

## Titel

Tokolyse over 48 timer

## Forfattere

Betina Ristorp Andersen, Lise Lotte Torvin Andersen, Anders Atke (tovholder), Malou Barbosa, Camilla Skovvang Borg, Lene Grønbeck, Elise Hachmann-Nielsen, Katrine Lund Nørgaard, Puk Sandager, Cæcilie Krogsgaard Tolstrup, Tom Weber.

## Korrespondance

Anders Atke (atke@dadlnet.dk)

## Status

Første udkast: 17.12.2014

Diskuteret på Sandbjerg dato: 23.01.2015

Korrigeret udkast dato: 02.05.2015

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

## Indholdsfortegnelse

Indledning .....	side 1
Litteratursøgningsmetode.....	side 3
Kliniske rekommandationer .....	side 3
Betamimetika .....	side 3
NSAID .....	side 4
Calcium antagonist.....	side 5
Oxytocin antagonist .....	side 6
Kombinationsbehandling .....	side 6
Referencer .....	side 7
Appendiks (bilag med tabeller mv.) .....	side 11

## Indledning

### Baggrund:

Akut tokolyse ved truende præterm fødsel har været anvendt gennem mange år i obstetrikken. Anvendelse af tokolytika er associeret med forlængelse af graviditeten - uden der dog er vist signifikant effekt på forekomsten af præterm fødsel eller på det perinatale / neonatale udkomme. Tokolyse anvendes derfor særligt for at forsinke fødslen indtil fuld effekt af lungemodnende behandling (typisk 48 timer).

Derimod er effekten af længere tids tokolytisk behandling langt mere usikker og omdiskuteret. Det er veldokumenteret, at jo mere prætermt børn fødes, jo større er hyppigheden af morbiditet - ikke kun umiddelbart efter fødslen, men også i form af senfølger som udviklingsforstyrrelser, handicap samt anden morbiditet. Det er derfor en logisk slutning at jo længere man kan forsinke en præterm fødsel, jo mere vil man kunne reducere hyppigheden af senfølger for børnene. En forsinkelse af fødslen kan muligvis være skadelig (f.eks. ved intrauterin infektion, tegn på placentaløsning mm.). Den positive effekt af en forlængelse af gestationsalderen ved fødslen er formentlig mest udtalt ved meget tidlige gestationsaldrer. Af denne årsag har mange fødesteder en praksis med længere tids tokolytisk behandling ved truende præterm fødsel f.eks. før 28 uger. Evidensen herfor er imidlertid usikker, idet antallet af patienter i foreliggende studier er få, der er anvendt vidt forskellige regimer, og oftest er de rapporterede outcome begrænset til effekt på graviditetslængde samt korttidsvirkninger på maternelt og neonatalt outcome. Typisk har størstedelen af inkluderede patienter relativt høj GA, så forlængelse af graviditeten ikke ændrer outcome måleligt.

Hverken RCOG (<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg1b26072011.pdf>) eller ACOG (<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38621>) anbefaler langtidsbehandling ud over den akutte tokolyse. I de irske guidelines([http://www.rcpi.ie/content/docs/000001/779\\_5\\_media.pdf](http://www.rcpi.ie/content/docs/000001/779_5_media.pdf)) anbefaler man slet ikke tokolyse.

Nærværende guideline har til opgave at fokusere på denne problematik, idet der specielt er søgt svar på følgende tre spørgsmål:

- Kan længere tids tokolytisk behandling forlænge graviditeten udover den effekt der opnås efter akut behandling i typisk 48 timer?
- Medfører en eventuel forlængelse af graviditeten en positiv effekt også på langtids outcome på børnene?
- Er der væsentlige bivirkninger / risici for mor eller barn ved langtids tokolytisk behandling under graviditeten?

Da der reelt ikke eksisterer studier over langtidseffekter på børnene efter langtids tokolyse, må man alternativt se på effekten på graviditetslængden, velvidende at dette 'proxy-outcome' også skal tages i betragtning ved tolkning af evidensen.

### **Definitioner:**

Langtids tokolyse: Tokolytisk behandling udover 48 timer efter vellykket akut tokolyse de første 48 timer

### **Forkortelser:**

IVH: intraventrikulær hæmorrhagi

BPD: bronchopulmonal dysplasi

RDS: respiratorisk distress syndrom

NEC: nekrotiserende enterocolitis

PVL: periventrikulær leukomalaci

NICU: neonatal intensive care unit

AFI: amniotic fluid index

HUFPR: hourly fetal urine production rates

PSV: peak systolic velocity

### **Afgrænsning af emnet:**

Denne guideline omhandler udelukkende langtids tokolyse – forstået som tokolytisk behandling ved truende præterm fødsel ud over de første 48 timer. For akut tokolyse og effekt indenfor 48 timer henvises til Sandbjerg guideline 'Tokolyse' (senest revideret 2011 med update 2013).

Der fokuseres på følgende grupper af tokolytika: Betamimetika, NSAID præparater, Calcium antagonist, Oxytocin antagonist, samt kombinationsbehandling med flere tokolytika. Anvendelse af Progesteron behandles ikke, idet der henvises til Sandbjerg guideline 'Præterm fødsel og progesteron' (seneste version 2013).

## Litteratursøgningsmetode

Der er søgt i Cochrane Library, samt Medline og Pubmed for relevante studier. Der er anvendt relevante Mesh-terms og disse blev kombineret med følgende søgeord: tocolytic treatment, maintenance, preterm labor, preterm contractions, preterm birth, PPRM, preterm delivery, prevention of preterm labor, arrest of preterm labor, tocolysis, tocolytics, tocolytic therapy, acute tocolysis, maintenance tocolysis, repeated tocolysis, add-on tocolysis, betamimetics, sympathomimetics, ritodrine, terbutaline, NSAID, diclon, confortid, indomethacin, ibuprofen, burana, brufen, ibumetin, prostaglandin synthetase inhibitors, COX inhibitor, rimesulid, rofecoxib, calcium channel blocker, nifedipine, oxytocin antagonists, atosiban, tractocile.

