

Titel

Behandling ved truende graviditetstab

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Ida Behrendt-Møller	Læge, PhD stud.	Hvidovre Hospital
Tanja Schlaikjær Hartwig	Læge, PhD, Postdoc	Hvidovre Hospital
Anna Maria Kastner	Læge	Regionshospital Nordjylland
Cecilia Lindnér	Læge	Holbæk Hospital
Eqbal Baddai	Læge	Holbæk Hospital
Jesper Friis Petersen	Læge, PhD	Nordsjællands Hospital
Fie Pilsgaard	Læge	Nordsjællands Hospital
Maria Uggen Rasmussen	Læge	Hvidovre Hospital
Emma Råsmark	Afdelingslæge, PhD	Holbæk Hospital
Kilian Vomstein	Afdelingslæge, PhD	Hvidovre Hospital
Tine Wrønding	Læge, PhD stud.	Hvidovre Hospital

Tovholdere: Tanja Schlaikjær Hartwig og Jesper Friis Petersen

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Jesper Friis Petersen – jesper.friis.petersen@regionh.dk

Status

Første udkast: 4.5.2023

Diskuteret på Hindsgavl dato: 22.9.2023

Korrigeret udkast dato: 8.11.2023

Endelig guideline dato:

Internt review:

Forud for aflevering af første udkast, ultimo april 2023, er der foretaget internt review af faglige specialister ved professor Henriette Svarre Nielsen og som repræsentant for gynækologisk speciallægepraksis overlæge Kathrine Birch Petersen

Externt review:

Guideline gennemgået af Mette Hammerum og Mette Høltzermann forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet d. 22.9.2023

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse

Oversigt over kliniske rekommandationer:

2

Forkortelser:	3
Indledning:	3
Baggrund:	3
Terminologi og Definitioner:	5
Afgrænsning af emnet:	5
Litteratur søgningsmetode:	5
Evidensgradering:	6
Gennemgang af PICO	7
PICO 1: Progesteron	7
PICO 2: Tranexamsyre	11
PICO 3: Aflastning	13
PICO 4: Tender-loving-care	14
Referencer	16
Implementering:	20
Monitorering:	20
Appendiks 1. COI for forfattere og reviewere	21
Bilag 1: Flowchart for behandling med progesteron, ved truende tab	22

Oversigt over kliniske rekommandationer:

Styrke

PICO 1: Progesteron og truende graviditetstab	
Kvinder med blødning i 1. trimester <i>uden</i> anamnese med tidligere graviditetstab <i>skal ikke behandles</i> med vaginal mikroniseret progesteron for at øge live birth rate	A
Hos kvinder <i>med blødning</i> i 1. trimester og anamnese <i>med 1 eller flere graviditetstab</i> skønnes behandling med vaginal mikroniseret progesteron indtil min. GA 12+0 og max. GA 16+0 muligvis at kunne øge live birth rate (fx 400mg vagitorie to gange daglig)	B-C
Kvinder <i>med blødning</i> i 1. trimester og anamnese med <i>minimum</i> 3 eller flere tab anbefales behandling med vaginal mikroniseret progesteron for at øge live birth rate (fx 400mg vagitorie to gange dagligt indtil min. GA 12+0 og max. GA 16+0)	A
PICO 2: Tranexamsyre og truende graviditetstab	
Der er på nuværende tidspunkt ingen evidens for at anbefale behandling med tranexamsyre ved truende graviditetstab i første trimester	D
PICO 3: Aflastning og truende graviditetstab	

Der er på nuværende tidspunkt yderst sparsom evidens for at anbefale roligt regime eller fysisk aflastning til kvinder med blødning og bekræftet, intrauterin levende graviditet i første trimester, for at bedre chancerne for at opnå fødsel af levedygtigt barn	D
PICO 4: Tender-loving-care og truende graviditetstab	
Man kan overveje at tilbyde kvinder med truende graviditetstab opfølgning med tender-loving-care og evt. scanning, mhp. at reducere angst og stress hos patienten om end der ikke er evidens for at dette reducerer risikoen for tab.	C

Forkortelser:

TXA: Tranexamsyre

GA: Gestationsalder

SCH: Subchorionisk hæmatom

EPAU: Early pregnancy assessment unit

LBR: Live birth rate

NNT: Numbers needed to treat

RR: Rate ratio

OR: Odds ratio

PUL: Pregnancy of unknown location

Indledning:

Graviditetstab er den hyppigste komplikation i graviditeten før 12. uge og defineres som enhver graviditet, der ufrivilligt går til grunde før fulde 22. graviditetsuge.

Truende graviditetstab (abortus imminens) er forekomsten af symptomer, der indikerer en øget risiko for at graviditeten går til grunde (og øger patientens bekymring), typisk vaginal blødning og/eller smerter og/eller spontant ophør af graviditetssymptomer. Risikoen for graviditetstab ved blødning afhænger af gestationsalder og blødningsmængde, og er rapporteret at variere fra 29% ved blødning i GA 5-6^{1,2} til nogle få procent i GA 10-12 uger³. **Denne guideline om behandlingsmuligheder henvender sig kun til patienter med truende graviditetstab indikeret ved vaginal blødning.**

Baggrund:

Diagnostik af graviditetstab er ressourcekrævende i enhver gynækologisk praksis eller hospitalsafdeling. Patienterne er mange og forløb med truende graviditetstab vil nogle steder tilbydes kontrolskanninger med henblik på videre udvikling af graviditeten. Såfremt graviditeten er levende, må patienten informeres om, at scanningen kun viser et øjebliksbillede, og at symptomerne muligvis vil fortsætte og ultimativt kan ende med et tab. Således er truende graviditetstab en tilstand forbundet med udtalt usikkerhed og bekymring for de berørte patienter.

Hverken et truende eller et diagnosticeret sporadisk graviditetstab udløser som regel noget tilbud om forebyggende behandling i indeværende eller efterfølgende graviditet. Et bekræftet



graviditetstab tilbydes et valideret behandlingsregime mhp. evacuatio (medicinsk eller kirurgisk) eller ekspekterende behandling.

Den hyppigste årsag til graviditetstab er føtal aneuploidi, der forklarer ca. 60% af graviditetstab, mens de resterende 40% af tab ikke kan forklares af føtal aneuploidi⁴, men kan være udløst af en af de andre (potentielt forebyggelige) årsager til tab: anden genetisk årsag, livsstilsfaktorer, trombofili, endokrinologi, immunologi, maternel anatomi eller paternelle årsager⁵. Med nuværende danske retningslinjer tilbydes udredning af graviditetstab først i tilfælde af gentagne graviditetstab (defineret som tre konsekutive tab), ud fra viden om, at gentagne tab, især hos yngre kvinder, er en markør for euploide graviditetstab⁶.

Indenfor de endokrinologiske årsager til tab er progesteroninsufficiens. Omkring 7.-9. graviditetsuge skifter den primære progesteronkilde fra corpus luteum til placenta. Såfremt der undervejs i udviklingen opstår et kritisk lavt niveau af progesteron, er risikoen for tab vist at stige markant^{7,8}.

At benytte progesteron som intervention overfor graviditetstab har således været en teoretisk mulighed længe og man har i forskelligt omfang undersøgt dette igennem ca. 60 år. Studier har, til trods for at være udført i store antal, ikke før været af overbevisende kvalitet og har aldrig vist en entydig effekt, hvorfor standardbehandling aldrig er blevet indført.

