случае наличия сокращений матки с интактными плодными оболочками использование прогестагенов может остановить родовую деятельность как с токолитиками, так и без них, что было подтверждено собственными опубликованными данными и результатами других исследований [16, 17].

В настоящее время продемонстрировано, что двукратное применение 20 мг дидрогестерона в сутки предотвращает преждевременные роды при использовании с 16-й по 37-ю неделю беременности.

Существуют два показания:

1. Анамнез преждевременных родов
2. Короткая шейка матки

Лечение преждевременных родов без разрыва плодных оболочек, по-видимому, является еще одним возможным показанием к применению дидрогестерона как с токолитиками или без них.

Профилактика преэклампсии

Показано, что прогестерон снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как у женщин, так и у мужчин [18]. Еще в 1957 году было опубликовано, что, вводя прогестерон беременным женщинам внутримышечно, можно избежать развития преэклампсии [19, 20].

Кроме того, было обнаружено, что для эффективного лечения преэклампсии необходимо ежедневно вводить внутримышечно от 20 до 40 мг прогестерона [18, 21].

Но только в 2014 году было опубликовано проспективное рандомизированное исследование, в котором впервые было показано, что при пероральном использовании дидрогестерона в дозировке 30 мг/сут достигается значительное снижение частоты развития преэклампсии ($p < 0,001$) [22]. Прием дидрогестерона был начат через 5 дней после овуляции до 16-й недели беременности. Однако профилактика преждевременных родов по такой схеме оказалась безуспешной [22], главным образом из-за относительной ранней отмены дидрогестерона.

В ретроспективном анализе 570 беременных женщин, которым назначали дидрогестерон или дидрогестерона/17-гидроксипрогестерона капроат до 14-й - 16-й недели беременности, не было обнаружено различий между группой дидрогестерона и группой дидрогестерона/17-гидроксипрогестерона капроата (6,9% и 9,9% соответственно, $p = 0,2$) [23].

В одном из клинических случаев после тяжелой преэклампсии при первой беременности после родов была использована метилдопа для контроля повышенного артериального давления, а при второй беременности пациентка получала с самого начала перорально 30 мг дидрогестерона в сутки до 37-й недели беременности [24]. Никаких антигипертензивных препаратов не потребовалось, а исходом беременности стал хорошо развитый младенец весом 3760 г (плановое кесарево сечение) [24].

Литература / References:

1. Schindler AE, Carp H, Druckmann R, Genazzani AR, Huber J, Pasqualini J, et al. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 15: 447-449.
2. Chinese Expert Consensus on use of progestogens for maintenance of early pregnancy and miscarriage management. *Chin J Obstet Gynecol*. 2016; 51(7): 481-485.
3. Schindler AE, Campagnoli D, Druckmann R, Huber H, Pasqualini JR, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003; 46 (Suppl 1): S7-16.
4. Schindler AE. Progestogens for treatment and prevention of pregnancy disorders. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2010; 3: 453-460.
5. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Elawad M. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 12: CD005943
6. Coomarasamy A, Williams E, Truchanowicz E, Seed P, Seed PT, Small R, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2141-2148.
7. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwan A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: A systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 2010; 117: 245-257.
8. Jauniaux E, Vav Oppenraaji RHF, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010; 22: 452-457.
9. Ahmed SR, El-Sammani M, Al-Sheeha MA, Aitallah AS, Jabin Khan F, Ahmed SR. Pregnancy outcome in women with threatened miscarriage: a year study. *Mater Sociomed*. 2012; 24: 26-28.
10. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014; 102: 1357-1363.
11. Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol*. 1990; 9: 149-154.
12. Schindler AE. Prävention der Frühgeburtlichkeit durch Gestagene. *Zschrft. Geburtsh. Neonat*. 2004; 208: 165-169. German (Schindler AE. Prevention of preterm delivery with gestagens. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2004; 208(5): 165-169)
13. Schindler AE. First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure. *Gynecol Endocrinol*. 2004; 18: 51-57
14. Conde-Aguallewa A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: Clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214 (2): 235-242.
15. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016; 387(10033): 2106-2116.
16. Hudic I, Szekeres-Bartho J, Fatusic Z, Stray-Pedersen B, Dizdarević-Hudić L, Latifagić A, et al. Dydrogesterone supplementation in women with threatened preterm delivery-the impact on cytokine profile, hormone profile and progesterone induced blocking factor. *J Reprod Immunol*. 2011; 92: 103-107.
17. Hudic I, Schindler AE, Szekeres-Bartho J, Stray-Pedersen B. Dydrogesterone and pre-term birth. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2016; 27(3): 81-83.
18. Ragab M, Sammour MB, El-Kabarity H, Hegazy MR. Progesterone: A treatment for preeclampsia. *Ain Shams Med J*; 1971; 22: 9-24.
19. Dalton K. Toxaemia of pregnancy treated with progesterone during the symptomatic stage. *Br Med J*. 1957; 2 (5041): 378-381.
20. Dalton K. Controlled trials in the prophylactic value of progesterone in the treatment of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1962; 69: 463-468.
21. Sammour MB, El-Makhzangy MN, Fawzy MM, Schindler A. Progesterone therapy in pregnancy induced hypertension: Therapeutic value and hormonal profile. *Clin Exp Hypertens B*. 1982; 1(Issue 4): 475-478.
22. Zainul Rashid MR, Lim JF, Nawawi NH, Lugman M, Zolkeplai MF, Rangkuty MS, et al. A pilot study to determine whether progestogen supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30: 217-220.
23. Ali AB, Ahmad MF, Kwang NB, Shan LP, Shafie NM, Omar MH. Dydrogesterone support following assisted reproductive technique (ART) reduces the risk of pre-eclampsia. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2016; 27: 93-96.
24. Tskhay VB, Kovtun NM, Schindler AE. Successful prevention of preeclampsia in a high-risk pregnancy using progestogen dydrogesterone: a clinical case. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2016; 27: 85-88.

Corresponding author:

Dr. Adolf E. Schindler
Hufelandstrasse 55, Essen, D-45122, Germany
E-mail: adolfschindler@uni-due.de