

بررسی اثر درمان پروژسترون در دوره پری ناتال بر تکامل و رفتار و سلامت دوره کودکی

دکتر مینا بخشعلی بختیاری^۱
دکتر لیلا نظری^۲

پیش زمینه

پروژسترون به طور روتین در دوره پری ناتال استفاده میشود با این وجود اثرات درازمدت آن بر تکامل دوره کودکی مشخص نمی باشد.

Objective

ارزیابی اثرات درازمدت درمان با پروژسترون در دوره کودکی

Search Strategy

MEDLINE و Embase و Chochrane central Register of controlled trial from inception to ۲۴ may ۲۰۲۰

Selection criteria

RCTS نتایج را در زنانی که کودکانی که در دوره ی پره ناتال در تماس با پروژسترون بودند را به دنیا آوردند در مقایسه با پلاسبو یا مداخلات دیگر مقایسه و گزارش کردند. (در هر سه ماهه ای از بارداری)

Data Collection and analysis

۲ نویسنده به طور مستقل انتخاب شدند و داده ها استخراج شدند.

از Chochran Risk of Bias tools برای کارآزمایی های بالینی و Quality در مطالعات بررسی کننده پیش آگهی استفاده شد.

Main Result

از ۳۸۸ مقاله، ما ۷ مقاله که بر اساس RCT بود استفاده کردیم که شامل ۴۲۲۲ اندازه گیری از ۶ ماه تا ۸ سال بود. همین مطالعات مقایسه کردند پروژسترون و پلاسبو را در سه ماهه ی دوم و یا سوم که به دلیل پره ترم لیبر تجویز شده بود. متاآنالیزهای (۲ مطالعه $n=890$ کودک) هیچ تفاوتی در تکامل

Neurodevelopment با Bayley III Cognitive Composite Score در سن ۲ سالگی بین گروه دریافت کننده ی پروژسترون و پلاسبو وجود نداشت.

Conclusions

System Review ای که انجام دادیم شواهد از آسیب ناشی از تماس با پروژسترون در دوره پروناتال که به منظور جلوگیری از زایمان زودرس داده شده بود دیده نشد. همچنین ما قویاً نیاز به انجام مطالعات Follow up برای تجویز پروژسترون در مراحل ابتدای بارداری و اثر بر روی کودک در مراحل ابتدای کودکی را احساس میکنیم.

مقدمه

پروژسترون یک هورمون پایدارکننده ی وضعیت بارداری است در مراحل ابتدای بارداری از کورپوس لوتئوم تولید می شود و سیستم ایمنی مادر را سرکوب می کند و بدین وسیله به بقای جنین کمک می کند. در مراحل انتهایی و بعدتر حاملگی از جفت تولید می شود و سبب ریلکس کردن عضلات صاف رحم می شود. در نتیجه ی مزایای بالقوه ی پروژسترون (چه طبیعی و چه نوع سنتتیک ۱۷-الفا هیدروکسی پروژسترون کاپروات) از آن به عنوان یک حمایت کننده ی فازلوتیال بعد از استفاده از تکنولوژی کمک باروری استفاده می شود که می توان به عنوان پیشگیری کننده ی سقط و یا درمان و یا برای پیشگیری در زایمان زودرس استفاده می شود. بنابراین اثر درازمدت استفاده از پروژسترون برروی جنین باید بررسی قرار بگیرد. پروژسترون چه به صورت اندوژن و یا چه به صورت

اگزوزن می تواند از سد خونی- مغزی عبور کند و بر مغز جنین اثر بگذارد. در چندین مدل حیوانی، اتصال پروژسترون یا متابولیت های فعال نورواستروئید - ایزوفرم های رسپتور پروژسترون موثر در تحریک پروسه هایی مثل رشد نورونی بوده اند. همچنین موثر بر میلینیشن و تشکیل مدار عصبی.