I 2015 og 2019 blev der i New England Journal of Medicine publiceret de hidtil største placebokontrollerede randomiserede studier på progesteron som interventionsbehandling til kvinder med hhv. gentagne graviditetstab (PROMISE trial)⁹ og sporadiske tab (PRISM trial)¹⁰, udgående fra forskningsgrupper i Storbritannien.

Disse, og tilhørende systematiske gennemgange af andre studier, viser, at der ikke er forskel i live birth rate (LBR) i den primære analyse, men i prædefinerede sekundære analyser ses stigende LBR med stigende antal tidligere tab. Numbers needed to treat (NNT) er 20, for at få et levendefødt barn efter vaginal progesteron behandling af kvinder med truende graviditetstab og minimum ét tidligere tab¹¹ og NNT er 8 i gruppen med minimum tre tidligere graviditetstab¹². Verden over har disse fund medført nye eller opdaterede vejledninger med overvejende positive standpunkter ift.

progesteronbehandling i en selekteret gruppe af kvinder med truende graviditetstab og min. ét tidligere tab, og er derfor rationalet bag denne DSOG-udgivelse¹³. Sammenlignelige lande og selskaber anbefaler aktuelt (juli 2023):

- UK (NICE guidance): "vaginal micronized progesterone 400 mg to women with an intrauterine pregnancy confirmed by a scan if they have vaginal bleeding and have previously had a miscarriage."
- Australien og New Zealand: "Progestogen supplementation until the second trimester in women presenting with a clinical diagnosis of threatened miscarriage may reduce the rate of spontaneous miscarriage and may be considered."
- Tyskland, Østrig og Schweiz: "Based on the combined data from the PROMISE and PRISM trials in women with RM, vaginal progesterone therapy may be offered up until the 16th week of gestation if bleeding due to impending miscarriage is diagnosed. Based on data from the

- recent Cochrane meta-analysis, this recommendation can be expanded to include women with bleeding due to impending miscarriage and one or two prior spontaneous miscarriages.”
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE): “Vaginal progesterone during early pregnancy has no beneficial effect in women with unexplained recurrent pregnancy loss. There is some evidence that dydrogesterone, initiated when fetal heart action can be confirmed, may be effective, but more trials are needed.”
 - American Society of Reproductive Medicine (ASRM): “In patients with three or more consecutive miscarriages immediately preceding their current pregnancy, empiric progestogen administration may be of some benefit”

De senere års tiltagende internationale fokus på graviditetstab har ledt til en gradvis aftabuisering af emnet og ønske fra de berørte kvinder og par om at få bedre og tidligere udredning. Heriblandt ønsket om anerkendelse af de mentale konsekvenser som et graviditetstab kan medføre for de berørte. Som sundhedsprofessionelle bør vi bidrage til enslydende terminologi på området¹⁴, samt nedbrydelse af misforståelser, så som at tunge løft eller tidligere brug af antikonception forårsager blødning og tab¹⁵.

I de seneste årtier har flere europæiske lande indført specialiserede *early pregnancy assessment units* (EPAUs) til håndtering af tidlige graviditetskomplikationer og -tab. EPAUs bemannes af særligt uddannet personale (sygeplejersker, jordemødre, sonografer, læger, sekretærer), der har interessen og kompetencerne til at håndtere diagnostik, behandling og psykisk support. Studier har vist, at behandling på sådanne specialiserede enheder øger kvaliteten af behandling, patienternes tilfredshed¹⁶ og blev i 2015 i et hollandsk studie vurderet som cost-beneficial^{17,18} (se PICO 4).

I 2021 udkom serien ‘miscarriage matters’ i The Lancet og heri opfordrede eksperter på området til etablering af EPAUs¹¹.

Foruden interventioner medtaget i denne guideline, har flere alternative behandlingsmetoder (traditionel kinesisk medicin, akupunktur, reflexologi) været foreslået til forebyggelse af graviditetstab ved blødning. Ved systematisk litteratursøgning (se søgestreng for PICO 4) fandtes der dog meget sparsom evidens for disse interventioner, hvorfor de ikke er medtaget som PICO spørgsmål i denne udgave.

Terminologi og definitioner:

Truende graviditetstab, defineres i denne guideline som en intrauterin graviditet før 22 graviditetsuger (22+0), der er potentielt levedygtig, men hvor der ses vaginal blødning. En bekræftet i intrauterin graviditet defineres iht. konsensus arbejdet af Barnhart et al¹⁹ som en intrauterin gestationssæk med enten blommesæk og/eller embryo.

Betegnelsen sporadisk graviditetstab dækker over alle former for tilgrundgåede graviditeter før fulde 22 uger, og dækker således også betegnelser som spontan abort, missed abortion og anembryonske graviditeter (blighted ovums) hvor der ikke har været 3 eller flere konsekutive tab.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline er udelukkende målrettet behandling af kvinder med truende graviditetstab. Der er således *ikke* tale om håndtering af PUL forløb, der håndteres i anden DSOG-vejledning.

Visse steder identificeres der i litteraturen berøringsflader med populationen af kvinder med gentagne graviditetstab. Disse er i så fald adresseret i teksten.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 25.3.2023

Databaser der er søgt i: PubMed, Embase, Medline, Cochrane og med orientering i internationale guidelines på området.

Søgestreng:

PICO 1: ("abortion spontaneous" or "threatened abortion" or "first trimester" or miscarriage or "vaginal bleeding" or "pregnancy loss") AND (progesterone)

PICO 2: Pregnancy trimester, first [MeSH]; abortion, threatened [MeSH]; tranexamic acid (og alle salgsnavne af lægemidlet)

PICO 3: (Bed-rest)* OR (Rest)* AND (Bleeding)* OR (Hemorrhage)* OR (Subchorionic Hemorrhage) AND (First-trimester)* OR (early pregnancy)* AND (Miscarriage)* OR (abortion)*OR (Threatened Miscarriage) AND (Outcome)

PICO 4: ("abortus imminens" OR "threatened abortion" OR "threatened miscarriage" OR "bleeding in early pregnancy" OR "first trimester bleeding" OR "bleeding in first trimester" OR "early pregnancy bleeding" OR "threatening abortion" OR "threatening miscarriage") AND (care OR "alternative medicine" OR "sexual abstinence" OR Chinese OR herbal OR acupuncture OR "Expectant Management" OR "Active Surveillance" OR "Watchful waiting")

Tidsperiode: PICO 1 søgte i perioden fra 2008 til og med 2023. PICO 4 i perioden 1980 til og med 2023. Øvrige søgte uden tidsbegrænsning.

Sprogområde: Der søgtes på engelsk, svensk, norsk og dansk-sprogede arbejder. I PICO 2 var det nødvendigt med oversættelse via google translate af russisk og ukrainsk litteratur.

Evidensgradering:

Oxford version marts 2009.

Gennemgang af PICO

PICO 1: Bør kvinder med blødning og bekræftet, intrauterin graviditet i første trimester, tilbydes behandling med progesteron mhp. at opnå fødsel af levedygtigt barn, sammenlignet med ingen behandling?

