



SVENSK FÖRENING FÖR OBSTETRIK & GYNEKOLOGI
Swedish Society of Obstetrics and Gynecology

Godkänt av SFOG:s styrelse 2023-01-26

SFOG-råd Prevention av förtidsbörd hos asymtomatiska kvinnor med ökad risk

Perinatal-ARG/Nationell arbetsgrupp för prevention av förtidsbörd

Redaktörer: Bo Jacobsson, Ulla-Britt Wennerholm, Lina Bergman

Innehållsförteckning

Nationell arbetsgrupp för prevention av förtidsbörd.....	3
Jävsdeklaration	4
Bakgrund	5
Syfte	5
Frågeställning.....	5
Avgränsningar	5
Metod.....	6
<i>Kunskapsunderlag vid framtagande av råd för prevention av förtidsbörd</i>	6
Rekommendation för behandling för prevention av förtidsbörd	7
<i>Identifiering av kvinnor som har ökad risk för förtidsbörd</i>	7
<i>Intervention</i>	9
Progesteron	9
Cervixcerklage	10
Pessar	111
Lågdosaspirin	11
Kombinerad behandling.....	12
<i>Behandlingsrekommendation</i>	12
Kvalitetsuppföljning och planerade uppdateringar.....	13
Referenser	14
Summary of findings (SOF) tabeller	16
<i>Tabell 1 Progesteron vid enkelbörd</i>	16
<i>Tabell 2 Progesteron vid flerbörd</i>	18
<i>Tabell 3 Subgruppsanalyser, enkelbörd, progesteron</i>	20
<i>Tabell 4 Cerklage vid enkelbörd</i>	21
<i>Tabell 5 Cerklage vid flerbörd</i>	24
<i>Tabell 6 Subgruppsanalyser, enkelbörd, cerklage</i>	23
<i>Tabell 7 Pessar vid enkelbörd</i>	24
<i>Tabell 8 Pessar vid flerbörd</i>	27
<i>Tabell 9 Lågdos aspirin vid enkelbörd</i>	29
Bilaga 1	30
<i>Kontraindikation/varning</i>	30
Utrogestan	30
Crinone	30
Lutinus	30
Bilaga 2	31
<i>Patientinformation progesteron och cerklage</i>	

Nationell arbetsgrupp för prevention av förtidsbörd

Ordförande: Bo Jacobsson, professor, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Region Västra Götaland

Lina Bergman, docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Region Västra Götaland

Gustaf Biasoletto, överläkare, Östersunds sjukhus, Region Jämtland Härjedalen och överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Region Västra Götaland

Andreas Herbst, docent, överläkare, Kvinnosjukvård, Skånes Universitetssjukhus

Karin Hildén, med. dr, överläkare, VO Obstetrik och gynekologi, Region Örebro Län

Ingela Hulthén Varli, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, Tema Kvinnohälsa, ME Graviditet & Förlossning

Maria Jonsson, professor, överläkare, Kvinnokliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala

Pihla Kuusela, överläkare, Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås, Verksamhetsområde Kvinna och barn, VÖL förlossning och akutmottagning gravida

Åsa Leijonhufvud, med dr, överläkare, VO Obstetrik och Gynekologi, Helsingborgs Lasarett, Region Skåne

Anna Sand, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, Tema Kvinnohälsa, ME Graviditet & Förlossning

Mikaela Söderström, biträdande överläkare, Kvinnokliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Maria Svenvik, med. dr, överläkare, Kvinnokliniken, Länssjukhuset Kalmar, Region Kalmar län

Ulla-Britt Wennerholm, professor, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Region Västra Götaland

Kerstin Wolff, överläkare, Kvinnokliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Patientrepresentant

Karl Rombo, tidigare ordförande i Prematurförbundet

Externa granskare

Henrik Hagberg, professor, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Region Västra Götaland, Göteborgs Universitet

Annika Strandell, docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Region Västra Götaland, Göteborgs Universitet

Lil Valentin, senior professor, Lunds Universitet, överläkare, VO Kvinnosjukvård, Skånes Universitetssjukhus

Jävsdeklaration

Lina Bergman

Styrgruppsmedlem och ansvarig forskare för biobanken i IMPACT-studien där Roche, Perkin Elmer och Thermo Fisher ger reagenser till PIGF-analyser.

Kursledare för kursen i Preeklampsivård för specialister inom SFOG:s regi där Thermo Fischer och Roche varit sponsorer.

Medlem i forskargrupp där Merck donerar studieläkemedel.

Erhållit föreläsararvode från iLab Medical. Erhållit arvode som expert för "Homburg and Partner".

Gustaf Biasoletto

Kursledare för SFOG:s kurs om Hemostasrubbingar inom obstetrik och gynekologi, där CSL-Behring, LeoPharma, Octapharma, Pfizer och Vingmed varit sponsorer.

Har erhållit föreläsararvode av LeoPharma.

Andreas Herbst

Grundare, aktieägare, och deltidsanställd som medicinskt ansvarig läkare för vävnadsinrättningen i Amniotics AB, som bedriver forskning och utveckling av medicinsk behandling baserad på mesenkymala stamceller utvunnet ur fostervatten.

Karin Hildén

Medicinsk rådgivare åt IVO.

Ingela Hulthén Varli

Skriver för Internetmedicin om bland annat hotande förtidsbörd.

Bo Jacobsson

Under de senaste åren utfört kliniska diagnostiska provningar på NIPT med Ariosa (avslutad), Vanadis (avslutad), Natera (pågående), och Hologic (avslutad) med utgifter ersatta per patient. Utförde även kliniska probiotiska studier med den probiotiska produkten tillhandahållen av FukoPharma (pågår, ingen finansiering) och BioGaia (avslutad, vilket gav även ett forskningsbidrag för den specifika studien). Tidigare (2018-2020) samarbetspartner i IMPACT-studien där Roche, Perkin Elmer och Thermo Fisher gav reagenser till PIGF-analyser. Inga föreläsningar, presentationer, resor eller personlig ersättning har finansierats av något företag.

FIGO Division Director for Maternal and Neonatal Health. EAPM styrelseledamot och ansvarig för arbetet om förtidsbörd.

PREBIC Global styrelseledamot och ordförande för PREBIC Europe. Styrgruppsmedlem i Genomic Medicine Sweden och ordförande i gruppen, Genomic Medicine Sweden, komplexa sjukdomar. Svensk representant i Nordic Society of Human Genetics and Precision Medicine. Medverkat i HTA publikationen om Förebyggande av förtidsbörd 2022

Maria Jonsson

Ansvarig prövare för klinisk provning och erhåller forskningsmedel av Dilafor AB för driftkostnader.

Erhållit föreläsningens arvode av företaget Norgine AB vid Induktionssymposium i Stockholm 2021 och 2020.

Medicinsk rådgivare för LÖF.

Pihla Kuusela

Medlem i HTA centrums grupp och publikation om Förebyggande av förtidsbörd 2022.

Åsa Leijonhufvud

Föreläsararvode från Bayer Pharma Sverige.

Anna Sand

Kursledare för kursen i Högriskobstetrik för specialister inom SFOG:s regi där Behring varit sponsorer.

Deltar i projektet Safer Births i Tanzania som sponsras av Laerdal Global Health.

Föreläst för och fått ersättning av Janusmed Fosterpåverkan (Njursjukdom och graviditet).

Föreläst och fått ersättning av Pfizer (Familjeplanering och IBD).

Mikaela Söderström

Inga jäv att deklarerat

Maria Svenvik

Inga jäv att deklarerat

Ulla-Britt Wennerholm

Medverkat i HTA publikationen om Förebyggande av förtidsbörd 2022.

Kerstin Wolff

Medicinsk rådgivare för LÖF

Medicinskt ansvarig för Femcare

Karl Rombo

Inga jäv att deklarerat

Annika Strandell

Projektledare för HTA-rapporten samt medverkat i HTA publikationen om Förebyggande av förtidsbörd 2022

Henrik Hagberg, Lil Valentin

Inga jäv att deklarerat

Bakgrund

Förtidsbörd avser alla förlossningar som sker mellan graviditetsvecka 22+0 och 36+6. Frekvensen förtidsbörd i Sverige år 2020 var 5,3 procent. Det finns ett starkt samband mellan graviditetslängd vid förlossningen och överlevnad för barnet. Förtidsbörd är den viktigaste orsaken till komplikationer under nyföddhetsperioden samt för negativa långtidseffekter på barnets motoriska och kognitiva utveckling.

Förtidsbörd kan delas in i spontan och inducerad förtidsbörd. Spontan förtidsbörd börjar antingen med värkar eller vattenavgång och utgör cirka två tredjedelar av all förtidsbörd. Ungefär en tredjedel av all förtidsbörd är inducerad efter beslut av läkare på grund av graviditetskomplikationer, såsom preeklampsi eller tillväxthämning (1, 2).

Välkända riskfaktorer är tidigare förtidsbörd eller sent missfall, uterusmissbildning, flerbörd, genomgången operation på cervix eller kort cervixlängd vid vaginal ultraljudsundersökning men det finns många fler (2). Om kvinnan i en tidigare graviditet fött för tidigt ökar risken att det händer igen och ju tidigare det skedde, desto större är risken (3, 4). Det gäller även efter en flerbördsgraviditet där barnen fötts för tidigt (5).

De vanligaste medicinska interventioner som idag diskuteras för att förebygga förtidsbörd hos asymptomatiska kvinnor är progesteron, cerklage, pessar och acetylsalicylsyra (ASA) (2).

Det har tidigare saknats nationella riktlinjer om förebyggande behandling mot förtidsbörd i Sverige och kvinnor får sannolikt olika råd och behandling, vilket inte ger förutsättning för jämlik vård i landet.

Syfte

Syftet med dessa SFOG-råd är att ge rekommendationer om förebyggande behandling för att minska risken för förtidsbörd hos asymtomatiska kvinnor med ökad risk.

Frågeställning

Kan behandling med progesteron, cerklage, pessar eller ASA, ensamt eller i kombination, minska risken för förtidsbörd, neonatal och/eller maternell mortalitet/morbiditet och/eller långtidssjuklighet för barn till asymtomatiska kvinnor med enkelbörd och ökad risk för förtidsbörd eller hos asymtomatiska kvinnor med flerbörd?