بر خلاف پروژسترون، OHPC-۱۷ به ترکیبات آلورگنولون که نوروپروتکتیو هستند متابولیزه نمی شود. بنابراین پروژسترون به طور بالقوه، آنزیم ۱۱ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز تایپ II را، سرکوب کرده بنابراین، سبب می شود که جنین در معرض کورتیزول بالایی از مادر قرار بگیرد و این فراوانی کورتیزول اثر درازمدت بر سیستم لیمبیک جنین دارد.

۹۲ مطالعه ی RCT در یک مطالعه ی سیستماتیک ریویو کوکران مورد بررسی قرار گرفتند. اینجا به ارزیابی اثر پروژسترون در مامایی پرداختند و فقط دو Review اثر دراز مدت آن را بر کودکی ارزیابی می کردند.

یک متا آنالیز نشان داد که پروژسترون واژینال که برای جلوگیری از زایمان زودرس تجویز می شد، اثر مضری بر تکامل کودکان نداشت.

در کل، توافق بر این است پروژسترون طبیعی که در مراحل اولیه بارداری تجویز می شود به بقای جنین کمک می کند با این وجود از نتایج بعد از تولد آن اطلاع زیادی در دست نیست.

هدف این Systematic Review ارزیابی مقالات چاپ شده در مورد اثر درمان پروژسترون بعد از تولد می باشد.

این یک مطالعه ی Systematic Review بوده و بر اساس آیتم آن و چک لیست متا آنالیز (PRISMA) طراحی شده است. پروتکل این Review در PROSPERO رجیستر شده.

اهمیت نتایج تکاملی دراز مدت در نتایج نهایی برای مطالعات زایمان زودرس که در ۲۰۱۶ چاپ شده نشان داده شد.

در این نتایج نهایی، موربیدیته ی نورودیولوپمنت دیررس در

یکی از ۱۳ نتایج نهایی بود و در یک پروژه ی دیگر که توسط تیم ما انجام شد و چاپ نشد، مادران کودکان نارس متولد شده، نتایج نهایی تکامل بچه ها شان با تکامل ذهنی که مهم ترین نتیجه ی آن بود در طی زندگی بررسی شد.

منبع اطلاعات و استراتژی تحقیق

داده های تخصصی

در یک تحقیق سیستماتیک در OVID MEDLINE و OVID EMBAS و مرکز کوکران تا ۲۴ May ۲۰۲۰ برای بررسی اثر دراز مدت پروژسترون در نوزادان متولد شده که طی بارداری با آن در تماس بوده اند جمع آوری شد. لغاتی که مورد سرچ قرار گرفت شامل: لغات کنترل {mesh terms in medline} پروژسترون-بارداری، پریناتال، مادری، جنین و نوزادان، فالوآپ طولانی مدت و نتایج ویژه بود. محدودیت تاریخ و زبان وجود نداشت. استراتژی سرچ در جدول ۱۱ وارد شده است

جمع آوری مطالعات

همه RTC هایی که نتایج درازمدت بر روی بچه هایی که در طی بارداری مادرشان در هر تری مستری از بارداری پروژسترون گرفته بودند (چه تک قلو، چه چند قلو و به هر اندیکاسیونی) وارد مطالعه شدند و در نهایت مطالعاتی که شایستگی لازم برای رسیدن نداشتند (که این علل در شکل ۱ شرح داده شده) حذف شدند.

تمام مطالعات به طور مستقل برای واجد شرایط بودن عنوان و چکیده توسط دو نفر غریب شدند (Ns,ML) با استفاده از Rayyan Citation ۲۵.

گزارش های چند گانه در یک جمعیت

ما مطالعاتی را وارد کردیم که اثر درازمدت را در همان جمعیت بررسی کرده بود که چرا که می خواستیم مطمئن

شویم که همه نتایج در این جمعیت بررسی شده است.

آنالیز

نتایج بلند مدت به ۳ زیرمجموعه تقسیم شدند: بهداشت عمومی، انتروپومتری و Neurodevelopment و رفتار، در این سه گروه، نتایج دسته بندی شدند. داده های دو قطبی موجود در یک جدول 2×2 وارد شدند و RR و OR گزارش شده برای داده های پیوسته هم میانگین و انحراف معیار گزارش شد.