P: Kvinder med blødning i en bekræftet, intrauterin graviditet i første trimester

I: Progesteron

C: Ingen behandling eller placebo

O: Fødsel af levedygtigt barn, graviditetstab eller fortsættelse af igangværende graviditet (ongoing pregnancy)

Baggrund:

Progesteron er et hormon, der produceres af thecaceller i corpus luteum, hvilket inducerer sekretoriske forandringer i endometriet og gør det modtageligt for implantation. Det er et hormon, der er essentielt tidligt i graviditeten og opretholder graviditeten inden placenta overtager hormonproduktionen. Supplement af progesteron har derfor været brugt til at prøve at redde graviditeten ved truende graviditetstab. Behandlingen tilbydes oftest i form af mikroniseret progesteron, der er et progesteronpræparat med formindsket molekylstørrelse mhp. bedre optagelse og biotilgængelighed. Alternativt den syntetiske analog til progesteron: dydrogesteron.

Kvalitet af evidens:

En målrettet søgning på progesteron og abortus imminens (se søgestreng) gav 3295 hits. Efter eksklusion af 193 dubletter, 3016 ikke relevante artikler (screenede på titel og abstract) og yderligere 47 artikler på tidsrestriktion – blev 39 fuldtekst artikler gennemgået. Af disse blev 17 inkluderede i guidelinen, hvor yderligere 4 artikler var relevante, men ikke gennemgås i guidelinen da de indgår i de nyeste Cochrane rapporter og meta-analyser.

De inkluderede studier, som ligger til grund for denne guideline, er heterogene i både administrationsveje; oral eller vaginal og i outcome; abortrate, ongoing pregnancy og live birth rate (LBR). Da de ovenstående administrationsruter af progesteron og de forskellige outcomes er af klinisk relevans, er de inkluderede på trods af heterogenitet.

Gennemgang af evidens:

Outcome: graviditetstab

En metaanalyse fra 2020²⁰ med 8 RCT-studier (n=4833, kvinder med truende abort GA <20 uger) viste at tilføjelse af progesteron (enten mikroniseret progesteron eller dydrogesteron) sammenlignet med placebo eller ingen behandling medførte en reduceret rate af graviditetstab (RR 0,70 (95% CI 0,52 -0,94)).

Cochrane-reviewet om progesteron mod truende graviditetstab fra 2018²¹ inkluderede de samme 7 RCT studier (n=696) som ovenstående metaanalyse undtaget PRISM-studiet som endnu ikke var publiceret i 2018. I studierne var der dels brugt forskellige administrationsveje af progesteron, og

varierende behandlingsvarighed, men i subanalyser fandt man nedsat graviditetstabsrate ved oral behandling med progesteron sammenlignet med placebo eller ingen behandling (RR 0,57 (95% CI 0,38 - 0,85), 3 RCT), mens behandling med vaginalt progesteron vs. placebo formentlig gav lille eller ingen effekt (RR 0,75 (95% CI 0,57-1,21) 4 RCT).

I et nyere Cochrane review fra 2021²² rapporterede man, at en reduktion i graviditetstabsraten med vaginal mikroniseret progesteron sammenlignet med placebo ikke kunne udelukkes (RR 0,90 (95% CI 0,80-1,01) 2 RCT, 4090 kvinder). Konklusion var, at behandling med progesteron sandsynligvis kun gør en lille eller ingen forskel i at reducere graviditetstabsraten hos kvinder med truende graviditetstab, dog fandt man en forskel i LBR for en subgruppe, gennemgået nedenfor.

I modsætning til de to studier^{23,24} der var inkluderet i 2018 Cochrane reviewet²¹, viste Chan et al²⁵ i et større RCT (n=406), at oral progesteron sammenlignet med placebo til kvinder med blødning i tidlig graviditet, ikke gav færre graviditetstab. 406 kvinder randomiseredes til oral dydrogesteron med 40mg loading dosis og herefter 10 mg tre gange daglig eller placebo. I progesterongruppen oplevede 12.8% (26/203) graviditetstab og i placebogruppen 14.3% (29/203) (RR 0,90, 95% CI 0,55-1,47).

Outcome: LBR

I studiet af Chan et al²⁵ og i metaanalysen nævnt ovenfor finder man ikke signifikant stigning i LBR ved behandling med progesteron sammenlignet med placebo. Chan et al²⁵ fandt LBR i peroral dydrogesterongruppen (n=165) og placebogruppen (n=169) på henholdsvis 81,3% og 83,3% (p=0,70), hos kvinder med blødning i GA 5-12.

Meta-analysen inddrog kun to heterogene studier (n=4094) med blødning fra 1.trimester indtil GA 20. Relativ risiko for LBR ved behandling med progesteron (vaginal eller oral) sammenlignet med placebo var 1,02 (95% CI 0,98-1,07).

Det ene studie i meta-analysen (PRISM studiet) er det største RCT (n=4153) i litteraturen¹⁰ med høj kvalitet. Dette studie viste ingen signifikant forskel i LBR; 75% (1513/2025) ved behandling med vaginal progesteron 400 mg to gange dagligt indtil GA 16 uger sammenlignet med 72% (1459/2013) i placebogruppen (RR 1,03; 95% CI 1,00-1,07; p=0,08).

I en planlagt subgruppeanalyse var der imidlertid signifikant øget LBR ved vaginal progesteron behandling vs. placebo hos kvinder med aktuel blødning i 1. trimester og historik med 3 eller flere graviditetstab (RR 1,28 (95% CI 1,08-1,51)), men ikke i gruppen med 1-2 tidligere graviditetstab (RR 1,05 (95% CI 1,00-1,12)). I en samlet analyse af kvinderne med 1 eller flere tidligere graviditetstab fandt man en signifikant stigning i LBR på 5,5% sammenlignet med placebo. Det bemærkes, at man i denne analyse poolede de ikke-signifikante resultater fra gruppen med 1-2 tab og de signifikante resultater fra gruppen med mindst 3 tab.

Et Cochrane review fra 2021²² konkluderede, at behandling med mikroniseret vaginalt progesteron kan gavne gravide med truende graviditetstab, såfremt de har historik med 1 eller flere graviditetstab, idet de for LBR finder RR 1.08, (95% CI 1.02-1.14) sammenlignet med placebo i denne gruppe.

Gennemgangen af evidensen mht. forskellige progesteron og administrationsveje



I de inkluderede studier blev forskellige typer progesteron; mikroniseret progesteron og dydrogesteron, anvendt ad forskellige administrationsveje; oralt og vaginalt. Herunder er en gennemgang af sammenligning mellem forskellige typer og administrationsveje af progesteron.

Oral dydrogesteron vs. oral mikroniseret progesteron

Ingen af de tre RCT-studier fra Singapore og Indien²⁶⁻²⁸ inkluderede i denne guideline, viste en forskel i LBR eller graviditetstabsrate ved truende graviditetstab i 1. trimester og behandling med oral dydrogesteron 10 mg to gange dagligt sammenlignet med oral mikroniseret progesteron 200 mg to gange dagligt. Alle studier kendetegner en meget lille population som er underpowered. LBR var 35/45 i dydrogesterongruppen vs. 36/45 i progesterongruppen ($p=0,97$). Graviditetstabsraten i dydrogesterongruppen respektive progesterongruppen var 5/45 vs. 5/45 ($p=1,00$)²⁸, 15,2% vs. 10,2%, ($p=0,58$)²⁶ samt 4/40 vs. 6/40 ($p=0,98$)²⁷ i de tre forskellige studier.

Oral dydrogesteron vs. vaginal mikroniseret progesteron

Et indisk RCT²⁹ sammenlignede vaginal mikroniseret progesteron 600 mg dagligt med oral dydrogesteron 30 mg dagligt hos 200 kvinder med truende graviditetstab og historik med 2 eller flere graviditetstab. Der var ingen statistisk signifikant forskel i ongoing pregnancy ved GA 24 uger mellem de to grupper (70/100 vs. 75/100, $p=0,53$).