Avgränsningar

Kvinnor med symtom på hotande förtidsbörd/hotande missfall (tryckkänsla nedåt, värk i ländryggen, vaginal blödning, sammandragningar, vattenavgång, klinisk korioamnionit) innefattas inte i dessa råd, då litteratursökningen i underlaget till riktlinjerna inte har riktats mot dessa grupper. Jämförelse mellan abdominella och vaginala cerklage och nödcerklage

vid hotande förtidsbörd ingår inte i råden. Råden innefattar heller inte rekommendationer om universell screening av cervixlängd eller uppföljning/kontroller av cervixlängd med vaginalt ultraljud efter insatt behandling.

Metod

Kunskapsunderlag vid framtagande av råd för prevention av förtidsbörd

Detta SFOG-råd bygger på en Health Technology Assessment (HTA) som är baserad på en systematisk översikt (6). Protokollet för den systematiska översikten finns publicerat på "the International Prospective Register of Systematic Reviews" (PROSPERO, 26 mars, 2021, ID CRD42021234946). HTA rapporten finns också som en vetenskaplig publikation (7).

Litteratursökningen gjordes i sex databaser (inkluderande bl.a. Pubmed, Embase, Medline och Cochrane Library) med sista sökdatum den 1 februari 2022. Endast randomiserade studier och systematiska översikter inkluderades. Från en separat sökning avseende progesteron som intervention och cancer hos kvinnan som utfall, inkluderades även kohortstudier.

De enskilda studiernas kvalitet granskades avseende extern validitet, risk för bias (intern validitet) och precision med hjälp av SBUs checklista, modifierad av HTA centrum (8). En detaljerad bedömning gjordes av risk för bias för varje enskild studie (9). Studierna delades sedan in i studier med hög eller låg risk för bias. Resultaten sammanvägdes med metaanalyser med "random effects model" i RevMan 5.4. Stratifierad analys gjordes utifrån studier med hög eller låg risk för bias. Slutsatserna i HTA-rapporten baserades endast på studier med låg risk för bias.

Analyserna gjordes separat för enkelbörd och flerbörd. Planerade subgruppsanalyser av kvinnor med enkelbörd var kort cervixlängd, tidigare förtidsbörd och tidigare cervixkirurgi.

Resultatens tillförlitlighet bedömdes i en av fyra nivåer enligt GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system) (10).

i. Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet (⊕⊕⊕⊕)

ii. Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○)

iii. Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (⊕⊕○○)

iv. Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)

De sammanvägda resultaten för de olika måtten och deras tillförlitlighet redovisas i Summary of Findings (SOF) tabeller.

Rekommendationen graderas enligt GRADE guidelines i fyra nivåer: stark eller svag rekommendation för eller emot en intervention (11, 12).

Den baseras på fyra komponenter:

1. Styrkan i det vetenskapliga underlaget graderat enligt GRADE.
2. Nyttar-risk balans för interventionen.
3. Eventuella etiska implikationer och andra värderingar.
4. Kostnadsaspekter.

En svag rekommendation kan innebära att vissa villkor måste vara uppfyllda eller att det är en nytta-risk balans som kan värderas olika av olika patienter.

Rekommendationerna i dessa SFOG-råd bygger på det vetenskapliga underlaget i HTA rapporten och, när detta är begränsat eller saknas, på konsensus i arbetsgruppen. Enligt GRADE guidelines ovan bör man dessutom ta in patientperspektivet och kostnadseffektiviteten. Vi har inte systematiskt studerat patientgruppens preferenser avseende metod för prevention av förtidsbörd. I samtal med patientrepresentant framkommer att oro för förtidsbörd är mycket vanligt förekommande vid nya graviditeter hos familjer med barn som fötts för tidigt samt hos familjer med tidigare sena missfall eller nära släkt med föräldrar som fått barn för tidigt. Patientorganisationen har ofta fått frågor om möjlighet till förebyggande behandling eller utökade kontroller och stödjande omhändertagande. Man upplever att det finns ett informationsgap som vore mycket värdefullt att fylla. Vår bedömning är att patientgruppen anser att behandling för prevention av förtidsbörd är värdefull. Kostnader för behandling har inte vägts in i rekommendationerna, men kostnaderna bedöms måttliga.

De vanligaste orsakerna till att kvinnor med enkelbörd blivit inkluderade i studierna i HTA-rapporten är tidigare förtidsbörd, sent missfall eller kort cervixlängd upptäckt vid universell screening av kvinnor utan symtom. Inklusionskriterierna i många studier omfattar även ett flertal andra riskfaktorer såsom tidigare cervixkirurgi, uterusmissbildning, positivt fetalt fibronektin och assisterad befruktning (i kombination med varandra eller enskilt). Detta gör att det är svårt att hitta resultat i litteraturen som avser specifika riskgrupper, till exempel genomgången cervixkirurgi.

Rekommendation för behandling för prevention av förtidsbörd

Identifiering av kvinnor som har ökad risk för förtidsbörd

Identifiering av kvinnor som har ökad risk för förtidsbörd ingick inte i denna systematiska översikt. För att identifiera kvinnor med ökad risk att föda för tidigt behöver man dock ha en strategi. Underlaget och litteratursökningen till dessa SFOG-råd tar inte upp universell screening av cervixlängd, men konsensus i arbetsgruppen är att man kan erbjuda cervixlängdsmätning till asymtomatiska kvinnor med nedanstående riskfaktorer som innebär ökad risk att föda för tidigt. Att vara asymtomatisk innebär att kvinnan inte har tryckkänsla nedåt, värk i ländryggen, vaginal blödning, sammandragningar, vattenavgång,

klinisk symtom på korioamnionit eller andra symtom som kan indikerera ultraljudsundersökning.

- I. En asymptomatisk kvinna med enkelbörd och minst en av nedanstående riskfaktorer kan erbjudas riktad vaginal ultraljudsmätning av cervix vid ett tillfälle i graviditetsvecka 16+0-23+6.
 - a. Tidigare spontan förtidsbörd <37+0 graviditetsveckor.
 - b. Tidigare spontant missfall (fosterstorlek motsvarande andra trimestern).

Kvinnan anses då ha ökad risk för förtidsbörd om riskfaktorn finns tillsammans med cervixlängd ≤ 25 mm.

- II. En asymptomatisk kvinna med enkelbörd och sammanlagt tre eller fler sena missfall (med fosterstorlek motsvarande andra trimestern) och/eller förtidsbörd anses ha en ökad risk för förtidsbörd även om hon screenas med cervixlängd >25 mm i graviditetsvecka 16+0-23+6.

Kommentar till cervixlängd

Kort cervix vid vaginal ultraljudsundersökning hos asymtomatiska kvinnor i graviditetsvecka 18+0-23+6 är relaterat till förtidsbörd (13) och effekten är densamma oavsett om kvinnan tillhör låg- eller högriskgrupp (14). Det mest använda tröskelvärde i litteraturen för hög risk för förtidsbörd är cervixlängd ≤ 25 mm men en nyligen genomförd nationell svensk studie visar att ≤ 27 mm respektive ≤ 29 mm (beroende på graviditetslängd) är bättre tröskelvärden (13). Effekten av förebyggande behandling av förtidsbörd vid cervixlängd 26-30 mm är otillräckligt studerad (15, 16). Den svenska studien visade också att skillnaden i cervixlängd mellan två mätningar med 2 till 6 veckors intervall inte gav bättre prediktion än en enstaka mätning (13). Vi rekommenderar fortsatt forskning avseende optimalt tröskelvärde av cervixlängd för olika behandlingar. Den svenska studien visade att kvaliteten på vaginala ultraljudsmätningar varierar mycket mellan olika ultraljudsundersökare (17).

Kommentar till tidigare cervixkirurgi

Cervixdysplasi med eller utan genomgången cervixkirurgi är en känd riskfaktor för förtidsbörd. Två svenska registerstudier visade att en infektion med humant papillomvirus (HPV) med dysplasi ökar risken för förtidsbörd och att en genomgången cervixkirurgi med borttagande av cervixvävnad med minst 3 mm djup ökar risken ytterligare. Risken ökar med djupet på excisionen och med upprepade behandlingar (18, 19). Studier saknas om förebyggande behandling av förtidsbörd har effekt hos kvinnor med tidigare cervixkirurgi oavsett cervixlängd (20). Vi kan därför inte ge någon rekommendation angående riktad cervixlängdsmätning till denna grupp. Vi rekommenderar fortsatt forskning inom detta område.

Intervention

Progesteron

Vid **enkelbörd** har progesteron en dokumenterad effekt mot förtidsbörd och neonatal mortalitet och morbiditet hos kvinnor med riskfaktorer för förtidsbörd. Det finns vetenskapligt stöd för att behandling med progesteron för prevention av förtidsbörd vid **flerbördsgraviditeter** inte har någon effekt.

Enkelbörd

Hög tillförlitlighet för effekt mot förtidsbörd <37+0 veckor (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
Hög tillförlitlighet för effekt mot förtidsbörd <34+0 veckor (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
Måttlig tillförlitlighet för effekt mot neonatal mortalitet (GRADE ⊕⊕⊕○)
(Tabell 1).

Flerbörd

Måttlig tillförlitlighet för ingen effekt mot förtidsbörd <37+0 veckor (GRADE ⊕⊕⊕○).
Hög tillförlitlighet för ingen effekt mot förtidsbörd <34+0 veckor (GRADE ⊕⊕⊕⊕).
Måttlig tillförlitlighet för ingen effekt mot neonatal mortalitet (GRADE ⊕⊕⊕○)
(Tabell 2).

Progesteron har inte visat sig ha någon effekt - varken positiv eller negativ - på barnets utveckling på längre sikt vare sig vid enkelbörd eller flerbörd, men studierna avseende detta utfall är underdimensionerade.

Låg tillförlitlighet för ingen effekt på barnets utveckling på längre sikt (GRADE ⊕⊕○○).

Vaginalt progesteron

Vaginalt progesteron har bäst dokumenterad effekt hos asymtomatiska kvinnor med **enkelbörd** och kort cervixlängd mätt med vaginalt ultraljud i andra trimestern (Tabell 3). Detta gäller oavsett förekomst av andra riskfaktorer för förtidsbörd. Behandling med vaginalt progesteron (100-200 mg per dygn) initieras i graviditetsvecka 16-24 och fortgår till graviditetsvecka 34+0. Kontraindikationer för vaginalt progesteron: var god se Bilaga 1.

