

Titel

Profylaktisk progesteron og præterm fødsel

Forfattere

<i>Navn</i>	<i>Stilling</i>	<i>Arbejdssted</i>
Behrendt-Møller, Ida	Ph.d.-studerende	Hvidovre
Blaabjerg, Anne-Kristine	Reservelæge (post-intro)	Randers
Caning, Malene M.	Reservelæge (HU)	Køge
Christensen, Mette H.	Reservelæge (intro)	Randers
Ebert, Julie F. M.	Reservelæge (Post-intro)	Herlev
Engelbrechtsen, Line	Reservelæge (HU)	Herlev
Espeseth, Eirild	Reservelæge	Stavanger
Kammerlander, Heidi	Afdelingslæge	Kolding
Lauenborg, Jeannet*	Cheflæge	Herlev
Madsen, Caroline**	Reservelæge (HU)	Rigshospitalet
Rasmussen, Maria Birkvad	Afdelingslæge	Herlev
Storgaard, Lone	Overlæge	Rigshospitalet
Viuff, Mette H.	Reservelæge (HU)	Aarhus
de Vos, Sarah Højsager	Reservelæge (HU)	Esbjerg
Ørsted, Andreas O.	Reservelæge (intro)	Slagelse

* Tovholder

** Med-tovholder

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Ingen af gruppens medlemmer har COI at indberette.

Korrespondance

Tovholder: [Jeannet Lauenborg, jeannet@lauenb.org](mailto:jeannet@lauenb.org)

Status

Første udkast: 29.03.2023

Diskuteret af Sandbjerg dato: 29.4.2023

Korrigeret udkast dato: 25.05.2023

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse

Titel	1
Forfattere	1
Korrespondance	1
Status	1
Indholdsfortegnelse	1
Resume af evidens og kliniske rekommandationer	2
English summary	3

Forkortelser og definitioner	5
Indledning	5
Baggrund	6
Administration af progesteron	7
Litteratursøgningsmetode	9
Evidensgradering	9
Emneopdelt gennemgang	9
PICO 1 - Progesteron til singleton gravide med tidligere spontan senabort/præterm fødsel	9
Konklusion	11
PICO 2 - Progesteron til singleton gravide med kort cervix	11
Konklusion	12
PICO 3 - Progesteron til gemelligravide uden risikofaktorer	12
Konklusion	14
PICO 4- Progesteron til gemelligravide med tidligere præterm fødsel eller spontan senabort	14
Konklusion	15
PICO 5 - Progesteron mod præterm fødsel hos gemelligravide med kort cervix	15
Konklusion	17
Kort- og langtidseffekter ved progesteronbehandling	18
Neonatal påvirkning og langtidseffekter for børn eksponeret for progesteron in utero	18
Maternelle effekter	19
Konklusion	19
Kodning	20
Referenceliste	20
Appendikser	27
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	27
Appendiks 2: Søgeprofiler	28

Resume af evidens og kliniske rekommandationer

Resume af evidens	Evidensgrad
Profylaktisk behandling med progesteron opstartet før GA 24 reducerer risikoen for præterm fødsel før GA 33-35 hos singleton gravide med tidligere præterm fødsel.	1a-1b
Den præventive effekt er størst ved brug af vaginal progesteron frem for i.m. progesteron (17-OHPC) eller oral progesteron.	1a-1b
Profylaktisk behandling med progesteron opstartet før GA 24 ved fund af kort cervix ≤ 25 mm reducerer risikoen for præterm fødsel før GA 33-35 hos singleton gravide uden øvrige risikofaktorer.	1a-1b
Progesteron reducerer ikke risiko for præterm fødsel før GA 33-35 hos gemelligravide uden øvrige risikofaktorer.	1a

Det er usikkert om progesteron opstartet før GA 24 reducerer risikoen for præterm fødsel hos gemelligravide med tidligere præterm fødsel eller spontan senabort.	4
Vaginal progesteron til gemelligravide med afkortet cervix ≤ 25 mm målt før GA 24 forhindrer sandsynligvis præterm fødsel.	2a
Risiko for neonatal død, lav fødselsvægt samt incidensen af respiratorisk distres reduceres ved profylaktisk progesteronbehandling af mødre, der har høj risiko for præterm fødsel.	1a-1b
Det er usikkert, om der er negative langtidseffekter for børn født af mødre behandlet med progesteron under graviditet.	4
Det er usikkert om vaginal progesteron, som profylaktisk behandling mod præterm fødsel, påvirker risiko for materielle langtidseffekter.	4

Kliniske rekommandationer	Styrke
Vaginal progesteron opstartet før GA 24 anbefales til singleton gravide med tidligere præterm fødsel før GA 34 for at reducere risikoen for præterm fødsel.	A
Vaginal progesteron opstartet før GA 24 anbefales til singleton gravide ved fund af cervix ≤ 25 mm for at reducere risiko for præterm fødsel.	A
Progesteron anbefales ikke som profylaktisk behandling til asymptomatiske gemelligravide uden øvrige risikofaktorer for præterm fødsel.	
Baseret på effekten ved singleton gravide, kan profylaktisk progesteron overvejes til gemelligravide, der tidligere har født præterm eller tidligere har haft spontan senabort.	C
Vaginal progesteron til gemelligravide med afkortet cervix ≤ 25 mm målt før GA 24 kan overvejes for at reducere risiko for præterm fødsel.	B
Når indikation for profylaktisk behandling med progesteron er til stede, kan behandling anvendes for at forlænge graviditet og derved reducere gestationsalder-relateret risiko for neonatal død, lav fødselsvægt og respiratorisk distres hos børnene.	A
Den gravide kan oplyses om, at der ikke er kendte uønskede langtidseffekter for barnet ved progesteronbehandling.	C
Den gravide kan oplyses om, at der ikke er kendte uønskede kort eller langsigtede effekter for hende selv ved progesteronbehandling	C

English summary

Preterm birth is the primary cause of neonatal mortality and morbidity worldwide. The risk of perinatal morbidity increases with decreasing gestational age at birth. Immaturity affects most organ systems, and severe neonatal complications related to preterm birth include respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, sepsis, and persistent ductus arteriosus. Twins have a significantly increased risk of being born preterm, and about 55% of twin pregnancies deliver before GA 37+0. Prediction and prevention of preterm birth are complicated due to a diverse etiology, but obstetric history and cervical length can improve prediction. Women's obstetric history is important as the risk of spontaneous preterm birth has been shown to progressively increase with decreasing gestational age in previous births.

A systematic literature search on the use of progesterone as a prophylactic treatment to reduce the risk of preterm birth in pregnant women showed that progesterone treatment initiated before 24 weeks of gestational age (GA) reduces the risk of preterm birth before GA 33-35 in singleton

pregnancies with a history of preterm birth. Vaginal progesterone is more effective than intramuscular progesterone or oral progesterone. Prophylactic progesterone treatment initiated before GA 24 in singleton pregnancies with a short cervix (≤ 25 mm) also reduces the risk of preterm birth before GA 33-35. However, there is insufficient evidence to determine whether prophylactic progesterone treatment reduces the risk of preterm birth in twin pregnancies without additional risk factors. There is weak evidence to suggest that vaginal progesterone may reduce the risk of preterm birth in twin pregnancies with a short cervix, but intramuscular progesterone does not appear to be effective. The use of prophylactic progesterone treatment in high-risk pregnancies reduces the risk of neonatal death, low birth weight, and respiratory distress without any evidence of adverse long-term effects on the children. Additionally, there is no evidence of adverse maternal long-term effects associated with vaginal progesterone as a prophylactic treatment for preterm birth. The use of vaginal progesterone before 24 weeks of gestation is recommended for singleton pregnant women with a history of preterm birth to reduce the risk of preterm birth before 33-35 weeks of gestation. It is also recommended for singleton pregnant women with a cervix ≤ 25 mm to reduce the risk of preterm birth before 33-35 weeks of gestation. Asymptomatic twin pregnancies without other risk factors for preterm birth should not be offered prophylactic treatment with progesterone. There is no evidence to recommend prophylactic vaginal progesterone for twin pregnancies with a history of preterm birth or spontaneous late miscarriage. Vaginal progesterone may be considered for twin pregnancies with a cervix ≤ 25 mm measured before 24 weeks of gestation to reduce the risk of preterm birth, but prophylactic use of intramuscular progesterone cannot be recommended. Progesterone treatment can be used to prolong pregnancy and reduce the risk of neonatal death, low birth weight, and respiratory distress in children when the indication for prophylactic treatment with progesterone is present. Pregnant women can be informed that there are no known adverse long-term effects for the child or herself from progesterone treatment.

Clinical recommendations	
Vaginal progesterone started before gestational age (GA) 24 is recommended for singleton pregnancies with a history of previous preterm birth before GA 34 to reduce the risk of preterm birth.	A
Vaginal progesterone started before GA 24 is recommended for singleton pregnant women with cervix length ≤ 25 mm to reduce the risk of preterm birth.	A
Progesterone is not recommended as prophylactic treatment for asymptomatic women with twin pregnancies and without other risk factors for preterm birth.	A
Based on the effect on singleton pregnancies, prophylactic progesterone can be considered for twin pregnant women who have previously given birth preterm or who have previously had spontaneous late abortion.	C
Vaginal progesterone for twin pregnant women with a shortened cervix ≤ 25 mm measured before GA 24 may be considered to reduce the risk of preterm birth.	B
When indication for prophylactic treatment with progesterone is present, treatment can be used to prolong pregnancy and thereby reduce gestational age-related risk of neonatal death, low birth weight and respiratory distress in the newborn.	A
The pregnant woman can be informed that there are no known unwanted long-term effects on the child from progesterone treatment.	C
The pregnant woman can be informed that there are no known unwanted short or long-term effects for herself from progesterone treatment.	C

Forkortelser og definitioner

Forkortelser

17-OHPC: 17-hydroxyprogesteron
GA: gestationsalder
I.m.: Intramuskulært
IPD: Individuelle Patient Data
NFOG: Nordic Federation of Obstetrics and Gynecology
NNT: Number Needed to Treat
OR: Odds Ratio
PPROM: Preterm Primary Rupture Of Membranes
PTB: PreTerm Birth
RCT: Randomised Controlled Trial
RDS: Respiratory Distress Syndrome
RR: Relativ Risiko
TTTS: Twin-to-Twin Transfusion Syndrome

Definitioner

Præterm fødsel: fødsel før fulde 37 uger (WHO) (1).

Indledning

Opdatering af guideline

Denne guideline tager udgangspunkt i den tidligere DSOG guideline fra 2013 (2) , samt NFOG-guidelinen fra 2019 (3).

Guideline inkluderer en opdateret litteratursøgning på NFOG-guidelinens PICO-spørgsmål om effekten hos singletongravide ved indikation ”tidligere præterm fødsel eller spontan senabort efter uge 16” (PICO 1) samt indikation ”kort cervix” (PICO 2). Der er tilføjet tre nye PICO-spørgsmål, som omhandler henholdsvis tvillingegravide uden risikofaktorer, dog uden uterine malformationer eller tidligere operationer på uterus (PICO 3), tvillingegravide med tidligere præterm fødsel eller spontan senabort (PICO 4), og tvillingegravide med kort cervix (PICO 5).