Oral dydrogesteron vs. placebo/ingen behandling

De tre RCT studier²³⁻²⁵, som er gennemgået tidligere, sammenlignede LBR og graviditetstabsraten ved behandling med oral dydrogesteron og placebo eller ingen behandling til kvinder med blødning i første trimester og rapporterede divergerende resultater. Det første RCT²⁵ vejer tungest af disse tre pga. en større population og højere kvalitet og gennemgås ovenfor.

El-Zibdeh (RCT studie, $n=146$)²³ fandt heller ikke en signifikant forskel i LBR, men en signifikant forskel af graviditetstabsraten med 17,5% i dydrogesterongruppen (10 mg dagligt) vs. 25% i kontrolgruppen uden behandling ($p<0,05$). Det sidste RCT fra Malaysia ($n=191$)²⁴ viste en signifikant forskel i ongoing pregnancy efter GA 20 uger (87,5% i dydrogesterongruppen vs. 71,6% i kontrolgruppen uden behandling ($p<0,05$)) og graviditetstabsrate (12,5% i dydrogesterongruppen vs. 28,4% i kontrolgruppen ($p<0,05$)).

Oral mikroniseret progesteron vs. vaginal mikroniseret progesteron

Et mindre pakistansk RCT ($n=98$)³⁰ sammenlignede oral mikroniseret progesteron 200 mg to gange dagligt med vaginal mikroniseret progesteron 400 mg en gang dagligt i kvinder med blødning i første trimester. Der var en signifikant forskel mellem oral mikroniseret progesterongruppen og vaginal mikroniseret progesterongruppen i ongoing pregnancy ($>GA$ 20 uger) med 91,8% respektive 73,5 % ($p=0,016$).

Vaginal mikroniseret progesteron vs. placebo

NICE guideline³¹ lægger stor vægt på PRISM-studiet¹⁰ i rekommandationen om progesteron behandling til kvinder med truende graviditetstab og anamnese med en eller flere graviditetstab. Se ovenstående gennemgang af dette studie under Outcomes: LBR.

Et mindre iransk RCT (n=60)³² med lav kvalitet, sammenlignede vaginal mikroniseret progesteron 400 mg dagligt med placebo i kvinder med truende graviditetstab indtil GA 20 uger. Der var ingen signifikant forskel i graviditetstabsraten (20% vs. 33,3%, p=0,24).

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er <i>ikke</i> forbedret live birth rate ved behandling med vaginal mikroniseret progesteron hos kvinder med blødning i 1. trimester <i>uden</i> anamnese med tidligere graviditetstab.	1b
Behandling med vaginal mikroniseret progesteron forbedrer live birth rate hos kvinder med blødning i 1. trimester og anamnese med tidligere graviditetstab (3 eller flere)	1b
Behandling med vaginal mikroniseret progesteron forbedrer muligvis live birth rate hos kvinder med blødning i 1. trimester og anamnese med 1 eller flere tidligere graviditetstab, men der foreligger divergerende resultater i litteraturen	2a
Det er sandsynligvis ingen forskel i live birth rate eller graviditetstabsrate ved behandling med oral dydrogesteron sammenlignet med oral mikroniseret progesteron af kvinder med blødning i 1. trimester	2b
Det er sandsynligvis ingen forskel i "ongoing pregnancy" > GA 20 ved behandling med oral dydrogesteron sammenlignet med vaginalt progesteron af kvinder med blødning i 1. trimester	2b

Gavnlig effekt: Der er stærk evidens for, at vaginalt mikroniseret progesteron øger LBR hos kvinder med truende graviditetstab og en historik med 3 tidligere graviditetstab. For kvinder med 1-2 graviditetstab er evidensen for vaginal progesteron ikke lige så tydelig, men behandlingen kan muligvis øge LBR¹².

Skadelige effekter: Der er teoretiske skadelige effekter på fostret ved behandling med progesteron i tidlig graviditet, da maskulinisering af pigefostre er dokumenteret i ældre studier, men koblet til specifikke grupper af gestagener (noretisteron og noretindron) (Janusinfo), hvilket ikke bruges i de inkluderede studier i denne guideline. Hypospadi hos drengefoster har også været en bekymring, men studierne er langt fra entydige. Hvis der er en risiko, er den sandsynligvis meget beskedent. Tidligere har gestagener været associeret med hjertefejl, men senere studier har vist at det i stedet er andre tilgrundliggende faktorer hos kvinden, der giver denne risikoøgning. (Janusinfo). I tysktalende lande anvendes portalen "Embryotox" fra Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy på Charité University Hospital Berlin. Der er erfaring fra næsten 700 evaluerede graviditeter, hvor progesteronbehandling blev administreret i 1. trimester. Dette indikerede ikke en øget risiko for misdannelser eller genitale abnormiteter som hypospadi.

Ingen øget risiko for kongenital misdannelse er påvist i de to store studier PRISM¹⁰ og PROMISE⁹ ved brug af vaginal mikroniseret progesteron vs. placebo. Der er heller ikke et øget antal adverse events i interventionsgruppen sammenlignet med placebo.

Endelig er der ikke påvist en forskel i kongenitte misdannelser eller adverse events ved behandling med dydrogesteron vs. placebo²⁵.

Balance mellem gavnlige og skadelige effekter:

NNT er 20, for at få et levendefødt barn efter vaginal mikroniseret progesteron behandling af kvinder med truende graviditetstab og minimum ét tidligere tab¹¹. I gruppen med minimum tre tidligere tab er NNT 8¹²

Progesteron bør gives i kortest mulige interval. Længden af behandling er ikke veldokumenteret. NICE guideline anbefaler behandling til GA 16+0³¹, men det er muligt, at det er tilstrækkeligt at behandle frem til GA 12 da det luteoplacentære skifte ift. progesteronproduktionen sker allerede omkring GA 9 uger³³.

Doseringsforslag og præparatvalg

Ingen af de inkluderede studier har sammenlignet forskellige dosisregimer af progesteron. For vaginalt mikroniseret progesteron bliver 400 mg to gange daglig brugt i PROMISE og PRISM studierne og NICE guideline anbefaler denne dosis med opstart snarest muligt efter diagnosticering af truende graviditetstab ved minimum ét tidligere graviditetstab.

I de omtalte studier, der vejer tungest i denne rekommandation, benyttedes 400mg af præparatet Utrogestan ® som vagitorie. Dette præparat forhandles ikke (pr. maj 2023) som mikroniseret progesteron i Danmark. Ordinerende læge må derfor udvælge et passende erstatningspræparat, hvilket pr. maj 2023 fx, men *ikke* udelukkende, kunne være Cyclogest ®.

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kvinder med blødning i 1. trimester <i>uden</i> anamnese med tidligere graviditetstab <i>skal ikke behandles</i> med vaginal mikroniseret progesteron for at øge live birth rate	A
Hos kvinder <i>med blødning</i> i 1. trimester og anamnese <i>med 1 eller flere graviditetstab</i> skønnes behandling med vaginal mikroniseret progesteron indtil min. GA 12+0 og max. GA 16+0 muligvis at kunne øge live birth rate (fx 400mg vagitorie to gange daglig)	B-C
Kvinder <i>med blødning</i> i 1. trimester og anamnese med <i>minimum 3</i> eller flere tab anbefales behandling med vaginal mikroniseret progesteron for at øge live birth rate (fx 400mg vagitorie to gange dagligt indtil min. GA 12+0 og max. GA 16+0)	A

Til guidelinen er udarbejdet et flowchart, der beskriver indikationen for opstart af behandling, se bilag 1.