نتایج: از مجموع ۳۸۸ مطالعه، ۷ مقاله در Systemic Review وارد شدند. شکل شماره (۱)

ویژگی های مطالعه

ویژگی های RTC و مطالعات Follow up در جدول (۱) خلاصه شده اند ما ۷ مطالعه ی Follow up را بر اساس ۵ RCT وارد کردیم. همه ی ارزیابی ها اثر پروژسترون در مقایسه با پلاسیبو در سه ماهه دوم / سوم که برای جلوگیری از پره ترم لیبر بود بررسی می کرد هیچ مطالعه ی Follow up ای برای بررسی اثر پروژسترون در سه ماهه ی اول بارداری یافت نشد. ۲ تا RTC زنان با بارداری چندقلویی را بررسی کرده بود و ۳ تا RCT با زنان با بارداری تک قلو و سابقه قبلی PTL و طول سرویکس کوتاه و ریسک فاکتورهای دیگر PTL را بررسی کرده بود.

در کل مطالعات Follow up وارد شده، ۴۲۲۲ اندازه گیری های منحصر به فرد در کودکان ۶ ماه تا ۸ سال انجام دادند که خلاصه آن در جدول S1 و S2 آمده است.

گزارش های تکراری یا چندگانه در جمعیت

یکسان

گروه مطالعه PREDICT نتایج تکامل Neurodevelopment را در کودکان ۶ ماه تا ۱۸ ماه (Rode ۲۰۱۱) و تا ۸ سال (Vedel

۲۰۱۷) بررسی کرد. به علاوه یک مطالعه در کودکان ۶ ماه تا ۱۸ ماه که از مادرانی متولد شده بودند که بارداری پرخطر داشتند (طول سرویکس زیر صدک ۱۰، شرح حال PTL قبل از ۳۴ هفته، یک سقط بعد از ۱۲ هفته) انجام شد (Klein ۲۰۱۱)

نتایج از مطالعات PREDICT نمی توانند وارد متاآنالیز شوند به دلیل تفاوتی که در سن واسکور Cut off بین مطالعات وجود دارد. آنالیز نتایج از مطالعات PREDICT Overlep ندارند.

بهداشت عمومی و آنتروپومتری

همه ی مطالعات از متدهای متفاوت و کرایتریاهای مختلف برای گزارش بهداشت عمومی استفاده می کردند (جدول S۴ این را نشان می دهد).

یک مطالعه نقض بیش تری در گروه پروژسترون در مقایسه با پلاسیبو در کلیه (۱ به ۳) و سیستم گوارشی (۴ به ۹) و تنفسی (۳ به ۷) پیدا کرد. با این وجود شیوع اینها بسیار کم بود. میزان شنوایی در گروهی که پروژسترون گرفته بودند بهتر بود (۲ به ۱)

همه مطالعات دیگر نتایج ناسازگار و متناقضی در نقایص بهداشتی و آنتروپومتری بر اساس تماس با پروژسترون نشان داد. هیچ یک از آمار بدست آمده، بارزو پر اهمیت نبود. بنابراین مالفورماسیون شناختی، آنومالی کروموزومال یا ابنورمالیتی ژنتیالیا گزارش شده در Follow up بین گروهها تفاوت آشکاری نداشت. نتایجی که سلامت ذهنی یا قلبی عروقی یا جنسی یا تکامل بلوغ را گزارش کند وجود نداشت.

تکامل حرکتی و ذهنی

تکامل ذهنی با استفاده از Bayley Scale of infant Development

در دو مطالعه اندازه گیری $n=890$ بررسی شد.

۴ مطالعه شامل ۲۸۲۷ اندازه گیری استفاده از Ages and Stages

استفاده کرد. تفاوت معنادار آماری در نتایج وجود نداشت. (جدول ۵)

بحث یافته های مهم

در این مطالعه Systemic Review و متاآنالیز ما هیچ نتیجه ای که نشان دهد درمان با پروژسترون به منظور زایمان زودرس منجر به بروز تغییراتی در نتایج کودکی می شود وجود ندارد.