Afgrænsning af emnet

Formålet med denne opdaterede DSOG-guideline er at gennemgå litteratur og evidens omkring progesteron til forebyggelse af præterm fødsel for *både* singleton- og gemelligravide.

DSOG har tidligere i regi af NFOG i 2019 bidraget til udgivelse af guidelinen *Progesterone for prevention of preterm birth* (3) med anbefalinger for progesterontilskud til forebyggelse af præterm fødsel før uge 34 hos gravide med *enten* anamnese med præterm fødsel *eller* kort cervix. I denne guideline har vi derfor valgt at vurdere den litteratur, der er publiceret efter NFOG-guidelinen for de afsnit, der omhandler singleton gravide med enten anamnese med præterm fødsel/spontan senabort eller kort cervix. Derudover har vi vurderet den eksisterende evidens for profylaktisk progesteronbehandling ved gemelligraviditet, både med og uden kendte risikofaktorer.

Denne guideline forholder sig kun til effekten af progesteron efter graviditetsuge 12, hvor progesteron er påbegyndt før uge 24 og fortsat indtil uge 34 eller til fødsel.

Vi har i denne guideline ikke sammenlignet effekten af intramuskulær progesteron med vaginal progesteron. Guideline forholder sig heller ikke til effekten ved opstart af progesteron ved præterm vandafgang eller ved opstart efter uge 24.

I den tidligere version af DSOG-guidelinen *Progesteron og præterm fødsel* fra 2013 (2), som denne guideline er en opdatering af, var anbefalingerne kun gældende for kvinder med tidligere præterm fødsel. Flertallet af studierne er dog baseret på kvinder med en anamnese med fødsel før uge 37, og der er kun ét studie, der inkluderer kvinder med en anamnese med fødsel før uge 34 (4).

NFOG-guideline beskrev en opgørelse fra det svenske fødselsregister for 462.566 kvinder med 2 konsekutive spontane fødsler år 1990-2012, hvor man sammenlignede gentagelsesrisikoen for præterm fødsel ved henholdsvis tidligere fødsel før uge 37 og før uge 34 (Tabel 1, NFOG-guideline (3)). Ved tidligere præterm fødsel før uge 34, fødte 9,1% før uge 34 i efterfølgende graviditet, og 28,9% før uge 37. Ved tidligere fødsel før uge 37 var de tilsvarende tal 3,4% og 16,0%. I et dansk studie fra 2016 fandt man en gentagelsesrisiko for præterm fødsel ved tidligere cervixinsufficiens på 28% for fødsel før uge 28 og for spontan sen abort (5).

På obstetrisk guidelinemøde 29. april 2023 blev det vedtaget, at rekommandationer for profylaktisk behandling med progesteron ved tidligere præterm fødsel fortsat kun skal gælde for gravide med tidligere præterm fødsel før GA 34. Baggrund

Præterm fødsel er den primære årsag til neonatal dødelighed og morbiditet på verdensplan. Risikoen for perinatal morbiditet er stærkt relateret til gestationsalder ved fødslen, og overlevelsen stiger fra <10% før 24 uger til >95% ved 32-33 uger (6–8).

Hos de overlevende præmature spædbørn er risikoen for at få en alvorlig funktionsnedsættelse omvendt relateret til graviditetslængden ved fødslen (9). Immaturitet påvirker de fleste organsystemer, og alvorlige neonatale komplikationer relateret til præterm fødsel inkluderer respiratory distress syndrom, bronkopulmonal dysplasi, præmaturitets-retinopati, intraventrikulær blødning, nekrotiserende enterocolitis, sepsis og persisterende ductus arteriosus (8,10,11). Abnorm neuromotorisk udvikling og forsinket mental udvikling, herunder cerebral parese, har vist sig at være hyppigere i barndommen og den tidlige ungdom hos børn, der er født præterm, sammenlignet med børn født til termin (9,12–14).

Hyppigheden af præterm fødsel varierer på verdensplan fra 5 til 18% med den højeste forekomst i lavindkomstlandene (1). I de nordiske lande føder 6% af de gravide før uge 37 (15). Cirka en tredjedel af præterme fødsler er iatrogene på grund af materielle eller føtale komplikationer såsom præeklampsi, intrauterin væksthæmning og placentalsløsning, hvorimod de resterende to tredjedele udgøres af spontan præmatur fødsel eller præterm vandafgang. Selvom der er opnået betydelige forbedringer i levestandarden og lægevidenskaben, har præterme fødselsrater stort set været uændrede (15).

Gemellifødsler udgør ca. 1,5% af alle fødsler i Danmark. Gemelli har en betydelig øget risiko for at blive født præterm og ca. 55% af gemelligravide føder før GA 37+0. Af alle præterme fødsler udgør gemelli 10% (16,17).

Prædiktion og forebyggelse af præterm fødsel er kompliceret grundet en meget forskelligartet ætiologi. Kombinationen af obstetrisk anamnese og måling af cervixlængde har dog vist sig at forbedre prædiktion af præterm fødsel i både singleton- og gemelligraviditeter (18). I ukomplicerede graviditeter vil cervixlængden forblive relativt uændret indtil starten af sidste trimester, hvor der sker en progressiv afkortning (19,20). Måling af cervixlængden ved vaginal ultralyd i 2. trimester kan anvendes til at forudsige risiko for præterm fødsel: For singleton-graviditeter falder risikoen for spontan fødsel før 34 uger fra ca. 70% ved cervix på 5 mm i 23. uge til 0,5% ved 50 mm (21). Lignende resultater findes ved gemelligraviditeter, hvor risikoen for fødsel før 33. uge gradvist stiger fra 2,5% ved cervix på 60 mm til 12% ved cervix på 25 mm og 80% ved 8 mm (22). I de nordiske lande er det dog sjældent, man finder en kort cervix ved 2. trimester cervixskanning (23,24). Kvinders obstetriske anamnese er vigtig, da risikoen for spontan præterm fødsel har vist sig at stige progressivt med faldende gestationsalder ved tidligere fødsler (25). I et review fra 2017 fandt man en risiko på 30% (95% CI 27%-34%) for spontan præterm fødsel ved tidligere fødsel før graviditetsuge 37 (26). Tilsvarende er det vist, at kvinder med tidligere fødsler efter 37. uge har nedsat risiko for spontan præterm fødsel i en efterfølgende graviditet (27). For gemelligravide med tidligere præterm fødsel ses ligeledes øget risiko for præterm fødsel. Et amerikansk studie viste en odds ratio på 2,44 (95% CI 1,28–4,66), mens tidligere fødsel til termin havde odds ratio på OR 0,55 (95% CI 0,38-0,78) sammenlignet med førstegangs gemelligravide (28).

Fysiologi

Progesteron spiller en vigtig rolle gennem hele graviditeten, og progesterontilskud i de første uger efter assisteret reproduktionsteknologi har i flere årtier været brugt som graviditetsbevarende hormon til at støtte lutealfasen (29). Allerede i 1950'erne blev det foreslået, at progesterontilskud kunne forebygge præterm fødsel (30). Siden har adskillige studier undersøgt effekten af progesteronbehandling i 2. og 3. trimester mhp. at forebygge præterm fødsel i højrisiko singleton graviditeter (kort cervix i 2. trimester og/eller tidligere præterm fødsel). Den præcise mekanisme bag den forebyggende effekt af progesteron er ikke fuldt belyst. Progesteron er foreslået at reducere risikoen for præterme kontraktioner ved at hæmme mængden af gap junctions i myometriet, og ved at begrænse dannelsen af oxytocinreceptorer og calciumkanaler (31). Desuden kan progesteron virke anti-inflammatorisk og immunosuppressivt samt hæmme modning af cervix gennem suppression af proinflammatoriske cytokiner, hvilket kan reducere koncentrationen af prostaglandiner i cervix (32,33). Fald i progesteronaktiviteten menes at spille en rolle i forbindelse med fødselens start. Før fødslen falder progesteronaktiviteten idet progesteronreceptoren PR-A undertrykker og modulerer funktionen af PR-B, som er den egentlige, aktive progesteronreceptor (34).

Administration af progesteron

Progesteron kan gives som et naturligt (mikroniseret progesteron identisk med formen produceret i placenta) eller syntetisk (17-OHPC) progesterontilskud. Progesterontilskud kan administreres peroralt, intramuskulært, vaginalt og rektalt. Ved peroral administration ses udtalt first-pass metabolisme (biotilgængelighed målt hos dyr helt ned til 3%), hvorfor denne administration generelt frarådes.

Ved intramuskulær administration er biotilgængeligheden høj (tæt på 100%), men der er rapporteret en del bivirkninger i form af smerter på injektionsstedet, kløe og hævelse (35,36). Der er i Danmark ikke tradition for brug af intramuskulær progesteron 17-OHPC som profylakse mod præterm fødsel.

I USA har Food and Drug Administration (FDA) i oktober 2022 - med 14 stemmer mod én - anbefalet, at 17-OHPC trækkes ud af markedet, dels pga. manglende dokumentation for effekt på præterm fødsel og pga. en mistanke om øget tromboserisiko (37). Medicinalfirmaet har anket afgørelsen, og der afventes aktuelt yderligere.

Vaginal progesteronbehandling kan appliceres som gel, pessar eller tablet. Den vaginale administration kan sidestilles med transdermal administration i et velvaskulariseret område med en stor overflade, som fremmer optaget og som samtidig er i tæt relation til "end-organ" (cervix/uterus). Den tætte relation til end-organ medfører, at der kan anvendes markant lavere doser, og der ses effekt ved lavere serumniveauer. Rapporterede bivirkninger til vaginal progesteronbehandling er lokal irritation og vaginalt udflåd (35).

Rektal administration er ikke undersøgt specifikt for indikationen 'forebyggelse af præterm fødsel'. Rektal administration af progesteron er undersøgt i forbindelse med lutealfasestøtte ved IVF behandling, og her kan anvendelse anbefales. Dog ses bivirkninger som rektal kløe (38).

I en metaanalyse af Romero et al. fra 2012 undersøgte man i en subgruppeanalyse effekten af vaginal progesteron på 200 mg versus 100 mg på PTB hos singletongravide (39). Man fandt at 100 mg reducerede risiko for præterm fødsel med en OR på 0,53 (95% CI: 0,33-0,85) versus 200 mg med en OR på 0,63 (95% CI 0,41-0,96). NNT var 10.

Et egyptisk enkeltblindet, ikke placebokontrolleret RCT (40) undersøgte effekten af henholdsvis 200 mg og 400 mg vaginal progesteron fra GA 14 til GA 36 hos 100 gemelligravide med cervix over 20 mm og fandt ingen signifikant forskel i forekomsten af præterm fødsel før GA 34 (34/50 (68%) i 400 mg gruppen mod 39/50 (78%) i 200 mg gruppen, $p=0,26$). De fandt ingen signifikante forskelle i bivirkninger eller neonatale udkomme.