PICO 2: Bør kvinder med blødning i en bekræftet, intrauterin graviditet i første trimester, tilbydes behandling med TXA mhp. at opnå fødsel af levedygtigt barn, sammenlignet med ingen behandling?

P: Kvinder med blødning i en bekræftet, intrauterin graviditet i første trimester

I: Tranexamsyre

C: Ingen behandling eller placebo

O: Fødsel af levedygtigt barn, graviditetstab eller fortsættelse af igangværende graviditet (ongoing pregnancy)

Problemstilling:

TXA virker antifibrinolytisk ved at bindes til plasminogen og forhindre dets aktivering til plasmin. Dette fører til øget koagulation og reduktion af blødning. TXA anvendes til behandling af menorrhagi og har påvist effekt i forhold til blødningsreduktion under gynækologisk og obstetrisk kirurgi samt ved postpartum blødning^{34,35}.

Den prokoagulerende effekt af TXA har altid været forbundet med bekymring for synergistisk trombedannelse, når brugt i og omkring graviditet og fødselstidspunktet. Imidlertid er denne bekymring ud fra aktuelle evidens ikke begrundet^{36,37}. TXA har ved det amerikanske FDA fået betegnelsen B (på en skala fra A til D), som betyder, at man aldrig har fundet teratogenicitet ved dyrestudier, men at der ikke foreligger større humane studier for at kunne bekræfte dette³⁸ (janusinfo.se angiver dog >900 kvinder, der har modtaget TXA i graviditeten, ukompliceret).

TXA forekommer derfor hypotetisk relevant som behandling ved det truende graviditetstab, idet et medfølgende blødningsstop kunne hindre yderligere afstødning af graviditeten. Dette ville særligt være relevant i den gruppe af kvinder, hvor et subchorisk hæmatom (SCH) er årsag til blødningen, og hvor blødningsreducerende behandling potentielt vil kunne hindre yderligere udvikling af hæmatomet. Sammenhængen mellem forekomsten af SCH og øget risiko for tab debatteres dog fortsat^{39,40}.

Kvalitet af evidens:

Til trods for brede søgekriterier og systematisk gennemgang af de fundne artikler, var evidensen særdeles sparsom og af yderst begrænset kvalitet. Systematisk søgning identificerede 18 artikler, der blev gennemgået på abstractniveau, hvoraf 4 var relevante.

Gennemgang af evidens:

Kun fire studier inddrager data, der kan belyse den kliniske problemstilling, hvoraf to er tilgængelige med resultater, begge ukrainske.

Heryak et al.⁴¹ sammenlignede 25 kvinder i en ikke-defineret standardbehandling med 25 kvinder i en interventionsgruppe, der gives 500mg TXA i.v. + 100mg progesteron x3 pr. dag til blødningsstop. Kvinderne var alle gravide i GA 8-12 med ultrasonisk subchorionisk hæmatom (SCH). Der angives at 50% af kvinder i standardbehandlingen efterfølgende havde et tab vs. 16% i interventionsgruppen (p<0,05). Tilstedeværelsen af både progesteron (se PICO 1) og TXA som behandling slører effekten yderligere.

Ligeledes fandt Tarabrin et al.⁴² i et prospektiv kohortestudie på 68 kvinder, at aktiv behandling med 15mg/kg TXA efterfulgt af 1g x 3 i 5 dage medfører forlænget graviditet hos 92% af de behandlede, mod 80% i et kontrolregime. Alle behandlede kvinder, fik også progesteronbehandling.



Der foreligger ét RCT på området af Tetrushvili⁴³, der til trods for stædige forsøg ikke var muligt at fremskaffe. Dets resultater er derfor kun tilgængelige som abstrakt, hvor TXA anbefales at indgå i behandling af truende graviditetstab. Studiet er nævnt her da det er det eneste RCT, men ikke en del af hverken evidensgradering eller rekommandationer.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Det er uafklaret om behandling med tranexamsyre ved truende graviditetstab sammenlignet med ingen behandling forbedrer outcome på nogen måde	4

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Der er på nuværende tidspunkt ingen evidens for at anbefale behandling med tranexamsyre ved truende graviditetstab i første trimester	D

PICO 3: Bør kvinder med blødning i en bekræftet, intrauterin levende graviditet i første trimester, anbefales fysisk aflastning (roligt regime) mhp. at opnå fødsel af levedygtigt barn, sammenlignet med uændret adfærd?

P: Kvinder med blødning i en bekræftet, intrauterin graviditet i første trimester

I: Fysisk aflastning

C: Uændret adfærd

O: Fødsel af levedygtigt barn, graviditetstab eller fortsættelse af igangværende graviditet (ongoing pregnancy)

Problemstilling:

Få studier har undersøgt betydning af aflastning i form af sengeleje eller nedsat aktivitet i forhold til vaginal blødning i tidlig graviditet og om dette kan forbedre chancen for et levendefødt barn. I baggrundslitteraturen beskrives vaginalblødning i tidlig graviditet både med og uden subchorisk hæmatom (SCH). Det indikeres, om end med ikke entydige resultater^{39,40}, at vaginal blødning i tidlig graviditet med SCH er associeret med større risiko for spontant graviditetstab.

Kvalitet af evidens:

Søgningen var målrettet arbejder, der vedrører aflastning til kvinder med vaginal blødning i tidlig graviditet med og uden SCH. Vi fandt 281 hits og efter screening af titel og abstract, blev 16 fuldtekst artikler gennemgået. Af disse blev tre inkludere i guidelinen.

Gennemgang af evidens:

Akpan UB, 2022 har lavet et retrospektivt kohortestudie på 117 kvinder i Nigeria op til GA<20, der blev tilbudt og accepterede indlæggelse og sengeleje efter at have konstateret blødning i tidlig

graviditet. Heraf accepterede 104 og 13 afslog. Resultatet var, at 10.6 % (OR: 3,4 (95% CI: 1,70 – 7,99)) af de kvinder, der accepterede indlæggelse med sengeleje havde et graviditetstab og 36.5% af de kvinder der ikke ønskede at blive indlagt med sengeleje oplevede et graviditetstab. Forfatterne konkluderede i dette studie, at der er ca. 3 gange højere risiko for et graviditetstab hos de kvinder der ikke tog imod tilbuddet om indlæggelse med sengeleje. Dog er studiet et retrospektivt kohortestudie med lav power og der var ikke baseline data for de to grupper kvinder der vil kunne belyse om der var forskel på de to grupper, hvorfor grupperne ikke kan sammenlignes⁴⁴.

Ben-Haroush A, 2003 har lavet et retrospektivt kohortestudie på 230 kvinder, som er diagnosticeret med vaginal blødning samt et SCH mellem 7-20 graviditetsuge. 82 af de 230 kvinder diagnosticeres i 1. trimester (i GA 10-12). 71 af de 82 kvinder intervereres med sengeleje og 11 kvinder med normal aktivitet. 4.2 % i sengelejegruppen oplever et graviditetstab og 18,2% i gruppen med normal aktivitet oplever graviditetstab. De kvinder, der holdt sig til sengeleje, havde færre graviditetstab (4,2% vs. 18,2%), og en højere fødselsrate til termin sammenlignet med kvinderne med normal aktivitet (93% vs. 81,8% P = 0,04). Der var dog ingen baseline-karakteristika rapporteret, hvilket gør en sammenligning vanskelig. Derudover var der ingen sammenhæng mellem graviditets outcome i forhold til varighed af den vaginale blødning, gestationsalder ved diagnose eller størrelse af SCH⁴⁵.

Et Cochrane review fra 2005 inkluderede to andre studier med i alt 84 kvinder og fokus på graviditetstab indtil GA 23(ikke LBR)⁴⁶. Der var ingen statistisk signifikant forskel i risikoen for graviditetstab i sengelejegruppen versus ikke-sengelejegruppen (RR 1,54 (95% CI 0,92 - 2,58)). Hverken sengeleje på hospitalet eller sengeleje i hjemmet viste en signifikant forskel i forebyggelsen af graviditetstab⁴⁶.

Resume af evidens

Evidensgrad

Det er usikkert om kvinder med blødning og bekræftet, levende intrauterin graviditet i første trimester, kan have gavn af roligt regime eller fysisk aflastning for at bedre chancerne for at opnå fødsel af levedygtigt barn.	4
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Der er på nuværende tidspunkt yderst sparsom evidens for at anbefale roligt regime eller fysisk aflastning til kvinder med blødning og bekræftet, intrauterin levende graviditet i første trimester, for at bedre chancerne for at opnå fødsel af levedygtigt barn	D
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

PICO 4: Har kvinder med blødning i en bekræftet, intrauterin graviditet i første trimester effekt af "tender-loving-care" (TLC) for at opnå fødsel af levedygtigt barn og/eller forbedre den mentale trivsel hos moderen eller forældrene, sammenlignet med nuværende standard?

P: Kvinder med blødning i en bekræftet, intrauterin graviditet i første trimester

I: TLC regime evt. inklusiv ekstra scanninger

C: Standardbehandling

O: Fødsel af levedygtigt barn, graviditetstab eller fortsættelse af igangværende graviditet (ongoing pregnancy)

Problemstilling: TLC-behandling omfatter psykisk support og empati (forståelse og anerkendelse af den følelsesmæssige og psykologiske påvirkning, som blødning i tidlig graviditet kan medføre). Ud over følelsesmæssig støtte kan TLC behandlingen også omfatte ekstra opfølgning i form af ultralyd. Nogen egentlig definition af hvad eller hvordan TLC udformes kan ikke præciseres og beror på den kliniske kontekst og tilpasses patientens behov.

Ifølge ESHRE er TLC en af de eneste interventioner, der ikke kræver RCTs for at det kan anbefales ved gentagne graviditetstab⁴⁷.

Kvalitet af evidens:

I første omgang frasorteredes duplikater samt artikler der enten var fra før år 1980 og/eller omhandlede behandling med progesteron som intervention. Herefter blev 211 artikler screenet på titel og abstract. 169 artikler blev frasorteret, da de ikke omhandlede TLC eller tilsvarende støttende behandling som intervention. Til sidst blev de resterende 42 artikler gennemlæst og heraf blev 11 inkluderet i guideline.

Herudover blev der inkluderet 8 studier der omhandler EPAUs.

Der er ved arbejdet med denne guideline ikke fundet litteratur, der rapporterer effekten af TLC på graviditetstab/LBR blandt kvinder med truende sporadisk graviditetstab, altså ingen arbejder, der er direkte relevante for dette PICO.

Der er to kvalitative studier, der omhandler effekten af TLC på mental trivsel ved truende graviditetstab og således sparsom mængde af data.

Gennemgang af evidens:

Flere studier har beskrevet, at kvinder ofte oplever stress og angst i forbindelse med blødning i en tidlig graviditet^{1-3,14}.

I et studie af Richardson et al. fandt man højt angstniveau hos alle der henvendte sig med blødning og/eller smerter i første trimester (n=160)⁴⁸. For gruppen af kvinder, der hurtigt fik en afklaring (levende/tilgrundgået foster), faldt angstniveauet uanset om fundet var positivt eller negativt. For kvinder med en usikker UL diagnose steg angstniveauet. Efter en ultralydsundersøgelse påvirker sikkerheden af diagnosen altså angstniveauet mere end de positive eller negative konnotationer, der er forbundet med diagnosen i sig selv. Det skal dog bemærkes at kun 19% af de adspurgte ønskede at deltage, hvorfor der i studiet er stor risiko for selektionsbias

Moscrop et al.⁴⁹ fandt, at under 10% af de kvinder som blev henvist til ultralydsklinikken med blødning og/eller smerter i en tidlig graviditet (GA<16) efterfølgende havde en opfølgende samtale hos egen læge. Blandt de kvinder der havde en opfølgende samtale, fandt man at majoriteten af kvinderne mente, at den opfølgende samtale havde været hjælpsom for dem (14/20, 70%). Ud af de kvinder, der havde gavn af sådan en samtale, havde majoriteten (9/14, 62%) fået påvist en levedygtig graviditet. Resultatet tyder på, at selv efter at en levedygtig graviditet er blevet bekræftet ved ultralyd, kan oplevelsen af truende graviditetstab muligvis ikke gøres følelsesmæssigt neutral, og de kvinder kan fortsat have gavn af opfølgning med fokus på emotionel støtte.

I et review publiceret i The Lancet i 2021 fandt Coomarasamy et al.¹¹ fem observationelle studier, der viste, at Early pregnancy assesment units (EPAUs) (se baggrundsafsnittet) nedsætter antallet af indlæggelser (fire studier, n=1323, RR 0,48, 95%CI 0.37-0.61), genindlæggelser (tre studier,



n=4950, RR 0,76, 95%CI 0.61-0.95) og operationer (to studier, n=573, RR 0,35, 95%CI 0.17-0.71) hos kvinder med tidlige graviditetskomplikationer, herunder truende abort, sammenlignet med data fra samme hospitaler før de blev indført^{18,50-53}. Før indførelse af EPAU var at patienterne blev set i almen praksis, privat gynækolog eller skadestue (emergency department). Der er i tre studier også observeret en betydelig sundhedsøkonomisk gevinst ved indførelsen af EPAUs^{17,18,53}. Et hollandsk retrospektiv observationelt studie fra 2015 fandt at omkostningerne per kvinde blev halveret (omtrent 600€ besparelse, pba. færre indlæggelser, færre operative indgreb og færre karyotyperinger) efter indførelsen af EPAUs, hvor patienter tidligere blev set i akutmodtagelsen eller i gynækologisk ambulatorium¹⁸. Et britisk kvalitativt studie fandt, at kvinderne satte høj pris på den behandling og pleje de modtog i EPAUs, men at der var behov for forbedringer for at sikre, at parrene modtog tydelig og støttende kommunikation gennem hele forløbet⁵⁴.

Evidensen omkring EPAUs baseres på syv observationelle studier og er derfor af lav kvalitet, men de observerede kliniske effekter og sundhedsøkonomiske gevinster er store.