نقاط ضعف و قدرت

تمام مطالعات در Systemic Review همگی کیفیت متوسط تا خوب داشتند و در طی تمام کارآزمایی double Blinding بودند.

محدودیت اصلی مطالعه ما هتروژنیتی مطالعات وارد شده بود. همه مطالعات، نتایج متفاوت در کودکان در سن های مختلف و ابزارهای ارزیابی متفاوت را بررسی می کردند اکثریت نتایج مطالعات Subjective بود آنها از - Parentt Reported questionnaires که مزایایی داشت و ارزان بود استفاده کردند و فقط ۲ مطالعه از تست Bayley با ارزیابی Face to Face برای بررسی تکاملی کودکان استفاده کردند. نقایص تکامل عصبی معمولاً بعد از تولد پره ترم وجود دارند.

با وجود هتروژنیتی که بین کارآزمایی های پروژسترون وجود داشت، IPD.MA نشان داد که تولد پره ترم بعد از تجویز پروژسترون کم می شود (در بارداری تک قلو) پس بنابر این خواه نا خواه بهبود Neurodevelopment اتفاق خواهد افتاد.

با این وجود در ۴ مطالعه از ۵ مطالعه میزان تعداد تولد پره ترم بین دو گروه دریافت کننده پروژسترون و پلاسبو قابل مقایسه بود.

در نهایت مطالعه ما و RCT هایی بودند که استفاده از

Questionnaire (ASQ) کرده بود و یک مطالعه شامل ۳۲۴ اندازه گیری از Child Development Inventory Questionnaire (CDI) استفاده کرد.

تفاوت آشکاری در Bayley III Score بین کودکانی که تماس با پروژسترون داشتند و گروه پلاسبو وجود نداشت. فقط یک مطالعه Bayley III Score حرکتی را ارزیابی کرد. در سایر موارد گفته شده هم تفاوت آشکاری وجود نداشت در جدول ۲ خلاصه شده است.

مقایسه نتایج مرگ یا نقایص: Moderate / Server

Neurodevelopment

۲ مطالعه (۲۹ و ۳۰) نقص Neurodevelopment در سن ۲ سالگی با و بدون Mortality rate را بررسی کردند. در مطالعه اول نقص Neurodevelopment در زمینه حرکتی ذهنی، عملکردی شنوایی- صحبت و زبان، بینایی، تنفسی و گوارشی و کلیوی یا بستری در بیمارستان و در مطالعه ی دوم (۲۹) Bayley > -۱SD یا CBCL در رنج بالینی یا بیش از یک وبستری بیمارستانی یا بیش از یک جراحی در ۲ سال گذشته را بیان کردند. مطالعه اول نقایص متوسط تا شدید یا تکامل مغزی در ۱۲/۴٪ کودکان (۴۷/۳۷۹) که با پروژسترون در دوره جنینی تماس داشتند گزارش کرد که این میزان در گروه پلاسبو ۸/۷ (۳۵/۴۰۳) بود. البته این تفاوت معنادار از نظر آماری نبود.

در مطالعه ی دوم هیچ تفاوتی از نظر موارد گفته شده بین گروه در معرض پروژسترون و پلاسبو دیده نشد.

رفتار

۲ مطالعه، تکامل رفتاری را ارزیابی کرد. یک مطالعه که اندازه گیری $n=597$ را انجام داد و از پرسشنامه Strengths and Difficulties (SDQ) استفاده کرد و یک مطالعه دیگر که $n=54$ اندازه گیری بر اساس معیار Child Behaviour Checklist

پروژسترون در سه ماهه دوم/سوم برای جلوگیری از زایمان زودرس را بررسی می کردند و ما هیچ شواهدی از اثر درازمدت پروژسترون در سه ماهه اول نیافتیم.

Interpretation

گاید لاین های بین المللی پروژسترون را به عنوان حمایت کننده ی فازلوتئال در ART توصیه می کنند.