Det er uden for denne guidelines fokus, at komme med anbefalinger for dosering. Men på baggrund af ovenstående og set i lyset af bivirkningsprofilen for vaginal progesteron (udflåd, irritation) samt pris, vil det være relevant at undersøge nærmere, om man kan nedsætte dosis til 100 mg vaginalt.

Internationale guidelines

FIGO samt de norske, canadiske og australske guidelines (41–46) anbefaler til singleton gravide vaginal progesteron ved tidligere præterm fødsel. NICE (47) anbefaler vaginal progesteron til gravide med tidligere præterm fødsel og aktuelt kort cervix, og anbefaler at overveje vaginal progesteron til gravide, hvis kun kort cervix eller tidligere præterm fødsel er til stede. UpToDate (48) anbefaler i.m. progesteron ved tidligere præterm fødsel. NFOG-guideline (2019) (3) finder signifikant reduktion i risikoen for PTB ved både vaginal (RR 0,66; 95% CI 0,46-0,93) og i.m. progesteron (RR 0,63; 95% CI 0,46-0,85). De konkluderer, at der er en svag rekommandation (GRADE) for at tilbyde progesteron til singleton gravide med tidligere præterm fødsel <37 uger uden oplagt årsag som fx konisatio eller uterin malformation. De anbefaler opstart af enten af vaginal eller i.m. progesteron før GA 24.

FIGO, Canada, Australien, UpToDate og NICE anbefaler hverken vaginal eller i.m. progesteron til uselekterede gemelli, dvs. gemelli uden risikofaktorer (41,43,46,48,49). For gemelligravide med risikofaktorer er der ikke enslydende anbefalinger. Den canadiske guideline anbefaler ved ikke nærmere specificeret indikation 400 mg vaginal progesteron (43). UpToDate refererer til en metaanalyse, der inkluderede 95 gemelli-gravide med midt trimester cervix ≤ 25 mm, hvor vaginal progesteron reducerede PTB før 33. uge (RR 0,60; 95% CI 0,38-0,95. 20 of 52 [38,5%] versus 24 of 43 [55,8 %]) (48). Composite neonatal morbiditet og mortalitet var ligeledes reduceret (RR 0,54;

95% CI 0,34-0,86). Konklusionen blev, at man kan behandle gemelligravide med kort cervix, men da evidensen er svag pga. små studier, er det også rimeligt at lade være. NICE anbefaler ikke brug af i.m. progesteron og afventer resultater fra igangværende studier med brug af vaginal progesteron (49). Australien og Queensland afventer ligeledes, men nævner at de få og små studier der findes med kort cervix og gemelli graviditet tyder på en effekt af vaginal progesteron (45,46).

Præparater

Crinone®

Vaginalgel. 1 dosis indeholder 90 mg progesteron. Gelen er sammensat således, at progesteron afgives langsomt over 3 dage. Dagsdosis: 31 DKK per 20. marts 2023.

Lutinus®

Vaginaltabletter 100 mg, dags dosis 12 DKK ved 100 mg daglig og 24 ved 200 mg daglig per 20. marts 2023.

Utrogestan® (tidl. Progestan)

Peroral kapsel 100 mg. Dagsdosis 11 DKK per 20. marts 2023.

17- α -hydroxyprogesteron-caproat (17-OHPC)

Intramuskulær 250 mg. Sælges ikke i Danmark.

Medroxyprogesteron

Intramuskulær 150 mg. Bør af sikkerhedsgrunde ikke anvendes på aktuelle indikation.

Prolutex®

Intramuskulær 25 mg. Anvendes til fertilitetsbehandling. Er ikke godkendt til forebyggende behandling af præterm fødsel.

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 31. Oktober 2022

Databaser, der er søgt i: PubMed, Embase, UpToDate, andre landes guidelines

Søgetermer: Se Appendiks 2 "Søgeprofiler"

Tidsperiode: Frem til 31.10.2022

Sprogområde: Engelsk

Evidensgradering

NFOG-guidelinen var baseret på GRADE. I denne opdaterede guideline er anvendt Oxford evidensgradering for PICO angående både singleton og gemelli-graviditeter.

Emneopdelt gennemgang

PICO 1 - Progesteron til singleton gravide med tidligere spontan senabort/præterm fødsel

Update af NFOG guideline fra 2019

Population	Kvinder med singleton graviditet og tidligere spontan abort/præterm fødsel mellem 16+0 og 37 uger, der ikke kan forklares ved flerfoldsgraviditet, abruptio placentae, traume, konisatio eller lignende
------------	---

Intervention	Progesteron vaginalt (100, 200 eller 400 mg) <i>eller</i> intramuskulært fra før GA 24
Comparator	Placebo/ingen behandling
Outcome	Primært og sekundært: Præterm fødsel før GA 33-35 *Langtidseffekt på børn <i>eller</i> maternelle bivirkninger, inklusiv cancer

*gennemgås samlet for alle PICO-spørgsmål i afsnit om progesterons bivirkninger og langtidseffekter

Problemstilling

Har vaginal eller intramuskulær progesteron med behandlingsstart før GA 24 en beskyttende effekt i forhold til at forhindre præterm fødsel før GA 33-35, og er det forbundet med uønskede kort- og langtidseffekter for børnene eller maternelle negative effekter, inklusiv cancer, hos singleton gravide med tidligere præterm fødsel eller spontan senabort efter uge 16?

Resume af litteratur

For søgeprofil henvises til Appendiks 2 ”Søgeprofiler”. For gennemgang af litteratur i tabelform se Appendiks 4 “Litteratur for PICO 1, 2, 3, 4 og 5”.

Ved systematisk litteratursøgning for nyere publikationer end dækket af NFOG-guidelinen fandt vi fem nye relevante artikler, der undersøger progesteronbehandling versus placebo eller ingen behandling ved tidligere præterm fødsel jf. PICO 1. Heraf var der tre systematiske reviews (50–52), der både så på effekten i forhold til at præterm fødsel og neonatal morbiditet og maternelle effekter, samt to randomiserede studier (53,54), hvor det ene (53) angår effekten på barnet. De tre systematiske reviews dækker mange af de samme artikler, der er inkluderet i NFOG-guidelinen, hvad angår forebyggelse af præterm fødsel, men inkluderer også flere studier, der blev ekskluderet fra NFOG-analysen, da de ikke opfyldte inklusionskriterierne. EPPPIC- og PROLONG-studierne (50,51) gennemgås nærmere nedenfor. Risikoestimatet er dog stort set det samme. Metaanalysen fra NFOG-guidelinen er blevet opdateret med det ene nye RCT, som undersøger effekten af i.m. progesteron i forhold forebyggelse af præterm fødsel, og giver en RR på 0,65 (95% CI 0,50-0,84) for præterm fødsel før uge 33-35 ved behandling med i.m. progesteron fra før uge 24. Da der ikke er fundet nyere RCT’er for vaginal progesteron forbliver risikoestimatet uændret (RR 0,66; 95% CI 0,46-0,93) for præterm fødsel før uge 33-35 ved behandling med vaginal progesteron fra før uge 24. Metaanalysen fremgår af figur i Appendiks 3 ”Metaanalyse - PICO 1” og viser også risikoestimat for vaginal og i.m. progesteron samlet. Det andet nyere RCT er en analyse af OPPTIMUM-studiet i forhold til effekten på børnene og vil blive gennemgået i afsnit for progesterons effekt på barnet.

I 2021 udkom EPPPIC (50), en stor metaanalyse af 31 randomiserede studier, med samlet 11.644 asymptomatiske gravide med øget risiko for præterm fødsel. Populationen bestod af både singleton- og flerfoldsgravide med enten tidligere spontan præterm fødsel eller kort cervix, som modtog behandling med enten vaginal, i.m. eller oral progesteron sammenlignet med placebo eller standardbehandling. Studiet havde en høj andel af flerfoldsgravide (4338 gravide). Blandt de inkluderede singleton gravide (6899 gravide) havde 72,4% en anamnese med tidligere præterm fødsel. Studiet fandt, at risikoen for præterm fødsel før GA 34 faldt signifikant hos kvinder, der blev behandlet med vaginal progesteron sammenlignet med placebo (RR 0,78; 95% CI 0,68-0,90) samt en ikke-signifikant reduktion ved behandling med i.m. progesteron (17-OHPC) (RR 0,83; 95% CI 0,68–1,01).

I det internationale RCT "PROLONG-studiet" (51) inkluderedes 1708 singleton gravide med tidligere spontan præterm fødsel fra 93 centre. De gravide blev randomiseret til enten i.m. 17-OHPC eller placebo, og man fandt ingen signifikant forskel på risikoen for PTB før GA 35 eller for neonatal død. Studiet havde nogle store begrænsninger, herunder voldsom underpower pga. lav incidens af PTB i deres kohorte samt en skæv fordeling af de inkluderede gravide, med kun 25% fra USA og 75% udenfor USA, heraf 60% fra Rusland og Ukraine. PROLONG var også inkluderet i EPPPICs metaanalyse.

Konklusion

Der er således ikke tilkommet evidens, som ændrer på anbefalingerne fra NFOG 2019. På baggrund af, at der er tvivl om effekten af intramuskulær progesteron og da vaginal administration er den anvendte formulering i Danmark, angår anbefalingen alene vaginal progesteron:

Vaginal progesteron reducerer risikoen for præterm fødsel før GA 33-35 hos singleton gravide med tidligere præterm fødsel og uden oplagt årsag såsom uterus malformation eller konisatio.

Progesteron bør påbegyndes inden uge 24.

Resume af evidens	Evidensgrad
Profylaktisk behandling med progesteron opstartet før GA 24 reducerer risikoen for præterm fødsel før GA 33-35 hos singleton gravide med tidligere præterm fødsel.	1a-1b
Den præventive effekt er størst ved brug af vaginal progesteron frem for i.m. progesteron (17-OHPC) eller oral progesteron.	1a-1b

Kliniske rekommandationer	Styrke
Vaginal progesteron opstartet før GA 24 anbefales til singleton gravide med tidligere præterm fødsel før GA 34 for at reducere risikoen for præterm fødsel.	A

PICO 2 - Progesteron til singleton gravide med kort cervix

Opdatering af NFOG guideline fra 2019

Population	Kvinder med singleton graviditet og afkortet cervix ≤ 25 mm, og uden uterine malformationer eller cerclage
Intervention	Progesteron vaginalt (100, 200 eller 400 mg) <i>eller</i> intramuskulært fra før GA 24
Comparator	Placebo/ingen behandling
Outcome	Primært og sekundært: Præterm fødsel før GA 33-35 *Langtidseffekt på børn <i>eller</i> maternelle bivirkninger, inklusiv cancer

*gennemgås samlet for alle PICO-spørgsmål i afsnit om progesterons bivirkninger og langtidseffekter

Problemstilling

Har vaginal eller intramuskulær progesteron med behandlingsstart før GA 24 en beskyttende effekt i forhold til at forhindre præterm fødsel før GA 33-35 hos singleton gravide med en kort cervix

under 25 mm? Giver vaginal eller intramuskulært progesteron administreret under graviditeten før GA 24 en øget risiko for uønskede langsigtede effekter hos børn eller mødre, inkl. risikoen for kræft indenfor 5 år?