EPAUs og disses rolle i en dansk kontekst er ikke indenfor rammen af dette PICO spørgsmål, og vil derfor ikke modtage evidensgradering eller indgå som klinisk rekommandation. Det er imidlertid gruppens klare opfattelse, at man bør overveje disses etablering i en dansk version, da det lader til at øge kvaliteten af behandling, patienternes tilfredshed og er sundhedsøkonomisk fordelagtigt. Mere information om EPAUs kan findes hos the association of Early Pregnancy Units

<https://www.aepu.org.uk/>

Resume af evidens

Evidensgrad

Tender-loving-care nedsætter muligvis angst og stress hos gravide kvinder med blødning i første trimester	3
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Man kan overveje at tilbyde kvinder med truende graviditetstab opfølgning med tender-loving-care og evt. scanning, mhp. at reducere angst og stress hos patienten om end der ikke er evidens for at dette reducerer risikoen for tab.	C
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Referencer:

- 1 Basama FMS, Crosfill F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet* 2004; **270**: 86–90.
- 2 Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2006; **107**: 845–50.
- 3 Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, *et al.* Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 745–50.
- 4 Schlaikjær Hartwig T, Ambye L, Gruhn JR, *et al.* Cell-free fetal DNA for genetic evaluation in Copenhagen Pregnancy Loss Study (COPL): a prospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2023; **401**: 762–71.
- 5 Nielsen HS, Andersen L, Aziz M, *et al.* DSOG: Abortus habitus (AH) – udredning og behandling. DSOG Guidel. 2018.
<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5cf8a6b9efa703000120ecbe/1559799516598/180329+Endelig+ab+hab+guideline+rev.pdf>
- 6 Bortoletto P, Lucas ES, Melo P, *et al.* Miscarriage syndrome: Linking early pregnancy loss to obstetric and age-related disorders. *eBioMedicine* 2022; **81**: 104134.
- 7 Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Mattei A, Alajmi AH, Gerli S. The role of progesterone

- in maternal and fetal medicine. *Gynecol Endocrinol* 2012; **28**: 925–32.
- 8 Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection. *Maturitas* 2009; **65 Suppl 1**: S29–34.
- 9 Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, *et al.* A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2141–8.
- 10 Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, *et al.* A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1815–24.
- 11 Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, *et al.* Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet* 2021; **397**: 1668–74.
- 12 Devall AJ, Melo P, Coomarasamy A. Progesterone for the prevention of threatened miscarriage. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2022; **32**: 44–7.
- 13 Tetrushvili N, Domar A, Bashiri A. Prevention of Pregnancy Loss: Combining Progesterone Treatment and Psychological Support. *J. Clin. Med.* 2023; **12**. DOI:10.3390/jcm12051827.
- 14 Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, *et al.* Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod* 2015; **30**: 495–8.
- 15 Bardos J, Hercz D, Friedenthal J, Missmer SA, Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol* 2015; **125**: 1313–20.
- 16 Hall JA, Silverio SA, Barrett G, *et al.* Women’s experiences of early pregnancy assessment unit services: a qualitative investigation. *BJOG* 2021; **128**: 2116–25.
- 17 Bigrigg MA, Read MD. Management of women referred to early pregnancy assessment unit: care and cost effectiveness. *BMJ* 1991; **302**: 577–9.
- 18 Van Den Berg MMJ, Goddijn M, Ankum WM, *et al.* Early pregnancy care over time: should we promote an early pregnancy assessment unit? *Reprod Biomed Online* 2015; **31**: 192–8.
- 19 Barnhart K, Van Mello NM, Bourne T, *et al.* Pregnancy of unknown location: A consensus statement of nomenclature, definitions and outcome. *Fertil Steril* 2011; **95**: 857.
- 20 Yan Y, Chen Z, Yang Y, *et al.* Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: an updated meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet* 2021; **303**: 27–36.
- 21 Wahabi H, Fayed A, Esmail S, Bahkali K. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **8**: CD005943.
- 22 Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, *et al.* Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; **2021**. DOI:10.1002/14651858.CD013792.pub2.
- 23 El-Zibdeh M, Yousef L. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas* 2009; **65 Suppl 1**: S43–6.
- 24 Pandian R. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas* 2009; **65 Suppl 1**: S47–50.
- 25 Chan DMK, Cheung KW, Ko JKY, *et al.* Use of oral progesterone in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod* 2021; **36**: 587–95.
- 26 Siew J, Allen J, Hui C, *et al.* The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2018; **228**: 319–24.
- 27 Yatam S, Pandey S, Patil Y, Patil S. Oral dydrogesterone and micronized progesterone in threatened miscarriage in terms of pain lower abdomen and bleeding per vaginum. *NeuroQuantology* 2022; **20**: 8608–10.
- 28 Kumar D, Chandersheikhar. Oral Dydrogesterone and micronized progesterone in

threatened abortion. *Int J Acad Med Pharm* 2023; **5**: 14–6.

29 Kale AR, Kale AA, Yelikar K. A Comparative, Randomized Control Trial in Patients of Per Vaginal Bleeding Comparing Efficacy of Oral Dydrogesterone Versus Vaginal Progesterone in Successful Pregnancy Outcome for Patients with Recurrent Pregnancy Loss. *J Obstet Gynaecol India* 2021; **71**: 591–5.

30 Parveen R, Khakwani M, Tabassum S, Masood S. Oral versus Vaginal Micronized Progesterone for the Treatment of Threatened Miscarriage. *Pakistan J Med Sci* 2021; **37**: 628–32.

31 Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline [NG126]. *Reprod. Endocrinol.* Available <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>. 2021; : 48–52.

32 Yassae F, Shekarriz-Foumani R, Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial. *J Reprod Infertil* 2014; **15**: 147–51.

33 Duncan WC. Did the NICE guideline for progesterone treatment of threatened miscarriage get it right? *Reprod Fertil* 2022; **3**: C4–6.

34 Topsoee MF, Bergholt T, Ravn P, *et al.* Anti-hemorrhagic effect of prophylactic tranexamic acid in benign hysterectomy-a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 72.e1-72.e8.

35 Shakur H, Roberts I, Fawole B, *et al.* Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017; **389**: 2105–16.

36 Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother* 2011; **12**: 503–16.

37 Bellos I, Pergialiotis V. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery: an updated meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; **226**: 510-523.e22.

38 Seguin N, Visintini S, Muldoon KA, Walker M. Protocol: Use of tranexamic acid (TXA) to reduce preterm birth and other adverse obstetrical outcomes among pregnant individuals with placenta previa: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2023; **13**: e068892.

39 Al-Memar M, Vaulet T, Fourie H, *et al.* First-trimester intrauterine hematoma and pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **55**: 536–45.

40 Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, MacOnes GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; **117**: 1205–12.

41 Heryak SN, Petrenko N V, Kuziv IY, *et al.* COMPLEX APPROACH TO TREATMENT OF SUBCHORIONIC HEMATOMA IN EARLY THREATENED ABORTION. *Int J Med Med Res* 2016; **2**: 9–12.

42 Tarabrin OA, Odessa IAL. Changes in the hemostasis system in case of threatened miscarriage and their correction. 2014; **3**: 27–31.

43 Tetrushvili NK. [Hemostatic therapy for hemorrhages during first and second trimesters]. *Anestziol Reanimatol* 2007; : 46–8.

44 Akpan UB, Akpanika CJ, Asibong U, Arogundade K, Nwagbata AE, Etuk S. The Influence of Threatened Miscarriage on Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study in a Nigerian Tertiary Hospital. *Cureus* 2022; **14**. DOI:10.7759/CUREUS.31734.

45 Ben-Haroush A, Yogev Y, Mashiach R, Meizner I. Pregnancy outcome of threatened abortion with subchorionic hematoma: possible benefit of bed-rest? *Isr Med Assoc J* 2003; **5**: 422–4.