Igangværende kliniske studier blev søgt via Clinicaltrials.gov eller EU Clinical Trials Register.

Litteratursøgningen blev afsluttet oktober 2014.

## Kliniske rekommandationer

Betamimetika (terbutalin) anbefales ikke som langtids tokolyse over 48 timer	A
NSAID har ingen dokumenteret effekt på det neonatale outcome, men kan overvejes ved meget lav GA, da det har en mulig graviditetsforlængende effekt.	A
Calcium antagonist anbefales ikke som langtids tokolyse over 48 timer	A
Atosiban har ingen dokumenteret effekt på det neonatale outcome, men kan overvejes ved meget lav GA, da det har en mulig graviditetsforlængende effekt.	A
Kombinationsbehandling med Beta-2-agonister og NSAID hhv. Mg som langtids tokolyse anbefales ikke, da der ikke er vist gavnlig effekt på outcome	A

Ovenstående rekommandationer baseres på tilgængelig litteratur. Det er dog et faktum, at der reelt ikke eksisterer studier med tilstrækkelig styrke vedrørende forlængelse af graviditeten ved meget tidlige gestationsalder, og specielt ikke studier med tilstrækkelig styrke vedrørende langtidsopfølgning af børnene. Man kan derfor ikke afvise – trods ovenstående rekommandationer – at der kan være gavnlig effekt på langtidsprognosen for børnene ved meget tidlig truende præterm fødsel – f.eks. før uge 26-28.

## Betamimetika

### Præparater i DK

Terbutalin (Bricanyl®), Salbutamol (Ventoline®)

### Placentapassage

Passerer placenta

### Bivirkninger (Promedicin.dk samt referencer)

Maternelle: Takykardi, hypokaliæmi, kvalme, hyperglykæmi, åndenød, brystsmerte, EKG forandringer, hypotension og lungeødem

Føtale: Takykardi, øget cardiac output, redistribuering af blod, postnatal hypoglykæmi pga. hyperinsulinæmi.

### Litteratur gennemgang (se tabel 1 i Appendix)

Betamimetika generelt: I to reviews (Dodd et al. 2012, Berkman et al. 2003) foreligger overordnet vurdering af effekten af betamimetika versus placebo hhv. ingen behandling. Der findes ingen signifikante effekter af betamimetika som vedligeholdelsesbehandling over 48 timer ved truende for tidlig fødsel.

Terbutalin oralt: Lewis et al. 1996 (RCT) finder ingen effekt af oral Terbutalin vs. ingen behandling. Endvidere indgår vurdering af oral Terbutalin som sammenlignende behandling i flere af de øvrige studier.

Terbutalin subkutan: Rationale for subkutan administration med pumpe er, at lave doser kan titreres hvorved bivirkninger kan mindskes. To metaanalyser af henholdsvis Chawanpaiboon et al. 2014 og Gaudet et al. 2012 viser divergerende resultater. Chawanpaiboon et al. 2014 ikke kan påvise signifikant effekt overfor hhv. placebo eller oral administration, mens Gaudet et al. 2012 påviser mulig gavnlig effekt af subkutan administration. Dog anbefales behandlingen ikke grundet overvejende maternelle bivirkninger, samt lav validitet. Lam et al. 2000 påviser i et retrospektivt studie effekt i forhold til oral behandling ved gemelli, mens Guinn et al. fra 1998 ikke kan påvise nogen effekt ved sammenligning med placebo i et randomiseret klinisk forsøg.

Ritodrine: Yaju et al. 2006 (systematisk review) finder ingen effekt af Ritodrine peroralt vs. placebo, men lille effekt intravenøst. Derimod ses uacceptable maternelle bivirkninger af Ritodrine. Matijević et al. 2006 (RCT) kommer frem til helt samme konklusion. Tidligere studier har vist signifikant effekt af Ritodrine overfor placebo (Holleboom et al. 1996, Creasy et al. 1980). Ritodrine forhandles ikke i Danmark.

### Resume af evidens

Terbutalin langtids tokolyse over 48 timer forlænger ikke graviditeten signifikant og reducerer ikke incidensen af præterm fødsel	I.a.
Ritodrine langtids tokolyse over 48 timer reducerer måske behovet for ny aktiv tokolyse behandling men forhandles ikke i DK	I.b.

## NSAID

### Præparater i DK

Indometacin (Confortid®), Diclofenac (Diclon®)

### Placentapassage

Serumkoncentrationen i a. umbilicalis når samme niveau som den maternelle 5 timer efter administration. Placentapassagen øges med stigende GA til fri passage nær termin (Abou-Ghannam et al. 2012).

### Bivirkninger [Promedicin.dk og referencer]

Maternelle: Dyspepsi, ulcus ventriculi, diarré eller obstipation, postpartumblødning, kvalme, opkast, forværring af astma, allergisk reaktion.

Føtale: Konstriktion af ductus arteriosus, oligohydramnios pga. nedsat nyrefunktion hos fostret, nyreinsufficiens/nyresvigt, NEC, intraventrikulær hæmorrhagi.

### Litteraturgennemgang (se tabel 2 A og 2 B i Appendix)

Der findes kun sparsom litteratur angående behandling med NSAID > 48 timer på indikationen præterme veer. Langt de fleste studier beskæftiger sig med sikkerhed og bivirkninger ved brug af NSAID til akut tokolyse. Generelt gælder for de eksisterende reviews, at de studier som sammenlignes

er meget heterogene. Der er derfor ikke overbevisende dokumentation for effekten af langtidsbehandling med NSAID præparater på graviditetslængde hhv. gestationsalder ved fødsel (tabel 2 A).