درصد دقیق بارداری هایی که پروژسترون به کار می رود ۱۲-۵٪ می باشد (درصد ۳-۲٪ کودکان متولد شده از ART در کشورهای غربی و شیوع تولد نارس در ۱۲-۵٪ موارد) لیست وسیع اندیکاسیون پروژسترون از بارداری سبب می شود که کودکان زیادی در معرض پروژسترون قرار بگیرند.

۲ مطالعه ی Systematic Review کوکران در مورد پروژسترون شامل اثرات دراز مدت از ۵ مطالعه می باشد ولی همچنان داده ها محدود است هیچ متآنالیزی برای بررسی نتایج درازمدت در این Systematic Review ها اجرا نشده است.

Systematic Review ای که ما انجام دادیم شامل ۷ مقاله بود که اثر پروژسترون را در سه ماهه ی دوم / سوم بررسی می گردد که منظور جلوگیری از تولد پره ترم داده شده بود و بنابراین هیچ RCT ای که این اثر را در سه ماهه ی اول بررسی کند، ارزیابی نشد.

پروژسترون در بیش از ۹۰٪ از سیکل های ART تجویز شده و حمایت کننده ی فازلوتئال می باشد و نتایج نوزادی آن ارزیابی محدودی شده است.

مطالعات اخیر یک افزایش شیوع در LGA یا ماکروزومی در بارداری یک قلو بعد از انتقال جنین فریز شده در یک سیکل برنامه ریزی شده با استروژن + پروژسترون گزارش کردند که این نتایج در مقایسه یک سیکل طبیعی با یک سیکل تحریک شده به دست آمده است همچنین زایمان های Post term و اختلالات فشار خون مادر گزارش شد.

با این وجود این اطلاعات ماحصل داده های Retrospective

بوده ارزیابی سیستماتیک محدود است و تعیین این که این ماحصل ART است یا تجویز پروژسترون، کار دشواری است. اگرچه RCT هایی که روی این موضوع به اجرا در آمده اند فالوآپ بشوند می توانند این گپ علمی را پر کنند.

دیگرانندیکاسیون تجویز پروژسترون در سه ماهه اول به دلیل سقط مکرر یا خونریزی سه ماهه اول است. ۲ بررسی اخیر اثر سودمندی از تجویز پروژسترون در این کارآزمایی ها پیدا نکرد.

در واقع بدون انجام یک ارزیابی Systematic نمی توان اثر کوتاه مدت یا بلند مدت پروژسترون در سه ماهه اول را گارانتی و تضمین کرد.

بنابراین این مهم است که در نظر بگیرید که نتایج ما بر اساس تعداد محدودی از مطالعات هتروژن هستند.

این بررسی مجدداً بر اهمیت پیگیری طولانی مدت ساختار یافته پس از مطالعات مداخله ای پری ناتال، ترجیحاً با استفاده از یک مجموعه نتیجه ی اصلی که برای تحقیقات پیشگیری از تولد زودرس تعیین شده است، تاکید می کند.

عوارض تکامل عصبی تاخیری به عنوان یکی از ۱۳ نتایج نهایی در نتایج حاصل از مداخلات پیشگیری از زایمان زودرس می باشد. با این حال، در مورد اندازه گیری ها و نتایج تعیین کننده عوارض رشد عصبی درازمدت اتفاق نظر وجود ندارد.

علاوه بر این قبل از اینکه نتایج نهایی چاپ شود، فقط ۱۶٪ محل کارآزمایی های بالینی کودکان را بعد از ترخیص از بیمارستان follow می کردند.

اگرچه تعداد مطالعات گزارش شده برای نتایج درازمدت به سرعت در حال افزایش است اما روش ها و نتایج هنوز متفاوت است.

مطالعه ما نشان دهنده ی نیاز قوی به راهنمایی در اقدامات توصیه شده برای ارزیابی نتیجه ی اصلی عوارض neurodevelopment تاخیری است.

علیرغم این واقعیت که برخی از مطالعات گنجانده شده همان اندازه گیری را نشان می دهد. این واقعیت که از اندازه گیری های مختلف استفاده شده، هنوز هم منجر به ناتوانی مادر انجام متاآنالیزها شده است که می تواند زباله های تحقیقاتی محسوب شود.