Resume af litteratur

For søgeprofil henvises til Appendiks 2 ”Søgeprofiler”. For gennemgang af litteratur i tabelform se Appendiks 4 “Litteratur for PICO 1, 2, 3, 4 og 5”.

Flere studier tyder på en gunstig effekt af progesteronbehandling af singleton gravide med kort cervix. Et studie af Fonseca et al. (55) screenede 24.620 kvinder i GA 20-25, og fandt at 1,7% havde en kort cervix (<15 mm) og dermed en øget risiko for præterm fødsel. Halvdelen af kvinderne blev randomiseret til at modtage vaginal progesteron (200 mg dagligt) fra GA 24 til GA 34. Forfatterne rapporterede, at risikoen for spontan præterm fødsel blev reduceret (RR 0,56; 95% CI 0,36-0,86), svarende til næsten en halvering i risikoen for præterm fødsel sammenlignet med placebobehandling. I placebogruppen fødte 34,4% af kvinderne før GA 34, mens dette var reduceret til 19,2% i gruppen som modtog vaginal progesteron behandling.

Lignende resultater er fundet i et studie fra 2011 (56) som randomiserede 458 kvinder med asymptomatisk kort cervix (10-20 mm) til behandling med enten progesteron gel (90 mg dagligt, n=235) eller placebo (n=223). De fandt, at risikoen for præterm fødsel før GA 33 blev reduceret med 45% i progesteron gruppen (RR 0,55; 95% CI 0,33-0,92) samt at NNT var 14.

I en stor metaanalyse fra 2021 (50), som har samlet data fra 31 studier (11.644 kvinder), fandtes at vaginal progesteron (n=3769) reducerede risikoen for præterm fødsel før GA 34 (RR 0,78; 95% CI 0,68-0,90) hos høj-risiko gravide, dvs. gravide med afkortet cervix eller tidligere præterm fødsel.

Studier, der ikke har fundet effekt af behandling med progesteron ved singleton gravide med kort cervix, er baseret på i.m. progesteron (57,58).

Konklusion

Progesteron opstartet før GA 24 reducerer risikoen for præterm fødsel hos singleton gravide med kort cervix ≤ 25 mm.

Profylaktisk vaginal progesteron fra før GA 24 anbefales til singleton gravide ved fund af kort cervix ≤ 25 mm for at reducere risikoen for præterm fødsel før uge 33-35.

Resume af evidens	Evidensgrad
Profylaktisk behandling med progesteron opstartet før GA 24 ved fund af kort cervix ≤ 25 mm reducerer risikoen for præterm fødsel før GA 33-35 hos singleton gravide uden øvrige risikofaktorer.	Ia -1b
Kliniske rekommandationer	Styrke
Vaginal progesteron opstartet før GA 24 anbefales til singleton gravide ved fund af cervix 25 mm for at reducere risiko for præterm fødsel.	A

PICO 3 - Progesteron til gemelligravide uden risikofaktorer

Population	Kvinder med gemelligraviditet uden risikofaktorer, dvs. uden tidligere spontan senabort/præterm fødsel, kort cervix, uterine malformationer eller cerclage
Intervention	Vaginal progesteron <i>eller</i> intramuskulær progesteron fra før GA 24
Comparator	Placebo eller ingen behandling
Outcome	Primært og sekundært: Præterm fødsel før GA 33-35 *Langtidseffekt på børn <i>eller</i> materielle bivirkninger, inklusiv cancer

*gennemgås samlet for alle PICO-spørgsmål i afsnit om progesterons bivirkninger og langtidseffekter

Problemstilling

Har vaginal eller intramuskulær progesteronbehandling en forebyggende effekt på præterm fødsel hos gemelligravide uden risikofaktorer, og er der uønskede kort- eller langtidseffekter for børn og mor?

Resume af litteratur

For søgeprofil henvises til Appendiks 2 ”Søgeprofiler” For gennemgang af litteratur i tabelform se Appendiks 4 ”Litteratur for PICO 1, 2, 3, 4 og 5”.

Evidensen i dette afsnit bygger på 20 inkluderede artikler, som omhandler profylaktisk progesteronbehandling til gemelligravide, heraf 14 RCT-studier, en sekundær analyse af et RCT-studie, et follow-up studie og de fire største og nyeste systematiske reviews samt metaanalyser.

Vi har valgt at frasortere ældre og mindre metaanalyser og systematiske reviews, hvor alle studierne er medtaget i større og nyere metaanalyser. De frasorterede studier, er kommet frem til samme konklusion som de medtagne studier.

Samtlige inkluderede studier finder ingen evidens for, at profylaktisk progesteron til gemelligravide reducerer forekomsten af præterm fødsel før uge 34 eller alvorlige neonatale outcomes - hverken når det administreres vaginalt eller intramuskulært (40,50,59–75).

De fleste studier ser på raske gemelligravide og har ekskluderet gravide med øvrige risikofaktorer såsom uterusanomalier, alvorlige medicinske materielle sygdomme, cerclage, TTTS og større føtale anomalier. Herudover ekskluderer en del af studierne også kvinder, der har opnået graviditet efter IVF-behandling samt monochoriske gemelli. Flere studier medtager et mindre antal gemelligravide, som tidligere har haft præterm fødsel og/eller spontane senaborter, samt gravide med afkortet cervix, hvilket dog formentlig udgør et mindre problem, da der er tale om RCT-studier og alle studier forholder sig til at disse grupper er ens fordelt i henholdsvis progesteron- og placebogruppen.

Vaginal progesteronbehandling til gemelligravide

Den nyeste metaanalyse fra 2021 (50) undersøger effekten af vaginal progesteron hos asymptotiske gravide med øget risiko for præterm fødsel. Studiet undersøger i en subanalyse effekten af profylaktisk vaginal progesteron hos gemelligravide sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Resultaterne er baseret på 5 RCT-studier og 2253 gemelligravide fra hele verden (60,62,67,72,73). De gravide var, fraset deres tvillingegraviditet, primært uden øvrige risikofaktorer. Dog havde 2-9% tidligere præterm fødsel og 3-5% havde afkortet cervix i nuværende graviditet. Dette var ens for begge grupper. Profylaktisk vaginal progesteronbehandling gav ingen

reduktion i forekomsten af præterm fødsel før GA 34 (RR 1,04; 95% CI 0,92-1,18). Dette stemmer overens med konklusionen fra tidligere metaanalyser (64,68,70).

Intramuskulær progesteronbehandling til gemelligravide

Ingen af de inkluderede studier fandt en signifikant effekt af profylaktisk intramuskulær progesteronbehandling til forebyggelse af præterm fødsel hos gemelligravide (61,63–66,68–70). EPPPIC-studiet (50), som også ser på 8 RCT'er med 2070 flerfoldsgravide (61,63,65,69), sammenligner intramuskulær progesteronbehandling med placebo eller ingen behandling. Studiet finder ikke nogen effekt på forebyggelse af præterm fødsel hos gemelligravide (RR 1,04, 95% CI 0,92-1,18). Derimod fandt man en øget forekomst af PPRM i gruppen behandlet med i.m. progesteron (RR 1,59; 95% CI 1,15-2,22).

Et systematisk review og metaanalyse fra Cochrane med 4772 gemelligravide fra 2019 (68) fandt en øget risiko for fødsel før GA 34 ved brug af i.m. progesteron sammenlignet med placebo (RR 1,54; 95% CI 1,06-2,26). Resultaterne var dog baseret på to studier af lav kvalitet.

Konklusion

En negativ effekt af i.m. progesteron kan ikke udelukkes og sammenholdt med, at i.m. progesteron også mistænkes for andre bivirkninger (76), kan i.m. progesteron ikke anbefales til gemelligravide. Den tilgængelige evidens viser, at profylaktisk brug af vaginal progesteron ikke har nogen effekt på forebyggelse af præterm fødsel hos gemelligravide uden risikofaktorer.

Resume af evidens	Evidensgrad
Progesteron reducerer ikke risiko for præterm fødsel før GA 33-35 hos gemelligravide uden øvrige risikofaktorer.	1a

Kliniske rekommandationer	Styrke
Progesteron anbefales ikke som profylaktisk behandling til asymptomatiske gemelligravide uden øvrige risikofaktorer for præterm fødsel.	A

PICO 4- Progesteron til gemelligravide med tidligere præterm fødsel eller spontan senabort

Population	Kvinder med gemelligraviditet og tidligere spontan abort/præterm fødsel mellem GA 16+0 og 37+0, der ikke kan forklares ved flerfoldsgraviditet, abruptio placentae, traumer i graviditeten, konisatio eller lignende
Intervention	Vaginal progesteron <i>eller</i> intramuskulær progesteron fra før GA 24
Comparator	Placebo eller ingen behandling
Outcome	Primært og sekundært: Præterm fødsel før GA 33-35 *Langtidseffekt på børn <i>eller</i> materielle bivirkninger, inklusiv cancer

*gennemgås samlet for alle PICO-spørgsmål i afsnit om progesterons bivirkninger og langtidseffekter

Problemstilling

Har vaginal eller intramuskulær progesteronbehandling en forebyggende effekt på præterm fødsel hos gemelligravide med tidligere præterm fødsel eller spontan senabort, og er der uønskede kort- eller langtidseffekter for børn og mor?

Resume af litteratur

For søgeprofil henvises til Appendiks 2 ”Søgeprofiler”. For gennemgang af litteratur i tabelform se Appendiks 4 “Litteratur for PICO 1, 2, 3, 4 og 5”.

I en sekundær analyse af PREDICT-studiet fra 2011 inkluderedes i alt 28 gemelligravide med tidligere præterm fødsel eller spontan senabort (77). Ti kvinder blev behandlet med progesteron og 18 kvinder med placebo. Der blev ikke fundet en effekt af 200 mg vaginal progesteron på risikoen for præterm fødsel før GA 34 (OR 1,50; 95% CI 0,26–8,64).

I en metaanalyse fra 2015 (70) blev der foretaget en subgruppeanalyse på i alt 216 gemelligravide med tidligere præterm fødsel. 84 kvinder blev behandlet med 250 mg intramuskulær progesteron (17-OHPC) ugentligt, 24 kvinder blev behandlet med vaginal progesteron og 108 kvinder fik placebo, enten som injektion eller vagitorie, eller ingen behandling. Der blev ikke fundet signifikant effekt ved hverken vaginal progesteron eller intramuskulær progesteron på forebyggelse af præterm fødsel hos gemelligravide med tidligere præterm fødsel. Studiet angav dog ikke specifikke tal herfor.

Konklusion

Der er for få og små studier til at vurdere effekten af profylaktisk behandling med progesteron. Det kan derfor ikke konkluderes, om progesteron har en gavnlig effekt hos gemelligravide med tidligere præterm fødsel eller spontan senabort.