Intramuskulär injektion av 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC)

Sammantaget visar studierna ingen signifikant minskning av förtidsbörd med detta preparat (Tabell 3). Det är inte godkänt i Sverige och rekommenderas därför inte att användas för prevention av förtidsbörd.

Oralt progesteron

Trots att den preventiva effekten synes större av oralt än av vaginalt progesteron är tilltron till den skattningen begränsad pga få studier (Tabell 3). Oralt progesteron kan inte rekommenderas för prevention av förtidsbörd i nuläget. Det finns inget oralt progesteron som är registrerat i Sverige.

Cervixcerklage

Hos kvinnor med **enkelbörd** har cerklage en dokumenterad effekt mot förtidsbörd och neonatal mortalitet. Vid **flerbördsgravitet** har cerklage effekt endast om kvinnan vid undersökning har utplånad cervix med synliga fosterhinnor (utan andra symtom på hotande förtidsbörd), men detta stöds bara av en studie och har därför begränsad evidens.

Enkelbörd

Måttlig tillförlitlighet för effekt mot förtidsbörd <37+0 veckor (GRADE ⊕⊕⊕○).

Måttlig tillförlitlighet för effekt mot förtidsbörd <34+0 veckor (GRADE ⊕⊕⊕○).

Låg tillförlitlighet för effekt mot perinatal mortalitet (GRADE ⊕⊕○○)

(Tabell 4).

Flerbörd

Mycket låg tillförlitlighet för effekt mot spontan förtidsbörd <34+0 veckor (GRADE ⊕○○○).

Mycket låg tillförlitlighet för effekt mot spontan förtidsbörd <32+0 veckor (GRADE ⊕○○○).

Mycket låg tillförlitlighet för effekt mot spontan förtidsbörd <28+0 veckor (GRADE ⊕○○○).

Låg tillförlitlighet för effekt mot neonatal mortalitet (GRADE ⊕⊕○○)

(Tabell 5).

Kommentar till cerklage vid enkelbörd

Det är oklart vilka kvinnor med risk för förtidsbörd som har effekt av cerklage då studierna är gamla och heterogena. Troligtvis har cerklage effekt vid tidigare förtidsbörd, tidigare sena missfall (med fosterstorlek motsvarande andra trimestern), tidigare cervixkirurgi och vid kort cervixlängd (≤25 mm) men evidensen är svagare för cerklage än för progesteron avseende kort cervixlängd (Tabell 4, Tabell 6). Det finns inga studier som undersökt barnens långtidsutveckling efter användning av cerklage.

Det finns inga studier som undersökt effekten av cerklage hos kvinnor som definierats ha cervixinsufficiens (såsom flera förtidsbörder eller sena missfall utan föregående värkarbete) och därför saknas evidens kring huruvida cerklage skyddar mot förtidsbörd i denna grupp. Vi rekommenderar fortsatt forskning inom detta område.

Vid kort cervixlängd förordas behandling med vaginalt progesteron istället för cerklage. Cerklage är en mer invasiv behandling och saknar stöd i den hälsoekonomiska analysen från HTA rapporten då det är en dyrare behandling än progesteron.

I subgruppen av kvinnor med flera tidigare sena missfall (med fosterstorlek motsvarande andra trimestern) eller förtidsbörder finns enbart evidens från en subanalys i en randomiserad kontrollerad studie från 1993 med 50 kvinnor i varje grupp (21). Här konstateras en skyddande effekt av cerklage efter sammanlagt tre eller fler tidigare sena missfall (med fosterstorlek motsvarande andra trimestern) eller förtidsbörder, utan specificerad cervixlängd. I fall med denna anamnes kan kvinnan kallas in tidigare under graviditeten för ställningstagande till behandling med vaginalt progesteron alternativt cerklage. Studier saknas som jämför vaginalt progesteron och cerklage för denna grupp,

varför individuell bedömning måste göras i varje enskilt fall. Cerklage sätts i aktuella fall vanligen före graviditetsvecka 16. Vaginalt progesteron kan vara en alternativ behandling om kort cervix (≤ 25 mm) konstateras efter graviditetsvecka 16+0.

Om man väljer att sätta cerklage, bör detta ske före graviditetsvecka 24. När cerklaget ska tas bort är inte säkerställt, men det bör sitta kvar till fullgången tid (graviditetsvecka 37+0). Det saknas evidens kring hur man ska hantera cerklage vid vattenavgång före graviditetsvecka 37+0 och praxis i Sverige varierar. Det finns en ökad risk att utveckla korioamnionit efter vattenavgång vilket bör tas i beaktande. Det finns två olika huvudtyper av cerklage där McDonaldcerklaget är mest studerat och enklare att placera än Shirodkarcerklaget.

Pessar

Pessar har ingen dokumenterad effekt mot förtidsbörd hos kvinnor med **enkelbörd** och kort cervixlängd eller hos kvinnor med **flerbörd** och rekommenderas inte som behandling i Sverige.

Enkelbörd

Måttlig tillförlitlighet för ingen effekt mot förtidsbörd <37+0 veckor (GRADE $\oplus\oplus\oplus\circ$).

Låg tillförlitlighet för ingen effekt mot förtidsbörd <34+0 veckor (GRADE $\oplus\oplus\circ\circ$).

Låg tillförlitlighet för ingen effekt mot neonatal mortalitet (GRADE $\oplus\oplus\circ\circ$)

(Tabell 7).

Flerbörd

Måttlig tillförlitlighet för ingen effekt mot förtidsbörd <37+0 veckor (GRADE $\oplus\oplus\oplus\circ$).

Låg tillförlitlighet för ingen effekt mot förtidsbörd <34+0 veckor (GRADE $\oplus\oplus\circ\circ$).

Låg tillförlitlighet för ingen effekt mot neonatal mortalitet/morbiditet (GRADE $\oplus\oplus\circ\circ$).

(Tabell 8).

Lågdos aspirin

Det finns en randomiserad studie som undersökt effekten av lågdos aspirin (ASA) för prevention av förtidsbörd hos kvinnor med **enkelbörd** med tidigare spontan förtidsbörd. Denna var underdimensionerad och visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende förtidsbörd, neonatal mortalitet eller morbiditet. Fler större studier behövs innan ASA kan rekommenderas som profylax mot spontan förtidsbörd.

Enkelbörd

Mycket låg till låg tillförlitlighet för ingen effekt mot förtidsbörd (GRADE $\oplus\oplus\circ\circ$).

Låg tillförlitlighet för ingen effekt mot neonatal mortalitet eller morbiditet (GRADE $\oplus\circ\circ\circ$)

(Tabell 9).

Kombinerad behandling

Det finns inga tillräckligt stora eller välgjorda randomiserade studier som direkt jämfört olika preparat för prevention av förtidsbörd. De studier som undersökt effekten av kombinationsbehandling eller jämfört behandlingar mot varandra är underdimensionerade och med flera studiebegränsningar. Ingen studie ingick som jämförde vaginalt progesteron med cerklage. Man kan därför inte dra några slutsatser kring fördelen av kombinationsbehandling eller fördelen av progesteron gentemot cerklage. Vi rekommenderar fortsatta studier inom detta område.

Behandlingsrekommendation

Progesteron

Stark rekommendation att behandla asymtomatiska kvinnor med enkelbörd och konstaterad kort cervixlängd (≤ 25 mm) i graviditetsvecka 16-24 med vaginalt progesteron. Se avsnitt "Identifiering av kvinnor som har ökad risk för förtidsbörd" för rekommenderad population att screena för kort cervixlängd.

Svag rekommendation att inte behandla asymtomatiska kvinnor med tidigare spontan förtidsbörd eller sent missfall och normal cervixlängd (>25 mm) med vaginalt progesteron. Behandling med vaginalt progesteron saknar dokumenterad effekt vid normal cervixlängd (>25 mm) hos kvinnor med tidigare spontan förtidsbörd. Vi rekommenderar ytterligare forskning inom detta område.

Stark rekommendation att inte behandla kvinnor med flerbörd med progesteron. Det finns vetenskapligt stöd för att behandling med progesteron för prevention av förtidsbörd vid flerbördsgraviditeter inte har någon effekt.

Stark rekommendation att behandla kvinnor med kort cervix med progesteron istället för med cerklage.

Cerklage

Svag rekommendation att behandla kvinnor med sammanlagt tre eller fler tidigare sena missfall och/eller förtidsbörd med cerklage.

Svag rekommendation att behandla kvinnor med flerbördsgraviditet och utplånad cervix och synliga fosterhinnor med cerklage.

Pessar

Stark rekommendation att inte behandla kvinnor med enkelbörd och kort cervix med pessar.

Stark rekommendation att inte behandla kvinnor med flerbörd med pessar.

ASA

Ingen rekommendation kan ges för att behandla med lågdos ASA för att förebygga spontan förtidsbörd.

Kvalitetsuppföljning och planerade uppdateringar

Gruppen föreslår att uppföljning utförs genom en översyn av hur implementering av råden sker nationellt.

Gruppen föreslår även att råden ska uppdateras med en systematisk litteratursökning kring screening med cervixlängdsmätning för att upptäcka kvinnor både med och utan riskfaktorer som har ökad risk för förtidsbörd. Här bör även kvalitetssäkring av mätmetoder ingå, såsom mätning av cervixlängd.

Dessutom rekommenderar gruppen att man systematiskt följer upp patientperspektivet och utfallen både lokalt och via nationella kvalitetsregister.

Referenser

1. Jacobsson B, Pettersson K, Modzelewska D, et al. [Preterm delivery: an overview on epidemiology, pathophysiology and consequences for the individual and the society]. *Lakartidningen*. 2019;116.
2. Jacobsson B, Saltvedt S, Wikström AK, et al. [Preterm delivery: an overview on prediction, prevention and treatment]. *Lakartidningen*. 2019;116.
3. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, et al. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162506.
4. Simonsen SE, Lyon JL, Stanford JB, et al. Risk factors for recurrent preterm birth in multiparous Utah women: a historical cohort study. *BJOG*. 2013;120(7):863-72.
5. Menzies R, Li ALK, Murphy KE, et al. Risk of singleton preterm birth after prior twin preterm birth: a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(21):3602-7.
6. Ljungström E MA, Bergman L, Ekelund A-C, et al. Progesterone, cerklage, pessary, or acetylsalicylic acid for prevention of preterm birth in singleton and multifetal pregnancies. [Progesteron, cerklage, pessar eller acetylsalicylsyra för att förebygga förtidsbörd hos enkel- och flerbördsgraviditeter] . Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum:2022. https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/su4372-1728378332-572/surrogate/2022_127-130%20HTA-report%20Interventions%20for%20prevention%20of%20preterm%20birth.pdf
7. Wennerholm UB, Bergman L, Kuusela P, et al. Progesterone, cerklage, pessary, or acetylsalicylic acid for prevention of preterm birth in singleton and multifetal pregnancies. Accepted *Front. Med. Sec. Obstetrics and Gynecology Volume 10 - 2023* | doi: 10.3389/fmed.2023.1111315
8. Checklist from SBU regarding randomized controlled trials (Modified) Version 2014. Available from: <https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/su4372-1728378332-412/native> . [
9. Cochrane risk of bias tool: Cochrane Methods Available from: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2> [
10. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
11. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-25.
12. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-35.

13. Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, et al. Secnd-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG*. 2021;128(2):195-206.
14. Wikström T, Hagberg H, Jacobsson B, et al. Effect of second-trimester sonographic cervical length on the risk of spontaneous preterm delivery in different risk groups: A prospective observational multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(9):1644-55.
15. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2021;397(10280):1183-94.
16. Hayashi M, Oi R, Otsuki K, et al. Effects of prophylactic vaginal progesterone administration on mild cervical shortening (TROPICAL study): a multicenter, double-blind, randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):8012-8.
17. Kuusela P, Wennerholm UB, Fadl H, et al. Second trimester cervical length measurements with transvaginal ultrasound: A prospective observational agreement and reliability study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(11):1476-85.
18. Wiik J, Nilsson S, Kärrberg C, et al. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Med*. 2021;18(5):e1003641.
19. Wiik J, Kärrberg C, Nilsson S, et al. Associations between cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy, previous excisional treatment, cone-length and preterm delivery: a register-based study from western Sweden. *BMC Med*. 2022;20(1):61.
20. Grabovac M, Lewis-Mikhael AM, McDonald SD. Interventions to Try to Prevent Preterm Birth in Women With a History of Conization: A Systematic Review and Meta-analyses. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(1):76-88.e7.
21. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(6):516-23.

Summary of findings (SOF) tabeller

(från HTA rapporten Ljungström et al., 2022 [6] och Wennerholm et al., [7]. Tillstånd att publiceras från C. Bergh, HTA centrum, Region Västra Götaland)

Tabell 1 Progesteron vid enkelbörd

Table 1. Summary of findings for main outcomes (based on trials with low risk of bias). Progesterone (any administration route and dosage unless otherwise stated) vs placebo in women with a singleton pregnancy and any risk factor(s) for preterm birth.

Outcomes	Number of RCTs (patients)	Relative effect RR (95% CI)	Absolute effect* (%)	Risk difference** (95% CI)	Certainty of evidence GRADE ¹
Preterm birth (PTB)					
Any PTB <37 weeks	14 (6303)	0.82 (0.71 to 0.95)	26.8 vs 30.2	-6.6 (-10.8 to -2.3)	⊕⊕⊕⊕
Spontaneous PTB <37 weeks	6 (3698)	0.87 (0.67 to 1.13)	17.7 vs 17.4	-2.4 (-7.3 to 2.4)	⊕⊕⊕○ ²
Any PTB <35 weeks	5 (3872)	0.80 (0.68 to 0.93)	14.5 vs 18.8	-4.1 (-7.8 to -0.5)	⊕⊕⊕○ ³
Spontaneous PTB <35 weeks (17-OHPC)	1 (1687)	0.94 (0.68 to 1.30)	8.4 vs 8.9	-0.5 (-3.4 to 2.3)	⊕⊕⊕○ ⁴
Any PTB <34 weeks	16 (7581)	0.78 (0.68 to 0.89)	11.7 vs 15.2	-3.5 (-5.8 to -1.2)	⊕⊕⊕⊕
Spontaneous PTB <34 weeks	2 (330)	0.57 (0.38 to 0.86)	16.3 vs 28.7	-9.4 (-22.3 to 3.4)	⊕⊕○○ ⁵
Any PTB <33 weeks (vaginal progesterone)	5 (974)	0.63 (0.48 to 0.83)	14.1 vs 22.5	-8.4 (-13.0 to -3.8)	⊕⊕⊕○ ⁶
Any PTB <32 weeks	6 (3645)	0.71 (0.50 to 1.01)	7.0 vs 10.1	-4.6 (-9.2 to -0.1)***	⊕⊕○○ ⁷
Spontaneous PTB <32 weeks	2 (1770)	0.84 (0.51 to 1.39)	3.4 vs 4.1	-0.6 (-2.5 to 1.2)	⊕⊕○○ ⁸
Any PTB <28 weeks	6 (2793)	0.64 (0.44 to 0.95)	2.9 vs 4.5	-1.4 (-3.1 to 0.2)***	⊕⊕⊕○ ⁴
Neonatal mortality and morbidity					
Neonatal mortality <28 days	12 (7169)	0.60 (0.39 to 0.92)	1.3 vs 2.4	-0.7 (-1.7 to 0.4)***	⊕⊕⊕○ ⁴
Composite adverse neonatal outcome	5 (4742)	0.83 (0.66 to 1.06)	11.2 vs 14.3	-1.9 (-4.3 to 0.5)	⊕⊕○○ ⁹
Respiratory distress syndrome	9 (4636)	0.70 (0.57 to 0.87)	6.8 vs 10.0	-3.2 (-5.9 to -0.5)	⊕⊕⊕○ ¹⁰
Bronchopulmonary dysplasia	7 (5233)	0.89 (0.58 to 1.37)	1.5 vs 1.9	0.1 (-0.4 to 0.7)	⊕⊕○○ ¹¹
Intraventricular hemorrhage	10 (6310)	0.67 (0.45 to 1.02)	1.1 vs 1.8	-0.3 (-1.0 to 0.4)	⊕⊕○○ ¹¹
Necrotizing enterocolitis	11 (6406)	0.80 (0.51 to 1.23)	1.0 vs 1.6	-0.3 (-0.7 to 0.2)	⊕⊕○○ ¹²
Neonatal sepsis	9 (5563)	0.70 (0.39 to 1.24)	2.3 vs 3.1	-0.5 (-1.4 to 0.4)	⊕⊕○○ ¹³
Retinopathy of prematurity	5 (3812)	0.71 (0.34 to 1.45)	1.1 vs 1.5	-0.4 (-1.2 to 0.3)	⊕⊕○○ ¹⁴
Admittance to neonatal intensive care unit	10 (5772)	0.77 (0.60 to 1.00)	14.4 vs 17.7	-6.1 (-11.0 to -1.3)	⊕⊕○○ ¹⁵
Maternal morbidity					
Hypertensive disorder in pregnancy	5 (4665)	0.97 (0.74 to 1.27)	4.4 vs 4.0	0.1 (-1.1 to 1.2)	⊕⊕⊕○ ⁴
Gestational diabetes mellitus	4 (3519)	0.83 (0.60 to 1.15)	3.8 vs 4.8	-0.8 (-2.1 to 0.5)	⊕⊕○○ ¹⁶
Intrahepatic cholestasis	2 (1369)	0.66 (0.19 to 2.33)	0.6 vs 0.9	-0.3 (-1.2 to 0.7)	⊕⊕○○ ⁸

Forts. Tabell 1 Progesteron vid enkelbörd.

Chorioamnionitis	6 (4021)	1.16 (0.75 to 1.80)	2.1 vs 2.0	0.4 (-0.1 to 0.8)	⊕⊕○○ ¹²
Preterm prelabor rupture of membranes	6 (3648)	0.93 (0.78 to 1.11)	10.7 vs 11.4	-0.5 (-1.9 to 0.8)	⊕⊕⊕⊕

Numbers in bold if difference is statistically significant

*Absolute effects for event rates in intervention group vs control group, presented as the sum of all events /the total numbers of participants, across the RCTs with low risk of bias.

**Pooled risk difference (95% CI), presented as the weighted difference in event rates per 100 participants.

*** For discrepancies in significances between the presented RR and RD see methods in HTA report for explanation.

¹Certainty of evidence

High certainty

⊕⊕⊕⊕

We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty

⊕⊕⊕○

We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty

⊕⊕○○

Confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty

⊕○○○

We have very little confidence in the effect: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect

Reasons for downgrading:

² one level based on inconsistency (I² 68%) and uncertain precision.

³ one level based on serious indirectness (ethnicity discrepancies).

⁴ one level based on serious imprecision.

⁵ two levels based on serious indirectness (cervical length with different cut-offs, 10% twins included) and serious imprecision.

⁶ one level due to study limitations (3 of 5 trials include subgroups of original trials).

⁷ two levels based on some inconsistency (I² 51%), uncertainty in directness (high PTB rate in controls) and serious imprecision (sing unity).

⁸ two levels based on very serious imprecision.

⁹ two levels based on some variation in the definition of the composite outcome, some inconsistency (I² 49%) and serious imprecision (sing unity).

¹⁰ one level based on various definitions of the outcome.

¹¹ two levels based on some study limitations, uncertain directness and serious imprecision.

¹² two levels based on various definitions of the outcome and serious imprecision.

¹³ two levels based on various definitions of the outcome, some inconsistency (I² 44%) and serious imprecision.

¹⁴ two levels based on some study limitations, inconsistency (I² 27%), indirectness and serious imprecision.

¹⁵ two levels based on serious inconsistency (I² 72%), and indirectness (high PTB rate).

¹⁶ two levels based on serious imprecision and no definition of gestational diabetes mellitus in three trials.

Tabell 2 Progesteron vid flerbörd

Table 2. Summary of findings for main outcomes (based on trials with low risk of bias). Progesterone (any administration route and dosage unless otherwise stated) vs placebo in women with a multifetal pregnancy with or without additional risk factor(s).

