

# Progesteron

*Til forebyggelse af præterm fødsel*

# Guidelinegruppen

*Behrendt-Møller, Ida*

*Blaabjerg, Anne-Kristine*

*Caning, Malene M.*

*Christensen, Mette H.*

*Ebert, Julie F. M.*

*Engelbrechtsen, Line*

*Espeseth, Eirild*

*Kammerlander, Heidi*

*Lauenborg, Jeannet\**

*Madsen, Caroline\**

*Rasmussen, Maria Birkvad*

*Storgaard, Lone*

*Viuff, Mette H.*

*De Vos, Sarah Højsager*

*Ørsted, Andreas O.*

*\*tovholdere*

# Disposition

- Introduktion
- Gennemgang af de 5 PICO og senfølger
- Oplæg til diskussion

# Opdatering

- Revision af DSOG guideline fra 2013 *Progesteron og præterm fødsel*
- Kombineret med opdatering af NFOG guideline fra 2019 *Progesterone for prevention of preterm birth*
- Suppleret med afsnit om gemelligraviditet

# Afgrænsning

- Forebyggelse af fødsel før uge 34 ved opstart af progesteron efter uge 12 og før uge 24
- Både singleton og gemelligraviditet
- Enten anamnese eller kort cervix

# Rettelser

- Metaanalyse i appendiks 3 mangler
  - Tabeller med litteratur for PICO 2 og PICO gemelli tilføjes
- Cervix  $<25$  rettet til  $\leq 25$

# Litteratursøgning

- Oxford, også for opdatering af NFOG-guideline, der var baseret på GRADE

# Baggrund

- Ca. 6% af fødsler i Norden er præterme
- Præterm fødsel primær årsag til neonatal mortalitet og morbiditet
- Overlevelse: <10% før uge 24, >95% ved uge 32-33
- Tvillingefødsler 1,5% i DK, 55% heraf præterme
  - Øget ved tidligere anamnese med præterm
- Anamnese
  - Tidligere præterm: 30% præterm
  - Tidligere term: nedsat risiko
- Cervix
  - 23. Uge: 70% før <u34 ved 5 mm, 0,5% ved 50 mm
  - Gemelli: 80% <u33 ved 8mm, 12% ved 25mm, 2,5% ved 60mm