نتیجه گیری

در این مطالعه ی Systematic Review که به بررسی اثر درازمدت پروژسترون در دوره کودکی پرداخته بود. ما هیچ شواهدی مبنی بر اثر سودمند یا مضر درازمدت آن بعد از تجویز در سه ماهه ی دوم / سوم که برای زایمان زودرس

تجویز شده بود، نیافتیم. یافته های ما به دلیل افزایش و کاربرد گسترده ی درمان پروژسترون در گایدها لاین ها پیشگیری از حاملگی زودرس بسیار مرتبط است. ما نیاز به بررسی اثر پروژسترون تجویز شده در ابتدای بارداری بر دوره ی کودکی نیز داریم.

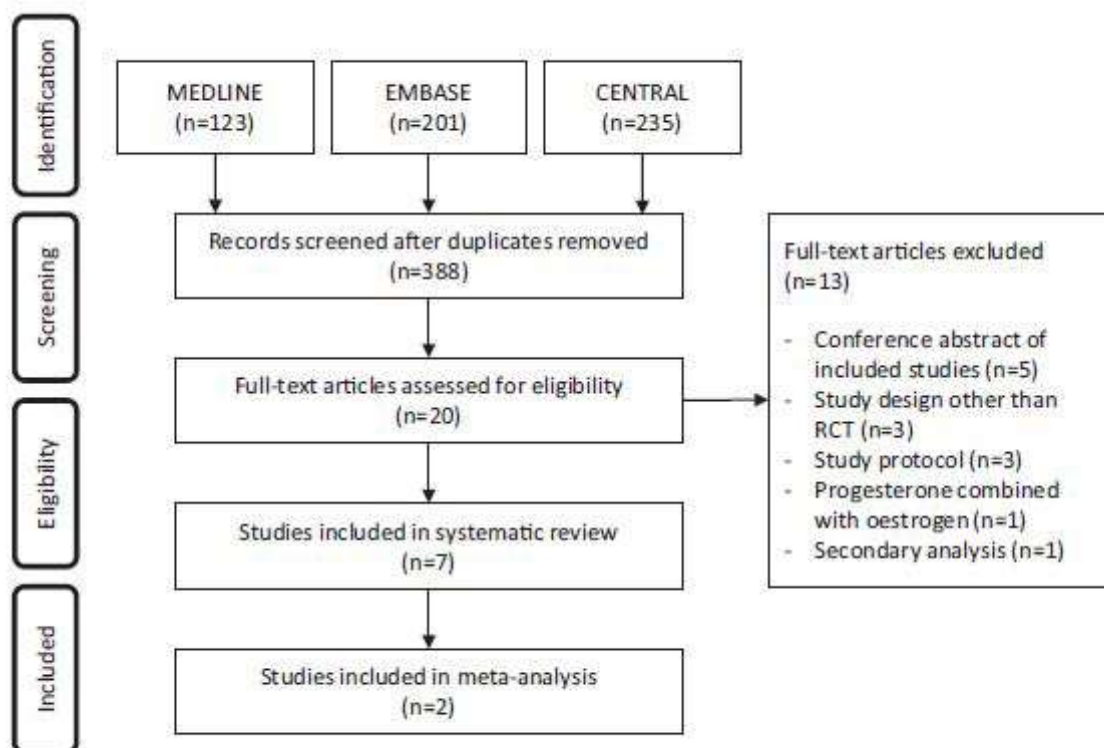


Figure 1. PRISMA 2009 flow diagram.