Resume af evidens	Evidensgrad
Det er usikkert om progesteron opstartet før GA 24 reducerer risikoen for præterm fødsel hos gemelligravide med tidligere præterm fødsel eller spontan senabort.	4

Kliniske rekommandationer	Styrke
Baseret på effekten ved singleton gravide, kan profylaktisk progesteron overvejes til gemelligravide, der tidligere har født præterm eller tidligere har haft spontan senabort.	C

PICO 5 - Progesteron mod præterm fødsel hos gemelligravide med kort cervix

Population	Kvinder med gemelligraviditet og afkortet cervix ≤ 25 mm, uden uterine malformationer eller cerclage
Intervention	Vaginal progesteron <i>eller</i> intramuskulær progesteron før GA 24
Comparator	Placebo eller ingen behandling
Outcome	Primært og sekundært: Præterm fødsel før GA 33-35 *Langtidseffekt på børn <i>eller</i> maternelle bivirkninger, inklusiv cancer

*gennemgås samlet for alle PICO-spørgsmål i afsnit om progesterons bivirkninger og langtidseffekter

Problemstilling

Har vaginal eller intramuskulær progesteronbehandling en forebyggende effekt på præterm fødsel hos gemelligravide med kort cervix, og er der uønskede kort- eller langtidseffekter for børn og mor?

Resume af litteratur

For søgeprofil henvises til Appendiks 2 ”Søgeprofiler”. For gennemgang af litteratur i tabelform se Appendiks 4 ”Litteratur for PICO 1, 2, 3, 4 og 5”.

Vi fandt 10 studier der omhandler effekten af progesteron hos gemelligravide med kort cervix, heraf 3 systematiske reviews eller metaanalyser (70,78,79), 4 RCT'er (59,65–67), 2 sekundære analyser af RCT (77,80) samt et tilbagetrukket RCT (81). Det ene systematiske review havde neonatale komplikationer som primært outcome, og vil blive diskuteret i et senere afsnit i denne guideline ((70).

Vaginal progesteron til gemelligravide med kort cervix

I en metaanalyse af Romero et al. fra 2017 anvendtes individuelle patientdata fra 6 RCT-studier (78). Data fra i alt 303 gemelligravide med kort cervix ≤ 25 mm målt før GA 20 indgik i analysen. 159 kvinder blev behandlet med 100-400 mg vaginal progesteron og 144 kvinder modtog enten placebovagitorier eller ingen behandling. Metaanalysen fandt en beskyttende effekt af progesteron på præterm fødsel (RR 0,69; 95% CI 0,52-0,93). Romeros metaanalyse baserede sig på data fra det i 2020 retraherede studie af El-Refaie (81), som repræsenterede over 70% af patienterne. Der blev i 2022 lavet en ny metaanalyse (79) uden El-Refaie-studiet, hvor man inkluderede et nyt studie fra 2021 (59). Antallet af inkluderede blev væsentligt reduceret til henholdsvis 52 kvinder behandlet med 100-600 mg vaginal progesteron og 43 kvinder i placebogruppen. Der blev i den nye metaanalyse fortsat fundet en beskyttende effekt af vaginal progesteron til gemelligravide med kort cervix ≤ 25 mm (OR 0,60; 95% CI 0,38-0,95). Det nye studie (59), der vægtede 26,1% i metaanalysen, adskilte sig dog markant fra de øvrige studier ved at anvende en dosis på 600 mg progesteron dagligt.

Studiet af Rehal et al. fra 2021 var et europæisk multicenter RCT med 582 gemelligravide i progesterongruppen og 587 gemelligravide i placebogruppen (59). Kvinderne fik 600 mg vaginal progesteron dagligt fra GA 11-14 til GA 34+0. Cervix blev skannet ved inklusion, og 155 kvinder med cervixlængde < 30 mm blev inkluderet i en subgruppeanalyse. Heraf blev 85 behandlet med progesteron og 70 med placebo. Det primære outcome var spontan præterm fødsel mellem uge 24+0 til 33+6. Der var ikke dokumenteret gavnlige effekt på præterm fødsel hos gemelligravide med cervix < 30 mm ved inklusion (OR 0,56; 95% CI 0,20-1,60). Ved post hoc analyser fandt man en reduktion af spontan præterm fødsel og spontan senabort før graviditetsuge 32 (Hazard ratio 0,23; 95% CI 0,08-0,69). Overraskende fandtes en øget risiko for præterm fødsel ved cervix ≥ 30 mm (OR 1,61; 95% CI 1,01-2,59).

I et brasiliansk RCT fra 2015 undersøgte effekten af 200 mg vaginal progesteron dagligt mod placebo på risikoen for præterm fødsel hos gemelligravide (67). Kvinderne fik målt cervix ved randomisering i GA 18-21 eller før GA 24. I en subgruppeanalyse blandt gemelligravide med en cervix ≤ 25 mm, hvor 22 fik progesteron og 13 placebo, blev der ikke fundet signifikant effekt på

hverken præterm fødsel før GA 37 (OR 0,83; 95% CI 0,01-17,75) eller før GA 32 (OR 0,45; 95% CI 0,07-2,27).

I studiet af Klein et al., som er en sekundær analyse af PREDICT-studiet fra 2011, sammenlignede man vaginal progesteron fra GA 20-24 til GA 34 (200 mg dagligt) med placebo til gemelligravide med cervixlængde <30 mm (77). Der blev inkluderet henholdsvis 17 i progesterongruppen og 30 i placebogruppen og fundet en OR på 0,63 (95% CI 0,18-2,23).

Det retraherede RCT af El-Refaie fandt en beskyttende effekt af progesteron hos gemelligravide med kort cervix (81). Studiet, et ublindt RCT fra Egypten, inkluderede 250 gemelligravide med cervixlængde på 20-25 mm ved graviditetsuge 20-24. Kvinderne blev randomiseret til 400 mg vaginal progesteron dagligt fra uge 20-24 eller ingen behandling. Man fandt en signifikant effekt på præterm fødsel før uge 34 med en relativ risiko på 0,67 (95% CI 0,49-0,91). Studiet blev trukket tilbage i 2020 grundet manglende dokumentation for godkendelse fra videnskabetisk komité. Forfattergruppen bag studiet har protesteret mod tilbagetrækningen, men har ved denne guidelines publicering endnu ikke kunnet påvise godkendelse af studiets udførelse. Der er i denne guidelines evidensgradering og rekommandation derfor ikke taget højde for dette studie.

Intramuskulær progesteron til gemelligravide med kort cervix

I en subgruppeanalyse i et hollandsk multicenter RCT. undersøgte effekten af intramuskulær progesteron hos gemelligravide med cervixlængde <35 mm på risikoen for præterm fødsel før henholdsvis GA 37, 32 og 28 (65). Kvinderne blev behandlet med 250 mg intramuskulær progesteron (17-OHPC) ugentligt fra GA 16-20 til GA 36. Der blev inkluderet henholdsvis 37 i interventionsgruppen og 24 i placebogruppen. Der blev hverken fundet effekt af progesteron på risikoen for præterm fødsel før GA 37 (RR 0,85; 95% CI 0,58-1,26), før GA 32 (RR 0,78; 95% CI 0,58-1,26) eller før GA 28 (RR 0,69; 95% CI 0,24-1,97). Tilsvarende analyser for 13 gemelligravide med cervix <25 mm fandt ligeledes ingen effekt.

I et amerikansk multicenter RCT blev 240 gemelligravide randomiseret til enten 250 mg intramuskulær progesteron (17-OHPC) eller placebo (66). Cervixlængde i GA 24-26 blev målt på de centre, hvor man rutinemæssigt udførte dette. I alt 27 kvinder havde en cervix <28 mm. Hos denne gruppe var der ingen forskel i risiko for præterm fødsel før GA 37 (OR 0,6; 95% CI 0,06-6,8).

I to RCT'er udførtes sekundære analyser af progesterons effekt på præterm fødsel hos gemelligravide med kort cervix. I Durnwald et al. fra 2010 undersøgte effekten af 250 mg i.m. progesteron (17-OHPC) ugentligt sammenlignet med placebo (80). 221 gemelligravide blev cervixscannet og grupperet ud fra deres cervixlængde. Man fandt at 10., 25., 50. og 75. percentilen havde en cervixlængde på henholdsvis 32 mm, 36 mm, 40 mm og 44 mm. 52 kvinder havde en cervix <32 mm sv.t. 25. percentilen; af disse blev 28 kvinder behandlet med progesteron og 24 kvinder fik placebo. I denne gruppe fandt man ingen signifikant forskel på risikoen for præterm fødsel før GA 35 (64,3% vs. 45,8%, $p=0,18$).

Konklusion

Der er ikke entydig evidens for, at vaginal progesteron til gemelligravide reducerer risiko for præterm fødsel før uge 33-35, men evidensen hælder mod beskyttende effekt på præterm fødsel ved anden gestationsalder. Der er ikke evidens for brug af intramuskulær progesteron (17-OHPC) til forebyggelse af præterm fødsel blandt gemelligravide med kort cervix.

Resume af evidens	Evidensgrad
Vaginal progesteron til gemelligravide med afkortet cervix ≤ 25 mm målt før GA 24, forhindrer sandsynligvis præterm fødsel	2a
Kliniske rekommandationer	Styrke
Vaginal progesteron til gemelligravide med afkortet cervix 25-30 mm målt før GA 24 kan overvejes for at reducere risiko for præterm fødsel	B

Kort- og langtidseffekter ved progesteronbehandling

Vi har ikke belæg for at tro, at indikation for behandling (anamnese eller kort livmoderhals) eller antal fostre (singleton eller flerfold) har indflydelse på effekten af progesteron for hverken mor eller barn/børn, og derfor behandles effekten samlet.

Neonatal påvirkning og langtidseffekter for børn eksponeret for progesteron in utero

Neonatal påvirkning

Flere studier finder signifikant nedsat risiko for fødselsvægt < 2500 g, fødselsvægt < 1500 g, neonatal indlæggelse, RDS samt behov for respiratorisk støtte eller mekanisk ventilation ved brug af progesteron (50,68,79). I et dobbeltblindet RCT (61) af intramuskulær progesteron vs. placebo fandt man således signifikant lavere forekomst af fødselsvægt under 1500 g i progesterongruppen (RR 0,5; 95% CI 0,3-0,9), lavere risiko for RDS (OR 0,55; 95% CI 0,31-0,98), retinopati (OR 0,21; 95% CI 0,05-0,96) og dyrkningsverificeret sepsis (OR 0,24; 95% CI 0,1-0,57). I en metaanalyse fra 2015 (70), der inkluderede 13 RCT-studier, blev der i en subgruppeanalyse fundet en lavere risiko for neonatale bivirkninger (perinatal død, RDS, intraventrikulær hæmoragiog nekrotiserende enterocolitis) hos gemelligravide med kort cervix, som blev behandlet med vaginal progesteron sammenlignet med placebo-gruppe.