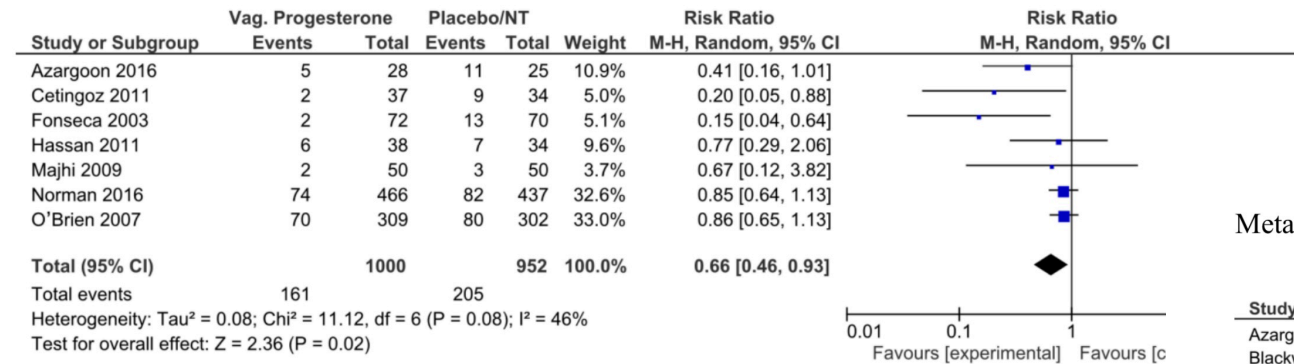


## PICO 1 - Progesteron til singleton gravide med tidligere spontan senabort/præterm fødsel

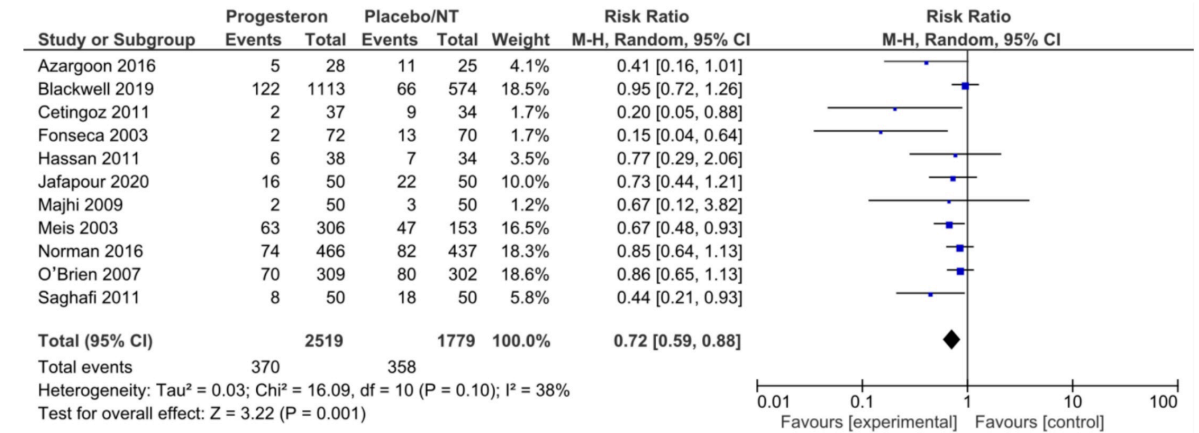
Population	Kvinder med singleton graviditet og tidligere spontan abort/præterm fødsel mellem 16+0 og 37 uger, der ikke kan forklares ved flerfoldsgraviditet, abruptio placentae, traume, konisatio eller lignende
Intervention	Progesteron vaginalt (100, 200 eller 400 mg) eller intramuskulært fra før GA 24
Comparator	Placebo/ingen behandling
Outcome	Primært outcome: Præterm fødsel før GA 33-35 Sekundært outcome*: Langtidseffekt på børn eller maternelle bivirkninger, inklusiv cancer

# Litteratur PICO 1

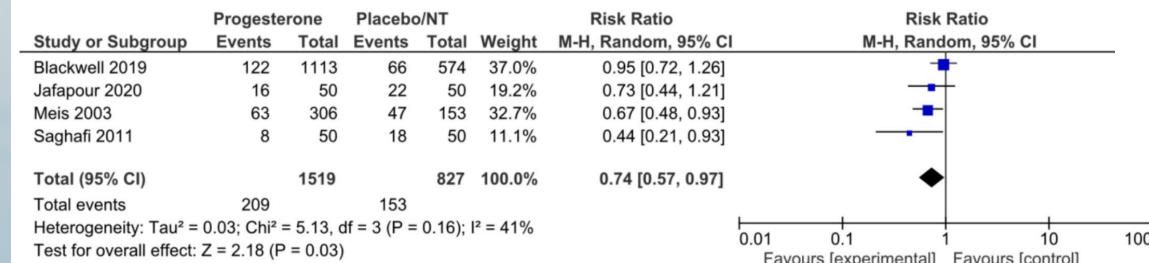
## Metanalyse: History of preterm birth: Vaginal progesterone vs placebo/NT



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



## Metanalyse: History of preterm birth: Intramuscular progesterone vs placebo/NT



# Litteratur PICO 1 fortsat

Studier med vaginal progesteron, tidligere PTB og fødsel før GA34  
EPPPIC 2021

- 6899 singleton
- RR 0,78 (0,68-0,90)

Jarde 2019

- 10 studier
- OR 0,29 (0,12-0,68), NNT 8
- Norman 2018 (opfølgning børn)
- 600/597
- 0,82 (0,58-1,16)