Table 1. Overview of included studies

Randomised controlled trial			Long-term outcomes, follow-up study					
First author and year of publication	Study population	Type of intervention (vs placebo)	Number of women, number of children	First author and year of publication	Age at follow up and study population	Number of children (follow-up rate)	Long-term outcome measurement instruments	Gestational age at delivery in weeks, mean(SD) or median (IQR) - Progesterone (Prog) - Placebo (Plac)
Meis 2003 ³⁶	Singleton pregnancies with a history of spontaneous preterm birth between 16 and 20 wk of gestation until 36 wk or delivery	90 mg vaginal gel Crinone	459 women 459 children	Northern 2007 ³³	Between 4 and 5 y All children born to mothers enrolled in the NICHD and HDMFMJUN ^c	278 (80%)	ASQ ^T PAF General Health	Delivery before 37 wk gestation ^a Prog 36.3% Plac 54.9%
Norman 2009 ³⁷ STOPPIT	Multiple pregnancies between 24 wk of gestation until 34 wk or delivery	200 mg vaginal pessary Utrogestan	494 women 988 children	McNamara 2015 ³¹ STOPPIT	Between 4 and 5 y All children born to mothers resident in Scotland	324 (44%)	HUJ ^F CDI ^a General Health - medical records	Prog 36 (3) (n = 74) Plac 36 (2) (n = 91)
Rode 2011 ³⁴ PREDICT	Multiple pregnancies (dichorionic diamniotic) between 20 and 24 wk of gestation until 34 wk or delivery	200 mg vaginal pessary Utrogestan	677 women 1342 children	Rode 2011 ³⁴ PREDICT Klein 2011 ³⁰ PREDICT	6 mo 18 mo All children 6 mo 18 mo Children born to women with high-risk pregnancies ^b Up to 8 y The Danish part of the PREDICT study	1050 (79.2%) 991 (74.8%) 112 (79.2%) 102 (70.8%)	ASQ ^T ASQ ^T	Prog 36.0 (2.8) ^d Plac 35.9 (2.7) ^d Prog 36.0 (2.8) ^d Plac 35.9 (2.7) ^d
				Vedel 2016 ³⁵ PREDICT		437 (45.8%)	ASQ ^T General Health - medical records	Prog 37.3 (35.1–38.0) Plac 37.0 (35.1–38.0)

Table 1. (Continued)

Randomised controlled trial			Long-term outcomes, follow-up study					
First author and year of publication	Study population	Type of intervention (vs placebo)	Number of women, number of children	First author and year of publication	Age at follow up and study population	Number of children (follow-up rate)	Long-term outcome measurement instruments	Gestational age at delivery in weeks, mean(SD) or median (IQR) - Progesterone (Prog) - Placebo (Plac)
Van Os 2015 ³⁸ TripleP	Singleton pregnancies low risk women with short cervix (<30mm) between 16 and 20 wk of gestation until 36 wk or delivery	200 mg vaginal capsules micronised progesterone	80 women 80 children	Cuijpers ²⁹ 2020 TripleP	2 y All children	59 (77%)	Bayley-III [†] ASQ [‡] CBCL ^a General Health questionnaire	Prog 38.9 (37.1–40.3) Plac 38.7 (37.9–40.1)
Norman 2016/ 2018 ^{32,52} OPTIMUM	Singleton pregnancies with clinical risk factors ^a for preterm birth between 22 and 24 wk of gestation until 34 wk or delivery	200mg vaginal Utrogestan	1197 women 1176 children	Norman 2018 ³² OPTIMUM	2 y All children	869 (71%)	Bayley-III [†] SDQ [‡] General Health - questionnaire	Prog 36.7 (4.1) ^d Plac 36.9 (4.2) ^d

Face-to-face tests: [†] Bayley-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development –III.Questionnaires: [‡] SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire, [‡] ASQ: Ages and Stages Questionnaire, [□] HUI: Health Utilities Index, ^σ CDI: Child Development Inventory, [¥] PAI: Preschool Activities Inventory, [§] CBCL: Child Behavior Checklist.^aAny history in a previous pregnancy of preterm birth, or second trimester loss, or preterm premature fetal membrane rupture, or any history of a cervical procedure to treat abnormal smears, or cervical length of 25 mm or less.^bWomen with a cervical length ≤10th percentile at randomisation, or a history of spontaneous delivery before 34 wk or miscarriage after 12 wk, *n* = 72 women.^cNCH and HDM/FMUN: National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network.^dGestational age at delivery from entire cohort (gestational age at delivery, follow up of participants not available).^eNo report of a mean/median gestational age at delivery, only dichotomous outcome; preterm delivery before 37 wk of gestation, before 35 wk of gestation and before 32 wk of gestation.