Metaanalysen af Romero et al. fra 2022, der sammenligner vaginal progesteron vs. placebo/ingen behandling til gemelligravide med kort cervix, fandt en signifikant nedsat risiko for composite neonatal morbiditet og mortalitet (defineret som mindst én af følgende: RDS, intraventrikulær hæmoragi, nekrotiserende enterocolitis, neonatal sepsis eller neonatal død) (RR 0,59; 95% CI 0,33–0,98) (62).

I metaanalysen af Schuit et al. fra 2015, som undersøgte bivirkninger hos børn af gemelligravide med tidligere præterm fødsel, blev der ikke fundet øget risiko for alvorlige neonatale komplikationer hos 84 gemelligravide, der blev behandlet med intramuskulær progesteron (RR 1,02; 95% CI 0,96-1,09) sammenlignet med placebo (70). Der blev ikke angivet tilsvarende tal for 24 gemelligravide, der blev behandlet med vaginal progesteron, men studiet angav, at der ikke var nogen øget risiko.

Langtidseffekter på børn

Der er sparsom viden om langtidsfølger for de børn, der blev eksponeret for progesteron in utero. I OPPTIMUM-studiet (4), der havde langtidseffekten (2 år) for børn som primært outcome, fandt man OR på 1,45 (95% CI 0,98–2,15; $p=0,064$) for et "composite" udfald (død eller moderat til svær

neurologisk udviklingsdefekt) for de progesteron-eksponerede børn. Studiet af Meis (82) havde som sekundær analyse udført fysisk undersøgelse ved gennemsnitligt 48-måneders alderen, og fandt ingen forskel på den motoriske og neurofysiologiske udvikling.

To follow-up studier (71,75) på gemelligravide, behandlet med enten vaginal progesteron eller placebo, undersøgte langtidseffekterne hos børnene og fandt ingen forskel i forhold til GA ved fødslen. Det ene studie (71) fandt heller ingen forskel på antal eller længde af hospitalsindlæggelser eller overordnet forskel i antal diagnoser. Børnenes neurofysiologiske udvikling blev undersøgt ved hjælp af et forældrebesvaret "Ages and Stages Questionnaire" (ASQ) ved 48- eller 60-månedersalderen, og man fandt en gennemsnitlig højere (bedre) ASQ-score i progesterongruppen ($p=0,03$).

Det andet studie, STOPPPIT, et dobbeltblindet placebokontrolleret studie, der sammenlignede progesteron med placebo til gemelligravide (75), undersøgte fysisk helbred og psykomotorisk udvikling hos overlevende børn og fandt ingen forskel på højde, mortalitet, medfødte kønsmisdannelser, antal indlæggelser eller psykomotorisk udvikling.

Maternelle effekter

Der er diskrepans i evidensen for at progesteron øger risikoen for GDM og vurderingen heraf er ofte baseret på sekundære analyser. Et RCT med 17-OHPC til singleton-gravide fandt RR 1,23 (95% CI 0,52-2,89; N=1094) (83). Et RCT-studie på vaginal progesteron til gemelligravide fandt ikke-signifikant forhøjet risiko for GDM (OR 1,4; 95% CI 0,6-3,0) (73) og to studier af 17-OHPC fandt henholdsvis RR 0,98 (95% CI 0,57-1,68) (63) og OR 0,99 (95% CI 0,35-2,78) (65). I studiet af Rehal, som baserer sig på 600 mg vaginal progesteron, var der ikke forskel i forekomst af GDM (59).

EPPPIC-studiet (50) undersøgte risikoen for et "composite maternelt outcome" (gestationel hypertension, præeklamsi, gestationel diabetes samt maternel infektion inklusiv chorioamnionitis) og fandt en ikke-signifikant øget forekomst af maternelle komplikationer hos gravide behandlet med både i.m. og vaginal progesteron (RR 1,14; 95% CI 0,93-1,40); dette på grund af et øget antal gravide med gestationel hypertension samt maternel infektion. To studier fandt, at kvinder, som anvendte vaginal progesteron, havde lavere risiko for sectio sammenlignet med placebo-gruppe (RR 0,92; 95% CI 0,86-0,98) (64,68).

Ingen studier har undersøgt alvorlige maternelle bivirkninger som dødsfald eller risiko for kræft, og ingen publicerede studier peger på øget risiko herfor hos gravide kvinder. Studier, der ser på hormonbehandling i menopausen, indikerer en sammenhæng mellem progesteron og øget risiko for brystkræft (84).

Konklusion

For børnene er der ikke fundet forskel mellem progesteron- eller placebo-gruppen, hvad angår negative effekter på hverken kort eller lang sigt. De på kort sigt gavnlige effekter af progesteron skal formentlig tilskrives effekten relateret til børnenes gestationsalder ved fødsel. Der ses en lille beskyttende effekt af progesteron i forhold til neurofysiologisk udvikling blandt børnene op til 6 års alderen, som ikke kan tilskrives progesterons effekt på gestationsalderen.

Der er ikke fundet evidens for at vaginal progesteronbehandling til forebyggelse af præterm fødsel påvirker moderens helbred på kort eller lang sigt. Det er fortsat uklart, om i.m. progesteron, som

dog ikke anvendes i Danmark, har en negativ effekt.

Resume af evidens	Evidensgrad
Risiko for neonatal død, lav fødselsvægt samt incidensen af respiratorisk distres reduceres ved profylaktisk progesteronbehandling af mødre, der har høj risiko for præterm fødsel.	1a-1b
Det er usikkert, om der er negative langtidseffekter for børn født af mødre behandlet med progesteron under graviditet.	4
Det er usikkert om vaginal progesteron, som profylaktisk behandling mod præterm fødsel, påvirker risiko for maternelle langtidseffekter.	4

Kliniske rekommandationer	Styrke
Når indikation for profylaktisk behandling med progesteron er til stede, kan behandling anvendes for at forlænge graviditet og derved reducere gestationsalder-relateret risiko for neonatal død, lav fødselsvægt og respiratorisk distres hos børnene.	A
Den gravide kan oplyses om, at der ikke er kendte uønskede langtidseffekter for barnet ved progesteronbehandling.	C
Den gravide kan oplyses om, at der ikke er kendte uønskede kort eller langsigtede effekter for hende selv ved progesteronbehandling.	C

Kodning

DZ351A Graviditet efter tidligere spontan senabort (GA 12+0 - 21+6)

DZ358B Graviditet efter tidligere præterm fødsel

BKHA1 Behandling med progesteron under graviditet, fødsel og barsel. Forebyggelse af præterm fødsel

DP072 Immaturitet GA < 28+0

DP073 Præmaturitet GA < 37+0

Referenceliste

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2023 Feb 7];379(9832):2162–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682464/>
2. Rode JL, Hauerberg L, Lykke JA, van Zwol U, Andersen H, Jørgensen JS, et al. DSOG guideline: Progesteron og præterm fødsel. 2013.
3. Lauenborg J, Jacobsen B, Saltvedt S, Sundtoft I, Sengpiel V, Rydelius J, et al. NFOG guideline: Progesterone for prevention of preterm birth Sponsors/Funding Nordic Federation of Obstetrics and Gynecology (NFOG) NFOG guideline: Progesterone for prevention of preterm birth. 2019 [cited 2023 Jan 2]; Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/pEQmQE>
4. 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 May 21;387(10033):2106–16.
5. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Dec;95(12):1383–90.
 6. Bader D, Kugelman A, Boyko V, Levitzki O, Lerner-Geva L, Riskin A, et al. Risk factors and estimation tool for death among extremely premature infants: a national study. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Feb 7];125(4):696–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351002/>
 7. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* [Internet]. 2000 Aug 16 [cited 2023 Feb 7];284(7):843–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938173/>
 8. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Feb 7];166(6 Pt 1):1629–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1615970/>
 9. Veen S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP, Ruys JH, Verloove-Vanhorick SP, et al. Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very-low-birthweight infants at five years of age. The Collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants (POPS) in The Netherlands. *Lancet* [Internet]. 1991 Jul 6 [cited 2023 Feb 7];338(8758):33–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1711644/>
 10. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CEL. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG* [Internet]. 2005 Mar [cited 2023 Feb 7];112 Suppl 1(SUPPL. 1):4–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15715586/>
 11. Hungerford J, Stewart A, Hope P. Ocular sequelae of preterm birth and their relation to ultrasound evidence of cerebral damage. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1986 [cited 2023 Feb 7];70(6):463–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3521718/>
 12. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, Van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Feb 7];124(2):717–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19651588/>
 13. Buck GM, Msall ME, Schisterman EF, Lyon NR, Rogers BT. Extreme prematurity and school outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Feb 7];14(4):324–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11101019/>
 14. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2002 Aug 14 [cited 2023 Feb 7];288(6):728–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12169077/>

15. Morken NH, Vogel I, Kallen K, Skjærven R, Langhoff-Roos J, Kesmodel US, et al. Reference population for international comparisons and time trend surveillance of preterm delivery proportions in three countries. *BMC Womens Health* [Internet]. 2008 Sep 25 [cited 2023 Feb 7];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18817549/>
16. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr;21(2):113–20.
17. Roman A, Ramirez A, Fox NS. Prevention of preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 Mar;4(2S):100551.
18. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GCS, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 May [cited 2023 Feb 7];31(5):549–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18432605/>
19. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Feb 7];33(4):459–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277949/>
20. Souka AP, Papastefanou I, Papadopoulos G, Chrelias C, Kassanos D. Cervical length in late second and third trimesters: a mixture model for predicting delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Feb 7];45(3):308–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817155/>
21. Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 1998 [cited 2023 Feb 7];12(5):312–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819868/>
22. Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Feb 7];17(1):7–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11244660/>
23. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 1998 Dec [cited 2023 Feb 7];92(6):902–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9840546/>
24. Kuusela P, Jacobsson B, Söderlund M, Bejlum C, Almström E, Ladfors L, et al. Transvaginal sonographic evaluation of cervical length in the second trimester of asymptomatic singleton pregnancies, and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Feb 7];94(6):598–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732204/>
25. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2023 Feb 7];113(6):1217–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19461415/>
26. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(6):1–6.
27. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Feb 7];31(1):75–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21210482/>