# PICO 1 ny

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

Kliniske rekommandationer	Styrke
Profylaktisk vaginal progesteron fra før uge 24 anbefales til singleton gravide med tidligere præterm fødsel for at reducere risikoen for præterm fødsel før uge 33-35.	A

# Internationale guidelines – singleton+anamnese

- FIGO, Norge, Canada, Australien, UpToDate og NFOG: anbefaler progesteron
- NICE: hvis samtidig kort cervix i aktuelle graviditet anbefales progesteron; overvejes hvis kun anamnese

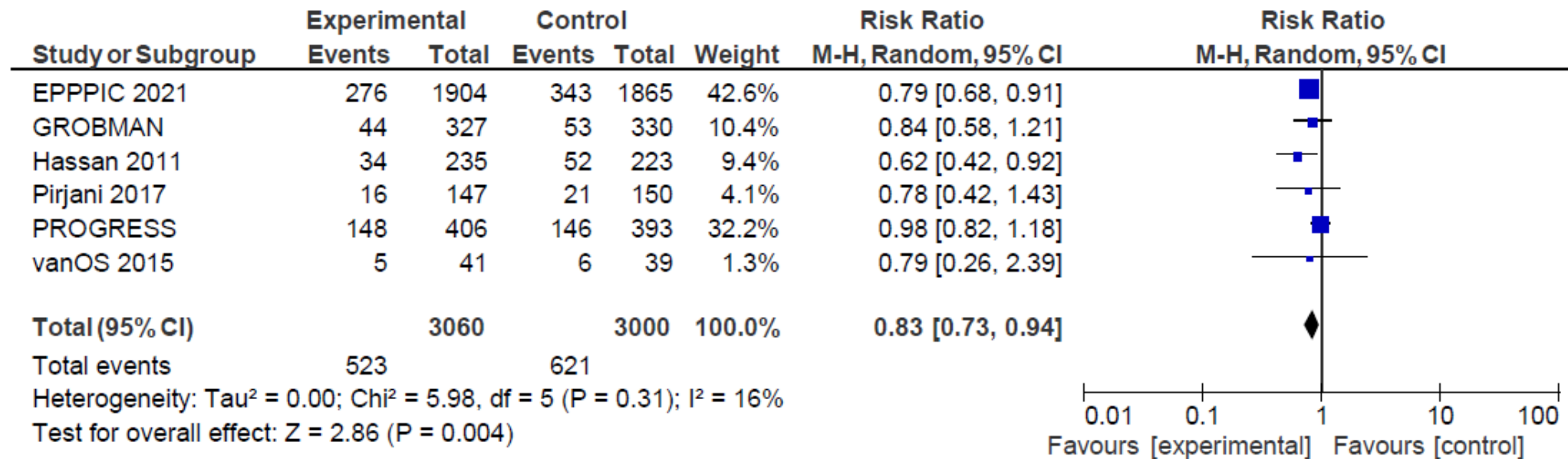
## PICO 2 - Progesteron til singleton gravide med kort cervix