Table 2. Summary of offspring outcomes in neurodevelopment

Neurodevelopment						
	Age at follow-up	Score	Number of children progesterone/ placebo	Progesterone mean (SD) or n (%)	Placebo mean (SD) or n (%)	Mean difference (MD) (95% CI) or OR (95% CI) or P-value
Bayley-III Cognitive Composite Score						
Norman 2018	2 y	Mean	410/423	99.7 (14.7)	99.5 (14.7)	n/a
		Mean*	430/439	97.3 (17.9)	97.7 (17.5)	MD -0.48 (-2.77 to 1.81)
Cuijpers 2020	2 y	Mean	28/29	101.6 (9.7)	105.0 (12.5)	MD -3.4 (-9.3 to 2.6)
	2 y	Cut-off $\leq 1SD$	29/30	1 (3.6)	1 (3.4)	OR 1.04 (0.06-17.43)
Bayley-III Motor Composite Score						
Cuijpers 2020	2 y	Mean	27/29	102.4 (10.9)	107.3 (12.6)	MD -4.9 (-11.2 to 1.4)
	2 y	Cut-off $\leq 1SD$	27/29	0	0	n/a
Ages and Stages Questionnaire						
Rode 2011	6 mo	Mean	514/536	215 (37.5)	218 (36.7)	P-value 0.45
Rode 2011	18 mo	Mean	501/490	193 (42.6)	194 (40.6)	P-value 0.89
	18 mo	Cut-off <15 points	501/490	19 (3.8)	18 (3.7)	
Vedel 2016	48 or 60 mo	Mean	225/212	269.0 (28.2)	261.7 (31.4)	P-value 0.03
	48 or 60 mo	Cut-off <10 th percentile	225/212	14 (6.2)	26 (12.3)	OR 0.47 (0.21-1.06)
Northen 2007	4 y	Cut-off 2 SD	193/82	53 (27.5)	23 (28)	P-value 0.92
Cuijpers 2020	2 y	Mean	27/27	250.7 (34.7)	256.7 (30.6)	MD 5.98 (-11.89 to 23.86)
	2 y	Cut-off 1 SD and ≥ 2 SD**	27/27	5 (18.5)	5 (18.5)	OR 1.00 (0.33-3.06)
Child Developmental Inventory score						
McNamara 2015	5 y	$\geq 1.5SD$	140/184	60 (43)	104 (57)	OR 0.67 (0.35-1.28)
	5 y	$\geq 2SD$	140/184	42 (30)	65 (35)	OR 0.87 (0.46-1.63)
Composite outcome of moderate-to-severe neurodevelopmental impairment at 2 y***						
Norman 2018	2 y		379/403	47 (12.4)	35 (8.7)	OR 1.48 (0.98-2.33)
Cuijpers 2020	2 y		29/30	5 (17)	5 (17)	OR 0.97 (0.31-2.99)
Composite outcome of death or moderate-to-severe neurodevelopmental impairment at 2 y***						
Norman 2018	2 y		399/419	67 (17)	51 (12)	OR 1.45 (0.98-2.15)
Cuijpers 2020	2 y		41/39	6 (15)	7 (18)	OR 0.78 (0.24-2.58)

for used statistical analyses, per follow-up study, see Table S2.

*Scores imputed for deaths.

**A score of 1 SD below the normative mean in ≥ 2 domains or a score of 2 SD below the normative mean on at least 1 domain were considered abnormal.

***Norman defined neurodevelopmental impairment as 'individual component of disability (motor, cognitive, function, hearing, speech and language, vision, respiratory, gastrointestinal and renal), or hospital admission', and Cuijpers as 'Bayley-III score < -1 SD, or CBCL score in clinical range, or >1 hospital admission, or >1 surgery in the past 2 y'.

****As Norman et al. did not impute abnormal cut-off scores for missing data (solely mean cognitive composite score), only cut-off results without imputation are shown.