28. Easter SR, Little SE, Robinson JN, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP. Obstetric History and Likelihood of Preterm Birth of Twins. *Am J Perinatol* [Internet]. 2018 Jan 5 [cited 2023 Feb 7];35(11):1023–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29304544/>
29. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. Daya S, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2004 Jul 19 [cited 2023 Feb 7];(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266541/>
30. Csapo A. Progesterone block. *Am J Anat* [Internet]. 1956 [cited 2023 Feb 7];98(2):273–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13326855/>
31. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, Shi SQ, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1998 Sep [cited 2023 Feb 7];4(5):673–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10027621/>
32. Kelly RW, Illingworth P, Baldie G, Leask R, Brouwer S, Calder AA. Progesterone control of interleukin-8 production in endometrium and chorio-decidual cells underlines the role of the neutrophil in menstruation and parturition. *Hum Reprod* [Internet]. 1994 [cited 2023 Feb 7];9(2):253–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8027281/>
33. Schwartz N, Xue X, Elovitz MA, Dowling O, Metz CN. Progesterone suppresses the fetal inflammatory response ex vivo. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Feb 7];201(2):211.e1-211.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19646573/>
34. Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2023 Feb 7];19(12):763–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17190686/>
35. Warren MP. Vaginal progesterone and the vaginal first-pass effect. *Climacteric*. 2018 Jul 4;21(4):355–7.
36. Shaik IH, Bastian JR, Zhao Y, Caritis SN, Venkataramanan R. Route of administration and formulation dependent pharmacokinetics of 17-hydroxyprogesterone caproate in rats. *Xenobiotica*. 2016 Feb 7;46(2):169–74.
37. FDA advisory committee votes to pull drug for premature births - Roll Call [Internet]. [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://rollcall.com/2022/10/19/fda-advisory-committee-votes-to-pull-drug-for-premature-births/>
38. Aghsa MM, Rahmanpour H, Bagheri M, Davari-Tanha F, Nasr R. A randomized comparison of the efficacy, side effects and patient convenience between vaginal and rectal administration of Cyclogest® when used for luteal phase support in ICSI treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Oct 20;286(4):1049–54.
39. 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* [Internet]. 2012;206(2):124.e1-124.e19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.003>
40. Abdel Wahab AS, Abdelmonaem MI, Mahmoud WM, Mansour AE. A randomized controlled trial of two-doses of vaginal progesterone 400 vs. 200 mg for prevention of preterm labor in twin gestations. *J Perinat Med* [Internet]. 2021 Mar 1

[cited 2023 Mar 14];50(3):294–9. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34523303/>

41. Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA, et al. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Oct 14;155(1):16–8.
42. Michelsen TM. Præterm fødsel. <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gyneologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodsels-hjelp/preterm-fodsels/>. 2020.
43. Jain V. Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(19\)30466-9/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(19)30466-9/fulltext). 2020.
44. South Australian Perinatal Practice Guidelines. Preterm Labour & Birth [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 14]. Available from: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4/Preterm+Labour+and+Birth.+Prevention%2C+Diagnosis+%26+Management_PPG_v7_1.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4-ocRhKRW
45. Queensland Clinical Guidelines. Preterm labour and birth. https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0019/140149/g-ptl.pdf. 2020.
46. Department of Health WA. PROGESTERONE USE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH. <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/HSPs/NMHS/Hospitals/WNHS/Documents/Clinical-guidelines/Obs-Gyn-Guidelines/Preterm-Birth-Prevention-Progesterone.pdf?thn=0>. 2015.
47. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#care-of-women-at-risk-of-preterm-labour>. 2015.
48. Norwitz ER. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm labor and birth. <https://www.uptodate.com/contents/progesterone-supplementation-to-reduce-the-risk-of-spontaneous-preterm-labor-and-birth>. 2023.
49. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Twin and triplet pregnancy. 59 p.
50. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Llewellyn A, Sharif S, Walker RA, et al. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* [Internet]. 2021 Mar 27 [cited 2022 Nov 15];397(10280):1183–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773630/>
51. Blackwell SC, Chauhan SP, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR, Hughes BL, Louis JM, et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 15];37(2):127–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652479/>
52. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Nov 15];126(5):556–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480871/>
53. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Does progesterone prophylaxis to prevent preterm labour improve outcome? A

- randomised double-blind placebo-controlled trial (OPPTIMUM). *Health Technol Assess.* 2018 Jun;22(35):1–304.
54. Jafarpour H, Jaber Mousavi S, Mirghorbani M, Razavi A, Atarod Z. Effect of 17 α -Hydroxyprogesterone Caproate on the Prevention of Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial Study. 2020;
 55. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix [Internet]. 2007. Available from: www.nejm.org
 56. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2011 Jul;38(1):18–31.
 57. Grobman WA, Thom EA, Spong CY, Iams JD, Saade GR, Mercer BM, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Nov;207(5):390.e1-8.
 58. Winer N, Bretelle F, Senat MV, Bohec C, Deruelle P, Perrotin F, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate does not prolong pregnancy or reduce the rate of preterm birth in women at high risk for preterm delivery and a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;212(4):485.e1-485.e10.
 59. Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, et al. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Jan;224(1):86.e1-86.e19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293782030675X>
 60. Wood S, Ross S, Tang S, Miller L, Sauve R, Brant R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: A randomized controlled trial. *J Perinat Med.* 2012;40(6):593–9.
 61. Awwad J, Usta IM, Ghazeeri G, Yacoub N, Succar J, Hayek S, et al. A randomised controlled double-blind clinical trial of 17-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in twin gestation (PROGESTWIN): Evidence for reduced neonatal morbidity. *BJOG.* 2015;122(1):71–9.
 62. Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: A randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG.* 2013;120(1):50–7.
 63. 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. *New England Journal of Medicine.* 2007 Aug 2;357(5):454–61.
 64. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Barrett J, Beyene J, Saito S, et al. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(8):1163–73.
 65. Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, Bernardus RE, Duvekot JJ, Erwich JJHM, et al. 17 α -hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple pregnancies: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology.* 2011 Sep;118(3):513–20.
 66. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: A double-blind, randomized clinical trial. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Mosby Inc.; 2011. p. 221.e1-221.e8.

67. Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RPV, Krebs VLJ, et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul 1;213(1):82.e1-82.e9.
68. Dodd JM, Grivell RM, OBrien CM, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 Nov 20 [cited 2023 Feb 3];2019(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012024.pub3/full>
69. Briery CM, Veillon EW, Klausner CK, Martin RW, Chauhan SP, Magann EF, et al. Progesterone Does Not Prevent Preterm Births in Women with Twins Key Points. 2009.
70. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG* [Internet]. 2015 Jan 1;122(1):27–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145491>
71. Vedel C, Larsen H, Holmskov A, Andreasen KR, Uldbjerg N, Ramb J, et al. Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep 1;48(3):382–9.
72. 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 randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *www.thelancet.com* [Internet]. 2009;373. Available from: www.thelancet.com
73. Rode L, Klein K, Nicolaidis KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): A multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(3):272–80.
74. Shabaan OM, Hassanin IM, Makhlof AM, Salem MN, Hussein M, Mohamed M, et al. Vaginal progesterone for prevention of preterm delivery in women with twin pregnancy: a randomized controlled trial. *Facts Views Vis Obgyn* [Internet]. 2018 Jun [cited 2022 Oct 31];10(2):93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111111/>
75. McNamara HC, Wood R, Chalmers J, Marlow N, Norrie J, MacLennan G, et al. STOPPIT Baby Follow-Up Study: The Effect of Prophylactic Progesterone in Twin Pregnancy on Childhood Outcome. Sun K, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 16;10(4):e0122341. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0122341>
76. U.S. Food and Drug Administration. CDER proposes withdrawal of approval for Makena. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/cder-proposes-withdrawal-approval-makena>. 2020.
77. Klein K, Rode L, Nicolaidis KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: Secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011 Sep;38(3):281–7.
78. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017 Mar 6;49(3):303–14.

79. Romero R, Conde-Agudelo A, Rehal A, Da Fonseca E, Brizot ML, Rode L, et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and adverse perinatal outcomes in twin gestations with a short cervix: an updated individual patient data meta-analysis. Vol. 59, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2022. p. 263–6.
80. Durnwald CP, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, et al. Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17- α hydroxyprogesterone caproate. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2010 Dec;23(12):1360–4.
81. El-Refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2016 Jan;293(1):61–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26044148>
82. 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 Jun 12;348(24):2379–85.
83. Gyamfi C, Horton AL, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al. The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Oct;201(4):392.e1-5.
84. Joshi PA, Goodwin PJ, Khokha R. Progesterone Exposure and Breast Cancer Risk: Understanding the Biological Roots. *JAMA Oncol*. 2015 Jun;1(3):283–5.
85. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG*. 2018;125(11):1361–9.

Appendikser

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Appendiks 2: Søgeprofiler

Appendiks 3: Metaanalyse - PICO 1

Appendiks 4: Litteratur for PICO 1, 2, 3, 4 og 5

Appendiks 5: Guidelines fra andre lande/selskaber

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Ingen af gruppens medlemmer har COI at indberette

Appendiks 2: Søgeprofiler

PICO 1 - Progesterone før GA 24 til singleton gravide med anamnese

NFOG guideline (3) om progesteron og præterm fødsel inkluderede litteratur fremsøgt via PubMed frem til 31. maj 2018, hvorfor vi under PICO 1 i denne guideline har søgt på litteratur publiceret derefter.

Litteratursøgning afsluttet dato: 31.10.2022

Tidsperiode: 01.06.18 - 31.10.2022

Databaser: PubMed

Sprog: Engelsk

Søgestreng: (((((premature) OR preterm) OR premature birth[MeSH Terms])) AND (((((progestagen) OR progestogen) OR progestins) OR progestational agent) OR progesterone) OR progesterone[MeSH Terms])) AND (((((randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR randomized controlled trial[Publication Type]) OR randomized controlled trial) OR controlled clinical trial) OR controlled clinical trial[Publication Type]) Filters: from 2018/6/1 - 2022/12/31

Antal artikler screenet på titler og abstract i PubMed: 127 artikler

Antal artikler fundet ved gennemgang af referencelister: 13 artikler

Artikler, der ikke opfyldte relevante kriterier i forhold til PICO spørgsmålet, blev ekskluderet. Alle artikler blev gennemlæst af minimum to gruppedeltagere.

PICO 2 - Progesterone før GA 24 til singleton gravide med kort cervix

Litteratursøgning afsluttet dato: 31.10.2022

Tidsperiode: alle artikler indtil 31.10.2022

Databaser: PubMed

Sprog: Engelsk

Søgestreng: (((((((premature) OR preterm) OR premature birth[MeSH Terms])) AND (((((progestagen) OR progestogen) OR progestins) OR progestational agent) OR progesterone) OR progesterone[MeSH Terms])) AND (((((randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR randomized controlled trial[Publication Type]) OR randomized controlled trial) OR controlled clinical trial) OR controlled clinical trial[Publication Type])) AND (singleton))

Antal artikler screenet på titler og abstract i PubMed: 111 artikler. Der blev fundet 5 relevante artikler.

Alle artikler blev screenet ved gennemgang af abstracts. Artikler blev ekskluderet, såfremt disse ikke indeholdt relevante inklusionskriterier eller outcome i henhold til PICO spørgsmålet.

Alle artikler blev gennemlæst af minimum 2 gruppedeltagere.

Derudover fandt vi 2 artikler ved gennemgang af referencer.

PICO 3, 4 og 5 - Progesterone før GA 24 til gemelli gravide med enten anamnese (PICO 3), kort cervix (PICO 4) eller uden risikofaktorer (PICO 5)

Litteratursøgning afsluttet dato: 31.10.2022

Tidsperiode: PubMed 1946 - 31.10.2022. Embase 1974 - 31.10.2022

Databaser: PubMed, Embase.