- 46 Aleman A, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. *Cochrane database Syst Rev* 2005; **2005**. DOI:10.1002/14651858.CD003576.PUB2.
- 47 Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; **21**: 2216–22.
- 48 Richardson A, Raine-Fenning N, Deb S, Campbell B, Vedhara K. Anxiety associated with diagnostic uncertainty in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 247–54.
- 49 Moscrop A, Harrison S, Heppell V, Heneghan C, Ward A. Primary care follow-up and measured mental health outcomes among women referred for ultrasound assessment of pain and/or bleeding in early pregnancy: a quantitative questionnaire study. *BMJ Open* 2013; **3**: e002595.
- 50 Tunde-Byass M, Cheung VYT. The value of the early pregnancy assessment clinic in the management of early pregnancy complications. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; **31**: 841–4.
- 51 Brownlea S, Holdgate A, Thou STP, Davis GK. Impact of an early pregnancy problem service on patient care and Emergency Department presentations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; **45**: 108–11.
- 52 Bignardi T, Burnet S, Alhamdan D, *et al*. Management of women referred to an acute gynecology unit: impact of an ultrasound-based model of care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 344–8.
- 53 Wendt K, Crilly J, May C, Bates K, Saxena R. An outcomes evaluation of an emergency department early pregnancy assessment service and early pregnancy assessment protocol. *Emerg Med J* 2014; **31**: e50–4.
- 54 Volgsten H, Jansson C, Darj E, Stavreus-Evers A. Women’s experiences of miscarriage related to diagnosis, duration, and type of treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; **97**: 1491–8.

Implementering:

I og med guiden anbefaler en radikal ny behandling for et hyppigt klinisk problem, vil vi søge udbredelse om kendskabet via DSOG.dk, på u-kursus, i regionale instrukser samt evt. ved udarbejdelse af pamflet, der kan cirkuleres til alle praktiserende speciallæger, i samme stil som denne engelske inspiration: <https://www.tommys.org/sites/default/files/2022-11/Tommys%20Progesterone%20Guide%20FINAL.pdf>

Monitorering:

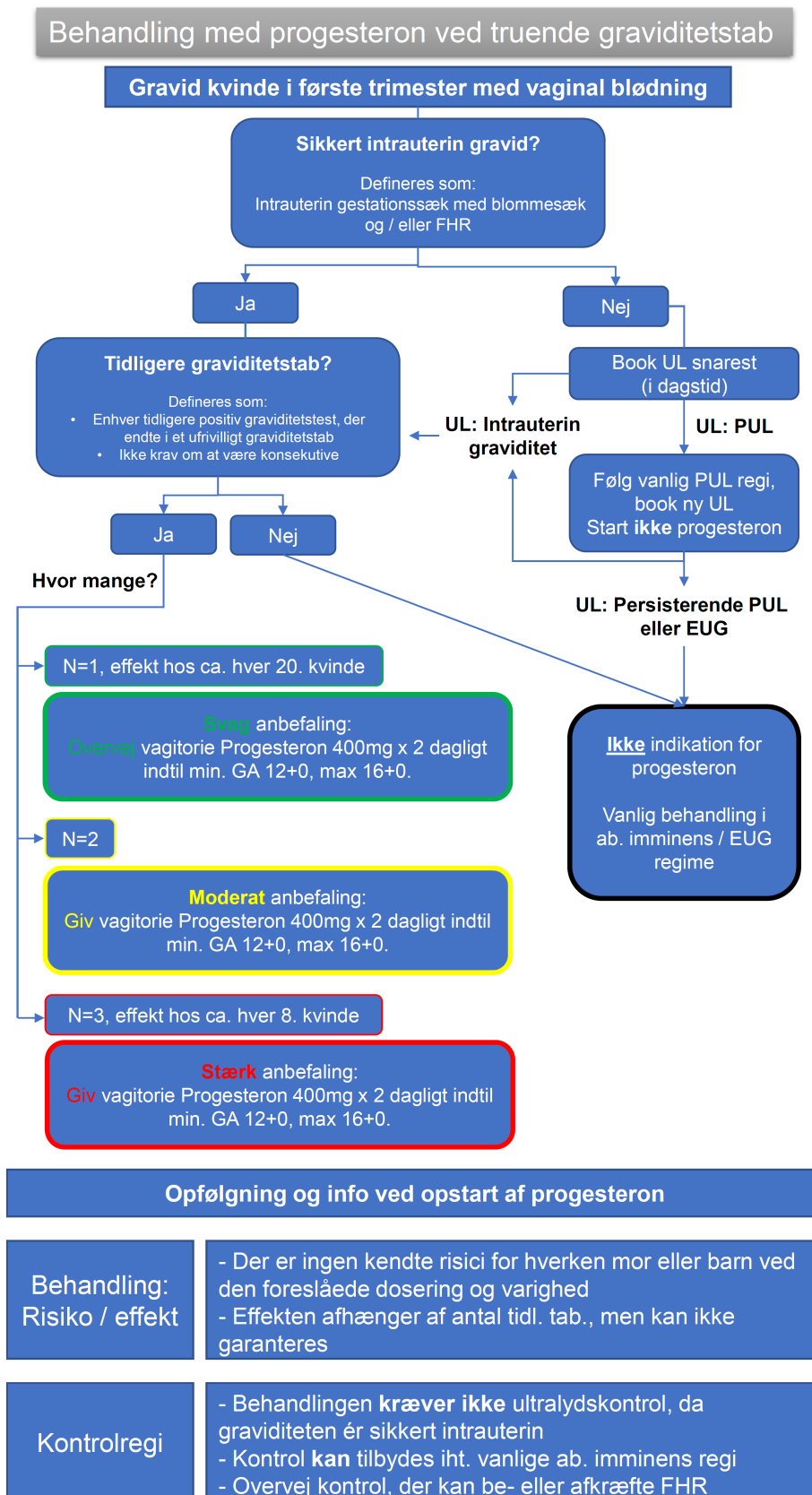
Høstende erfaringer fra den engelske NICE guidance ved vi, at implementeringen af de nye retningslinjer har været svære at gennemføre i praksis. Rekommandationen (ved kun 1 tab) bærer ikke tyngde til at være et krav, men må være op til den enkelte læge at vurdere om indiceret. Der er stor forskningsaktivitet i området, ikke mindst i dansk kontekst, og forfattergruppen holder løbende øje med nye publikationer indenfor området og vil opdatere guidelinen når ny viden opstår.



Appendiks 1. COI for forfattere og reviewere

Navn	COI
Forfattere	
Ida Behrendt-Møller	Ingen at deklare
Tanja Schlaikjær Hartwig	Ingen at deklare
Cecilia Lindner	Ingen at deklare
Eqbal Loaibi	Ingen at deklare
Jesper Friis Petersen	Ingen at deklare
Fie Pilsgaard	Ingen at deklare
Emma Råsmark	Ingen at deklare
Anna Maria Kastner	Ingen at deklare
Tine Wrønding	Ingen at deklare
Kilian Vomstein	Ingen at deklare
Reviewere	
Mette Hammerum	Ingen at deklare
Mette Høltzermann	Ingen at deklare

Bilag 1: Flowchart for opstart af behandling med progesteron ved truende graviditetstab



FHR: Fetal heart rate (føtal hjerterblink), UL: transvaginal ultralydsscanning, PUL: Pregnancy of unknown location, EUG: Ekstrauterin graviditet, GA: gestationsalder