Outcomes	Number of RCTs (patients)	Relative effect RR (95% CI)	Absolute effect* (%)	Risk difference** (95% CI)	Certainty of evidence GRADE
Preterm birth (PTB)					
Any PTB <37 weeks	10 (4517)	1.01 (0.95 to 1.08)	58.3 vs 57.2	-0.7 (-3.4 to 4.8)	⊕⊕⊕○ ¹
Spontaneous PTB <37 weeks (vaginal progesterone)	3 (1189)	1.08 (0.94 to 1.24)	41.6 vs 37.0	3.4 (-2.2 to 9.0)	⊕⊕⊕○ ²
Any PTB <35 weeks	4 (954)	1.00 (0.90 to 1.11)	50.6 vs 46.1	1.2 (-4.6 to 7.0)	⊕⊕⊕⊕
Spontaneous PTB <35 weeks (17-OHPC)	2 (788)	1.17 (0.96 to 1.44)	34.2 vs 28.8	5.1 (-1.3 to 11.5)	⊕⊕⊕○ ³
Any PTB <34 weeks	15 (5257)	1.02 (0.92 to 1.12)	22.4 vs 21.6	0.6 (-1.6 to 2.7)	⊕⊕⊕⊕
Spontaneous PTB <34 weeks	4 (2372)	1.05 (0.82 to 1.35)	12.2 vs 11.7	0.7 (-1.6 to 3.6)	⊕⊕⊕⊕
Any PTB <33 weeks (vaginal progesterone)	6 (95)	0.70 (0.43 to 1.16)	38.5 vs 55.8	29.4 (-58.9 to 0.1)	⊕⊕○○ ⁴
Any PTB <32 weeks	10 (4581)	1.00 (0.81 to 1.01)	12.0 vs 11.8	0.3 (-2.1 to 2.8)	⊕⊕⊕⊕
Spontaneous PTB <32 weeks (vaginal progesterone)	1 (1100)	1.03 (0.59 to 1.77)	4.5 vs 4.4	0.1 (-2.3 to 2.6)	⊕⊕○○ ⁴
Any PTB <28 weeks	10 (4578)	0.99 (0.76 to 1.29)	4.8 vs 4.9	0.2 (-0.9 to 1.3)	⊕⊕⊕⊕
Spontaneous PTB <28 weeks (vaginal progesterone)	1 (1126)	1.13 (0.41 to 3.09)	1.4 vs 1.3	0.2 (-1.2 to 1.5)	⊕⊕○○ ⁴
Neonatal mortality and morbidity					
Neonatal mortality <28 days	10 (6869)	0.96 (0.60 to 1.53)	1.5 vs 1.7	0.0 (-0.6 to 0.7)	⊕⊕⊕○ ⁵
Composite adverse neonatal outcome	8 (4504)	0.98 (0.80 to 1.21)	19.3 vs 18.2	-0.5 (-4.5 to 3.5)	⊕⊕○○ ⁶
Respiratory distress syndrome	8 (5142)	0.97 (0.77 to 1.22)	15.0 vs 13.9	-0.5 (4.0 to 2.9)	⊕⊕⊕○ ⁷
Bronchopulmonary dysplasia	6 (3175)	0.87 (0.50 to 1.51)	3.5 vs 3.7	-0.2 (-2.7 to 2.3)	⊕⊕○○ ⁸
Intraventricular hemorrhage	7 (4559)	1.38 (0.76 to 2.51)	1.3 vs 0.8	0.4 (-0.1 to 0.9)	⊕⊕○○ ⁹
Necrotizing enterocolitis	8 (5137)	0.73 (0.41 to 1.30)	0.9 vs 1.1	-0.1 (-0.5 to 0.2)	⊕⊕○○ ⁹
Neonatal sepsis	7 (4968)	1.02 (0.53 to 1.95)	3.6 vs 3.5	0.0 (-2.0 to 2.0)	⊕⊕○○ ¹⁰
Retinopathy of prematurity	6 (3565)	0.61 (0.29 to 1.28)	1.0 vs 1.5	-0.2 (-1.3 to 0.8)	⊕⊕○○ ¹¹
Admittance to neonatal intensive care unit	5 (4968)	1.00 (0.79 to 1.27)	29.4 vs 31.0	-0.4 (-6.6 to 5.9)	⊕⊕⊕○ ¹²
Maternal morbidity					
Hypertensive disorder in pregnancy	10 (4502)	1.02 (0.84 to 1.25)	11.2 vs 10.3	0.6 (-1.1 to 2.3)	⊕⊕⊕⊕
Gestational diabetes mellitus	8 (3268)	1.02 (0.77 to 1.35)	6.1 vs 5.5	0.1 (-1.4 to 1.5)	⊕⊕⊕○ ¹³
Intrahepatic cholestasis (vaginal progesterone)	4 (2535)	0.63 (0.22 to 1.86)	1.4 vs 2.3	-0.4 (-3.1 to 2.3)	⊕⊕○○ ¹³

Forts. Tabell 2 Progesteron vid flerbörd.

Infection	5 (1773)	1.29 (0.77 to 2.15)	3.7 vs 2.8	0.9 (-0.5 to 2.3)	⊕⊕○○ ¹³
Preterm prelabor rupture of membranes	4 (1279)	1.09 (0.73 to 1.63)	7.0 vs 7.3	0.4 (-2.2 to 3.0)	⊕⊕⊕○ ⁵

*Absolute effects for event rates in intervention group vs control group, presented as the sum of all events /the total numbers of participants, across the RCTs with low risk of bias.

**Pooled risk difference (95% CI), presented as the weighted difference in event rates per 100 participants.

Reasons for downgrading:

¹ One level based on some inconsistency (I^2 38%) and some indirectness (high proportion IVF pregnancies).

² One level based on serious indirectness (34-95% IVF pregnancies).

³ One level based on uncertain directness (unclear selection process) and uncertain precision.

⁴ Two levels based on very serious imprecision.

⁵ One level based on serious imprecision.

⁶ Two levels based on some variation in the definition of the composite outcome, and serious inconsistency (I^2 61%).

⁷ One level based on various definitions of the outcome and serious inconsistency (I^2 64%).

⁸ Two levels based on some study limitations and inconsistency (I^2 48%) and serious imprecision.

⁹ Two levels based on some study limitations and serious imprecision.

¹⁰ Two levels based on various definitions of the outcome, serious inconsistency (I^2 75%) and uncertain precision.

¹¹ Two levels based on some study limitations, inconsistency (I^2 29%), and serious imprecision.

¹² One level based on serious inconsistency (I^2 84%).

¹³ One level based on some imprecision and no definition of GDM in most trials.

¹⁴ Two levels based on various definitions of the outcome and serious imprecision.

Tabell 3 Subgruppsanalyser, enkelbörd, progesteron

Table 3. Summary estimates from subgroup meta-analyses exploring the effect of progesterone vs placebo according to administration route and specific risk factors in women with a singleton pregnancy.

Outcomes Administration route Risk factor	Number of RCTs (women)	Relative effect RR (95% CI) RR <1 indicates favourable outcome of progesterone	Absolute effect (%)
Administration route			
Any PTB <37 weeks			
17-OHPC im	4 (3600)	0.89 (0.69 to 1.16)	22.4 vs 22.3
Vaginal progesterone	8 (2416)	0.85 (0.71 to 1.02)	33.6 vs 37.1
Oral progesterone	2 (335)	0.69 (0.55 to 0.85)	42.4 vs 61.8
Any PTB <34 weeks			
17-OHPC im	4 (3600)	0.84 (0.66 to 1.06)	9.0 vs 10.1
Vaginal progesterone	10 (3800)	0.77 (0.62 to 0.94)	14.0 vs 17.8
Oral progesterone	2 (181)	0.60 (0.40 to 0.90)	26.9 vs 45.5
Risk factor			
Any PTB <37 weeks			
History of spontaneous preterm birth	9 (4189)	0.78 (0.65 to 0.94)	30.4 vs 36.6
Short cervix*	4 (1314)	0.93 (0.71 to 1.22)	24.8 vs 26.4
Any PTB <34 weeks			
History of spontaneous preterm birth	9 (4044)	0.78 (0.62 to 0.98)	11.9 vs 15.7
Short cervix*	5 (1540)	0.68 (0.53 to 0.86)	12.1 vs 17.8
Administration route: 17-OHPC im Risk factor: history of preterm birth			
Any PTB <37 weeks	2 (2143)	0.84 (0.52 to 1.34)	26.0 vs 28.8
Any PTB <34 weeks	2 (2143)	0.81 (0.49 to 1.34)	9.7 vs 11.4
Administration route: 17-OHPC im Risk factor: short cervix*			
Any PTB <37 weeks	1 (657)	1.03 (0.79 to 1.35)	25.1 vs 24.2
Any PTB <34 weeks	1 (657)	0.86 (0.58 to 1.27)	12.5 vs 14.5
Administration route: vaginal progesterone Risk factor: history of preterm birth			
Any PTB <37 weeks	5 (1711)	0.79 (0.59 to 1.05)	35.4 vs 38.4
Any PTB <34 weeks	5 (1720)	0.81 (0.55 to 1.20)	13.9 vs 16.3
Administration route: vaginal progesterone Risk factor: short cervix*			
Any PTB <37 weeks	3 (657)	0.81 (0.44 to 1.49)	24.5 vs 28.6
Any PTB <34 weeks	4 (883)	0.59 (0.43 to 0.80)	11.8 vs 20.3

Numbers in bold if difference is statistically significant

*Cut-off cervical length: ≤15 mm, 10-20 mm, <30 mm, ≤30 mm, 25-30 mm

Tabell 4 Cerklage vid enkelbörd

Table 4. Summary of findings for main outcomes (based on trials with low risk of bias). Cerclage vs no cerclage in women with a singleton pregnancy and any risk factor(s) for preterm birth.