Der foreligger en del data på neonatalt outcome ved langtidsbehandling med NSAID præparater (se tabel 2 B):

**Fald i AFI:** Groom et al. (2005) fandt et signifikant fald i fostervandsmængde ved længere varende behandling. Kofinas & Kofinas (2011) og Savage et al. (2007) beskriver fald i fostervandmængden hos hhv. 9,8 % og 7,3 %. I sidstnævnte studie undersøgte man for betydningen af GA ved behandlingen start, længden af behandling eller dosis regime, men kunne ikke påvise nogen association.

**Præmatur lukning af ductus arteriosus:** Ved doppler-måling fandt 3 studier påvirkning af flowet i ductus arteriosus eller pulmonal hypertension som udtryk for øget modstand (Groom et al. 2005, Vermillion et al. 1997, Bivins et al. 1993), mens 3 studier ikke finder signifikant forskel (Kofinas & Kofinas 2011, Savage et al. 2007, Besinger et al. 1993). Effekten var reversibel ved ophør af behandlingen.

**Cerebrale skader:** Der er ingen entydig evidens for risiko for IVH ved behandling med NSAID under 48 timer. Nogle studier tyder på øget risiko, andre finder ingen forskel og enkelte finder beskyttende effekt (Abou-Ghannam et al. 2012)

**NEC:** Det har været diskuteret om NEC kunne opstå efter fødslen grundet nedsat ilttilbud i tarmen intrauterint grundet generel vasokonstriktion. Der er dog ikke fundet signifikant højere tal hos case-grupperne, men det drejer sig om meget små populationer.

**HUFPR:** Flere studier indikerer påvirkning af nyrefunktionen. Dette korrelerer godt til nedgangen i fostervandsmængde, begge som et udtryk for vasokonstriktion hos fosteret. Målingerne er lavet ved dynamisk UL over en blæretømningsperiode hos fosteret.

**Mortalitet:** I ingen af studierne findes signifikant forskel i mortaliteten, hverken når der sammenlignes med placebo eller med andre tokolytika.

Betydningen af gestationsalder samt behandling med betamethason på ovenstående er dog diskuteret. Der er ikke beskrevet maternelle bivirkninger ved langtidsbehandling ud over kendt bivirkningsprofil.

## Resume af evidens

Det er uklart om langtidsbehandling med NSAID kan reducere incidensen af præterm fødsel eller forlænge graviditeten	I.b.
Langtidsbehandling med NSAID påvirker formentlig nyrefunktionen hos fosteret	I.b.
Langtidsbehandling med NSAID påvirker formentlig fostervandsmængden hos fosteret - som resultat af påvirket nyrefunktion	I.b.
Det er uklart om langtidsbehandling med NSAID har betydning for fosterets risiko for NEC, IVH og RDS.	I.b.
Langtidsbehandling med NSAID øger ikke mortaliteten hos fosteret	I.b.

## Calcium antagonister

### Præparater i DK

Nifedipin®, Adalat®, Adalat Oros®, Hexadilat®; Nifedipin Alternova®

### Placentapassage

Foster S-nifedipin er 77 % af maternelt S-nifedipin (Silberschmidt et al. 2008)

### Bivirkninger

Maternelle: Hyppige: flushing, hovedpine, utilpashed. Mindre hyppige: svimmelhed, uro, træthed, tremor, obstipation, diarré. Alvorlige: hypotension, takykardi, bradykardi, dyspnø, brystmerter.

Føtale: Dyrestudier har givet mistanke om kompromitteret placenta-kredsløb. Dette er ikke genfundet hos kvinder. Der er ikke påvist teratogen effekt.

### Litteratur gennemgang (se tabel 3 i Appendix)

Calciumantagonister, primært Nifedipin, har vist sig effektivt i den akutte behandling ved præterm veer og anvendes derfor i mange lande som første valg ved akut tokolyse.

Gaunekar et al. (2013) har i et Cochrane review inkluderende 6 studier konkluderet, at der ikke er gavnlig effekt på hverken graviditets længde eller det neonatale udkomme.

Kun et studie (Sayin et al. 2004) har vist en graviditetsforlængende effekt. Man fandt ikke et bedre neonatalt outcome. GA ved fødsel var dog også hhv. 37 og 35 uger i de 2 grupper. Roos et al, 2013, har i et RCT antydnet et bedre neonatalt outcome, hvilket er det klinisk mest relevante effektmål i forhold til GA. Resultaterne er dog ikke signifikante, og i studiet er flerfolds graviditeter og PPROM også inkluderet.

### Resume af evidens

Langtids tokolyse med Calciumantagonister reducerer ikke hyppigheden af præterm fødsel	I.a.
Langtids tokolyse med Calciumantagonister forbedrer ikke det neonatale outcome.	I.a.

## Oxytocin antagonister

### Præparater i DK

Atosiban, Tractocile ®

### Placenta passage

Passerer kun placenta i ringe grad. Føtal/maternel koncentrationsratio: 0,12

### Bivirkninger

Bivirkninger generelt mildere end ved øvrige tokolytika, hvilket også medfører bedre accept og compliance hos patienter.

Maternelle: Kvalme, opkastning, takykardi, hypotension, flushing, hovedpine, svimmelhed, øget blodsukker, søvnløshed, feber, kløe, udslæt, allergisk reaktion.

Føtale: Ingen kendte - dog ingen langtidsopfølgning på børn.

### Litteraturgennemgang (se tabel 4 i Appendix)

Kun få studier har set på langtidsbehandling med atosiban. Valenzuela et al. (2000) sammenligner i et randomiseret kontrolleret forsøg Atosiban overfor placebo. 503 gravide kvinder med præterm kontraktioner blev randomiseret til Atosiban (252) hhv. placebo (251). Der var signifikant forlængelse af graviditeten fra 27,6 til 32,6 dage uden forskel i neonatal død. I et Cochrane review fra 2013 (Papatsonis et al.) inkluderes kun en trial, ovenfor nævnte studie af Valenzuela et al. Det konkluderes heri at der er manglende evidens til at støtte anvendelse af Atosiban til langtidsbehandling.

Effekter af Atosiban på fosteret er undersøgt i enkelte studier. Der er ikke påvist direkte effekter på fosteret (de Heus et al. 2009, Driul et al. 2014, Grzesiak et al. 2013). Der foreligger ikke long-term follow-up studier af børn, hvor moderen i graviditeten har modtaget behandling med Atosiban. Men et studie er planlagt: Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial)

### Resume af evidens

Langtids tokolyse med Atosiban synes at kunne forlænge graviditeten	I.b.
Langtids tokolyse med Atosiban forbedrer ikke det neonatale outcome	I.b.

## Kombinationsbehandling

### Litteratur gennemgang (se tabel 5 i Appendix)

Et Cochrane review (Vogel et al., 2014) inkluderede 11 studier, der sammenligner enhver kombination af tokolytika med andre kombinationer af tokolyse / monoterapi / placebo / ingen behandling. 5 af disse studier indeholder data om langtids tokolytisk behandling (ref. 2-6). Alle behandlingsregimer i dette review omhandlede beta-agonister i kombination med enten Mg, NSAID eller progesteron. Ingen studier omhandlede Ca<sup>++</sup>blokkere (Nifedipin) eller Oxytocin receptor antagonist (Atosiban).

Gamissans et al., 1982 (et af studierne i review'et) undersøgte effekten af at kombinere en beta-agonist med NSAID og fandt signifikant forlængelse af graviditeten ved kvinder uden VA. Ingen forskel i outcome hos kvinder med VA. Studier omhandlende progesteron er ikke medtaget.

Kawagoe et al., 2011, undersøgte Mg-infusion som second-line behandling efter den initiale behandling med Beta-agonist. Studiet inkluderer 33 kvinder. Designet i studiet er tvivlsomt. 14/33 kvinder ophørte med beta-agonist og fik udelukkende behandling med Mg, men behandlende læge reetablerede beta-agonist behandlingen ved behandlingssvigt med Mg alene. I den anden gruppe fortsatte beta-agonist behandlingen i kombination med Mg. Det er uklart hvor mange der reelt fik ens behandling i de to grupper. Ingen signifikante resultater.

Ingemarsson, 2005, publicerede 25 case reports på kvinder med gestationsalder 22+1-25+6. 13 kvinder havde præterme veer uden VA, og 12 henvendte sig med PPRM. De blev alle behandlet med en kombination af kontinuerlig Atosiban i op til en uge, subcutane injektioner med Terbutalin (op til x 6 dgl.) og oral Sulindac 200-400 mg dgl. (NSAID) i op til 7 dage. Man supplerede med bredspektret antibiotika i en uge. 12 kvinder med intakte fosterhinder fik langtidstokolyse og gestationsalderen blev hos disse i gennemsnit forlænget med 8,4 dage (2-34 dage). En kvinde fødte indenfor det første døgn og fik derfor ikke langtidsbehandling. Hos kvinderne med PPRM fik 9 kvinder langtidstokolyse. GA blev forlænget med i gennemsnit 13 dage (4-37 dage). 3 kvinder fik ikke langtidstokolyse. Den ene kvinde forlængede graviditeten med 15 dage trods kort behandling og de 2 andre kvinder fødte indenfor det første døgn trods tokolytisk behandling.

### Resume af evidens

Kombinationsbehandling med Beta-2-agonister og NSAID forlænger ikke graviditeten	1.b
Kombinationsbehandling med Beta-2-agonister og Mg forlænger ikke graviditeten	1.b

### Referencer

#### Referencer Betamimetika

1. Chawanpaiboon S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Sangkomkarn US, Dowswell T. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labour for reducing adverse neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 23;3
2. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec
3. Gaudet LM, Singh K, Weeks L, Skidmore B, Tsertsvadze A, Ansari MT. Effectiveness of terbutaline pump for the prevention of preterm birth. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(2)
4. Matijević R, Grgić O, Vasilj O. Ritodrine in oral maintenance of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial. *Croat Med J.* 2006 Feb;47(1):25-31
5. Yaju Y, Nakayama T. Effectiveness and safety of ritodrine hydrochloride for the treatment of preterm labour: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Nov;15(11):813-22. Review.
6. Berkman ND, Thorp Jr JM, Lohr KN, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 1648–1659
7. Lam F, Bergauer NK, Coleman SK, Stanziano GJ, Jacques D. A comparison of gestational days gained with oral terbutaline versus continuous subcutaneous terbutaline in women with twin gestations. *J Perinatol.* 2000 Oct-Nov;20(7):408-13

8. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Wenstrom KD, Hauth JC. Terbutaline pump maintenance therapy for prevention of preterm delivery: a double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Oct;179(4):874-8
9. Lewis R, Mercer BM, Salama M, Walsh MA, Sibai BM. Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Oct;175(4 Pt 1):834-7
10. Holleboom CA, Merkus JM, van Elferen LW, Keirse MJ. Double-blind evaluation of ritodrine sustained release for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Jul;103(7):702-5
11. Creasy RK, Golbus MS, Laros RK Jr, Parer JT, Roberts JM. Oral ritodrine maintenance in the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 May 15;137(2):212-9

#### Referencer NSAID

1. Khanprakob T, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Sangkomkarn US: Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10
2. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett PR. TOCOX--a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG.* 2005 Jun;112(6):725-30.
3. Gardner MO, Owen J, Skelly S, Hauth JC. Preterm delivery after indomethacin. A risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med.* 1996 Dec;41(12):903-6.
4. Kofinas A, Kofinas J. Indomethacin as a diagnostic and therapeutic tool in the management of progressive cervical shortening diagnosed by trans-vaginal sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; Jan;24(1):79-85.
5. Abou-Ghannam G, Usta IM, Nassar AH. Indomethacin in pregnancy: applications and safety. *Am J Perinatol.* 2012 Mar;29(3):175-86.
6. Abramov Y, Nadjari M, Weinstein D, Ben-Shachar I, Plotkin V, Ezra Y. Indomethacin for preterm labor: a randomized comparison of vaginal and rectal-oral routes. *Obstet Gynecol.* 2000 Apr;95(4):482-6.
7. Stika CS, Gross GA, Leguizamón G, Gerber S, Levy R, Mathur A, Bernhard LM, Nelson DM, Sadosky Y. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Sep;187(3):653-60.
8. Carlan SJ, O'Brien WF, O'Leary TD, Mastrogiannis D. Randomized comparative trial of indomethacin and sulindac for the treatment of refractory preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1992 Feb;79(2):223-8.
9. Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indomethacin therapy. *Am J Perinatol.* 2007 Apr;24(4):207-13.
10. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul;106(1):173-9.
11. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Apr;164(4):981-6; discussion 986-8.
12. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2)
13. Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Oct;17(5):731-44.
14. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Aug;177(2):256-9; discussion 259-61.
15. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med.* 1993 Nov 25;329(22):1602-7.
16. Bivins HA Jr, Newman RB, Fyfe DA, Campbell BA, Stramm SL. Randomized trial of oral indomethacin and terbutaline sulfate for the long-term suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):1065-70.



17. Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Nov;197(5):486.e1-10.

### **Referencer Calciumantagonister**

1. Carr DB, Clark AL, Kernek K, Spinnato JA. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 181:822–7.
2. Lyell D, Pullen K, Mannan J, Chitkara U, Druzin ML, Caughey A, et al. Maintenance nifedipine vs. placebo: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; Chitkara U, Druzin ML, Caughey AB, et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2008;112(6):1221–6.
3. Parry E, Roos C, Stone P, Hayward L, Mol BW, McCowan L. The NIFTY study: a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial of nifedipine maintenance tocolysis in fetal fibronectin-positive women in threatened preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014 Jun;54(3):231-6.
4. Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Cornette J, Duvekot JJ, van Eyck J, Franssen MT, de Groot CJ, Kok JH, Kwee A, Meriën A, Nij Bijvank B, Opmeer BC, Oudijk MA, van Pampus MG, Papatsonis DN, Porath MM, Scheepers HC, Scherjon SA, Sollie KM, Vijgen SM, Willekes C, Mol BW, van der Post JA, Lotgering FK; APOSTEL-II Study Group. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309(1):41–7.
5. Sayin NC, Varol FG, Balkani-Kaplan P, Sayin M. Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine* 2004;32(3):220–4.
6. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:134.e1-20.
7. Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10.

### **Referencer Oxytocinantagonister**

1. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, Hobbins J, Rayburn W, Shangold G, Wang J, Smith J, Creasy GW. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1184-90.
2. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Jun;22(6):485-90.
3. Driul L, Londero AP, Adorati-Menegato A, Vogrig E, Bertozzi S, Fachechi G, Forzano L, Cacciaguerra G, Perin E, Miceli A, Marchesoni D. Therapy side-effects and predictive factors for preterm delivery in patients undergoing tocolysis with atosiban or ritodrine for threatened preterm labour. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Jun 24:1-6.
4. Grzesiak M, Ahmed RB, Wilczynski J. Doppler evaluation of blood flow in fetal inferior vena cava during 48-hours Atosiban administration in spontaneous preterm labor. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(8):787-91.
5. Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 21;(1)

### **Referencer kombinationsbehandling**

1. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 11;7
2. \*Ally K, Nicolas A, Thoumsin H, Lambotte R. Magnesium gluconate and intravenous tocolysis with ritodine. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 1992; 21:370-4

- (abstract. Data er ekstrapoleret fra "Descriptions of studies" i Cochrane Review omhandlende combinationsbehandling)
3. \*Gamissans O, Canas E, Cararach V, Ribas J, Puerto B, Edo A. A study of indomethacin combined with Ritrodine in threatened preterm labour. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1978; 8: 123-8 (Data er ekstrapoleret fra "Descriptions of studies" i Cochrane Review omhandlende combinationsbehandling)
  4. \*HatjisCG, Swain M, Nelson LH, Meis PJ, Ernest JM. Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of premature labour. *Obstetric and Gynecology* 1987;69:317-22 (abstract. Data er ekstrapoleret fra "Descriptions of studies" i Cochrane Review omhandlende combinationsbehandling)
  5. \*Lauterbach R, Rytlewski K, Pawlik D, Hurkala J, Wojtowicz A, Breborowicz et al. Pentoxifylline administered in preterm labour, on the foetalplacental circulation and neonatal outcome: a randomized prospective pilot study. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2012; 110(4):342-6. (fuld artikel. Inkluderet i Cochrane Review omhandlende combinationsbehandling)
  6. \*Rios-Anez R, Santos-Luque M, Noguera ME. Use of an antagonist of the prostaglandin associated to a sympathomimetic agent in the treatment of preterm labour. Abstract. *Journal of perinatal Medicine* 2002;29:suppl 1. (pt1):165. (Data er ekstrapoleret fra "Descriptions of studies" i Cochrane Review omhandlende combinationsbehandling)
  7. Kawagoe Y, Sameshima H, Ikenoue T, Yasuhi I, Kawarabayashi T. Magnesium sulfate as a second-line tocolytic agent for preterm labor: a randomized controlled trial in Kyushu Island. *J Pregnancy*. 2011;2011:965060.
  8. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 issue 5
  9. \*Ridgway LE, Muise K, Patterson RM, Wright JW, Newton E, Gibbs RS. A prospective randomized comparison of oral terbutaline and magnesium oxide for the maintenance of tocolysis. *American journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990;163:879-82 (abstract. Data er ekstrapoleret fra "Descriptions of studies" i Cochrane Review omhandlende Magnesium maintenance therapy)
  10. Ingemarsson I. Combination therapy. *BJOG* 2005, Vol 112, suppl. 1 pp. 89-93

\* Henviser til referencer, der er indeholdt i Cochrane review.

## Appendiks

Tabel 1 (litteraturgennemgang betamimetika)

Studie	Design	N	GA v. inkl.	Behandling	Dosis	Outcome	Resultat
<b>Dodd et al. 2012.</b> <b>Cochrane review</b>	Syst review (13 RCT)	1551	< 37	Betamimetika vs. placebo / ingen behandling	Variierende	-Admission to NICU -Preterm birth < 37 weeks -Perinatal morb/mort	-RR 1,28 (CI: 0,68 - 2,41) -RR 1.11 (CI: 0,91 - 1,35) -No differences observed
<b>Berkman et al. 2003</b> <b>AJOG review</b>	Syst review (15 studier om vedl.beh.)			Betamimetika vs. placebo	Variierende		Ingen effekt på gravid.længde, forlængelse af grav., eller fødselsvægt. Bivirkningsprofil, overvejende maternal.
<b>Lewis et al. 1996</b>	RCT	203	24+6 -34+6	Oral terbutalin	5 mg x 4 dgl.	Primær: Fødsel indenfor 1 uge efter start af beh.	RR 0,75 (CI: 0,44 – 1,29)
<b>Chawanpaiboon et al. 2014.</b> <b>Cochrane review</b>	Meta analyse (4 RCT)	234	<35	-Terbutalin subc. inf.pumpe vs. placebo -Terbutalin subc. inf.pumpe vs. oral terbutalin	- 0,25 mg 4-6 x pr 24 h vs. saltvand - 0,25 mg 4-6 x pr 24 h vs. 5-10 mg oralt hv. 2.-6. time	fødsel < 34 weeks fødsel < 37 weeks Ændring i GA (uger) ved fødsel	RR 0,97 (CI: 0,51 – 1,84) RR 1,17 (CI: 0,79 – 1,73) 1,40 (CI: ÷1,13 – 3,93)
<b>Gaudet et al. 2012</b>	Metaanalyse (2 RCT, 1 ikke- RCT, 11 obs.)	9-1366 (middel 200)	24-36	-Terbutalin subc. inf.pumpe vs. ingen beh -Terbutalin subc. inf.pumpe vs. oral terbutalin	Variierende i de enkelte studier	-fødsel < 32 uger -fødsel < 37 uger -fødsel < 32 uger -fødsel < 37 uger	<b>-RR 0,04 (CI: 0,00 – 0,65)</b> <b>-RR 0,04 (CI: 0,01 – 0,23)</b> <b>-RR 0,20-0,29 (CI: 0,07 – 0,61)</b> <b>-RR 0,70 (CI: 0,50 – 0,98)</b>
<b>Lam et al. 2000</b>	Retrospektivt studie	386 Gemelli	<36	Terbutalin subc. infusion vs. oral terbutalin	0,25 mg 3-6 gange/24 timer vs. 5-10 mg	Antal dage graviditeten blev forlænget.	<b>34.0 ± 19.8 dage vs. 19.3 ± 15.3 dage</b> <b>P &lt; 0,001</b>
<b>Guinn et al. 1998</b>	RCT	52 (24/28)	< 34	Terbutalin subc. infusion vs. placebo	-	Antal dage graviditeten blev forlænget	29 ±22 dage vs. 28 ± 23 dage P = 0,78
<b>Yaju et al. 2006</b>	Syst. review (17 RCT)	-	< 37	Ritodrine iv vs. placebo Ritodrine peroral vs. placebo	Variierende i de enkelte studier	Fødsel indenfor 7 dage Fødsel indenfor 7 dage	<b>-RR 0,85 (CI: 0,74 - 0,97)</b> <b>-RR 0,96 (CI: 0,54 – 1,70)</b>
<b>Matijević et al. 2006</b>	RCT	120 (62/58)	< 34	Ritodrine depot vs ingen behandling	40 mg x 3 dgl i 3 dage	-forlængelse af grav (dage) -fødsel < 34 uger -fødsel < 37 uger	-54 vs. 58 (p = 0,434) -p = 0,682 -p = 0,288
<b>Holleboom et al. 1996</b>	Multic. kontroll. studie	95 (50/45)	<35	Ritodrine depot vs placebo	40 mg x 3 dgl i 7 dage	Ny aktiv beh nødvendig Andel der fødte under beh.	<b>1/50 vs 11/45 (P = 0,003)</b> <b>0/50 vs. 4/45 (P = 0.04)</b>
<b>Creasy et al. 1980</b>	RCT	55		Ritodrine vs placebo		Fornyset episode med truende for tidlig fødsel	<b>P &lt; 0,05</b>

Tabel 2 A (litteraturgennemgang NSAID – effekt på preterm fødsel)

	Design	N	GA v. inkl.	Behandling	Dosis	Outcome	Resultat
<b>Groom et al. 2005</b>	RCT	98	16-26	Refecoxib vs. placebo	12,5 mg dgl peroralt	-fødsel < 24 uger -fødsel < 30 uger -fødsel < 37 uger	-RR 1,13 (CI: 0,53 – 2,40) -RR 1.11 (CI: 0,67 – 1,87) <b>-RR 1,59 (CI: 1,09 – 2,32)</b> (Signifikant øget risiko for at føde prætermt)
<b>Besinger et al. 1991</b>	RCT	40	23-34	Indometacin oralt vs. intravenøs ritodrine	25 mg hv 4.-6. time pr. os	-fødsel < 35 uger -forlængelse ud over 7 dage -GA ved fødsel	Ingen statistisk forskel for nævnte outcomes
<b>King et al. 2005</b>	Systematisk review	713 (13 studier, 5 vedr. maintenance)		-Any COX vs. placebo  -Any COX vs. any other tocolytic -Indomethacin vs. any COX-2	Variierende i de enkelte studier	-fødsel < 37 uger -forskell i GA ved fødsel -fødsel < 37 uger -forskell i GA ved fødsel -fødsel < 37 uger -forskell i GA ved fødsel	<b>-RR 0,53 (CI: 0,31 – 0,94)</b> - +0,59 dage (CI: -0,20 – 1,38) -RR 1,00 (CI: 0,31 – 3,19) - 0,00 dage (CI: -2,81 – 2,81)
<b>Bivins et al. 1993</b>	RCT	65	26-32	Indometacin vs. terbutalin**	Indomethacin 25 mg hv. 6. time	-GA ved fødsel -Fødsel efter 34 uger	-P = 0,725 (NS) -P = 0,577 (NS)

Tabel 2 B (litteraturgennemgang NSAID – neonatal outcome)

	Design	N	GA v. inkl.	Behandling	NEC	AFI	HFUPR	Duct. Art.	Mortalitet	E
<b>Groom et al. 2005</b>	RCT	98	16-26	Refecoxib vs placebo	1 % vs. 0 %	Nedsat 2,2 cm P= 0,001	Nedsat 31 % P=0,004	Øgning i max. Systolic velocity 0,1 m/s P= 0,02	13 vs 8 NS	1b
<b>Kofinas &amp; Kofinas 2011</b>	Retrospektivt kohorte studie	342	20,4±4,9	Indometacin	-	9,8 % oligohydramnios (reversibelt)	-	PI: 0 % ændring	-	2b
<b>Savage et al. 2007</b>	Retrospektivt kohorte studie. Ingen kontrolgruppe	124, 45 % m. præterm veer	23+3	Indometacin	3,2 %	7,3 % oligohydramnios 7,3 % (GA 22-29)	-	6,5 % Duktal konstriktion (GA 26+1 – 33+0)	3,2 %	2b
<b>Besinger et al. 1991</b>	RCT	40	29,8 ±4,9	Indometacin vs. ritodrine	-	-	-	Primær pulmonal hypertension 12 % vs. 0 % (NS)	4 % vs. 5 % (NS)	1b
<b>King et al. 2005</b>	Systematisk review	713 (13 studier)	5 studier ser på maintenance tocolysis (tid ikke angivet)	Indometacin vs placebo (10 studier). COX inhib. (indomethacin) vs COX2 inhib (2 studier).	NS	NS	-	NS	NS	
<b>Norton e al. 1993</b>	Retrospektivt case-control studie	114	25,7±1,8	Indometacin 50-6000 mg Vs kontrol	19 % vs. 2 % P = 0,005	-	-	-	19 % vs. 9 % (NS)	3b
<b>Vermillion et al. 1997</b>	Retrospektivt kohortestudie, matchende kontrolgruppe	61	GA 28,9±3,2	Indometacin 50 mg rektalt, herefter 25 mg hver 6. time	-	11 fik oligohydramnios	-	50 % * (p <0,05)	-	2b
<b>Bivins et al. 1993</b>	RCT	65	30,0±2,1	Indometacin 25 mg p.o. hv. 6. time vs. terbutalin sulfat **	-	38 % oligohy-dramnios i indomethacin gruppen (reversibel)	-	26,5 % duktal konstriktion i indomethacin gruppen (reversibel)	-	1b

\* Reversibel. Opstod efter gennemsnitlig behandlingsvarighed på 5,1±6,0 dage (1-27 dage). Markant øgning i forekomst af lukning af ductus efter GA 31, derfor grund til ekstra forsigtighed ved brug af indomethacin efter denne GA. I gruppen med ductus konstriktion er stigende GA associeret med hurtigere øgning i systolic flow velocity

\*\* Terbutalin som langtids tokolyse efter initialt i.v. magnesium sulfat i min. 12 timer. 48,5 % i Indometacin gruppen blev skiftet til p.o. Terbutalin sulfat før GA 34 pga. føtale bivirkninger.

Tabel 3 (litteraturgennemgang calciumantagonister)

	Design	N	GA v. inkl.	Behandling	Dosis	Outcome	Resultat
<b>Carr et al. 1999</b>	Randomiseret	74	24-33+6	Nifedipine vs. no treatment	20 mg hv. 4-6 time total 80-120 mg/dag til uge 37	- <b>Primær</b> : graviditetstlængde - <b>Sekundær</b> : neonatal outcome	-GA 35,4 ±3,2 vs 35,3±3,2 (P = 0,9) -Ns (NICU, NEC, IVH)
<b>Lyell et al. 2008</b>	Dobbelt blindet RCT	68	24-34	Nifedipine vs placebo	20 mg hv. 4-6 time til uge 37	- <b>Primær</b> : GA>37 uger -Mean delay(dage) - <b>Sekundær</b> : Composite outcome (NEC, RDS, IVH, NICU)	-39 % vs 37 % (P > 0,91) -33,5±19,9 vs. 32,6±21,4 (P > 0,81) -16(33) vs. 10 (24) (P = 0,36)
<b>Parry et al. 2014</b>	Dobbelt blindet RCT	60	24-33+6	Nifedipine vs. placebo	20 mg hv. 4-6 time til uge 37	- <b>Primær</b> Grav. længde >7 dage - <b>Sekundære</b> GA ved fødsel -NICU længde	-RR 0,94 (CI: 0,72–1,20) -36,1± 5,1 vs. 36,8 ±3,6 (P = 0,027) -27 dage (24–41) vs. 16 (8–37) dage (P = 0,17)
<b>Roos et al. 2013</b>	RCT	604	26+0-32+2	Nifedipine vs. placebo	20 mg hv. 4-6 time Max 12 dage	- <b>Primære</b> Composite outcome (PVL; BPD; NEC, IVH, død) - <b>Sekundære</b> GA ved fødsel -NICU-længde	-RR 0,87 (CI: 0,53- 1,45) -34+1 vs. 34+2 (HR 1,0 (CI: 0,83-1,20) -RR 0,92 (CI: 0,70-1,20)
<b>Sayin et al. 2004</b>	Randomiseret	73	Ej defineret, men median 32,3±3,5 hhv. 31,0±3,1	Nifedipine vs no treatment Singleton Flerfold	20 mg hv. 4-6 time til vandafgang eller GA 37	<b>Primær</b> Time to delivery GA <b>Sekundære</b> neonatal outcome (NEC, RDS, IVH, BPD, NICU)	<b>-27 vs. 16 dage p = 0,007</b> <b>-37,0 vs. 35,1 p = 0,003</b> -Ns
<b>Gaunekar et al. 2013</b>	Syst. Review	794	Variierende i de enkelte studier	Nifedipine vs placebo or no treatment	Variierende i de enkelte studier	-pregnancy prolonged -preterm birth -neonatal mortality -any secondary neonatal morbidities	<b>-5,35 days (CI: 0,49 – 10,21)</b> -RR 0,97 (CI: 0,87 – 1,09) -RR 0,75 (CI: 0,05 – 11,76) -Ns

Tabel 4 (litteraturgennemgang oxytocin antagonistier)

Studie	Design	N	GA v inkl.	Behandling	Dosis	Outcome	Resultat
Valenzuela et al., 2000	Double-blinded RCT	513	20-36+6	Atosiban vs placebo	Continuous sc. infusion, via pump, of 30 microg/min to the end of 36 weeks' gestation (SC)	<p><b>Primær:</b> Number of days from the start of maintenance therapy until the first recurrence of labour.</p> <p>Safety and efficacy of maintenance therapy with atosiban.</p>	<p><b>32.6 days vs 27.6 (P =0.02)</b></p> <p>One additional (IV) atosiban treatment was needed by 61 atosiban patients (23%) and 77 placebo patients (31%)</p> <p>When compared with placebo, atosiban did not reduce preterm birth before 37 weeks (RR 0,89; CI 0,71 – 1,12), 32 weeks (RR 0,85; CI 0,47 – 1,55), or 28 weeks (RR 0,75; CI 0,28 – 2,01).</p> <p>No difference was shown in neonatal morbidity or perinatal mortality.</p>

Tabel 5 (litteraturgennemgang kombinationsbehandling)

	Design	N	GA v. inkl.	Behandling	Dosis	Outcome	Resultat
<b>Ally 1992</b>	Randomiseret	107	22-35	Ritodrine iv + <b>oral magnesium gloconat</b> vs Ritodrine iv	Iv behandling 24 t efter kontraktionernes ophør. Oral mg beh. til GA 36-37	- <b>Primær:</b> fødselsvægt	-2929 g vs 2852 g = Ns
<b>Hatjis 1987</b>	RCT	64	20-35	Ritodrine iv + <b>magnesium sulphate</b> 16 vs Ritodrine iv	Initiel iv beh. indtil 10 timer efter beh.effekt. Efterflg oral beh m. ritodrine til GA 37.	- <b>Primær:</b> udskydelse af fødslen > 7 dage	-13/32 vs 21/32 = Ns. Trend mod bedring ved komb. terapi. Meget lille studie.
<b>Lauterbach 2012</b>	RCT	148	23-34	Mg-sulfate + fenoterol (beta2 agonist) + pentoxifylline (bruges til beh af claudicatio) – vs Mg-sulfate + fenoterol (beta2 agonist)	Mg-sulphate 4 g followed by 2 g/h + fenoterol inf of 0.5 mcg/min + pentoxifylline 50 mg per hr for 6 hrs then oral doses of 400 mg for 12 hrs with total daily dose of 800 mg/day (pentoxifylline for up to 3 weeks). Control: the same but No pentoxifylline	- <b>Primære:</b> Neonatalt outcome	6/58 vs 9/67 = Ns
<b>Kawagoe 2011</b>		33	22-34	Startdosis ritodrine – efterflg.: Ritodrine + mg-sulfate vs mg-sulfat (læge kunne genetablere ritodrine ved beh.svigt!)	Ritodrine 50 mikrogr. Startdosis øges til max 200 mikrogram/min Mg-sulfat: Loadingdose 4 mg, vedligeholdelse 1-2 mg/t.	- <b>Primær:</b> graviditetslængde	GA: 35,5+/-2,2 vs 32,8+/-4,6 = Ns
<b>Ridgway</b>	RCT	50		Parenteral tocolyse (præp ukendt) efterfulgt af Magnesium oxid vs Terbutaline	Parenteral tocolyse efterfulgt af : 200 mg magnesium oxide oralt hver 3-4 t til GA 36 vs Terbutaline sulfat 2,5-5 mg oralt hver 3-4 t til GA 36	- <b>Primær:</b> Graviditetslængde	Ingen forskel i de to grupper, men færre bivirkninger ved Mg.
<b>Rios-Anez 2001</b>	RCT	72		IV fenoterol plus oral naproxen vs IV fenoterol	Fenoterol 24 hrs, then, oral fenoterol was administered. Naproxen was given for 24 hrs	- <b>Primære:</b> fødsel før GA 37	7/36 vs 14/37= Ns. Trend mod fordel ved kombinationsbehandling
<b>Gamissans 1982</b>	Dobbeltblindet RCT	208	20-36 u VA 24-34 m VA	Ritrodrine iv + placebo supp vs Ritrodrine + <b>indomethacine</b> supp	Ritrodrine 24 t iv og herefter im eller supp til GA 38; Indomethacine rectalt x 3 i 2 uger	- <b>Primær</b> Time to delivery - <b>Sekundære</b> neonatal outcome	<b>-31/76 vs 45/77 (÷VA) = Signifikant</b> -21/28 vs 22/27 (+VA) = Ns
<b>Ingemarsson 2005</b>	Case reports	25	GA: 22+1->25+6	Oxytocin antagonist (Atociban) + beta-receptor agonist (terbutalin) + prostaglandin synthetase inhibitor (Sulindac) + bredspektret antibiotika	Atociban iv i op til en uge Beta-receptor agonist 0,25 mg op til x6 dgl Prostaglandin synthetase inhibitor 200-400 mg i op til en uge. Antibiotika i en uge	- <b>primær:</b> forlængelse af graviditeten - neonatal overlevelse	Casereports. 21 fik langtidsbehandling. Forlængelse af graviditet i gennemsnit - intakte hinder: 8.4 dag - PPROM 13 dage