Sprog: Engelsk

Søgestreng:

PubMed: (((((premature) OR preterm) OR premature birth[MeSH Terms])) AND ((((((progestagen) OR progestogen) OR progestins) OR progestational agent) OR progesterone) OR progesterone[MeSH Terms])) AND (((((randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR randomized controlled trial[Publication Type]) OR randomized controlled trial) OR controlled clinical trial) OR controlled clinical trial[Publication Type]))

Embase:

Number	Search term
1	exp progesterone/
2	exp progestin/
3	1 or 2
4	exp premature/
5	exp preterm birth/
6	4 or 5
7	exp twin/
8	exp multiparous/
9	7 or 8
10	3 and 6 and 9

Antal artikler screenet på titler og abstract i PubMed: 507 artikler

Antal artikler screenet på titler og abstract i Embase: 146 artikler

Antal artikler fundet ved gennemgang af referencelister: 2

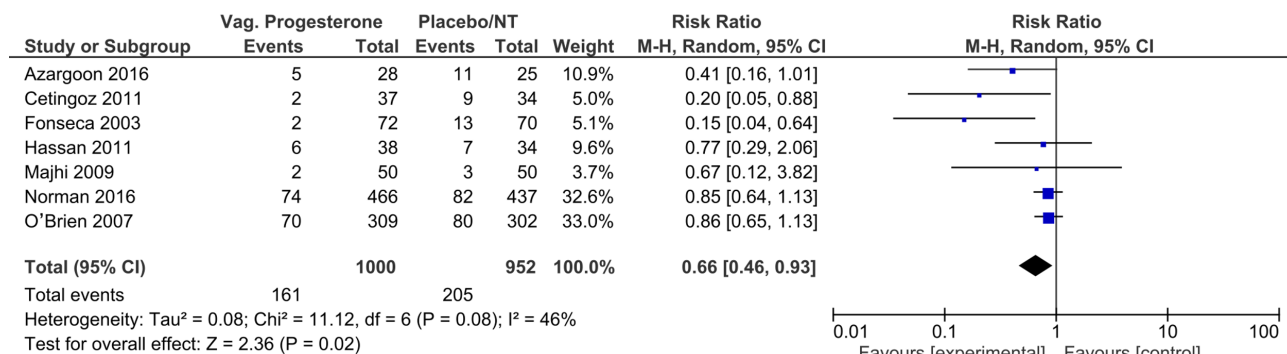
Antal artikler fremskaffet og læst: 81

Antal artikler inkluderet i PICO 3, 4 og 5: 25 (PICO 3: 2, PICO 4: 11, PICO 5: 20)

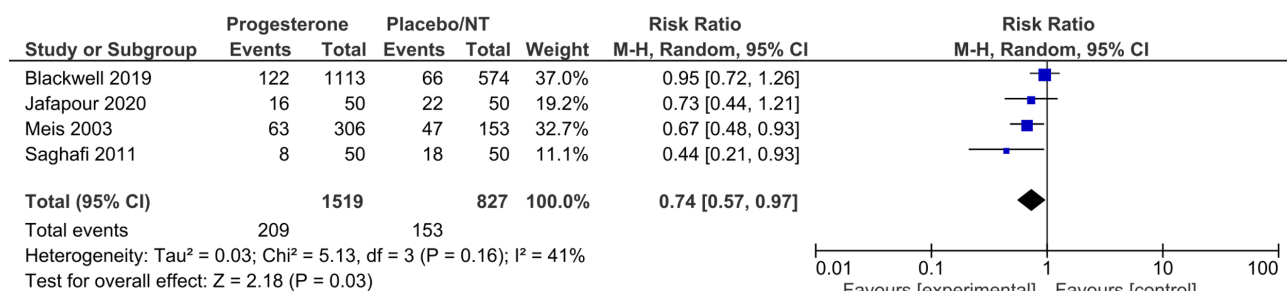
Alle artikler blev screenet ved gennemgang af abstrakt og titel af minimum to gruppedeltagere. I alt blev 81 artikler vurderet relevante, eller måske relevante ved første screening og artiklerne fremskaffet og læst. Ved anden screening opfyldte 25 artikler kriterierne for de 3 PICO spørgsmål. Data blev valideret i plenum og en endelig evidensgradering af alle inkluderede studier blev foretaget i fællesskab.

Appendiks 3: Metaanalyse - PICO 1

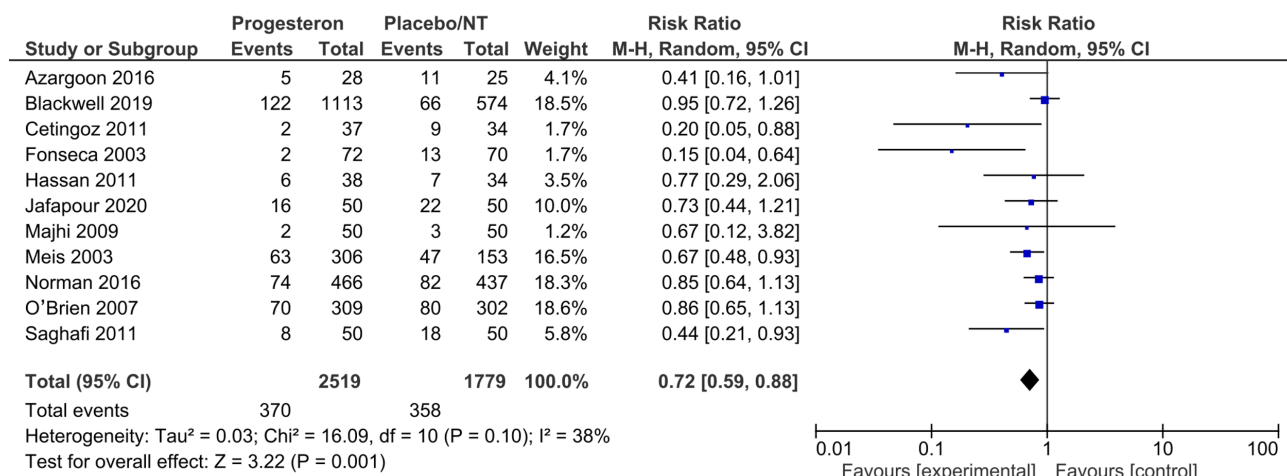
For tabel med gennemgang af inkluderede studier i PICO 1, se bilag
 Metalanalyse: History of preterm birth: Vaginal progesterone vs placebo/NT



Metaanalyse: History of preterm birth: Intramuscular progesterone vs placebo/NT



Metaanalyse: History of preterm birth: Vaginal or intramuscular progesterone vs placebo/NT



Appendiks 4: Litteratur for PICO 1, 2, 3, 4 og 5

Litteratur - PICO 1

For tabel med gennemgang af inkluderede studier i PICO 1, se bilag.

Litteratur - PICO 2

Studie	Intervention	Design	N individuals	Evidensgrad
Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet. 2021 Apr 17;397(10283):1446. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00827-8.	Vaginal vs. placebo	Meta-analyse RCT	1904 cases, 1865 kontroller	1A
Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hassan SS et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Jul;38(1):18-31. doi: 10.1002/uog.9017. Epub 2011 Jun 15	Vaginal vs. placebo	Multicenter RCT	235 cases, 223 kontroller	1A

<p>17-alpha-hydroxyprogesterone caproate versus vaginal progesterone suppository for the prevention of preterm birth in women with a sonographically short cervix: A randomized controlled trial.</p> <p>Pirjani R et al. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Jan;43(1):57-64. doi: 10.1111/jog.13151. Epub 2016 Oct 24</p>	Vaginal vs. IM	RCT	147 cases, 150 kontroller	1A
<p>Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial.</p> <p>Crowther CA et al. PLoS Med. 2017 Sep 26;14(9):e1002390. doi: 10.1371/journal.pmed.1002390. eCollection 2017 Sep</p>	Vaginal vs. placebo	Multicenter RCT	406 cases, 393 kontroller	1A

Litteratur - PICO 3

For tabel med gennemgang af inkluderede studier i PICO 3, se bilag.

Litteratur - PICO 4

For tabel med gennemgang af inkluderede studier i PICO 4, se bilag.

Litteratur - PICO 5

For tabel med gennemgang af inkluderede studier i PICO 5, se bilag.

Appendiks 5: Guidelines fra andre lande/selskaber

Link	År	Anbefaling
Norsk gynekologisk forening (42)	2020	Vaginal progesteron anbefales ved anamnese og kort cervix

<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselsbistand/preterm-fodselsbistand/>

FIGO (41) https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13852	2021	Vaginal progesteron anbefales ved anamnese og kort cervix Ingen evidens for brug ved asymptomatiske gemelli gravide uden risikofaktorer
JOGC (Canada) (43) https://www.jogc.com/article/S1701-2163(19)30466-9/fulltext	2020	Vaginal progesteron anbefales ved anamnese og kort cervix Anbefaler progsteron til gemelli gravide med kort cervix, anbefaler 400mg vaginalt
UpToDate (48) https://www.uptodate.com/contents/progesterone-supplementation-to-reduce-the-risk-of-spontaneous-preterm-labor-and-birth	2022	Progesteron injektion anbefales ved anamnese, vaginal ved kort cervix
NICE (47) https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#care-of-women-at-risk-of-preterm-labour	2015 (2022)	Anbefales hvis både anamnese og kort cervix. Overvej ved kun et af risikofaktorerne
NICE - Twins and triple pregnancy (49) https://www.nice.org.uk/guidance/ng137/chapter/Recommendations#preventing-preterm-birth	2019	Brug ikke IM progesteron til forebyggelse af PTB hos gemelli og trigemini gravide Ved kort cervix og gemelli afventes svar på igangværende studier.
Evidensen: https://www.nice.org.uk/guidance/ng137/evidence/evidence-review-for-interventions-for-the-prevention-of-spontaneous-preterm-birth-pdf-6898605377		
Australsk guideline, department of health (46) https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/HSPs/NMHS/Hospitals/WNHS/Documents/Clinical-guidelines/Obs-Gyn-Guidelines/Preterm-Birth-Prevention-Progesterone.pdf?thn=0	2015	Anbefaler vaginal progesteron til singleton gravide ved PTB eller kort cervix. Ikke evidens for anvendelse til gemelli gravide, Ikke-signifikant trend mod effekt ved cervix under 25mm
Queensland health (45) https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0019/140149/g-ptl.pdf	2020	Anbefaler 200mg vaginal progesteron til singleton med cervix under 25mm eller tidligere PTB
South Australian Perinatal Practice Guidelines (44) https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4/Preterm+Labour+and+Birth.+Prevention%2C+Diagnosis+%26+Management_PPG_v7_1.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4-ocRhKRW	2021	Anbefaler vaginal progesterone GA 16-36 ved singleton graviditet og tidligere PTB eller cervix under 25 mm

RCOG (85)

2018

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.15173>

Vaginal progesterone anbefales hos asymptomatisk kvinder uden PTB anamnese med cervix længde <20 mm før eller ved GA 24