Outcomes	Number of RCTs (patients)	Relative effect RR (95% CI)	Absolute effect* (%)	Risk difference** (95% CI)	Certainty of evidence GRADE
Preterm birth (PTB)					
Any PTB <37 weeks	4 (1919)	0.78 (0.69 to 0.88)	29.2 vs 37.6	-9.9 (-17.2 to -2.7)	⊕⊕⊕○ ¹
Any PTB <35 weeks	1 (301)	0.76 (0.56 to 1.03)	31.8 vs 41.8	-10.1 (-20.9 to 0.8)	⊕⊕○○ ²
Any PTB <34 weeks	4 (1919)	0.79 (0.66 to 0.94)	17.3 vs 22.3	-4.3 (-7.7 to -0.8)	⊕⊕⊕○ ¹
Any PTB <33 weeks	2 (1517)	0.79 (0.63 to 0.99)	14.4 vs 18.3	-3.8 (-7.5 to -0.2)	⊕⊕○○ ³
Any PTB <32 weeks	1 (101)	0.85 (0.27 to 2.70)	10.3 vs 12.1	-1.8 (-15.1 to 11.5)	⊕○○○ ⁴
Any PTB <28 weeks	4 (1915)	0.77 (0.60 to 1.00)	9.1 vs 12.2	-1.8 (-4.3 to 0.6)	⊕⊕⊕○ ¹
Peri/neonatal mortality and morbidity					
Perinatal mortality	3 (1818)	0.72 (0.54 to 0.97)	8.0 vs 11.1	-2.9 (-5.6 to -0.2)	⊕⊕○○ ⁵
Neonatal mortality <28 days	3 (1674)	0.62 (0.31 to 1.25)	1.5 vs 2.4	-0.9 (-2.2 to 0.4)	⊕⊕○○ ⁶
Composite adverse neonatal outcome	2 (554)	1.02 (0.60 to 1.72)	9.1 vs 9.0	0.5 (-4.1 to 5.1)	⊕⊕○○ ⁷
Respiratory distress syndrome	1 (300)	1.03 (0.49 to 2.14)	8.8 vs 8.6	0.2 (-6.1 to 6.6)	⊕○○○ ⁸
Bronchopulmonary dysplasia	1 (244)	0.98 (0.25 to 3.84)	3.3 vs 3.3	-0.1 (-4.5 to 4.4)	⊕○○○ ⁸
Intraventricular hemorrhage	2 (544)	0.35 (0.05 to 2.29)	0.4 vs 1.5	-1.1 (-2.9 to 0.6)	⊕○○○ ⁸
Necrotizing enterocolitis	1 (300)	1.03 (0.15 to 7.20)	1.4 vs 1.3	0.04 (-2.6 to 2.6)	⊕○○○ ⁸
Neonatal sepsis	1 (244)	2.46 (0.49 to 12.43)	4.1 vs 1.7	2.4 (-1.8 to 6.6)	⊕○○○ ⁸
Retinopathy of prematurity	2 (544)	0.47 (0.13 to 1.67)	1.1 vs 2.9	-2.0 (-4.3 to 0.4)	⊕○○○ ⁸
Maternal morbidity					
Fever antepartum (To, 2004)****	1 (253)	4.96 (0.59 to 41.86)	3.9 vs 0.8	NA***	⊕○○○ ⁹
Fever postpartum (Macnaughton, 1993)*****	1 (798)	2.01 (0.99 to 4.07)	5.7 vs 2.8	NA***	⊕○○○ ⁹
Preterm prelabor rupture of membranes	2 (1517)	1.57 (0.45 to 5.50)	3.4 vs 2.5	1.1 (-4.6 to 6.9)	⊕⊕○○ ¹⁰

Numbers in bold if difference is statistically significant

*Absolute effects for event rates in intervention group vs control group, presented as the sum of all events /the total numbers of participants, across the RCTs with low risk of bias.

**Pooled risk difference (95% CI), presented as the weighted difference in event rates per 100 participants.

***No pooled estimate was calculated due to the clinical heterogeneity.

**** To MS Lancet. 2004 Jun 5;363(9424):1849-53

***** Macnaughton, MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100(6):516-23

Reasons for downgrading:

¹ One level based on some study limitations (open trials), and some indirectness (one old trial and ethnicity discrepancies).

² Two levels based on some study limitations (open trial), and some indirectness (ethnicity discrepancies), and serious imprecision (few events, crossing unity).

³ Two levels based on some study limitations (open trials), some indirectness (one old trial and ethnicity discrepancies), and non-robust result after sensitivity analysis.

⁴ Three levels based on some study limitations (open trial), some indirectness (ethnicity discrepancies) and serious imprecision (very few events).

⁵ Two levels based on some study limitations (open trials), and some indirectness (including miscarriages in Macnaughton, 1993, but no major change after exclusion of that trial) and some imprecision.

⁶ Two levels based on some study limitations (open trials), and some indirectness (including miscarriages and 2% twins in Macnaughton, 1993), and serious imprecision (few events and crossing unity).

⁷ Two levels based on some study limitations (open trials), and some indirectness (ethnicity discrepancies), and serious imprecision (few events, crossing unity).

⁸ Three levels based on some study limitations (open trials), and some indirectness (ethnicity discrepancies), and very serious imprecision (few events, crossing unity).

⁹ Three levels based on some study limitations (open trials, reporting bias), and some indirectness (one old trial and ethnicity discrepancies, including miscarriages in Macnaughton, 1993), and very serious imprecision (few events).

¹⁰ Two levels based on serious study limitations (open trials and reporting bias regarding the reported number of PPRM), and some indirectness (one old trial and ethnicity discrepancies, including miscarriages and 2% twins in Macnaughton, 1993), and serious imprecision (few events and wide CI).

Tabell 5 Cerklage vid flerbörd

Table 5. Summary of findings for main outcomes (based on trials with low risk of bias). Cerclage vs no cerclage in women with a multifetal (twin) pregnancy with or without additional risk factor(s).

Outcomes	Number of RCTs (patients)	Relative effect RR (95% CI)	Absolute effect* (%)	Risk difference** (95% CI)	Certainty of evidence GRADE
Preterm birth (PTB)					
Any PTB <37 weeks	1 (28)	1.33 (0.71 to 2.51)	66.7 vs 50.0	16.7 (-19.6 to 52.9)	⊕○○○ ¹
Spontaneous PTB <34 weeks	1 (30)	0.72 (0.52 to 0.99)	70.6 vs 100	-29.4 (-52.8 to -6.0)	⊕○○○ ²
Any PTB <33 weeks	1 (28)	0.27 (0.04 to 1.99)	8.3 vs 31.3	-22.9 (-50.5 to 4.7)	⊕○○○ ¹
Spontaneous PTB <32 weeks	1 (30)	0.66 (0.46 to 0.95)	64.7 vs 100	-35.3 (-59.2 to -11.1)	⊕○○○ ²
Spontaneous PTB <28 weeks	1 (30)	0.49 (0.26 to 0.90)	41.2 vs 84.6	-43.4 (-74.0 to -12.9)	⊕○○○ ²
Peri/neonatal mortality and morbidity					
Perinatal mortality (Macnaughton, 1993 ^{***})	1 (56)	1.33 (0.20 to 8.80)	8.3 vs 6.3	2.1 (-11.8 to 16.0)	⊕○○○ ¹
Perinatal mortality (Roman, 2020 ^{****})	1 (60)	0.23 (0.11 to 0.49)	17.6 vs 76.9	-59.3 (-79.9 to -38.6)	⊕⊕○○ ³
Neonatal mortality <28 days	1 (60)	0.23 (0.11 to 0.49)	17.6 vs 76.9	-59.3 (-79.9 to -38.6)	⊕⊕○○ ³
Composite adverse neonatal outcome	1 (36)	0.93 (0.38 to 2.27)	46.7 vs 50.0	-3.3 (-47.1 to 40.5)	⊕○○○ ²
Respiratory distress syndrome	1 (36)	1.40 (0.42 to 4.62)	46.7 vs 33.3	13.3 (-28.4 to 55.1)	⊕○○○ ²
Intraventricular hemorrhage	1 (36)	0.80 (0.11 to 5.96)	13.3 vs 16.7	-3.3 (-35.5 to 28.9)	⊕○○○ ²
Necrotizing enterocolitis	1 (36)	-	0 vs 0	-	⊕○○○ ²
Neonatal sepsis	1 (36)	0.40 (0.04 to 3.74)	6.7 vs 16.7	10.1 (-41.1 to 21.1)	⊕○○○ ²
Retinopathy of prematurity	1 (36)	1.00 (0.14 to 7.10)	16.7 vs 16.7	0.0 (-32.7 to 32.7)	⊕○○○ ²
Admittance to neonatal intensive care unit	1 (36)	0.78 (0.58 to 1.05)	73.3 vs 100	27.7 (-51.4 to -2.0)	⊕⊕○○ ³
Maternal morbidity					
Chorioamnionitis	1 (30)	0.51 (0.10 to 2.62)	11.8 vs 23.1	-11.3 (-38.9 to 16.2)	⊕○○○ ²
Preterm prelabor rupture of membranes	1 (30)	1.68 (0.78 to 3.64)	64.7 vs 38.5	26.2 (-8.6 to 61.1)	⊕○○○ ²

Numbers in bold if difference is statistically significant

*Absolute effects for event rates in intervention group vs control group, presented as the sum of all events /the total numbers of participants, across the RCTs with low risk of bias.

**Pooled risk difference (95% CI), presented as the weighted difference in event rates per 100 participants.

*** Macnaughton, MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100(6):516-23

**** Roman A et al. Am J Obstet Gynecol. 2020 Dec;223(6):902.e1-902.e11.

Reasons for downgrading:

¹ Three levels based on some study limitations (open trial), and some indirectness (old trial, ethnicity discrepancies), and very serious imprecision (few events, crossing unity).

² Three levels based on some study limitations (open trial), and some indirectness (high risk population with dilated cervix and bulging membranes, Roman 2020), and very serious imprecision (few events).

³ Two levels based on some study limitations (open trial), some indirectness (high risk population with dilated cervix and bulging membranes, Roman 2020) and serious imprecision (few events).

Tabell 6 Subgruppsanalyser, enkelbörd, cerklage

Table 6. Summary estimates from subgroup meta-analyses exploring the effect of cerclage vs no cerclage according to the specific risk factor short cervical length in women with a singleton pregnancy.

Outcomes Risk factor: short cervix	Number of RCTs (women)	Relative effect RR (95% CI) RR <1 indicates favourable outcome of cerclage	Absolute effect (%)
Any PTB <37 weeks	3 (655)	0.72 (0.61 to 0.86)	36.4 vs 52.6
Any PTB <34 weeks	3 (655)	0.77 (0.60 to 0.99)	22.4 vs 31.1

Numbers in bold if difference is statistically significant
Cut-off cervical length ≤ 15 mm (one trial), < 25 mm (two trials)

Tabell 7 Pessar vid enkelbörd

Table 7. Summary of findings for main outcomes (based on trials with low risk of bias).
Pessary vs no pessary in women with a singleton pregnancy and short cervical length.