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

## PICO 2: Singletons med kort cervix

### 5 Short cervix: Vaginal progesterone vs placebo/NT

#### 5.1 Preterm birth before week 33-35



# PICO 2 - ny

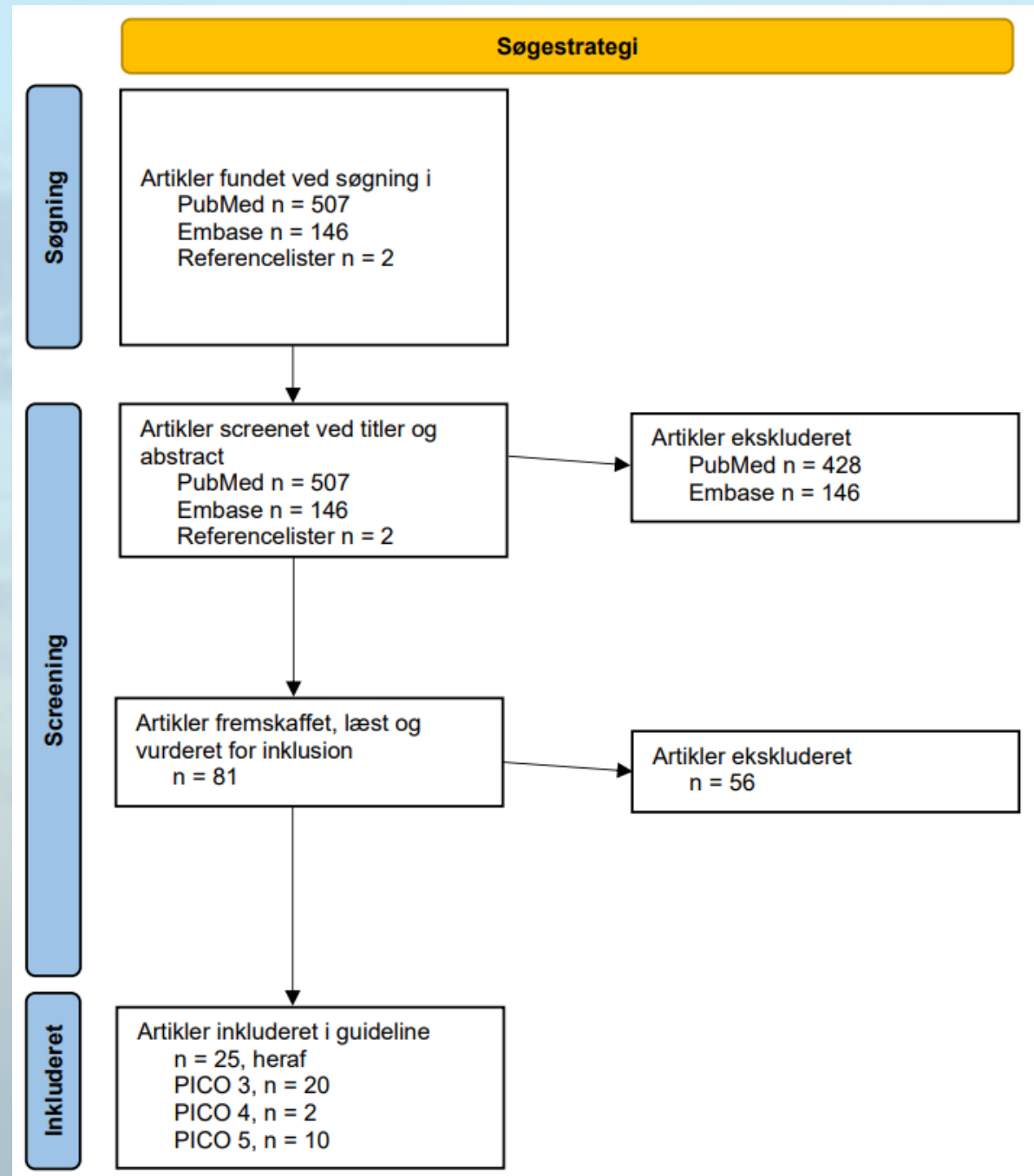
Resume af evidens	Evidensgrad
Profylaktisk behandling med progesteron fra før GA 24 ved fund af kort cervix $\leq 25$ mm reducerer risikoen for præterm fødsel før GA 33-35 hos singleton gravide uden tidligere risikofaktorer.	Ia -1b
Kliniske rekommandationer	Styrke
Profylaktisk progesteron anbefales til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



# Internationale guidelines – singleton+kort cervix

- FIGO, Canada, Australien, RCOG: anbefaler progesteron
- NICE: hvis også tidligere præterm fødsel anbefales progesteron, overvejes hvis kun kort cervix
- NFOG: anbefales ikke
- Norge: kan overvejes

# PICO 3, 4, 5 - Søgestrategi



## PICO 3 - Progesteron til gemelligravide uden risikofaktorer

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

# PICO 3 – Gemelli uden risikofaktorer – Vigtigste litteratur

Største metaanalyse på området – EPPPIC studiet fra 2021

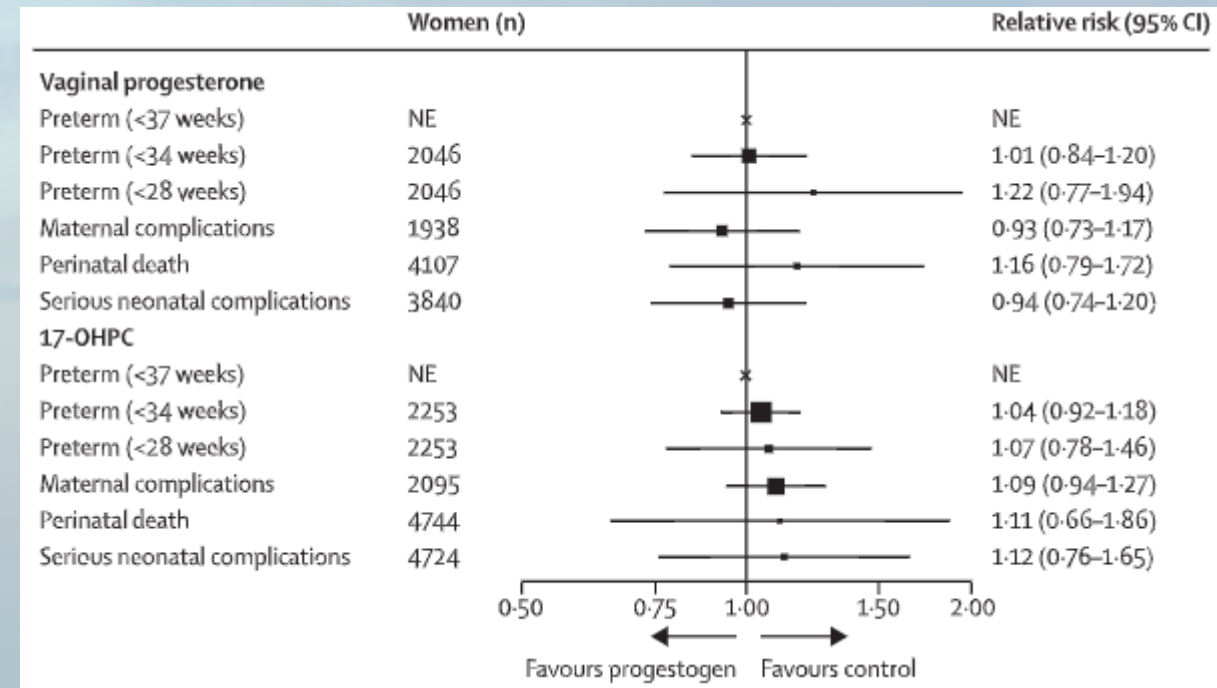
## Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials

The EPPPIC Group\*

Otte RCT, i alt 4338 flerfoldsgravide

n = 2068 behandles med vaginal  
progesteron eller placebo

n = 2270 behandles med intramuskulær  
17-hydroxyprogesteron eller placebo



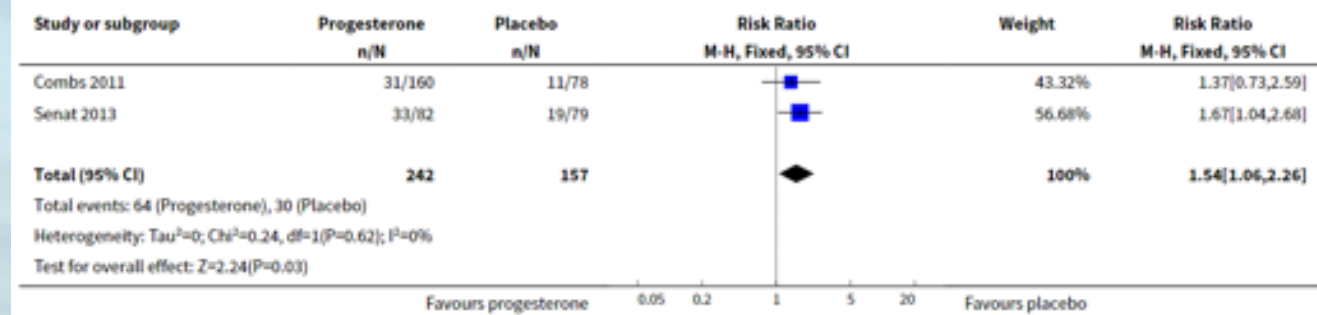
# PICO 3 – Gemelli uden risikofaktorer – Vigtigste litteratur

## Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy (Review)

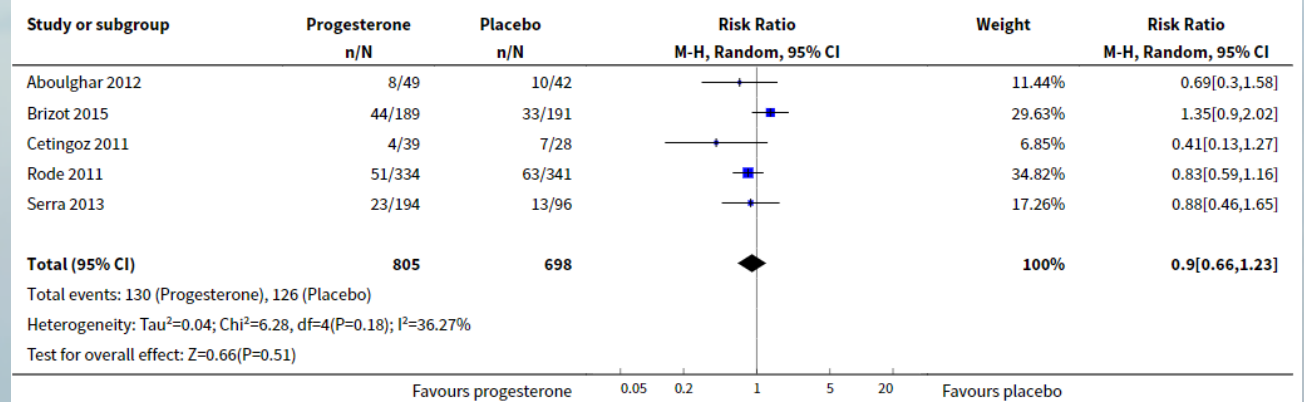
Dodd JM, Grivell RM, OBrien CM, Dowswell T, Deussen AR

17 RCT, i alt 4773  
gemelligravide

**Analysis 1.1. Comparison 1 Intramuscular (IM) progesterone versus no treatment or placebo, Outcome 1 Preterm birth less than 34 weeks.**



**Analysis 2.1. Comparison 2 Vaginal progesterone versus no treatment or placebo, Outcome 1 Preterm birth less than 34 weeks.**



# PICO 3

Resume af evidens	Evidensgrad
Progesteron reducerer ikke risiko for præterm fødsel før GA 33-35 hos gemelligravide uden yderligere risikofaktorer - hverken når det administreres vaginalt eller intramuskulært.	1a
Kliniske rekommandationer	Styrke
Asymptomatiske tvillingegravide uden øvrige risikofaktorer for præterm fødsel bør som udgangspunkt ikke tilbydes behandling med progesteron (vaginalt eller im.) i graviditeten med det formål at forebygge 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 eller intramuskulær progesteron fra før GA 24
Comparator	Placebo eller ingen behandling
Outcome	Primær outcome: Præterm fødsel før GA 33-35 Sekundært outcome*: Langtidseffekt på børn eller maternelle bivirkninger, inklusiv cancer

# PICO 4 – Gemelli med obstetrisk anamnese – Vigtigste litteratur

To studier(!)

Klein et al 2011 – Subgruppeanalyse fra PREDICT

28 gemelligravide med anamnese, 200 mg vaginal progesteron vs placebo

Outcome: Ingen forskel i risiko for præterm fødsel

Schuit et al 2015 – Metaanalyse af individuel patientdata fra 13 RCT

216 gemelligravide med anamnese, undersøger flere administrationsveje og dosis vs placebo

Outcome: Ingen forskel for hverken vaginal eller i.m. progesteron

Diskussion: Ekstrapolere fra singleton?



# PICO 4

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

Kliniske rekommandationer	Styrke
Der er manglende evidens for at anbefale profylaktisk vaginal progesteron til gemelligravide, der tidligere har født prætermt eller tidligere har haft spontan senabort men baseret på effekten ved singleton gravide kan profylaktisk behandling overvejes.	C

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

Population	Kvinder med gemelligraviditet og afkortet cervix under 25-30 mm, uden uterine malformationer eller cerclage
Intervention	Vaginal progesteron eller intramuskulær progesteron før GA 24
Comparator	Placebo eller ingen behandling
Outcome	Primær outcome: Præterm fødsel før GA 33-35 Sekundært outcome*: Langtidseffekt på børn eller maternelle bivirkninger, inklusiv cancer

## PICO 5 – Gemelli med kort cervix, vaginal – Vigtigste litteratur

Romero 2017 (Inkl retraheret studie af El-Refaie)

303 gemelligravide med cervix  $\leq$  25 mm

100-400 mg vaginal progesteron vs placebo

Outcome: Beskytter mod præterm fødsel før GA 33, RR 0.69, 95% CI 0.51-0.93

Romero 2022 (Retraheret studie forkastes, studie af Rehal inkluderes)

95 gemelligravide med cervix  $\leq$  25 mm

100-600 mg vaginal progesteron vs placebo

Outcome: Beskytter mod præterm fødsel før GA 33, RR 0.60, 95% CI 0.38-0.95

# PICO 5 – Gemelli med kort cervix, i.m. – Vigtigste litteratur

Fire studier undersøger intramuskulær progesteron, 250-500 mg ugentligt

Combs 2011

Durnwald 2010

Lim 2011

Schuit 2015

... men ingen finder effekt

# PICO 5 – Gemelli med kort cervix – Diskussion om cervixlængde

Studie	Definition af kort cervix
Brizot 2015	$\leq 25$ mm
Combs 2011	$\leq 28$ mm
Durnwald 2010	$< 25.$ percentil svt $< 36$ mm
El-Refaie 2016	20-25 mm
Klein 2011	$\leq 30$ mm
Lim 2011	$< 35$ mm og $< 25$ mm
Rehal 2021	$< 30$ mm
Romero 2017	$\leq 25$ mm
Romero 2022	$\leq 25$ mm
Schuit 2015	$\leq 25$ mm

# PICO 5

Resume af evidens	Evidensgrad
Vaginal progesteron til gemelligravide med afkortet cervix <25-30 mm målt før GA 24 forhindrer sandsynligvis præterm fødsel	2a
Intramuskulær progesteron til gemelligravide med afkortet cervix <25-30 mm målt før GA 24 forhindrer sandsynligvis ikke 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
Profylaktisk brug af intramuskulær progesteron til gemelligravide med afkortet cervix <25-30 mm målt før GA 24 kan ikke anbefales.	B

# Internationale guidelines - gemelli

## Uden risikofaktorer:

- FIGO, Canada, Australien, UpToDate: ikke progesteron profylakse

## Med risikofaktorer:

- Canada anbefaler 400mg vaginalt (ikke nærmere specificeret)
- UpToDate: cervix  $\leq 25$  mm, kan behandle men evidensen er svag,
- NICE: afventer igangværende studier
- Australien og Queensland: tyder på effekt ved kort cervix men afventer studier

## Kort- og langtidseffekter ved progesteronbehandling for mor

Resume af evidens	Evidensgrad
Det er usikkert om vaginal progesteron, som profylaktisk behandling mod præterm fødsel, påvirker risiko for maternelle langtidseffekter.	4

Kliniske rekommandationer	Styrke
Den gravide kan oplyses om, at der ikke er kendte uønskede kort eller langsigtede effekter for hende selv ved progesteronbehandling	C



## Kort- og langtidseffekter ved progesteronbehandling for barn

Resume af evidens	Evidensgrad
Risikoen for neonatal død, lav fødselsvægt samt incidens af RDS reduceres ved profylaktisk med progesteron af mødre, der er i høj risiko for præterm fødsel.	1a-1b
Det er usikkert om der er negative langtidseffekter for børn født af mødre behandlet profylaktisk med progesteron under graviditet.	4

Kliniske rekommandationer	Styrke
Når indikation for profylaktisk behandling med progesteron er til stede, kan behandling anvendes for at forlænge graviditet og derved reducere gestationsalderrelateret risiko for neonatal død, lav fødselsvægt og RDS hos børnene	A
Den gravide kan oplyses om, at der ikke er kendte uønskede langtidseffekter for barnet ved progesteronbehandling.	C

# Punkter til diskussion

- Profylaktisk progesteron til gemelli-gravide med tidligere præterm fødsel, manglende evidens.
  - Ekstrapolere fra singleton?
- Cervix gemelli under 25 mm eller 30 mm
- Sprogbrug i evidensgradering PICO 4,5, langtidseffekter
  - “usikkert”?
  - Bør/kan
- Rektal progesteron
- Dosis 100 og 200 mg

# Det vi ikke har med

- Lutinus opstart
  - efter uge 24
  - PPRM
- Patientinformation?

# Administration

- Vaginal, i.m., rektal, tablet
- Vaginal dosering 400, 200, 100 mg
- FDA og i.m.
- Rektal og ivf

# Dosis:

## Asymptomatisk kort cervix i midt trimester

	PTB < 33 GA	
Daily dose of vaginal progesterone	N	RR (95% CI)
90-100 mg	504	0.53 (0.33-0.85)
200 mg	271	0.63 (0.41-0.96)

	Composite neonatal morbidity / Mortality	
Daily dose of vaginal progesterone	N	RR (95% CI)
90-100 mg	511	0.50 (0.35-0.95)
200 mg	316	0.56 (0.34-0.94)

Vaginal progesterone to prevent preterm birth in women with a short cervix: an IPD metaanalysis.  
Am J Obstet Gynecol 2012.



REVIEW

## Vaginal progesterone and the vaginal first-pass effect

M. P. Warren

Department of Endocrinology, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

### ABSTRACT

Vaginal progesterone is an effective alternative to systemic administration by oral or intramuscular use. The first-pass effect is reviewed, as are the most common uses for this route of delivery. This includes use in hormone replacement therapy, luteal support particularly in assisted reproduction, and avoidance of side-effects of oral progestins and progesterone. Vaginal progesterone represents a unique therapeutic solution to a number of clinical problems.

The vaginal route for application of progesterone maximizes the desired uterine uptake of progesterone while minimizing the potential for adverse systemic effects. It possesses a unique first-pass effect and maximizes desired effects while serum levels remain low. Thus, this form of progesterone use is helpful for a number of unique therapeutic applications.

# Overlappende DSOG guidelines

Tvillinger - graviditet og fødsel (2010) skriver:

- To studier af progesteron til uselekterede gemelli der viser negative resultater (fra hhv. 1980 og 2007), samt ingen resultater om progesteron til kort cervix hos gemelli.
- Henviser til progesteron guideline 2010

Ikke behov for revision ifht. progesteronanbefalinger:

- Cerclage og cerclage (Arabin)pessar
- Cervixskanning i singleton graviditeter
- Partus præmaturus imminens - screening og diagnostik