Outcomes	Number of RCTs (patients)	Relative effect RR (95% CI)	Absolute effect* (%)	Risk difference** (95% CI)	Certainty of evidence GRADE
Preterm birth (PTB)					
Any PTB <37 weeks	5 (1531)	0.87 (0.73 to 1.03)	24.4 vs 28.3	-3.7 (-8.5 to 1.0)	⊕⊕⊕ ¹
Spontaneous PTB <37 weeks	4 (1694)	0.67 (0.41 to 1.09)	19.5 vs 31.8	-12.6 (-30.6 to 5.4)	⊕⊕○○ ²
Any PTB <34 weeks	7 (2843)	0.78 (0.49 to 1.23)	11.0 vs 14.8	-3.5 (-9.7 to 2.8)	⊕⊕○○ ³
Spontaneous PTB <34 weeks	6 (2726)	0.71 (0.41 to 1.21)	9.5 vs 13.5	-4.3 (-10.8 to 2.3)	⊕⊕○○ ²
Any PTB <32 weeks	4 (2239)	0.87 (0.56 to 1.34)	7.5 vs 8.2	-1.0 (-4.3 to 2.3)	⊕⊕○○ ⁴
Spontaneous PTB <32 weeks	1 (300)	0.71 (0.33 to 1.56)	6.7 vs 9.3	-2.7 (-8.8 to 3.5)	⊕⊕○○ ⁵
Any PTB <28 weeks	5 (2319)	0.86 (0.52 to 1.42)	4.7 vs 5.1	-0.6 (-3.1 to 1.9)	⊕⊕○○ ⁴
Spontaneous PTB <28 weeks	4 (1694)	0.45 (0.22 to 0.93)	2.9 vs 6.6	-3.6 (-5.3 to -1.8)	⊕⊕○○ ⁵
Peri/neonatal mortality, neonatal mortality and morbidity					
Perinatal mortality	4 (2353)	0.73 (0.36 to 1.46)	2.8 vs 4.1	-1.1 (-3.5 to 1.3)	⊕⊕○○ ⁴
Neonatal mortality <28 days	7 (2931)	0.66 (0.39 to 1.10)	1.6 vs 2.4	-0.5 (-1.4 to 0.5)	⊕⊕○○ ⁵
Composite adverse neonatal outcome	5 (2668)	0.67 (0.40 to 1.13)	12.3 vs 16.3	-5.9 (-13.2 to 1.4)	⊕⊕○○ ³
Respiratory distress syndrome	6 (2761)	0.77 (0.48 to 1.23)	10.9 vs 13.0	-2.7 (-7.7 to 2.2)	⊕⊕○○ ⁴
Bronchopulmonary dysplasia	3 (1365)	0.75 (0.43 to 1.30)	3.0 vs 4.1	-0.8 (-2.4 to 0.9)	⊕⊕○○ ⁵
Intraventricular hemorrhage	5 (1812)	1.17 (0.48 to 2.81)	1.9 vs 1.5	-0.0 (-1.6 to 1.5)	⊕⊕○○ ⁴
Necrotizing enterocolitis	5 (2651)	1.00 (0.47 to 2.15)	1.0 vs 1.1	-0.1 (-0.8 to 0.6)	⊕⊕○○ ⁶
Neonatal sepsis	6 (2759)	0.89 (0.55 to 1.43)	4.1 vs 4.6	-0.7 (-2.9 to 1.5)	⊕⊕○○ ⁴
Retinopathy of prematurity	4 (1704)	0.51 (0.10 to 2.60)	0.9 vs 1.9	-1.6 (-4.5 to 1.4)	⊕⊕○○ ⁴
Admittance to neonatal intensive care unit	5 (2428)	1.04 (0.78 to 1.38)	15.0 vs 14.2	0.4 (-3.4 to 4.2)	⊕⊕○○ ⁴
Maternal morbidity					
Chorioamnionitis	4 (942)	1.04 (0.54 to 2.00)	3.8 vs 3.6	0.1 (-2.0 to 2.3)	⊕⊕○○ ⁶
Genitourinary infection	3 (1165)	0.94 (0.70 to 1.26)	12.4 vs 13.3	-1.1 (-4.8 to 2.6)	⊕⊕○○ ⁵
Vaginal discharge	3 (798)	1.91 (1.60 to 2.28)	91.0 vs 46.2	41.5 (26.3 to 56.8)	⊕⊕⊕ ⁷
Preterm prelabor rupture of membranes	5 (1838)	0.83 (0.44 to 1.56)	6.0 vs 6.7	-1.4 (-5.1 to 2.3)	⊕⊕○○ ⁴

Numbers in bold if difference is statistically significant

*Absolute effects for event rates in intervention group vs control group, presented as the sum of all events /the total numbers of participants, across the RCTs with low risk of bias.

**Pooled risk difference (95% CI), presented as the weighted difference in event rates per 100 participants.

Reasons for downgrading:

¹One level based on lack of blinding, uncertain directness regarding populations, uncertain precision

²Two levels based on lack of blinding, uncertain directness regarding populations, uncertain precision, serious inconsistency

³Two levels based on serious inconsistency and imprecision

⁴Two levels based on lack of blinding, some inconsistency, uncertain directness regarding populations, serious imprecision

⁵Two levels based on lack of blinding, uncertain directness regarding populations, serious imprecision

⁶Two levels based on very serious imprecision

⁷One level based on lack of blinding and subjective outcome

Tabell 8 Pessar vid flerbörd

Table 8. Summary of findings for main outcomes (based on trials with low risk of bias). Pessary vs no pessary in women with a multifetal pregnancy with or without additional risk factor(s) for preterm birth.

Outcomes	Number of RCTs (patients)	Relative effect RR (95% CI)	Absolute effect* (%)	Risk difference** (95% CI)	Certainty of evidence GRADE
Preterm birth (PTB)					
Any PTB <37 weeks	4 (1428)	0.97 (0.89 to 1.04)	60.4 vs 61.6	-2.0 (-7.0 to 2.9)	⊕⊕⊕⊕ ¹
Spontaneous PTB <37 weeks	3 (683)	0.93 (0.78 to 1.10)	33.7 vs 36.8	-3.5 (-10.0 to 3.1)	⊕⊕⊕⊕ ¹
Any PTB <34 weeks	5 (1931)	0.86 (0.65 to 1.15)	20.1 vs 21.4	-4.7 (-12.8 to 3.5)	⊕⊕○○ ²
Spontaneous PTB <34 weeks	4 (1860)	0.80 (0.54 to 1.17)	14.5 vs 16.6	-5.2 (-13.5 to 3.2)	⊕⊕○○ ³
Any PTB <32 weeks	4 (2559)	0.85 (0.67 to 1.09)	10.4 vs 11.9	-1.6 (-4.9 to 1.6)	⊕⊕⊕⊕ ¹
Spontaneous PTB <32 weeks	1 (503)	0.82 (0.51 to 1.33)	10.4 vs 12.6	-2.3 (-7.8 to 3.3)	⊕⊕○○ ⁴
Any PTB <28 weeks	5 (2605)	0.79 (0.52 to 1.22)	4.4 vs 5.5	-1.3 (-4.3 to 1.7)	⊕⊕○○ ²
Spontaneous PTB <28 weeks	3 (683)	0.67 (0.39 to 1.13)	6.2 vs 9.4	-3.1 (-6.9 to 0.8)	⊕⊕○○ ⁴
Peri/neonatal mortality and neonatal morbidity					
Perinatal mortality	2 (2183)	0.81 (0.48 to 1.38)	2.2 vs 2.7	-0.7 (-1.8 to 0.5)	⊕⊕○○ ⁴
Neonatal mortality <28 days	4 (4346)	0.99 (0.65 to 1.49)	2.0 vs 2.1	0.1 (-0.6 to 0.8)	⊕⊕○○ ⁴
Composite adverse neonatal outcome	5 (5291)	1.01 (0.84 to 1.21)	12.5 vs 12.8	-0.3 (-2.4 to 1.9)	⊕⊕⊕⊕ ¹
Respiratory distress syndrome	4 (4285)	1.13 (0.91 to 1.40)	7.7 vs 6.8	0.8 (-0.6 to 2.3)	⊕⊕⊕⊕ ¹
Bronchopulmonary dysplasia	3 (2732)	0.74 (0.23 to 2.43)	0.9 vs 1.2	-0.2 (-1.5 to 1.0)	⊕⊕○○ ⁵
Intraventricular hemorrhage	5 (5291)	1.20 (0.74 to 1.93)	1.4 vs 1.2	0.2 (-0.5 to 0.8)	⊕⊕○○ ⁶
Necrotizing enterocolitis	5 (5291)	0.78 (0.33 to 1.86)	0.7 vs 0.9	-0.3 (-1.2 to 0.5)	⊕⊕○○ ²
Neonatal sepsis	5 (5291)	1.00 (0.73 to 1.37)	3.9 vs 3.9	0.1 (-0.9 to 1.2)	⊕⊕⊕⊕ ¹
Retinopathy of prematurity	3 (2651)	3.84 (1.19 to 12.42)	1.0 vs 0.2	0.7 (0.1 to 1.3)	⊕○○○ ⁷
Admittance to neonatal intensive care unit	2 (2640)	0.90 (0.74 to 1.09)	13.3 vs 14.7	-1.5 (-4.1 to 1.2)	⊕⊕⊕⊕ ⁸
Maternal mortality and morbidity					
Hypertensive disorder in pregnancy	1 (808)	1.24 (0.89 to 1.74)	16.2 vs 13.0	3.2 (-1.7 to 8.1)	⊕⊕○○ ⁴
Chorioamnionitis	3 (988)	1.05 (0.53 to 2.06)	3.7 vs 3.2	0.6 (-3.1 to 4.2)	⊕⊕○○ ⁹
Genitourinary infection	2 (854)	4.24 (0.74 to 24.39)	1.6 vs 0.2	1.4 (-2.5 to 5.4)	⊕○○○ ¹⁰
Vaginal discharge	2 (180)	1.88 (1.53 to 2.31)	95.6 vs 50.6	45.5 (34.6 to 56.5)	⊕⊕⊕⊕ ¹¹
Preterm prelabor rupture of membranes	4 (1491)	0.99 (0.44 to 2.21)	7.0 vs 6.7	-0.6 (-5.3 to 4.2)	⊕⊕○○ ⁴

Numbers in bold if difference is statistically significant

*Absolute effects for event rates in intervention group vs control group, presented as the sum of all events /the total numbers of participants, across the RCTs with low risk of bias.

**Pooled risk difference (95% CI), presented as the weighted difference in event rates per 100 participants.

Reasons for downgrading:

¹ One level based on lack of blinding and uncertain precision

- ² Two levels based on lack of blinding, some inconsistency, serious imprecision
- ³ Two levels based on lack of blinding, some inconsistency, uncertain precision
- ⁴ Two levels based on lack of blinding, serious imprecision
- ⁵ Two levels based on serious inconsistency and imprecision
- ⁶ Two levels based on lack of blinding, different outcome definitions, serious imprecision
- ⁷ Three levels based on lack of blinding, lack of classification of outcome, very serious imprecision
- ⁸ One level based on lack of blinding, possible different routines regarding admittance to NICU, uncertain precision
- ⁹ Two levels based on very serious imprecision
- ¹⁰ Three levels based on lack of blinding, poorly defined outcome, very serious imprecision
- ¹¹ One level based on lack of blinding and subjective outcome

Tabell 9 Lågdos aspirin vid enkelbörd

Table 9. Summary of findings for main outcomes (based on trials with low risk of bias). Acetylsalicylic acid (ASA) vs placebo in women with a singleton pregnancy and the risk factor previous spontaneous preterm birth.

Outcomes	Number of RCTs (patients)	Relative effect RR (95% CI)	Absolute effect* (%)	Risk difference** (95% CI)	Certainty of evidence GRADE
Preterm birth (PTB)					
Any PTB <37 weeks	1 (387)	0.83 (0.58 to 1.20)	21.2 vs 25.4	-4.24 (-12.7 to 4.2)	⊕⊕○○ ¹
Spontaneous PTB <37 weeks	1 (387)	0.84 (0.58 to 1.23)	20.1 vs 23.8	-3.7 (-12.0 to 4.5)	⊕⊕○○ ¹
Any PTB <34 weeks	1 (387)	1.05 (0.56 to 1.98)	9.3 vs 8.8	0.5 (-5.2 to 6.2)	⊕⊕○○ ¹
Spontaneous PTB <34 weeks	1 (387)	1.12 (0.59 to 2.13)	9.3 vs 8.3	1.0 (-4.6 to 6.6)	⊕⊕○○ ¹
Any PTB <28 weeks	1 (387)	1.39 (0.45 to 4.31)	3.6 vs 2.6	1.0 (-2.4 to 4.5)	⊕⊕○○ ¹
Spontaneous PTB <28 weeks	1 (387)	1.39 (0.45 to 4.31)	3.6 vs 2.6	1.0 (-2.4 to 4.5)	⊕⊕○○ ¹
Perinatal mortality and neonatal morbidity					
Perinatal mortality	1 (387)	2.99 (0.61 to 14.60)	3.1 vs 1.0	2.1 (-0.8 to 4.9)	⊕○○○ ²
Composite adverse neonatal outcome	1 (387)	1.79 (0.61 to 5.25)	4.6 vs 2.6	2.0 -1.7 to 5.8)	⊕○○○ ²
Bronchopulmonary dysplasia	1 (387)	0.33 (0.04 to 3.16)	0.5 vs 1.6	-1.0 (-3.0 to 1.0)	⊕○○○ ³
Intraventricular hemorrhage	1 (387)	0.22 (0.01 to 5.05)	0.5 vs 0	NA	⊕○○○ ³
Necrotizing enterocolitis	1 (387)	0.22 (0.01 to 5.05)	0.5 vs 0	NA	⊕○○○ ³
Neonatal sepsis	1 (387)	1.99 (0.37 to 10.74)	2.1 vs 1.0	1.0 -1.4 to 3.5)	⊕○○○ ³
Retinopathy of prematurity	1 (387)	0.50 (0.05 to 5.44)	0.5 vs 1.0	0.5 (-2.3 to 1.2)	⊕○○○ ³
Admittance to neonatal intensive care unit	1 (387)	1.18 (0.54 to 2.56)	6.7 vs 5.7	1.0 (-3.8 to 5.8)	⊕⊕○○ ¹
Maternal outcomes					
Hypertensive disorder in pregnancy	1 (387)	0.80 (0.22 to 2.92)	2.1 vs 2.6	-0.5 (-3.5 to 2.5)	⊕○○○ ³
Gestational diabetes mellitus	1 (387)	1.00 (0.50 to 1.98)	7.7 vs 7.8	-0.0 (-5.4 to 5.3)	⊕⊕○○ ¹
Any genital infection	1 (387)	0.40 (0.16 to 1.00)	3.1 vs 7.8	-4.7 (-9.2 to -0.2)	⊕○○○ ⁴
Vaginal bleeding	1 (222)	0.78 (0.26 to 2.39)	4.7 vs 6.0	-1.3 (-7.2 to 4.6)	⊕○○○ ⁵
Other bleeding		1.54 (0.77 to 3.01)	16.0 vs 10.4	5.7 (-3.2 to 14.6)	
Preterm prelabor rupture of membranes	1 (387)	0.50 (0.23 to 1.08)	4.6 vs 9.3	-4.7 (-9.8 to 0.4)	⊕⊕○○ ¹

*Absolute effects for event rates in intervention group vs control group, presented as the sum of all events /the total numbers of participants, across the RCTs with low risk of bias.

**Pooled risk difference (95% CI), presented as the weighted difference in event rates per 100 participants.

Reasons for downgrading:

¹Two levels based on very serious imprecision.

²Three levels based on very serious imprecision and uncertainty about directness (the outcome included fetal deaths (≥16 weeks).

³Three levels based on extremely serious imprecision.

⁴Three levels based on very serious imprecision and study limitation (cointervention with cerclage in the ASA group).

⁵Three levels based on very serious imprecision and study limitation (self-reported/subjective outcome).

Bilaga 1

Kontraindikation/varning

Utrogestan®

Utrogestan® innehåller sojalecitin och kan orsaka överkänslighetsreaktioner (urtikaria och anafylaktisk chock hos överkänsliga patienter). Eftersom det finns ett möjligt samband mellan allergi mot soja och allergi mot jordnötter, ska patienter med jordnötsallergi undvika att använda Utrogestan®.

I övrigt se FASS.

Crinone®

Se FASS

Lutinus®

Se FASS

Bilaga 2

Patientinformation

Förebyggande behandling mot för tidig förlossning med progesteron

När barn föds efter graviditetsvecka 22+0 men före graviditetsvecka 37+0 kallas det förtidsbörd eller för tidig förlossning. Ju tidigare ett barn föds desto större är risken för komplikationer för barnet. I Sverige föds 5–6% av alla barn för tidigt.

För tidig förlossning kan ha olika orsaker. Ibland finns medicinska skäl att förlösa den gravida kvinnan för tidigt, som t.ex. vid havandeskapsförgiftning eller andra sjukdomar. Två tredjedelar av alla för tidiga förlossningar startar spontant och orsaken till den tidiga förlossningsstarten är då ofta okänd.

Du kan ha en ökad risk för tidig förlossning, om du har fött för tidigt i en tidigare graviditet eller har haft ett eller flera sena missfall. För att bedöma risken för att detta kan hända igen, kan längden på livmoderhalsen mätas med vaginalt ultraljud (ultraljud via slidan) vid ett tillfälle mellan 16 och 24 graviditetsveckor. Om livmoderhalsen då är kort har du en ökad risk.

Vetenskapliga studier har visat att förebyggande behandling med progesteron (kallas även gulkroppshormon) minskar risken att föda för tidigt, om livmoderhalsen är kort. Progesteron har inte visat sig ge några negativa effekter för dig eller för det väntade barnet. Lokal behandling har visat sig vara effektiv och du har därför fått recept på progesteron som är en kapsel/tablett/gel som du lägger i slidan. Ibland upplevs ökad mängd av flytningar från slidan eller en lätt brännande känsla, vilket är helt normalt. Behandlingen startas i graviditetsvecka 16–24 och pågår sedan fram till graviditetsvecka 34+0.

Oavsett behandling är det mycket viktigt att du kontaktar din förlossningsavdelning om du skulle ha tilltagande tidiga värkar eller vattenavgång.

Kontaktuppgifter:

Patientinformation

Förebyggande behandling mot för tidig förlossning med cerklage

När barn föds efter graviditetsvecka 22+0 men före graviditetsvecka 37+0 kallas det förtidsbörd eller för tidig förlossning. Ju tidigare ett barn föds desto större är risken för komplikationer för barnet. I Sverige föds 5–6% av alla barn för tidigt.

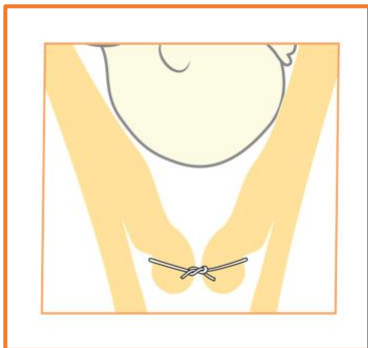
För tidig förlossning kan ha olika orsaker. Ibland finns medicinska skäl att förlösa den gravida kvinnan för tidigt, som till exempel vid havandeskapsförgiftning eller andra sjukdomar. Två tredjedelar av alla för tidiga förlossningar startar spontant och orsaken till den tidiga förlossningsstarten är då ofta okänd.

Om du har drabbats av sammanlagt tre eller fler mycket för tidiga förlossningar eller sena missfall, kan du ha nytta av förebyggande behandling med cerklage för att minska risken för sent missfall eller mycket för tidig förlossning i nuvarande graviditet.

Cerklage är ett band, eller tråd, som fästs runt livmoderhalsen. Det skall hålla livmoderhalsen stängd genom att utgöra ett mekaniskt stöd och förhindra att livmoderhalsen öppnar sig för tidigt.

Bandet sätts oftast på plats i graviditetsvecka 14-24. Detta görs via slidan. Under ingreppet är du sövd eller får ryggbedövning. Innan ingreppet görs en bedömning av vilken bedövningsmetod som är mest lämplig för dig. Båda metoderna är ofarliga för fostret.

Vanliga biverkningar när cerklaget är på plats är sparsam blödning strax efter ingreppet och därefter flytning från slidan. Molvärk i nedre delen av buken är också vanligt.



Cerklage lagt runt livmoderhalsen (tillstånd från @bo.jacobsson)

När det börjar närma sig förlossning tas cerklaget bort i samband med ett sjukhusbesök, oftast i graviditetsvecka 36–37. Detta sker vid en gynekologisk undersökning. Bandet lyfts upp med en pincett, klipps av och tas bort. Det behövs ingen bedövning.

Även om du har ett cerklage, är det viktigt att du kontaktar din förlossningsavdelning om du får tilltagande värkar, vattenavgång, blödning eller feber.

Kontaktuppgifter: