



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Progesteron

w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:

**profilaktyka i leczenie ciąży
zagrożonej porodem przedwczesnym**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: BOR.434.8.2017

Raport nr: OT.4321.64.2019

Data ukończenia: 1 kwietnia 2020 r.

Wykaz skrótów

AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
EAPM	European Association of Perinatal Medicine
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz.499, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFOG	Nordic Federation of Obstetrics and Gynecology
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTMP	Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej
QCG	Queensland Clinical Guidelines
RANZCOG	Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości	4
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	12
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	12
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	12
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	13
3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	22
4. Źródła	25
5. Załączniki	26
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych .	26
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	27
5.3. Diagram selekcji badań PRISMA	29
5.4. Lista publikacji wykluczonych	29

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.8.2017, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 126/2017 z dnia 15 maja 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Zgodnie z ChPL Luteina zarejestrowanymi wskazaniami są:

- stany niedoboru endogennego progesteronu pod postacią zaburzeń cyklu miesięczkowego, bolesnego miesiączkowania, cykli bezowulacyjnych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, czynnościowych krwawień macicznych,
- endometrioza,
- zapłodnienie in vitro,
- niepłodność związana z niedomogą lutealną,
- poronienia nawykowe i zagrażające na tle niedoboru progesteronu,
- niewydolność fazy lutealnej okresu przedmenopauzalnego,
- hormonalna terapia zastępcza.

Podkreśla się, że progesteron jest stosowany u kobiet po menopauzie z zachowaną macicą, otrzymujących hormonalną terapię zastępczą, celem ochrony endometrium).

Leki Luteina refundowane są w aptece na receptę z odpłatnością ryczałtową. Zakres refundowanych wskazań progesteronu dopochwowego, którego dotyczy opracowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Finansowanie produktów leczniczych zawierających wyłącznie progesteron

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją
65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo			
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg, 30 szt.	05909991076207	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg, 60 tabl.	05909991103231		
Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg, 30 szt.	05909990569380		

1.1. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Dotychczas oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości trzykrotnie w ocenianym wskazaniu. Poniżej przedstawiono Opinię Rady Przejrzystości z 2017 r. (Opinie Rady Przejrzystości z 2015 r. i z 2013 r. zamieszczone są w raporcie nr BOR.434.8.2017).

Opinia Rady Przejrzystości nr 126/2017 z dnia 15 maja 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Stanowisko:

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Progesteronum	Luteina, tabletki dopochwowe, 50 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990569380	Profilaktyki i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991076207	
	Luteina, tabletki dopochwowe, 100 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991103231	

Uzasadnienie:

Za poród przedwczesny (PTB) uznaje się poród, który następuje po 22., a przed 37. tygodniem ciąży. Jest on przyczyną ok. 70% zgonów noworodków nieobarczonych wadami wrodzonymi. Na podstawie danych z GUS w 2015 roku 26 609 noworodków urodziło się w okresie pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży, co stanowiło 7,2% wszystkich porodów. Oprócz progesteronu podawanego dopochwowo wg odnalezionych wytycznych we wskazaniu profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym stosowane są: leki tokolityczne, szew okrężny szyjki, kortykosteroidy oraz siarczan magnezu. We wskazaniu pozarejestacyjnym – profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym – substancja czynna progesteronum była oceniana w Agencji w maju 2015 r., otrzymała pozytywną opinię Rady. Po roku 2015 ukazało się 8 rekomendacji dotyczących profilaktyki i leczenia ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym (SMFM 2017, CNGOF 2016, FIGO 2016, Orzechowski 2016, RANZCOG 2016, AHRQ 2015, NICE 2015 i WHO 2015). Wytyczne SMFM 2017, CNGOF 2016, FIGO 2016, RANZCOG 2016, NICE 2015 i WHO 2015 powstały na podstawie przeglądu systematycznego badań oraz konsensusu eksperckiego; wytyczne AHRQ 2015 powołują się na zalecenia NICE 2015 (stanowią ich streszczenie), natomiast wytyczne Orzechowski 2016 zostały opracowane na podstawie przeglądu badań i konsensusu eksperckiego. Wytyczne SMFM 2017 i Orzechowski 2016 zalecają stosowanie u kobiet w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym z porodem przedwczesnym w wywiadzie 17-hydroksyprogesteronu /17-OHPC/, natomiast w populacji kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym, ale bez wcześniejszych przypadków porodu przedwczesnego, sugerują stosowanie progesteronu p.v. Wg wytycznych CNGOF 2016 jedyną populacją, w której zaleca się leczenie progesteronem p.v., są kobiety w ciąży bez historii porodu przedwczesnego, które mają długość szyjki macicy mniejszą niż 20mm. Zalecenia FIGO 2016 wskazują na wykorzystanie dopochwowego USG w badaniu długości szyjki macicy oraz stosowanie progesteronu dopochwowo w profilaktyce porodu przedwczesnego. Wytyczne RANZCOG 2016, NICE 2015 oraz AHRQ 2015 pozytywnie odnoszą się do zastosowania progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, natomiast wytyczne WHO 2015 nie rekomendują stosowania leków tokolitycznych w związku z porodem przedwczesnym w celu poprawy punktów końcowych dotyczących noworodków.

W uprzednim raporcie Agencji odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji dotyczących postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, w tym 2 rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) z 2014 i 2015 r., rekomendacje: belgijską KCE z 2014 r., amerykańską AHRQ z 2012 r. oraz kanadyjską SOGC z 2008 r. Analitycy przygotowali opracowanie 8 wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanalizy, przeglądy systematyczne), które ukazały się po roku 2015 w tym:

- 2 przeglądy porównujące progesteron, szew szyjkowy i pessarium szyjkowe odpowiednio u kobiet w ciąży jedнопłodowej (Jarde 2017 a) i bliźniaczej (Jarde 2017 b) w prewencji porodu przedwczesnego; Ostatecznie, w wyniku przeglądu i metaanalizy sieciowej wymienieni autorzy stwierdzili, że progesteron (w szczególności progesteron naturalny) wydaje się być skuteczniejszą interwencją w porównaniu z pessarium szyjkowym i szwem okrężnym u kobiet w ciąży jedнопłodowej z ryzykiem PTB, w szczególności u kobiet z historią PTB. Autorzy sugerują, mimo zróżnicowanej jakości dowodów (od bardzo niskiej do wysokiej), że progesteron (bez względu na rodzaj) zmniejsza pierwszorzędowe punkty końcowe: PTB <34 i < 37 tygodnia ciąży oraz drugorzędowe punkty końcowe np. umieralność noworodków Ostatecznie, w wyniku przeglądu i metaanalizy autorzy stwierdzili, że żadna z porównywanych interwencji (progesteron, pessarium szyjkowe, szew okrężny) u kobiet w ciąży bliźniaczej z ryzykiem PTB, w szczególności u kobiet z historią PTB nie zmniejsza w sposób istotny statystycznie badanych pierwszorzędowych punktów końcowych (PTB < 34 i < 37 tygodniem ciąży, umieralność noworodków). Autorzy raportowali istotną statystycznie poprawę kilku drugorzędowych punktów końcowych na korzyść progesteronu stosowanego dopochwowo,
- 2 przeglądy oceniające 17-OHPC stosowany domięśniowo w porównaniu z progesteronem stosowanym p.v. w profilaktyce spontanicznego przedwczesnego porodu (SPTB) u pacjentek, u których

występował wcześniej SPTB (Oler 2017, Saccone 2017). Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że skuteczność progesteronu stosowanego dopochwowo może być lepsza w porównaniu z 17-OHPC stosowanym domięśniowo. Autorzy wskazali na potrzebę przeprowadzenia dalszych przedmiotowych badań RCT. Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu dopochwowo w porównaniu z 17-OHPC domięśniowym zmniejsza ryzyko STPB u kobiet z ciążą pojedynczą z wcześniejszymi przypadkami STPB. Autorzy wskazują na niską lub bardzo niską jakość dowodów, co może spowodować, że skuteczność leczenia będzie inna od oszacowanych wyników,

- 2 przeglądy porównujące progesteron p.v. z placebo/brakiem leczenia w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi oraz zachorowalności i śmiertelności okołoporodowej u kobiet w ciąży bliźniaczej (Romero 2016) i pojedynczej (Romero 2017), u których w badaniu dopochwowym USG długość szyjki macicy (CL) $\leq 25\text{mm}$. Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu dopochwowo u kobiet w ciąży bliźniaczej i z wykazaną w dopochwowym USG skróconą szyjką macicy w drugim trymestrze ciąży zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego zachodzącego w okresie od <30 do < 35 tygodniem ciąży oraz redukuje umieralność noworodków i inne punkty końcowe związane z zachorowalnością noworodków, bez wyraźnego szkodliwego wpływu na rozwój neurologiczny w wieku dziecięcym,
- 1 przegląd oceniający skuteczność progesteronu (różne rodzaje, drogi podania i dawki) w porównaniu z placebo w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu (PTB) (Ahn 2016). Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu (niezależnie od pochodzenia i drogi podania) nie wpływa na umieralność noworodków zarówno w przypadku ciąż pojedynczych, jak i mnogich, zagrożonych porodem przedwczesnym, zatem VP i 17-OHPC mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet w okresie przedporodowym, z zastrzeżeniem dotyczącym ograniczonego stosowania 17-OHPC przed 20-24 tygodniem ciąży. Autorzy nie odnaleźli dowodów sugerujących zmianę dotychczasowych wytycznych klinicznych odnośnie stosowania naturalnego progesteronu,
- 1 przegląd porównujący progesteron z nifedypiną/placebo w terapii tokolitycznej po zahamowaniu zagrażającego przedwczesnego porodu u kobiet z podwyższonym ryzykiem porodu przedwczesnego (Ding 2016). Ostatecznie, w wyniku przeglądu autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu w terapii tokolitycznej po zahamowaniu zagrażającego przedwczesnego porodu może być zasadne u pacjentek, które miały epizody zagrażającego przedwczesnego porodu.

Ostatecznie, w wyniku przeglądu cytowani autorzy stwierdzili, że stosowanie progesteronu zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego w okresie ≤ 34 tygodniem ciąży u kobiet z ciążą pojedynczą i wykazaną w badaniu dopochwowym USG długością szyjki macicy w drugim trymestrze $CL \leq 25\text{mm}$. Autorzy przeglądu wskazują na konieczność wprowadzenia powszechnych badań dopochwowego USG szyjki macicy pomiędzy 18 a 24 tygodniem u kobiet z ciążą pojedynczą i oferowania progesteronu aplikowanego dopochwowo dla kobiet, u których wykazano $CL \leq 25\text{mm}$, niezależnie od historii występowania porodu przedwczesnego, w celu profilaktyki porodu przedwczesnego oraz redukcji zachorowalności i umieralności noworodków. Jeśli chodzi o profil bezpieczeństwa progesteronu to cechuje go niska częstość i umiarkowane nasilenie działań niepożądanych co pozwala stwierdzić, że charakteryzuje się wysokim poziomem bezpieczeństwa. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach agencji HTA, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej progesteronum w ocenianych wskazaniach pozarejestracyjnych.

Łączny koszt refundacji progesteronum we wszystkich refundowanych wskazaniach w 2015 r. wynosił ok. 24,2 mln zł (176,8 tys. pacjentów), a w 2016 r. ok. 26,7 mln zł (193,4 tys. pacjentów). Całkowite koszty refundacji poniesione w latach 2015-2016 przez płatnika publicznego na substancję czynną progesteronum we wszystkich możliwych wskazaniach wynosiły ok. 50,9 mln zł u 370,2 tys. pacjentów. Podsumowując – dostępne metaanalizy potwierdzają skuteczność progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. Odnaleziono także 13 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym potwierdzające skuteczność progesteronu w proponowanym wskazaniu. Także 4 opinie eksperckie Konsultantów Wojewódzkich, odpowiednio w dziedzinie położnictwa i ginekologii oraz w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości potwierdzają skuteczność progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 25-26.03.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki i leczenia porodu przedwczesnego opisanych w raporcie AOTMiT z 2017 roku. Przeszukano następujące strony:

- Anglia i Walia – NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- Australia – NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – KCE <http://kce.fgov.be>,
- National Guideline Clearinghouse – NGC www.guideline.gov,
- Nowa Zelandia – New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>,
- Szkocja SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>,
- Trip DataBase www.tripdatabase.com,
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników <https://www.ptgin.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej <http://ptmp.edu.pl/>,
- European Association of Perinatal Medicine <http://www.europerinatal.eu/>,
- American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG <https://www.acog.org/>,
- Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology - NFOG <https://nfo.org/>,
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC <https://sogc.org/>,
- Society for Maternal-Fetal Medicine – SMFM <https://www.smfm.org/>,
- French national college of obstetricians and gynecologists - CNGOF <http://www.cngof.fr/>,
- International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO <https://www.figo.org/>,
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists – RANZCOG <https://ranzco.org.au/>,
- World Health Organization – WHO <https://www.who.int/>,
- wyszukiwarka Google <https://www.google.pl/>.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych: brytyjskie *National Institute for Health and Care Excellence* z 2015 roku zaktualizowane w 2019 roku (NICE), krajów nordyckich *Nordic Federation of Obstetrics and Gynecology* z 2019 roku (NFOG), australijskie, dla jednego ze stanów – Queensland, *Queensland Clinical Guidelines* z 2019 roku (QCG), europejskie *European Association of Perinatal Medicine* z 2017 roku (EAPM), australijskie / nowozelandzkie *Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists* z 2017 roku (RANZCOG) oraz polskie Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej (PTMP).

We wszystkich odnalezionych wytycznych odniesiono się do zastosowania progesteronu dopochwowego:

- NICE:
 - ✓ zaoferuj wybór pomiędzy profilaktycznym podawaniem progesteronu dopochwowego lub profilaktycznym założeniem szwu szyjkowego w przypadku kiedy kobieta:
 - ma w wywiadzie samoistny, wcześniejszy poród przedterminowy (do 34 tyg. ciąży) lub ma w wywiadzie utratę ciąży w II trymestrze (licząc od 16 tyg. ciąży) oraz
 - przezpochwowe badanie ultrasonograficzne przeprowadzone między 16, a 24 tyg. ciąży uwidocznilo długość szyjki macicy <25 mm.
 - ✓ rozważ progesteron dopochwowy u kobiet:
 - gdy ma w wywiadzie samoistny, wcześniejszy poród przedterminowy (do 34 tyg. ciąży) lub ma w wywiadzie utratę ciąży w II trymestrze (licząc od 16 tyg. ciąży) lub
 - przezpochwowe badanie ultrasonograficzne przeprowadzone między 16, a 24 tyg. ciąży uwidocznilo długość szyjki macicy <25 mm,

- NFOG:
 - ✓ stosowania progesteronu u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie: wśród kobiet w ciąży pojedynczej oraz z porodem przedwczesnym <37 tyg. ciąży w wywiadzie, bez oczywistych problemów takich jak malformacja macicy, czy konizacja szyjki macicy w wywiadzie, podawanie progesteronu może być rozważone w celu zmniejszenia ryzyka powtórzenia się porodu przedwczesnego przed 33-35 tyg. ciąży,
 - ✓ stosowania progesteronu u kobiet z krótką szyjką macicy: u kobiet w ciąży pojedynczej (przed 25 tyg. ciąży) z długością szyjki macicy <25 mm, powinno rozważyć się podawanie progesteronu dopochwowego w celu zmniejszenia ryzyka powtórzenia się porodu przedwczesnego przed 33-35 tyg. ciąży,
- QCG:
 - ✓ należy rozważyć terapię progesteronem (16-24 tydz. ciąży) wśród kobiet w ciąży pojedynczej oraz ze spontanicznym porodem przedwczesnym w wywiadzie,
 - ✓ należy rozważyć podawanie progesteronu u bezobjawowych kobiet z krótką szyjką macicy zdiagnozowaną w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym w II trymestrze ciąży,
- EAPM:
 - ✓ u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie lub późną aborcją w II trymestrze powinno zaoferować się 17-OHCP podawany w cotygodniowych iniekcjach lub progesteron dopochwowy - wybór powinien opierać się na indywidualnej analizie przypadku,
 - ✓ bezobjawowym kobietom z krótką szyjką macicy (≤ 25 mm) uwidocznioną badaniem ultrasonograficznym, bez względu na ich historię położniczą, powinno zaoferować się progesteron dopochwowy w celu profilaktyki wystąpienia porodu przedwczesnego oraz powikłań ze strony noworodka,
 - ✓ bazując na aktualnych dowodach naukowych, zastosowanie dopochwowego P4 w ciąży bliźniaczej jest rekomendowane do zastosowania, kiedy szyjka macicy ma długość 25 mm lub mniej,
- RANZCOG:
 - ✓ terapia progesteronem dopochwowym jest rekomendowana do zastosowania wśród bezobjawowych kobiet z krótką szyjką macicy (<25 mm) ocenioną ultrasonograficznym badaniem przezpochwowym w II trymestrze ciąży,
 - ✓ terapia progesteronem powinna być rozważona do zastosowania u kobiet w ciąży pojedynczej z samoistnym porodem przedwczesnym w ciąży pojedynczej w wywiadzie,
- PTMP:
 - ✓ w przypadku samoistnego porodu przedwczesnego lub poronienia po 16 tyg. ciąży w wywiadzie należy stosować profilaktyczne podawanie progesteronu od I trymestru do 34 tyg. ciąży,
 - ✓ w przypadku kanału szyjki macicy poniżej 25 mm należy zastosować progesteron dopochwowy.

W wytycznych wymieniono również inne metody takie jak: progesteron 17-OHCP, pessarium szyjkowe, tokoliza. Najważniejsze informacje z odnalezionych dokumentów zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE, 2015 (zaktualizowane w 2019 r.) Wielka Brytania</p>	<p>Wytyczne dotyczące zagrażającego porodu przedwczesnego oraz porodu przedwczesnego (wytyczne opisane w raporcie z 2017 r., zaktualizowane w sierpniu 2019 r.). W wytycznych wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaoferuj wybór pomiędzy profilaktycznym podawaniem progesteronu dopochwowego lub profilaktycznym założeniem szwu szyjkowego w przypadku kiedy kobieta: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ma w wywiadzie samoistny, wcześniejszy poród przedterminowy (do 34 tyg. ciąży) lub ma w wywiadzie utratę ciąży w II trymestrze (licząc od 16 tyg. ciąży) oraz ✓ przezpochwowe badanie ultrasonograficzne przeprowadzone między 16, a 24 tyg. ciąży uwidocznili długość szyjki macicy <25 mm. <p>Należy przedyskutować z pacjentką ryzyko oraz korzyści związane z zastosowaniem obu opcji oraz wspólne podjęcie decyzji o najlepszym rozwiązaniu,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • rozważ progesteron dopochwowy u kobiet: <ul style="list-style-type: none"> ✓ gdy ma w wywiadzie samoistny, wcześniejszy poród przedterminowy (do 34 tyg. ciąży) lub ma w wywiadzie utratę ciąży w II trymestrze (licząc od 16 tyg. ciąży) lub ✓ przezpochwowe badanie ultrasonograficzne przeprowadzone między 16, a 24 tyg. ciąży uwidoczniło długość szyjki macicy <25 mm. • kiedy zdecydujesz się na stosowanie progesteronu dopochwowego, rozpocznij jego podawanie między 16, a 24 tyg. ciąży i kontynuuj co najmniej do 34 tyg. ciąży, • rozważ założenie szwu szyjkowego u kobiety z szyjką macicy ≤25 mm (uwidocznioma w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym przeprowadzonym między 16, a 24 tyg. ciąży) oraz: <ul style="list-style-type: none"> ✓ przedwczesnym pęknięciem błon płodowych w poprzedniej ciąży oraz ✓ uszkodzeniem szyjki macicy w wywiadzie, • tokoliza: <ul style="list-style-type: none"> ✓ rozważ nifedypinę jako tokolizę dla kobiet między 24, a 25 tyg. ciąży z nienaruszonymi błonami płodowymi, u których spodziewa się porodu przedwczesnego, ✓ zaoferuj nifedypinę jako tokolizę dla kobiet między 26, a 33 tyg. ciąży z nienaruszonymi błonami płodowymi, u których spodziewa się lub u których zdiagnozowano poród przedwczesny, ✓ jeżeli nifedypina jest przeciwwskazana zaoferuj antagonistę receptora oksycotyny jako tokolizę, ✓ nie oferuj betamimetyków jako tokolizy. <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy wypełnili deklarację konfliktu interesów).</i> <i>Metodyka: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.</i></p>
<p>NFOG, 2019 (kraje nordyckie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące stosowania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego. W wytycznych odniesiono się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowania progesteronu u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie: wśród kobiet w ciąży pojedynczej oraz z porodem przedwczesnym <37 tyg. ciąży w wywiadzie, bez oczywistych problemów takich jak malformacja macicy, czy konizacja szyjki macicy w wywiadzie, podawanie progesteronu może być rozważone w celu zmniejszenia ryzyka powtórzenia się porodu przedwczesnego przed 33-35 tyg. ciąży. Podawanie progesteronu powinno rozpocząć się przed 24 tyg. ciąży (drogą dopochwową lub domięśniową). Należy wziąć pod uwagę, że istnieje niepewność co do ryzyka występowania rzadkich, ale poważnych zaburzeń neurologicznych u potomstwa [rekomendacja słaba], • stosowania progesteronu u kobiet z krótką szyjką macicy: u kobiet w ciąży pojedynczej (przed 25 tyg. ciąży) z długością szyjki macicy <25 mm, powinno rozważyć się podawanie progesteronu dopochwowego w celu zmniejszenia ryzyka powtórzenia się porodu przedwczesnego przed 33-35 tyg. ciąży. Należy wziąć pod uwagę, że istnieje niepewność co do ryzyka występowania rzadkich, ale poważnych zaburzeń neurologicznych u potomstwa [rekomendacja słaba]. <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili brak konfliktu interesów).</i> <i>Metodyka: przegląd systematyczny.</i></p>
<p>QCG, 2019 (Queensland - Australia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zagrażającego porodu przedwczesnego oraz porodu przedwczesnego. W wytycznych wymieniono dwie metody zmniejszania ryzyka porodu przedwczesnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podawanie progesteronu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ należy rozważyć terapię progesteronem (16-24 tydz. ciąży) wśród kobiet w ciąży pojedynczej oraz ze spontanicznym porodem przedwczesnym w wywiadzie, ✓ należy rozważyć podawanie progesteronu u bezobjawowych kobiet z krótką szyjką macicy zdiagnozowaną w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym w II trymestrze ciąży, ✓ do tej pory żadna z interwencji nie wykazała efektów w leczeniu kobiet w ciąży mnogiej z krótką szyjką macicy, ✓ jeżeli jest to wskazane, rekomenduj do zastosowania progesteron dopochwowy w czopkach w dawce 200 mg/dziennie, aż do 34 tyg. ciąży / pęknięcia błon płodowych / porodu (w zależności co wystąpi pierwsze), • założenie szwu szyjkowego: <ul style="list-style-type: none"> ✓ może być wskazane u kobiet (decyzja zindywidualizowana): <ul style="list-style-type: none"> ○ w wywiadzie z jednym lub więcej porodem przedwczesnym i/lub utratą ciąży w II/III trymestrze związaną z bezbolesnym rozwarciem szyjki macicy przy braku porodu oraz przedwczesnego odklejenia się łożyska, lub ○ z założeniem szwu szyjkowego w wywiadzie z powodu bezbolesnego rozwarcia szyjki macicy w II trymestrze ciąży, ✓ może być wskazane u kobiet z szyjką macicy zmierzoną przezpochwowy badaniem ultrasonograficznym o długości <25 mm (przed 24 tyg. ciąży) w przypadku spełnienia obu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ poród przedterminowy <34 tyg. ciąży w wywiadzie oraz ○ ciąża pojedyncza, ✓ nie jest rekomendowane dla kobiet z: <ul style="list-style-type: none"> ○ niewydolność cieśniowo-szyjkowa bez skrócenia długości szyjki macicy ≤ 25 mm, ○ incydentalnie zidentyfikowana krótka szyjka macicy bez samoistnego porodu przedwczesnego w wywiadzie lub bez utraty ciąży w II trymestrze, ○ ciąża mnoga. <p>W wytycznych odniesiono się również do leczenia porodu przedwczesnego, gdzie wymieniono m.in. tokolizę (nifedypiną / innymi lekami tokolitycznymi).</p> <p><i>Źródło finansowania: Queensland Health, Healthcare Innovation and Research Branch.</i> <i>Metodyka: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.</i></p>
<p>EAPM, 2017 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zagrażającego porodu przedwczesnego oraz porodu przedwczesnego. W wytycznych wymieniono metody profilaktyki porodu przedwczesnego u bezobjawowych kobiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progesteron i progestageny: <ul style="list-style-type: none"> ✓ u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie lub późną aborcją w II trymestrze powinno zaoferować się 17-OHCP podawany w cotygodniowych iniekcjach (powinien być rozpoczęty wcześniej w II trymestrze) lub progesteron dopochwowy - wybór powinien opierać się na indywidualnej analizie przypadku, po przedyskutowaniu korzyści i ryzyka z pacjentką (należy wspomnieć o tym, że stosowanie 17-OHCP podwyższa trzykrotnie ryzyko rozwoju cukrzycy ciężarnych), ✓ bezobjawowym kobietom z krótką szyjką macicy (≤ 25 mm) uwidocznioną badaniem ultrasonograficznym, bez względu na ich historię położniczą, powinno zaoferować się progesteron dopochwowy w celu profilaktyki wystąpienia porodu przedwczesnego oraz powikłań ze strony noworodka. Mogą być zastosowane dwie formy progesteronu: 200 mg miękkich kapsułek dopochwowych lub 90 mg żelu dopochwowego, ✓ bazując na aktualnych dowodach naukowych, zastosowanie dopochwowego P4 w ciąży bliźniaczej jest rekomendowane do zastosowania, kiedy szyjka macicy ma długość 25 mm lub mniej. 17-OHCP nie powinien być stosowany w ciąży bliźniaczej, • szew szyjkowy: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kobietom z samoistnym porodem przedwczesnym w wywiadzie, w ciąży pojedynczej oraz długością szyjki macicy mierzoną w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym wynoszącą 25 mm lub mniej przed 24 tyg. ciąży powinno zaoferować się założenie szwu szyjkowego lub dopochwowy P4, jak profilaktyka porodu przedwczesnego i powikłań ze strony noworodka. Obie opcje mogą być zaoferowane po przedyskutowaniu z pacjentką korzyści i ryzyka ich stosowania, a decyzja powinna być podjęta wspólnie z pacjentką. Zgodnie z aktualnymi dowodami naukowymi, szew szyjkowy nie powinien być stosowany u pacjentek w ciąży bliźniaczej, • pessarium szyjkowe: obecne dowody na temat przydatności pessarium szyjkowego u kobiet z krótką szyjką macicy, zarówno w ciąży pojedynczej i bliźniaczej, są niejednoznaczne, dlatego potrzebne są dalsze badania do wyjaśnienia tej kwestii. <p>W wytycznych wymieniono również tokolizę, ze wskazaniem, że leczenie tokolityczne podejmuje się głównie przez wzgląd m.in. na uzyskanie czasu dla podania kortykosteroidów przed porodem. Wskazano, że należy wybierać najbezpieczniejszą dostępną terapię tokolityczną, w staraniu wybranych przypadkach oraz przez możliwie najkrótszy czas. Podtrzymywanie tokolizy nie ma podstaw i nie powinno być stosowane.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i> <i>Metodyka: m.in. oparte na opiniach ekspertów.</i></p>
<p>RANZCOG, 2017 (Australia i Nowa Zelandia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zastosowania progesteronu w II i III trymestrze ciąży w celu profilaktyki porodu przedwczesnego. W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia progesteronem dopochwowym jest rekomendowana do zastosowania wśród bezobjawowych kobiet z krótką szyjką macicy (<25 mm) ocenioną ultrasonograficznym badaniem przezpochwowym w II trymestrze ciąży [rekomendacja oparta o konsensus ekspertów], • terapia progesteronem powinna być rozważona do zastosowania u kobiet w ciąży pojedynczej z samoistnym porodem przedwczesnym w ciąży pojedynczej w wywiadzie [rekomendacja oparta o konsensus ekspertów]. <p><i>Źródło finansowania: Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</i> <i>Metodyka: przegląd literatury.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTMP (Polska)	<p>Na stronie Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej w zakładce rekomendacje odnaleziono schematy postępowania w przypadkach określonych powikłań w okresach ciąży, porodu oraz porodu, m.in. postępowanie w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego i porodu przedwczesnego.</p> <p>W schemacie wskazano m.in., że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku samoistnego porodu przedwczesnego lub poronienia po 16 tyg. ciąży w wywiadzie należy stosować profilaktyczne podawanie progesteronu od I trymestru do 34 tyg. ciąży. W przypadku gdy pomimo stosowania progesteronu dochodzi do skrócenia kanału szyjki macicy poniżej 25 mm przed 24 tyg. ciąży, należy założyć szew szyjkowy, • w przypadku kanału szyjki macicy poniżej 25 mm należy zastosować progesteron dopochwowy, • w przypadku kanału szyjki macicy poniżej 15 mm przed 34 tyg. ciąży należy zastosować 48 godzinny domięśniowy cykl steroidoterapii z użyciem betametazonu lub deksametazonu w całkowitej dawce 24 mg (zastrzeżono, że zastosowanej steroidoterapii nie należy powtarzać), • w przypadku przedwczesnego odpływania płynu owodniowego bez objawów uogólnionej infekcji (przed 34 tyg. ciąży) należy podać profilaktyczną antybiotykoterapię przez okres 10 dni, a po 24 tyg. ciąży należy zastosować 48 godzinny domięśniowy cykl steroidoterapii z użyciem betametazonu lub deksametazonu w całkowitej dawce 24 mg (zastrzeżono, że zastosowanej steroidoterapii nie należy powtarzać), • w przypadku rozpoczynającego się porodu przedwczesnego, należy kobietę umieścić w ośrodku zapewniającym miejsce intensywnej opieki nad noworodkiem. W przypadku regularnej czynności skurczowej przed 34 tyg. ciąży należy zastosować leczenie tokolityczne oraz 48 godzinny domięśniowy cykl steroidoterapii z użyciem betametazonu lub deksametazonu w całkowitej dawce 24 mg (zastrzeżono, że zastosowanej steroidoterapii nie należy powtarzać). <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p> <p><i>Metodyka: nie wskazano.</i></p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów progesteronu w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. Wyszukiwanie aktualizujące przeprowadzono dniami 18-19.03.2020 r. w bazach: PubMed, Embase oraz The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 11.04.2017 r. (lub 04.2017 r. lub 2017 r. – w zależności od opcja dostępnych w danej bazie danych), tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.8.2017, do którego aneks stanowi niniejsze opracowanie.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego

Populacja	Kobiety w ciąży zagrożone porodem przedwczesnym
Interwencja	Progesteron podawany dopochwowo
Komparator	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono
Typ publikacji	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy
Kryteria wykluczenia	Publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.2 do niniejszego raportu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono 7 przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia:

- *Dodd 2019* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena korzyści i ryzyka podawania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego u kobiet w ciąży mnogiej,
- *Jarde 2019* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było porównanie względnej skuteczności różnych typów i dróg podania progesteronu, szwu szyjowego i pessarium szyjkowego w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu u kobiet z jego ryzykiem oraz w populacjach szczególnych,
- *Matei 2019* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było przeprowadzenie przeglądu przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pierwotnej i wtórnej profilaktyki porodu przedwczesnego,
- *Pergialiotis 2019* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było odnalezienie i zagregowanie istniejących dowodów naukowych na temat ryzyka rozwoju cukrzycy ciężarnych, u kobiet stosujących progesteron podczas ciąży w celu zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego,
- *Conde-Agudelo 2018* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było porównanie skuteczności progesteronu dopochwowego ze szwem szyjkowym w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu i zdarzeń okołoporodowych u kobiet w ciąży pojedynczej, z porodem przedwczesnym w wywiadzie oraz krótką szyjką macicy uwydatnioną w badaniu sonograficznych w II trymestrze ciąży,
- *Romero 2018* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było określenie czy progesteron dopochwowy zapobiega przedwczesnym porodom i poprawia wskaźniki okołoporodowe u bezobjawowych kobiet z ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy uwidocznioną w badaniu sonograficznym w II trymestrze ciąży,
- *Wood 2017* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było uzyskanie odpowiedzi na pytania: czy podtrzymanie tokolizy progesteronem zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego

(<37 i <34 tyg. ciąży) lub wydłuża czas do porodu oraz czy podtrzymanie tokolizy progesteronem zmniejsza śmiertelność okołoporodową.

W poniższym podrozdziale zamieszczono opisy ww. przeglądów wraz z podaniem najważniejszych wyników i wniosków.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka oraz wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
<p>Dodd 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Projekt był wspierany przez <i>National Institute for Health Research, through Cochrane Infrastructure and Cochrane Programme Grant funding to Cochrane Pregnancy and Childbirth</i></p>	<p><u>Cel:</u> ocena korzyści i ryzyka podawania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego u kobiet w ciąży mnogiej.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register, clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (data wyszukiwania: 01.11.2016 r.) + bibliografia.</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży mające podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego w związku z ciążą mnogą (kobiety mogły mieć również inne czynniki ryzyka porodu przedwczesnego, np. krótka szyjka macicy). <p><u>Interwencja:</u> progesteron podawany jakkolwiek drogą (dożylnie, domięśniowo, doustnie lub dopochwowo).</p> <p><u>Komparator:</u> placebo / brak leczenia.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ śmiertelność wśród matek, ✓ poród przedwczesny <34 tyg. ciąży, ✓ śmiertelność okołoporodowa noworodków, ✓ kluczowe zaburzenia rozwoju neurologicznego dziecka, drugorzędowe (m.in.): <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <37 i 28 tyg. ciąży, ✓ średni wiek ciąży w momencie porodu, ✓ przedwczesne pęknięcie błon płodowych, ✓ działania niepożądane leku, ✓ infekcje u matki, ✓ waga urodzeniowa poniżej 3-go centyla dla wieku w momencie urodzenia, ✓ waga urodzeniowa <2 500 g, ✓ konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej, 	<p><u>Włączone badania:</u> Łącznie zidentyfikowano 16 RCT, w tym 7 RCT dotyczących progesteronu dopochwowego i 9 RCT dotyczących progesteronu podawanego domięśniowo. Dzienna dawka progesteronu wahała się od 90 do 400 mg.</p> <p>Przez wzgląd na ocenianą interwencję poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla progesteronu dopochwowego.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety, które otrzymywały progesteron dopochwowy oraz te, które go nie otrzymywały miały podobne ryzyko porodu przedwczesnego <34 tyg. ciąży (średnie RR=0,90 [95%CI: 0,66; 1,23]); 1503 kobiety w 5 RCT; dowody niskiej jakości), analiza w podgrupach (z podziałem na niższą, bądź wyższą dzienną dawkę progesteronu oraz z podziałem na tydzień ciąży, w której rozpoczęto terapię progesteronem) wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka porodu przedwczesnego <34 tyg. ciąży, nie ma wystarczająco jasnych dowodów sugerujących wpływ progesteronu dopochwowego na zmniejszenie prawdopodobieństwa śmiertelności okołoporodowej (RR=1,23 [95%CI: 0,74; 2,06], 2287 noworodków w 3 RCT; dowody niskiej jakości) – we wszystkich badaniach, które raportowały ten punkt końcowy, dawka progesteronu dopochwowego wynosiła 200 mg lub mniej. Nie zaobserwowano również wpływu momentu rozpoczęcia terapii progesteronem dopochwowym na ten punkt końcowy, kobiety, które otrzymywały progesteron dopochwowy, placebo lub brak leczenia miały podobny odsetek: <ul style="list-style-type: none"> ✓ porodów przedwczesnych <37 tyg. ciąży RR=0,97 [95%CI: 0,89, 1,06], 1597 kobiet w 6 RCT; dowody naukowe umiarkowanej jakości), ✓ porodów przedwczesnych <28 tyg. ciąży (RR=1,53 [95%CI: 0,79, 2,97], 1345 kobiet w 3 RCT; dowody naukowe niskiej jakości), ✓ przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (RR=0,82 [95%CI: 0,20; 3,38], 290 kobiet w 1 RCT), ✓ tokolizy przed porodem (RR=0,80 [95%CI: 0,62; 1,02] 1420 kobiet w 4 RCT), ✓ podawania kortykosteroidów przed porodem (RR=0,87 [95% CI: 0,71; 1,06], 1422 kobiety w 4 RCT), nie zaobserwowano różnic pomiędzy kobietami, które przyjmowały progesteron dopochwowy, a tymi, które go nie przyjmowały w zakresie raportowania zdarzeń niepożądanych (RR=0,99 [95%CI: 0,90; 1,09], 562 kobiety w 2 RCT), wśród kobiet, które przyjmowały progesteron dopochwowy odnotowano mniejszy odsetek cesarskich cięć w porównaniu do kobiet, które go nie

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> ✓ czas prowadzenia wentylacji mechanicznej, ✓ wynik w skali Apgar poniżej 7 punktów w 5 minucie po porodzie, ✓ retionopatia wcześniaków, ✓ leukomalacje okołokomorowe, ✓ przewlekła choroba płuc, ✓ posocznica noworodka. <p><u>Metodyka:</u> randomizowane badania kliniczne.</p>	<p>przyjmowały (RR=0,92 [95%CI: 0,86; 0,98], 1919 kobiet w 5 RCT),</p> <ul style="list-style-type: none"> • wśród noworodków kobiet, które przyjmowały progesteron dopochwowy, w porównaniu do noworodków kobiet, które go nie przyjmowały zaobserwowano niższy odsetek konieczności wentylacji mechanicznej (RR 0,70 [95% CI: 0,52; 0,94]; 2695 noworodków, 4 RCT), • noworodki kobiet, które przyjmowały progesteron dopochwowy oraz noworodki kobiet, które go nie przyjmowały miały podobne odsetki dla: <ul style="list-style-type: none"> ✓ wagi urodzeniowej <2 500 g (średnie RR=0,95 [95%CI: 0,84; 1,07]; 2640 noworodków w 3 RCT; dowody naukowe umiarkowanej jakości), ✓ wyniku w skali Apgar niższego niż 7 punktów w 5 minucie po porodzie (RR=0,65 [95%CI: 0,35; 1,19]; 2410 noworodków w 3 RCT), ✓ wylewów dokomorowych (RR=1,70 [95%CI: 0,62; 4,66], 1333 noworodków w 1 RCT), ✓ retinopatii wcześniaków (RR=1,07 [95%CI: 0,45; 2,54], 1945 noworodków w 2 RCT), ✓ martwiczego zapalenia jelit (RR=0,52 [95%CI: 0,13; 2,06], 2117 noworodków w 3 RCT), • nie ma wystarczająco jasnych różnic pomiędzy noworodkami kobiet przyjmujących progesteron dopochwowy, a noworodkami kobiet go nie przyjmujących w zakresie prawdopodobieństwa rozwoju: <ul style="list-style-type: none"> ✓ zespołu niewydolności oddechowej (RR=0,98 [95%CI: 0,78; 1,22], 2121 noworodków w 3 RCT), ✓ posocznicy noworodków (RR=1,41 [95%CI: 0,86; 2,33], 1944 noworodków w 2 RCT), ✓ zgonu płodu (RR=1,38 [95%CI: 0,65; 2,90], 2328 uczestników w 3 RCT), ✓ zgonu noworodka (RR=1,53 [95%CI: 0,75; 3,15], 2905 noworodków w 3 RCT), ✓ konieczności przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodkowej (średnie RR=0,95 [95%CI: 0,83; 1,08], 3613 noworodków w 4 RCT), ✓ przetrwałego przewodu tętniczego (RR=0,76 [95%CI: 0,47; 1,22], 1946 noworodków w 2 RCT). <p>Wszystkie z włączonych do analizy badań dotyczyły kobiet w ciąży mnogiej. Nie mniej jednak w niektórych badaniach istniały również inne czynniki ryzyka porodu przedwczesnego predysponujące do przyjmowania progesteronu (np. krótka szyjka macicy) lub były to badania, do których włączano jedynie określoną populację kobiet (np. kobiety po procedurze zapłodnienia <i>in vitro</i>). W publikacji dokonano osobnej analizy badań, w których progesteron był podawany przez wgląd na dodatkowe czynniki ryzyka oprócz ciąży mnogiej. W przypadku progesteronu dopochwowego sytuacja taka dotyczyła 2 badań. Progesteron dopochwowy w tych badaniach przyjmowany był w dziennej dawce 100-200 mg. Wyniki skupiały się jedynie na dwóch punktach końcowych analizowanych w przeglądzie systematycznym: przedwczesnym porodzie <34 i <37 tyg. ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie ma wystarczająco jasny różnic pomiędzy porównywanymi grupami (ani biorąc pod uwagę wyniki z pojedynczych badań, ani biorąc pod uwagę wyniki ich metaanalizy) w przypadku oby tych punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <34 tyg. ciąży – RR=0,57 [95%CI: 0,29; 1,10], ✓ poród przedwczesny <37 tyg. ciąży – RR=0,92 [95%CI: 0,72; 1,18].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
			<p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Ogólnie, dla kobiet w ciąży mnogiej, podawanie progesteronu (zarówno w formie domięśniowej, jak i dopochwowej) nie wydaje się być związane z redukcją ryzyka porodu przedwczesnego, ani z poprawą wyników okołoporodowych noworodków.</p>
<p>Jarde 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano (autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów)</p>	<p>Przegląd _____ jest aktualizacją przeglądu systematycznego Jarde 2017 opisanego w opracowaniu Agencji nr BOR.434.8.2017 z 2017 r.</p> <p><u>Cel:</u> porównanie względnej skuteczności różnych typów i dróg podania progesteronu, szwu szyjowego i pessarium szyjowego w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu u kobiet z jego ryzykiem oraz w populacjach szczególnych.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISI Web of Science (do 01.01.2018 r.) + bibliografia przeglądów systematycznych i badań włączonych do opracowania.</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety z ciążą pojedynczą zagrożoną porodem przedwczesnym przez wzgląd na występowanie czynników ryzyka, tj.: poród przedwczesny w wywiadzie, długość szyjki macicy i in. <p><u>Interwencja:</u> progesteron (niezależnie od typu – naturalny, syntetyczny oraz niezależnie od drogi podania – dopochwowo, domięśniowo, doustnie) / szew szyjowy / pessarium szyjowe.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo / przebywanie w pozycji leżącej / leczenie jak do tej pory / jedna z ocenianych interwencji.</p> <p><u>Punkty końcowe(m.in.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poród przedwczesny <34 i <37 tyg. ciąży (ogółem oraz zakwalifikowany jako samoistny), zgon noworodka. <p><u>Metodyka:</u> randomizowane badania kliniczne.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> Do przeglądu włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> 18 RCT porównujących progesteron (jakakolwiek droga podania) vs grupa kontrolna – 10 RCT dotyczyło progesteronu dopochwowego, 6 RCT dotyczyło 17-OHCP podawanego domięśniowo, a 2 RCT dotyczyły progesteronu podawanego doustnie), 11 RCT porównywało szew szyjowy z grupą kontrolną, 4 RCT porównywały pessarium szyjowe z grupą kontrolną, 1 RCT porównujące szew szyjowy z 17-OHCP podawanym domięśniowo, 6 RCT porównujących progesteron dopochwowy z 17-OHCP podawanym domięśniowo. <p>Przez wzgląd na ocenianą interwencję poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla progesteronu dopochwowego.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> progesteron dopochwowy istotnie statystycznie redukuje: <ul style="list-style-type: none"> ✓ prawdopodobieństwo porodu przedwczesnego <34 tyg. ciąży (OR=0,43 [95%CI: 0,21; 0,78]; niska jakość dowodów), ✓ porodu przedwczesnego <37 tyg. ciąży (OR=0,51 [95%CI: 0,34; 0,74]; niska jakość dowodów), oraz ✓ zgon noworodka (OR=0,41 [95%CI: 0,20; 0,83]; umiarkowana jakość dowodów naukowych), wśród kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie zastosowanie progesteronu dopochwowego wiązało się z: <ul style="list-style-type: none"> ✓ redukcją prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego <34 tyg. ciąży (OR=0,29 [95%CI: 0,12; 0,68]; umiarkowana jakość dowodów naukowych), ✓ redukcją prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego <37 tyg. ciąży (OR=0,43 [95%CI: 0,23; 0,74]; umiarkowana jakość dowodów naukowych), <p>W przypadku punktu końcowego jakim jest zgon noworodka nie odnotowano takiej tendencji. Dodatkowo odnotowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ istotne statystycznie różnice w porodach przedwczesnych <37 tyg. ciąży pomiędzy badaniami, w których stosowano progesteron dopochwowy w dawce ≤200 mg (OR=0,67 [95%CI: 0,40; 1,13]), a tymi, w których stosowano jego wyższe dawki (OR=0,18 [95%CI: 0,05; 0,58]), ✓ istotną statystycznie redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego <34 tyg. ciąży w grupie stosującej progesteron dopochwowy w porównaniu do grupy stosującej 17-OHCP domięśniowo (OR=0,63 [95%CI: 0,43; 0,93]), • wśród kobiet z krótką szyjką macicy (≤25 mm) jedynym wynikiem, który osiągnął istotność statystyczną była redukcja prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego <34 tyg. ciąży

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
			<p>w porównaniu do grupy kontrolnej.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Ogólnie, stosowanie progesteronu, zwłaszcza progesteronu dopochwowego, jest jednoznacznie skuteczną interwencją w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu, jak i zgonom noworodków, u kobiet w ciąży pojedynczej z ryzykiem porodu przedwczesnego z powodu porodu przedwczesnego w wywiadzie. W subpopulacji pacjentek z krótką szyjką macicy nie było jasnych dowodów na korzyść jego stosowania.</p>
<p>Matei 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano (przedstawiono poprzednie i aktualne miejsca zatrudnienia jednego z autorów przeglądu: UNDP/UNFPA/ UNICEF/ WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP), Department of Reproductive Health and Research oraz Burnet Institute (Melbourne, Australia))</p>	<p><u>Cel:</u> m.in. przeprowadzenie przeglądu systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pierwotnej i wtórnej profilaktyki porodu przedwczesnego.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Cochrane, PubMed/Medline, Embase, CINAHL.</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży, niezależnie od występowania bądź nie czynników porodu przedwczesnego, zarówno w ciąży pojedynczej, jak i mnogiej, u których nie wystąpiły kliniczne objawy rozpoczęcia porodu. <p><u>Interwencja:</u> jakakolwiek.</p> <p><u>Komparator:</u> nie określono.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <37 tyg. ciąży, drugorzędowe (m.in.): <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <34, <32, <28 tyg. ciąży, ✓ pkt. zw. z noworodkiem, tj.: niska masa urodzeniowa, przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodka, śmiertelność płodów, śmiertelność noworodków, zgon okołoporodowy (łącznie zgony płodów i noworodków). <p><u>Metodyka:</u> przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych.</p> <p><u>Inne:</u> badania opublikowane między styczniem 2005 r., a październikiem 2016 r..</p>	<p><u>Włączone badania:</u> Włączono 112 przeglądów systematycznych. W tym, 10 przeglądów systematycznych dotyczyło podawania progesteronu u kobiet z ciążami wysokiego ryzyka.</p> <p>Przez wzgląd na ocenianą interwencję poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla progesteronu dopochwowego.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u> W przeglądzie przedstawiono m.in. wyniki z zakresu wtórnej profilaktyki porodu przedwczesnego, co obejmowało m.in. progesteron:</p> <ul style="list-style-type: none"> w jednym z odnalezionych przeglądów zaraportowano, że progesteron dopochwowy jest lepszą alternatywą niż 17-OHCP podawanym w cotygodniowych iniekcjach, w profilaktyce porodu przedwczesnego <34 tyg. ciąży (RR=0,71 [95%CI: 0,53; 0,95], 680 kobiet w 3 RCT; dowody naukowe niskiej jakości) oraz porodu przedwczesnego <32 tyg. ciąży (RR=0,62 [95%CI: 0,40; 0,94]; dowody naukowe niskiej jakości), cięża mnoga: żadna z opcji, ani progesteron dopochwowy (RR=0,97 [95%CI: 0,85; 1,10], 929 kobiet w 7 RCT), ani progesteron podawany domięśniowo (RR=1,10 [95%CI: 0,94; 1,20], 2021 kobiet w 6 RCT) nie redukuje prawdopodobieństwa porodu przedwczesnego w porównaniu do placebo / braku leczenia. <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Podsumowano, że tylko kilka interwencji okazało się skutecznych w pierwotnej i wtórnej profilaktyce porodu przedwczesnego, włączając w to: szew szyjkowy, progesteron, niskie dawki aspiryny oraz zmiany behawioralne i stylu życia.</p>
<p>Pergialiotis 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano (autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu)</p>	<p><u>Cel:</u> odnalezienie i zagregowanie istniejących dowodów naukowych na temat ryzyka rozwoju cukrzycy ciężarnych, u kobiet stosujących</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży otrzymujące leczenie w celu profilaktyki wystąpienia porodu przedwczesnego. 	<p><u>Włączone badania:</u> Włączono 11 badań (8085 kobiet, z czego 5126 nie przyjmowało progesteronu, 2068 przyjmowało 17-OHCP, a 891 przyjmowało progesteron dopochwowy). Cztery z tych badań były randomizowanymi badaniami klinicznymi.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
<p>interesów)</p>	<p>progesteron podczas ciąży w celu zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Medline (1966-2019 r.), Scopus (2004-2019 r.), clinicaltrials.gov (2008-2019 r.), Embase (1980-2019 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL (1999-2019 r.) oraz Google Scholar (2004-2019 r.) – data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2019 r.</p>	<p><u>Interwencja:</u> progesteron dopochwowy lub 17-OHCP.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo / brak leczenia.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca ciężarnych. <p><u>Metodyka:</u> badania obserwacyjne (retrospektywne i prospektywne) oraz randomizowane badania kliniczne.</p>	<p>Przez wzgląd na ocenianą interwencję poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla progesteronu dopochwowego.</p> <p><u>Wyniki bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy ciężarnych było nieistotnie statystycznie niższe wśród pacjentek przyjmujących progesteron dopochwowy w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=0,82 [95%CI: 0,50; 1,12]), przeprowadzono analizę dodatkową w podziale na badania retrospektywne i prospektywne. W przypadku progesteronu podawanego dopochwowo zarówno badania prospektywne, jak i retrospektywne wskazywały na nieistotnie statystycznie niższe prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy ciężarnych, odpowiednio RR=0,73 ([95%CI: 0,45; 1,18], p=0,19; 1 RCT) oraz RR=0,89 ([95%CI: 0,59; 1,36], p=0,60; dane dla 864 ciąż). <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Wyniki przeglądu z przeprowadzoną metaanalizą wskazują na brak dowodów pozwalających na jednoznaczne wnioskowanie na temat ryzyka rozwoju cukrzycy ciężarnych u pacjentek przyjmujących progesteron dopochwowo.</p>
<p>Conde-Agudelo 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Perinatology Research Branch, Division of Intramural Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services</p>	<p><u>Przeгляд jest aktualizacją przeglądu systematycznego Conde-Agudelo 2013 opisanego w opracowaniu Agencji nr AOTMiT-OT-434-5/2015 z 2015 r.</u></p> <p><u>Cel:</u> porównanie skuteczności progesteronu dopochwowego ze szwem szyjkowym w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu i zdarzeń okołoporodowych u kobiet w ciąży pojedynczej, z porodem przedwczesnym w wywiadzie oraz krótką szyjką macicy wydatnioną w badaniu sonograficznych w II trymestrze ciąży.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Medline, Embase, LILACS, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Research Register (od daty odcięcia w poprzednim przeglądzie do 03.2018 r.) + bibliografia, dane</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety bezobjawowe w ciąży pojedynczej, spontaniczny poród przedwczesny w wywiadzie, długość szyjki macicy w badaniu sonograficznym w II trymestrze ciąży <25 mm. <p><u>Interwencja:</u> progesteron dopochwowy (drugie porównanie: szew szyjkowy).</p> <p><u>Komparator:</u> placebo/brak leczenia (drugie porównanie: brak szwu szyjkowego).</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny (< 35. tyg. ciąży), ✓ śmiertelność okołoporodowa, drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny (<37, <32 oraz <28 tyg. ciąży), ✓ zespół niewydolności oddechowej, ✓ wylewy dokomorowe III/IV stopnia, ✓ martwicze zapalenie jelit, ✓ posocznica noworodka, 	<p><u>Włączone badania:</u> Łącznie włączono 10 RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 RCT porównujących progesteron dopochwowy z placebo (w tym jedno dodatkowe RCT względem wyszukiwania przeprowadzonego w przeglądzie Conde-Agudelo 2013) – łącznie: 265 kobiet - dzienna dawka progesteronu dopochwowego stosowana w tych badaniach wahała się od 90 do 200 mg i podawane było od 18-25 do 34-36 tyg. ciąży. W dwóch badaniach, łącznie u 30 kobiet założono dodatkowo szew szyjkowy po randomizacji, 5 RCT porównujących szew szyjkowy z brakiem szwu szyjkowego (dla tego porównania nie zidentyfikowano żadnego nowego RCT względem wyszukiwania przeprowadzonego w przeglądzie Conde-Agudelo 2013) – łącznie: 504 kobiety. <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących progesteron dopochwowy z szwem szyjkowym, w związku z czym porównanie przeprowadzono metodą pośrednią (ang. <i>adjusted indirect comparison meta-analysis</i>) z wykorzystaniem wspólnego komparatora jakim było placebo/brak szwu szyjkowego.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u> <u>Porównanie bezpośrednie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> progesteron dopochwowy vs placebo: <ul style="list-style-type: none"> ✓ istotna statystycznie redukcja u kobiet przyjmujących progesteron dopochwowy prawdopodobieństwa: <ul style="list-style-type: none"> o porodów przedwczesnych <35 tyg. ciąży (RR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,93]), o porodów przedwczesnych <32 tyg. ciąży (RR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,92]), o posocznicy noworodka (RR=0,38 [95%CI: 0,15; 0,96]), o zachorowalności noworodków (punkt złożony) (RR=0,29 [95%CI: 0,11; 0,81]), o zachorowalności i umieralności noworodków (punkt złożony) (RR=0,43 [95%CI: 0,20; 0,94]), o przyjęć na oddział intensywnej terapii noworodka (RR=0,46 [95%CI: 0,30; 0,70]), ✓ nieistotna statystycznie redukcja u kobiet

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
	z konferencji, Google Scholar.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ dysplazja oskrzelikowo-płucna, ✓ zachorowalność noworodków (złożony punkt końcowy, ang. <i>composite neonatal morbidity</i>), ✓ zachorowalność i umieralność okołoporodowa noworodków (punkt złożony, ang. <i>composite perinatal morbidity and mortality</i>), ✓ przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodka, ✓ waga urodzeniowa < 2 500 g oraz < 1 500 g. <p><u>Metodyka:</u> randomizowane badania kliniczne.</p>	<p>przyjmujących progesteron dopochwowy prawdopodobieństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ śmiertelności okołoporodowej (RR=0,63 [95%CI: 0,26; 1,56]), ○ zespołu niewydolności oddechowej (RR=0,38 [95%CI: 0,13; 1,07]), <ul style="list-style-type: none"> ✓ brak istotnych statystycznie różnic: wylewów dokomorowych III/IV stopnia, martwiczego zapalenia jelit, dysplazji oskrzelikowo-płucnej i wagi urodzeniowej <2 500 g, • szew szyjowy vs brak szwu szyjowego: ✓ istotna statystycznie redukcja u kobiet z założonym szwem szyjowym prawdopodobieństwa: <ul style="list-style-type: none"> ○ porodów przedwczesnych <35 tyg. ciąży (RR=0,70 [95%CI: 0,55; 0,89]), ○ porodów przedwczesnych <37 tyg. ciąży (RR=0,70 [95%CI: 0,58; 0,83]), ○ porodów przedwczesnych <32 tyg. ciąży (RR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,91]), ○ porodów przedwczesnych <28 tyg. ciąży (RR=0,64 [95%CI: 0,43; 0,96]), ○ zachorowalności i umieralności noworodków (punkt złożony) (RR=0,64 [95%CI: 0,45; 0,91]), ○ wagi urodzeniowej poniżej 1 500 g (RR=0,64 [95%CI: 0,45; 0,90]), ✓ nieistotna statystycznie redukcja u kobiet z założonym szwem szyjowym prawdopodobieństwa: <ul style="list-style-type: none"> ○ śmiertelności okołoporodowej (RR=0,65 [95%CI: 0,40; 1,07]), ○ zespołu niewydolności oddechowej (RR=0,61 [95%CI: 0,32; 1,19]), ✓ brak istotnych statystycznie różnic: wylewów dokomorowych III/IV stopnia, martwiczego zapalenia jelit, dysplazji oskrzelikowo-płucnej i wagi urodzeniowej <2 500 g. <p><i>Porównanie pośrednie</i> wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy progesteronem dopochwowym, a szwem szyjowym w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu <35 tyg. ciąży (RR=0,97 [95%: 0,66; 1,44], p=0,93) oraz śmiertelności okołoporodowej (RR=0,97 [95%CI: 0,35; 2,69], p=0,96). Istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami nie odnotowano również dla żadnego z drugorzędowych punktów końcowych. Oszacowane RR wahało się od 0,48 dla zachorowalności noworodków – punktu złożonego (wyniki nieistotnie statystycznie lepsze dla progesteronu dopochwowego) do 1,79 dla wylewów dokomorowych III/IV stopnia (wyniki nieistotnie statystycznie lepsze dla szwu szyjowego).</p> <p>W ramach publikacji przeprowadzono również analizę w podgrupach i analizę wrażliwości. Spośród kobiet z szyjką macicy o długości < 16 mm zarówno podawanie progesteronu dopochwowego, jak i szew szyjowy wiązały się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości porodów przedwczesnych < 35 tyg. ciąży. Co więcej, szew szyjowy istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko porodu przedwczesnego <32 tyg. ciąży. Analiza wrażliwości, która wykluczyła z obliczeń pacjentów, u których obie porównywane metody były stosowane jednocześnie wykazała, że zarówno progesteron dopochwowy, jak i szew szyjowy istotnie statystycznie zmniejszają ryzyko porodu przedwczesnego <35 i <32 tyg. ciąży.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Progesteron dopochwowy oraz szew szyjowy są tak samo skuteczne w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
<p>Romero 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Perinatology Research Branch, Division of Intramural Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Service</p>	<p><u>Cel:</u> określenie czy progesteron dopochwowy zapobiega przedwczesnym porodom i poprawia wskaźniki okołoporodowe u bezobjawowych kobiet z ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy uwidocznioną w badaniu sonograficznym w II trymestrze ciąży.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Medline, Embase, LILACS, CINAHL, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Research Register of ongoing trials (od daty ich powstania do 30.09.2017 r.) oraz Google Scholar, bibliografie oraz materiały konferencyjne.</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy zagrożone porodem przedwczesnym. <p><u>Interwencja:</u> progesteron dopochwowy.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo / brak leczenia.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <33 tyg. ciąży, drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <37, <36, <35, <34, <32, <30 i <28 tyg. ciąży, ✓ samoistny poród przedwczesny <33 i <34 tyg. ciąży, ✓ średni wiek ciąży w momencie porodu, ✓ zespół niewydolności oddechowej, ✓ martwicze zapalenie jelit, ✓ wylewy dokomorowe, ✓ udowodniona posocznica noworodka, ✓ dysplazja oskrzelikowo-płucna, ✓ retinopatia wcześniaków, ✓ wynik w skali Apgar<7 punktów w 5 minucie po porodzie, ✓ waga urodzeniowa < 1 500 g i <2 500 g, ✓ wady wrodzone, ✓ przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodka, ✓ konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej, ✓ zachorowalność i śmiertelność noworodków (złożony punkt końcowy: zespół niewydolności oddechowej, wylewy dokomorowe, martwicze zapalenie 	<p>oraz w poprawie zdarzeń okołoporodowych, u kobiet w ciąży pojedynczej (z porodem przedwczesnym w wywiadzie oraz krótką szyjką macicy uwidocznioną badaniem sonograficznym w II trymestrze ciąży). Wybór metody leczenia powinien zależeć od zdarzeń niepożądanych, efektywności kosztowej interwencji oraz preferencji pacjenta/lekarza.</p> <p><u>Włączone badania:</u> Do przeglądu włączono 5 RCT porównujących progesteron z placebo / brakiem leczenia. Dzienna dawka progesteronu dopochwowego w badaniach włączonych do przeglądu wahała się od 90 do 200 mg.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u> Wpływ progesteronu dopochwowego na poród przedwczesny:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotna statystycznie redukcja prawdopodobieństwa porodu przedwczesnego <33 tyg. ciąży w grupie progesteronu dopochwowego w porównaniu do grupy kontrolnej (14% vs 22%, RR=0,62 [95%CI: 0,47; 0,81], p=0,0006; dowody wysokiej jakości), istotnie statystycznie rzadziej w grupie progesteronu dopochwowego w porównaniu do grupy kontrolnej występował poród przedwczesny <36, <35, <34, <32, <30 i <28 tyg. ciąży oraz samoistny poród przedwczesny <33 i <34 tyg. ciąży (wartości RR wahające się od 0,64 do 0,80; dowody wysokiej jakości), średni wiek ciąży w momencie porodu był istotnie statystycznie większy w grupie progesteronu dopochwowego w porównaniu do placebo (MD=0,74 tygodnia [95%CI: 0,18; 1,30]), nie zidentyfikowano dowodów na temat wpływu zastosowania progesteronu dopochwowego na poród przedwczesny <37 tyg. ciąży (dowody wysokiej jakości). <p>Wpływ progesteronu dopochwowego na zdarzenia okołoporodowe oraz rozwój neurologiczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie progesteronu dopochwowego wiązało się z istotną statystycznie redukcją prawdopodobieństwa wystąpienia zespołu niewydolności oddechowej, zachorowalności i śmiertelności noworodków (punkt złożony), masy urodzeniowej <1 500 g i <2 500 g oraz przejść na oddział intensywnej terapii noworodka (wartości RR wahające się do 0,47 do 0,82; dowody wysokiej jakości), odsetek zgonów noworodków wyniósł 1,4% (7 z 498 noworodków) w grupie progesteronu dopochwowego oraz 3,2% (15 z 476 noworodków) w grupie placebo (RR=0,44 [95%CI: 0,18; 1,07], p=0,07; dowody niskiej jakości), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie występowania: martwiczego zapalenia jelit, wylewów dokomorowych, udowodnionej posocznicy noworodka, dysplazji oskrzelikowo-płucnej, retinopatii wcześniaków, zgonów płodów, śmiertelności okołoporodowej, skali Apgar mniejszej niż 7 punktów w 5 minucie po porodzie, konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej, wad wrodzonych, jakichkolwiek matczyńskich zdarzeń niepożądanych (dowody naukowe od niskiej do umiarkowanej wiarygodności), po 2 latach od porodu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy progesteronem dopochwowym, a placebo w zakresie: częstości występowania umiarkowanych / poważnych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
		<p>jelit, udowodniona posocznica noworodka lub zgon noworodka),</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ jakiegokolwiek matczyne zdarzenia niepożądane, ✓ ubytki słuchu i wzroku w wieku 2 lat, ✓ umiarkowane bądź poważne nieprawidłowości rozwoju neurologicznego w wieku 2 lat, ✓ upośledzenie funkcjonowania nerek, układu żołądkowo-jelitowego, oddechowego w wieku 2 lat, ✓ śmiertelność okołoporodowa, ✓ śmierć płodu, ✓ śmierć noworodka. <p><u>Metodyka:</u> randomizowane badania kliniczne.</p>	<p>nieprawidłowości rozwoju neurologicznego, zaburzeń widzenia i słuchu oraz upośledzenia funkcjonowania nerek, układu żołądkowo-jelitowego oraz oddechowego (1 RCT, dowody niskiej jakości).</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Zastosowanie progesteronu dopochwowego mniejsza ryzyko porodu przedwczesnego oraz poprawia wskaźniki okołoporodowe w ciąży pojedynczej u kobiet z krótką szyjką macicy potwierdzoną badaniem sonograficznym w II trymestrze ciąży. Nie wykazuje również żadnego wyraźnego szkodliwego wpływu na rozwój neurologiczny dziecka.</p>
<p>Wood 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Calgary Perinatal Funding Competitions sponsorowany przez Ross Products (Abbott), Besins Healthcare (UK), autorzy są członkami Partnership for Research and Education in Mother and Infants finansowanej przez Ross Products (Abbott)</p>	<p><u>W publikacji przedstawiono m.in. wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą.</u></p> <p><u>Cel:</u> uzyskanie odpowiedzi na pytania: czy podtrzymanie tokolizy progesteronem zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego (<37 i <34 tyg. ciąży) lub wydłuża czas do porodu oraz czy podtrzymanie tokolizy progesteronem zmniejsza śmiertelność okołoporodową.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Medline, Embase, PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (data ostatniego wyszukiwania: luty 2017 r.).</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z porodem przedwczesnym, które otrzymały leczenie tokolityczne. <p><u>Interwencja:</u> progesteron (wyszukiwanie nie zostało ograniczone pod kątem formy i drogi podania progesteronu).</p> <p><u>Komparator:</u> nie wskazano.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny (< 37. tyg. ciąży), ✓ poród przedwczesny (< 34. tyg. ciąży), ✓ opóźnienie czasu do porodu. <p><u>Metodyka:</u> badania kliniczne.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> Do przeglądu włączono 14 RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 RCT dotyczące zastosowania progesteronu dopochwowego w porównaniu do placebo, • 3 RCT dotyczące zastosowania progesteronu dopochwowego w porównaniu do braku leczenia, • 1 RCT dotyczące zastosowania progesteronu dopochwowego w porównaniu do nifedypiny, • 1 RCT dotyczące zastosowania progesteronu dopochwowego lub domięśniowego progesteronu 17-OHCP vs brak leczenia, • 2 RCT dotyczące zastosowania progesteronu podawanego doustnie z placebo, • 2 RCT dotyczące zastosowania domięśniowego progesteronu 17-OHCP w porównaniu do braku leczenia, • 1 RCT dotyczące zastosowania domięśniowego progesteronu 17-OHCP z placebo. <p>Przez wzgląd na ocenianą interwencję w niniejszym opracowaniu przedstawiono głównie wyniki dla osób przyjmujących progesteron dopochwowo.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u> Wskazano, że leczenie progesteronem ogólnie redukuje ryzyko porodu przedwczesnego <37 tyg. ciąży, nie mniej jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej w przypadku m.in. progesteronu dopochwowego (wynik metaanalizy 6 RCT – 494 os. w gr. progesteronu dopochwowego i 500 os. w gr. kontrolnej: OR=0,67 [95%CI: 0,32; 1,37]). Wskazano, że w przypadku porodu przedwczesnego <34 tyg. ciąży, leczenie progesteronem ogółem redukuje jego ryzyko, jednak wynik nie jest istotny statystycznie (również dla metaanalizy badań gdzie zastosowano progesteron dopochwowo; metaanaliza 6 RCT – 494 os. w gr. progesteronu dopochwowego i 500 os. w gr. kontrolnej: OR=0,72 [95%CI: 0,35; 1,47]).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
			<p>Odnotowano istotne statystycznie opóźnienie porodu ogółem u osób przyjmujących progesteron oraz m.in. u osób przyjmujących progesteron dopochwowy (metaanaliza 8 RCT- 513 os. w gr. progesteronu dopochwowego i 509 os. w gr. kontrolnej: MD=10,46 dni [95%CI: 2,82; 18,10]).</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Wyniki płynące z przeglądu nie wspierają decyzji o rutynowym stosowaniu progesteronu (w jakiegokolwiek formie) w podtrzymaniu tokolizy porodu przedwczesnego. Nie mniej jednak wydaje się uzasadnione przeprowadzenie dalszych badań z lepszą kontrolą nad przestrzeganiem przez pacjentki przyjmowania progesteronu / większymi dawkami progesteronu.</p>

Autorzy przeglądów włączonych do niniejszego opracowania doszli do następujących wniosków:

- *Dodd 2019* (cel: ocena korzyści i ryzyka podawania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego u kobiet w ciąży mnogiej.) – ogólnie, dla kobiet w ciąży mnogiej, podawanie progesteronu (zarówno w formie domięśniowej, jak i dopochwowej) nie wydaje się być związane z redukcją ryzyka porodu przedwczesnego, ani z poprawą wyników okołoporodowych noworodków,
- *Jarde 2019* (cel: porównanie względnej skuteczności różnych typów i dróg podania progesteronu, szwu szyjowego i pessarium szyjkowego w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu u kobiet z jego ryzykiem oraz w populacjach szczególnych) - ogólnie, stosowanie progesteronu, zwłaszcza progesteronu dopochwowego, jest jednoznacznie skuteczną interwencją w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu, jak i zgonom noworodków, u kobiet w ciąży pojedynczej z ryzykiem porodu przedwczesnego z powodu porodu przedwczesnego w wywiadzie. W subpopulacji pacjentek z krótką szyjką macicy nie było jasnych dowodów na korzyść jego stosowania,
- *Matei 2019* (cel: przeprowadzenie przeglądu przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pierwotnej i wtórnej profilaktyki porodu przedwczesnego) - tylko kilka interwencji okazało się skutecznych w pierwotnej i wtórnej profilaktyce porodu przedwczesnego, włączając w to: szew szyjkowy, progesteron, niskie dawki aspiryny oraz zmiany behawioralne i stylu życia,
- *Pergialiotis 2019* (cel: odnalezienie i zagregowanie istniejących dowodów naukowych na temat ryzyka rozwoju cukrzycy ciężarnych, u kobiet stosujących progesteron podczas ciąży w celu zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego) - brak dowodów pozwalających na jednoznaczne wnioskowanie na temat ryzyka rozwoju cukrzycy ciężarnych u pacjentek przyjmujących progesteron dopochwowo,
- *Conde-Agudelo 2018* (cel: porównanie skuteczności progesteronu dopochwowego ze szwem szyjkowym w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu i zdarzeń okołoporodowych u kobiet w ciąży pojedynczej, z porodem przedwczesnym w wywiadzie oraz krótką szyjką macicy uwydatnioną w badaniu sonograficznym w II trymestrze ciąży) - progesteron dopochwowy oraz szew szyjowy są tak samo skuteczne w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu oraz w poprawie zdarzeń okołoporodowych, u kobiet w ciąży pojedynczej (z porodem przedwczesnym w wywiadzie oraz krótką szyjką macicy uwydatnioną badaniem sonograficznym w II trymestrze ciąży). Wybór metody leczenia powinien zależeć od zdarzeń niepożądanych, efektywności kosztowej interwencji oraz preferencji pacjenta/lekarza,
- *Romero 2018* (cel: określenie czy progesteron dopochwowy zapobiega przedwczesnym porodom i poprawia wskaźniki okołoporodowe u bezobjawowych kobiet z ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy uwydatnioną w badaniu sonograficznym w II trymestrze ciąży) - Zastosowanie progesteronu dopochwowego mniejsza ryzyko porodu przedwczesnego oraz poprawia wskaźniki okołoporodowe w ciąży pojedynczej u kobiet z krótką szyjką macicy potwierdzoną badaniem sonograficznym w II trymestrze ciąży. Nie wykazuje również żadnego wyraźnego szkodliwego wpływu na rozwój neurologiczny dziecka,
- *Wood 2017* (cel: uzyskanie odpowiedzi na pytania: czy podtrzymanie tokolizy progesteronem zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego (<37 i <34 tyg. ciąży) lub wydłuża czas do porodu oraz czy podtrzymanie tokolizy progesteronem zmniejsza śmiertelność okołoporodową) - wyniki płynące z przeglądu nie wspierają decyzji o rutynowym stosowaniu progesteronu (w jakiegokolwiek formie) w podtrzymaniu tokolizy porodu przedwczesnego. Nie mniej jednak wydaje się uzasadnione

przeprowadzenie dalszych badań z lepszą kontrolą nad przestrzeganiem przez pacjentki przyjmowania progesteronu / większymi dawkami progesteronu.

3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Luteina (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL Luteina: dla dawki 50 mg – 02.07.2018 r.; dla dawki 100 mg – nie wskazano)

PRZECIWWSKAZANIA

W ChPL Luteina dla dawki 50 mg wskazano, że przeciwwskazaniami do jej stosowania są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- nowotwory piersi,
- okres karmienia piersią.

W ChPL Luteina dla dawki 100 mg wskazano, że produktu Luteina, tabletki dopochwowe nie należy stosować u osób, u których występuje którykolwiek z następujących stanów klinicznych:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- niezdiagnozowanego pochodzenia krwawienie z narządów płciowych,
- poronienie zatrzymane, ciąża pozamaciczna,
- ciężka niewydolność wątroby,
- guzy wątroby,
- podejrzenie lub zdiagnozowanie nowotworu narządów płciowych lub piersi,
- choroby zakrzepowo-zatorowe, aktywne lub w wywiadzie,
- krwotok mózgowy,
- porfiria.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA

Według ChPL Luteina dla dawki 50 mg progesteron podawany dopochwowo przechodzi bezpośrednio do krążenia systemowego, omijając metabolizm wątrobowy. W związku z tym nie istnieje potrzeba modyfikacji dawki progesteronu podawanego drogą dopochwową u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie ginekologiczne i palpacyjne badanie piersi. Pacjentki z depresją powinny być pod szczególną kontrolą, ponieważ progesteron może nasilać objawy choroby. Nie prowadzono badań mających na celu określenie ewentualnego rakotwórczego lub mutagennego oddziaływania progesteronu.

W ChPL Luteina dla dawki 100 mg wymieniono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania takiej jak:

- jeśli sekwencja leczenia zostanie rozpoczęta zbyt wcześnie w miesiącu, w szczególności przed 15. dniem cyklu, cykl może ulec skróceniu lub może wystąpić krwawienie,
- należy uważnie monitorować pacjentkę, jeśli w wywiadzie występują żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe,
- jeśli u pacjentki występuje krwawienie z macicy, nie należy przepisywać tego produktu leczniczego przed ustaleniem jego przyczyny, w szczególności przed przeprowadzeniem badań trzonu macicy,
- z uwagi na ryzyko metaboliczne oraz ryzyko wystąpienia zakrzepicy, których nie można całkowicie wykluczyć, należy przerwać podawanie produktu leczniczego w przypadku: zaburzeń widzenia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub zakrzepowych, ciężkich bólów głowy,
- jeśli podczas leczenia pacjentki wystąpi brak miesiączki, należy upewnić się, czy nie jest ona w ciąży,
- przed przystąpieniem lub wznowieniem stosowania hormonalnej terapii zastępczej należy zebrać pełny wywiad indywidualny i rodzinny pacjentki. Przy badaniu lekarskim (w tym badaniu podbrzusza oraz piersi) należy kierować się informacjami uzyskanymi z wywiadów medycznych oraz uwzględnić przeciwwskazania i ostrzeżenia. W toku leczenia zaleca się prowadzenie regularnych dodatkowych badań, a ich częstotliwość i charakter należy dostosować do indywidualnej sytuacji pacjentki oraz ryzyka. Należy poinformować pacjentki o konieczności zgłaszania się do lekarza w przypadku zauważenia zmian w obrębie piersi. Badania, w tym mammografię, należy prowadzić zgodnie z obecną

standardową praktyką zapobiegania schorzeń u zdrowych kobiet uwzględniając indywidualne potrzeby kliniczne pacjentek,

- progesteron należy stosować ostrożnie u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby,
- pacjentki z depresją powinny być pod szczególną kontrolą, ponieważ progesteron może nasilać objawy choroby,
- progesteron może powodować zatrzymywanie płynów w organizmie,
- obserwowano obniżenie wrażliwości na insulinę, u pacjentek stosujących leki zawierające połączenie estrogenów z progesteronem,
- stosowanie sterydów płciowych może zwiększać ryzyko zmian naczyniowych siatkówki. Stosowanie powinno zostać zakończone w przypadku krótkotrwałych zdarzeń niedokrwiennych, pojawienia się nagłych silnych bóli głowy lub zaburzeń widzenia związanych z obrzękiem siatkówki lub krwotoku,
- Nagłe przerwanie stosowania progesteronu może powodować zwiększony niepokój, zmienność nastroju, oraz drgawki. Należy poinformować pacjentki o konieczności zgłaszania zauważonych przez nie zmian w piersiach.
- przerost endometrium W przypadku kobiet z nieuszkodzonym endometrium na wczesnym etapie leczenia może wystąpić regularne krwawienie z odstawienia przypominające krwawienie miesięczne, które następnie ulega zmniejszeniu lub ustępuje wraz z postępem atrofii endometrium w związku z długotrwałym leczeniem. W przypadku braku wystąpienia krwawienia z odstawienia, przerost endometrium powinien zostać wykluczony przez zastosowanie odpowiednich środków.
- podczas pierwszych kilku miesięcy leczenia mogą występować krwawienia śródcykliczne lub plamienia. Jeśli krwawienie to wystąpi w późniejszym czasie podczas leczenia lub będzie utrzymywało się po zakończeniu leczenia, należy ustalić przyczynę tego krwawienia i jeśli zajdzie potrzeba należy przeprowadzić biopsję endometrium, aby wykluczyć obecność złośliwych zmian rozrostowych. Ryzyko związane ze stosowaniem terapii skojarzonej zawierającej estrogeny i gestageny jako terapii hormonalnej opisane jest szczegółowo w charakterystykach produktów leczniczych poszczególnych produktów zawierających estrogen,
- produkt Luteina nie wykazuje skuteczności antykoncepcyjnej. W przypadku przyjmowania progesteronu we wskazaniach innych niż związane z prokreacją należy równocześnie stosować środki antykoncepcyjne.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W ChPL Luteina dla dawki 50 mg wskazano, że progesteron jako endogeny hormon na ogół nie powoduje działań niepożądanych, za wyjątkiem objawów występujących w przypadku jego przedawkowania.

Jedynymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL Luteina dla dawki 50 mg były działania występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), takiej jak:

- zaburzenia układu nerwowego w postaci: senność, bóle i zawroty głowy,
- zaburzenia psychiczne w postaci: zaburzenia koncentracji i uwagi, uczucie lęku, depresja.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Luteina dla dawki 100 mg zdarzenia niepożądanymi występującymi często ($>1/100$ do $<1/10$) są:

- zaburzenia układu nerwowego w postaci: bóle głowy,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: wzdęcia, ból brzucha, nudności,
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci: skurcze macicy.

Tabela 5. Działania niepożądane progesteronu wg ChPL Luteina dla dawki 100 mg

Układ narządów	Często ($>1/100$ do $<1/10$)	Niezbyt często ($>1/1\ 000$ do $<1/100$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy Senność	Zmęczenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia Ból brzucha Nudności	Biegunka Zaparcia	Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka Wysypka	Reakcje nadwrażliwości

Układ narządów	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (>1/1 000 do <1/100)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Skurcze macicy	Zaburzenia sromu i pochwy* Grzybica pochwy Zaburzenia sutka** Świąd	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku		Obrzęk	
<p>* zaburzenia sromu i pochwy takie jak uczucie dyskomfortu, pieczenie, upławy, suchość, krwawienie z pochwy, obserwowano u 1,5% pacjentek przyjmujących progesteron dopochwowo</p> <p>** zaburzenia sutka, takie jak ból, obrzęk i tkliwość były obserwowane sporadycznie u 0,4% pacjentek przyjmujących progesteron dopochwowo</p>			

4. Źródła

Przeglądy systematyczne

- Conde-Agudelo 2013 Conde-Agudelo A. et al., vaginal progesterone versus cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, singleton gestation, and previous preterm birth: a systematic review and indirect comparison meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol* . 2013 January ; 208(1): 42.e1–42.e18. doi:10.1016/j.ajog.2012.10.877.
- Conde-Agudelo 2018 Conde-Agudelo A. et al., Vaginal Progesterone is as Effective as Cervical Cerclage to Prevent Preterm Birth in Women with a Singleton Gestation, Previous Spontaneous Preterm Birth and a Short Cervix: Updated Indirect Comparison Meta-Analysis, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2018), doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.028.
- Dodd 2019 Dodd J.M. et al., Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD012024. DOI: 10.1002/14651858.CD012024.pub3.
- Jarde 2017 Jarde A. et al., Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis, *BJOG*. 2017 Jul;124(8):1176-1189. doi: 10.1111/1471-0528.14624. Epub 2017 Apr 17.
- Jarde 2019 Jarde A. et al., Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2018; <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15566>
- Matei 2019 Matei A. et al., Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled trials, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 236(2019) 224-239
- Pergialiotis 2019 Pergialiotis V. et al., Progesterons for the prevention of preterm birth and risk of developing gestational diabetes mellitus: a meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov;221(5):429-436.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.033. Epub 2019 May 24
- Romero 2018 Romer R. et al., Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data, *Am J Obstet Gynecol* . 2018 February ; 218(2): 161–180. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.576.
- Wood 2017 Wood S. et al., Progesterone in women with arrested premature labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta-analysis, Wood et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2017) 17:258 DOI 10.1186/s12884-017-1400-y

Rekomendacje kliniczne

- EAPM Di Renzo G.C. et al., Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine, *The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*, 30:17, 2011-2030, DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860
- NFOG <https://app.magicapp.org/app#/guideline/3384> (data dostępu: 26.03.2020 r.)
- NICE Preterm labour and birth, NICE guideline, Published: 20 November 2015, www.nice.org.uk/guidance/ng25
- PTMP <http://ptmp.edu.pl/rekomendacje/> (data dostępu: 26.03.2020 r.)
- QCG Preterm labour and birth, Queensland Clinical Guidelines, Maternity and Neonatal Clinical Guideline, Publication date: december 2014, review date: december 2019
- RANZCOG Leung Y. et al., Progesterone: use in the second and third trimester of pregnancy for the prevention of preterm birth, The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

Pozostałe publikacje

- ChPL Luteina Charakterystyka Produktu Leczniczego Luteina dla dawki 50 mg
Charakterystyka Produktu Leczniczego Luteina dla dawki 100 mg
- Opinia Rady Przejrzystości nr 126/2017 Opinia Rady Przejrzystości nr 126/2017 z dnia 15 maja 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną progesteronum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- AOTMiT-OT-434-5/2015 Luteina, progesteron we wskazaniu: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym
Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, data ukończenia: 21.05.2015 r., Raport nr: AOTMiT-OT-434/2015
- BOR.434.8.2017 Progesteronum w wybranych wskazaniach pozarejestrycyjnych
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, data ukończenia: 09.05.2017 r., Nr: BOR.434.8.2017

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku A1 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. – aktualnie produkty lecznicze Luteina (progesteron), refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w ramach grupy limitowej 65.1, *Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo*. Dodatkowo, produkty lecznicze Luteina przeznaczone do podawania dopochwowego są refundowane we wskazaniu pozarejestracyjnym: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

Leki te dostępne są w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Finansowanie produktów leczniczych zawierających progesteron, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]
65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo								
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg, 30 szt.	05909991076207	43,20	54,40	51,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	ryczałt	6,08
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg, 60 tabl.	05909991103231	86,40	103,76	103,76				7,11
Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg, 30 szt.	05909990569380	21,60	28,58	25,94				5,84
Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg, 30 szt.	05909990267422	11,58	14,70	7,78		-	10,12	
Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy								

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania – MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania: 18.03.2020 r.)

#	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Progesterone"[Mesh]	69775
2	Search progesterone[Title/Abstract]	84471
3	Search ("Progesterone"[Mesh]) OR progesterone[Title/Abstract]	110899
4	Search "Premature Birth"[Mesh]	13301
5	Search premature[Title/Abstract]	119016
6	Search preterm[Title/Abstract]	71424
7	Search (preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract]	178289
8	Search birth*[Title/Abstract]	2
9	Search labour[Title/Abstract]	31378
10	Search labor[Title/Abstract]	77833
11	Search delivery[Title/Abstract]	442867
12	Search (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]	524111
13	Search (((preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract])) AND (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]	33986
14	Search (((((preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract])) AND (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh]	41810
15	Search (((((((systematic[Title/Abstract]) OR comprehensive[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta - analysis[Title/Abstract]) OR metaanalyses[Title/Abstract]) OR meta analyses[Title/Abstract]) OR meta-analyses[Title/Abstract]	699877
16	Search (((((((((preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract])) AND (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh])) AND ("Progesterone"[Mesh] OR progesterone[Title/Abstract])) AND (((((((systematic[Title/Abstract]) OR comprehensive[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta - analysis[Title/Abstract]) OR metaanalyses[Title/Abstract]) OR meta analyses[Title/Abstract]) OR meta-analyses[Title/Abstract])	104
17	Search (((((((preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract])) AND (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh])) AND ("Progesterone"[Mesh] OR progesterone[Title/Abstract])	1423
18	Search (((((((preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract])) AND (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh])) AND ("Progesterone"[Mesh] OR progesterone[Title/Abstract]) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	65
20	Search (((((((((((preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract])) AND (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh])) AND ("Progesterone"[Mesh] OR progesterone[Title/Abstract])) AND (((((((systematic[Title/Abstract]) OR comprehensive[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta - analysis[Title/Abstract]) OR metaanalyses[Title/Abstract]) OR meta analyses[Title/Abstract]) OR meta-analyses[Title/Abstract]) OR meta - analyses[Title/Abstract])) OR (((((((preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract])) AND (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh])) AND ("Progesterone"[Mesh] OR progesterone[Title/Abstract])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]))	111
21	Search (((((((((((preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract])) AND (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh])) AND ("Progesterone"[Mesh] OR progesterone[Title/Abstract])) AND (((((((systematic[Title/Abstract]) OR comprehensive[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta - analysis[Title/Abstract]) OR metaanalyses[Title/Abstract]) OR meta analyses[Title/Abstract]) OR meta-analyses[Title/Abstract]) OR meta - analyses[Title/Abstract])) OR (((((((preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract])) AND (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]))) OR "Premature Birth"[Mesh])) AND ("Progesterone"[Mesh] OR progesterone[Title/Abstract])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]))) Filters: Publication date from 2017/04/11; English; Polish	37

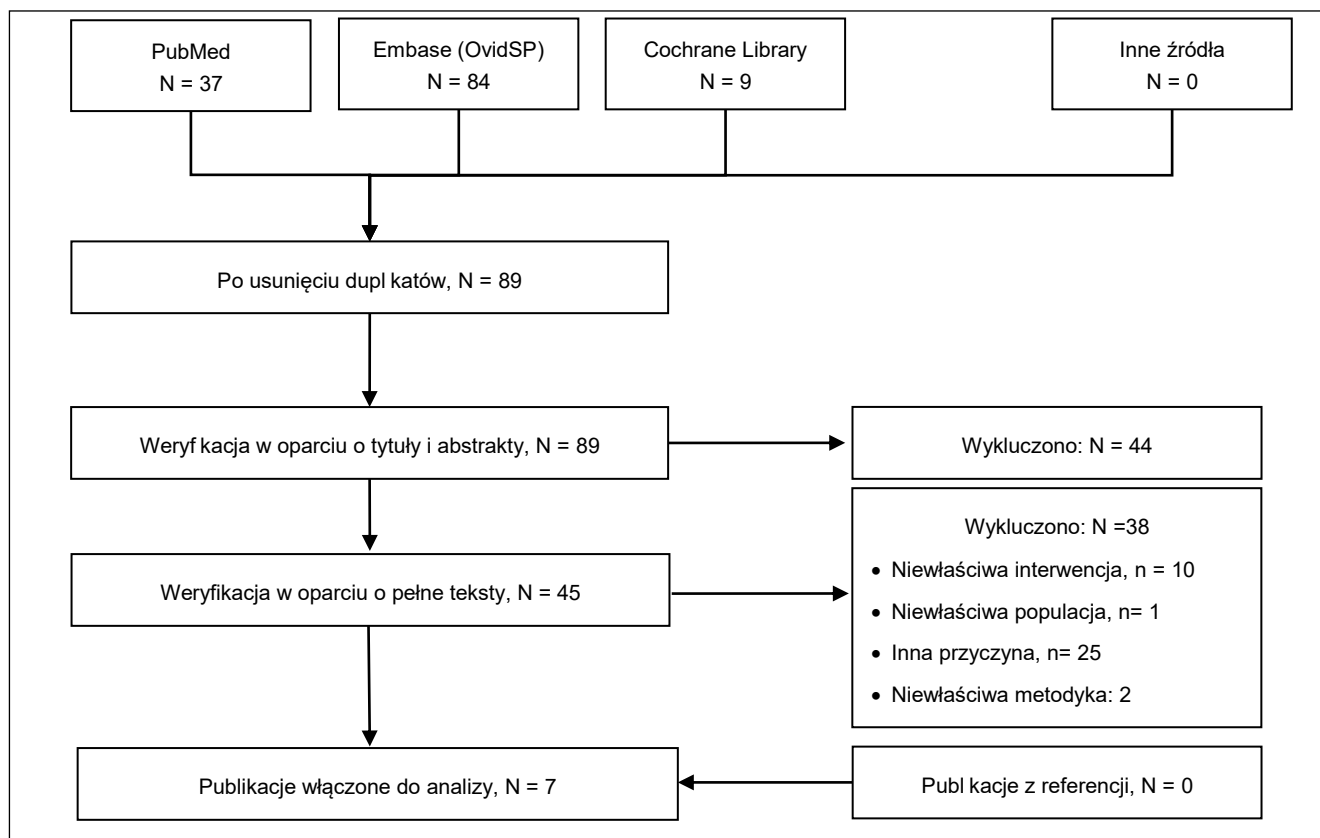
Tabela 8. Strategia wyszukiwania – Embase via Ovid (data wyszukiwania: 19.03.2020 r.)

#	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp progesterone/	66133
2	progesterone.ab,kw,ti.	80728
3	1 or 2	101871
4	exp premature labor/	42219
5	premature.ab,kw,ti.	137462
6	preterm.ab,kw,ti.	97378
7	5 or 6	216843
8	labor.ab,kw,ti.	69449
9	labour.ab,kw,ti.	38325
10	"birth*".ab,kw,ti.	378114
11	delivery.ab,kw,ti.	568468
12	8 or 9 or 10 or 11	946772
13	7 and 12	92923
14	4 or 13	103396
15	3 and 14	2904
16	limit 15 to ((meta analysis or "systematic review") and (english or polish) and yr="2017 -Current")	53
17	(systematic or comprehensive or metaanalysis or meta analysis or meta-analysis or meta - analysis or metaanalyses or meta analyses or meta-analyses or meta - analyses).ab,kw,ti.	876788
18	15 and 17	207
19	limit 18 to ((english or polish) and yr="2017 -Current")	78
20	16 or 19	84

Tabela 9. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (data wyszukiwania: 18.03.2020 r.)

#	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Progesterone] explode all trees	3100
2	(progesterone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7205
3	#1 OR #2	8250
4	MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees	1383
5	(premature):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22145
6	(preterm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12989
7	#5 OR #6	26526
8	(birth*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28738
9	(labour):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14885
10	(labor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14895
11	(delivery):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43665
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	71161
13	#7 AND #12	12303
14	#13 OR #4	12303
15	#14 AND #3 with Cochrane Library publication date Between Apr 2017 and Mar 2020	314
	w tym: Cochrane Reviews	9

5.3. Diagram selekcji badań PRISMA



5.4. Lista publikacji wykluczonych

Tabela 10. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Aggarwal A. et al., Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in established preterm labour on pregnancy prolongation and neonatal outcome, Journal of Obstetrics and Gynaecology, DOI: 10.1080/01443615.2017.1331340	Niewłaściwa interwencja
Ahn K.H. et al., The safety of progesterone in the prevention of preterm birth: meta-analysis of neonatal mortality, J. Perinat. Med. 2016; aop	Inna przyczyna: publikacja opisana w poprzednim raporcie
Alfirevic Z. et al., Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD008991. DOI: 10.1002/14651858.CD008991.pub2.	Niewłaściwa interwencja
Boeling R.C. et al., Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and metaanalysis	Niewłaściwa interwencja
Conde-Agudelo A. et al., cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic highrisk women: a systematic review and meta-analysis, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.266 .	Niewłaściwa interwencja
Dawes L. et al., The use of specialised preterm birth clinics for women at high risk of spontaneous preterm birth: a systematic review, Dawes et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2020) 20:58 https://doi.org/10.1186/s12884-020-2731-7	Inna przyczyna: cel badania
Dodd J.M. et al., Prenatal administration of progesterogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy (Review), CochraneDatabaseof SystematicReviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD012024. DOI: 10.1002/14651858.CD012024.pub2.	Inna przyczyna: w niniejszym raporcie opisano późniejszą publikację z wyszukiwania zamieszczonego w raporcie
Eke A.C. et al., Adjuvant 17-hydroxyprogesterone caproate in women with historyindicated cerclage: A systematic review and meta-analysis, Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Feb;98(2):139-153. doi: 10.1111/aogs.13488. Epub 2018 Nov 18.	Niewłaściwa interwencja

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Fernandez-Macias R. et al., A systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials comparing 17- alpha- hydroxyprogesterone caproate versus placebo for the prevention of recurrent preterm birth, Int J Gynecol Obstet 2019; 147: 156-164	Niewłaściwa interwencja
Grabovac M. et al., 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 https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.04.026	Niewłaściwa interwencja
Jarde A. et al., Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis, BJOG 2017;124:1176–1189.	Inna przyczyna: opisana w poprzednim raporcie
Jarde A. et al., Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis, BJOG 2017;124:1163–1173	Inna przyczyna: opisana w poprzednim raporcie
Jijon-Knupp R. et al., A systematic review and network meta-analysis to determine the most effective treatment modality for the prevention of preterm birth in twins with a sonographic short cervical length, American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement to January 2017	Inna przyczyna: abstrakt
Medley N. et al., Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art.No.: CD012505. DOI: 10.1002/14651858.CD012505.pub2.	Inna przyczyna: cel badania
Medley N. et al., Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review, BJOG 2018;125:1361–1369	Niewłaściwa metodyka
Oler E. et al., Meta- analysis of randomized controlled trials comparing 17 α -hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery, Int J Gynecol Obstet 2017; 138: 12–16	Inna przyczyna: opisana w poprzednim raporcie
Osman B. et al., Interventions to reduce premature births: a review of the evidence, Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 14;11:CD012505. doi: 10.1002/14651858.CD012505.pub2.	Inna przyczyna: cel badania
Prior M., Inadvertent P-hacking among trials and systematic reviews of the effect of progestogens in pregnancy? A systematic review and meta-analysis, BJOG. 2017 Jun;124(7):1008-1015. doi: 10.1111/1471-0528.14506. Epub 2017 Mar 20.	Inna przyczyna: publikacja wykluczona z poprzedniego raportu
Quist-Nelson J. et al., Progestogens in singleton gestations with preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, Am J Obstet Gynecol. 2018 Oct;219(4):346-355.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.027. Epub 2018 Mar 31.	Niewłaściwa interwencja
Quist-Nelson J. et al., Cervical pessary for preventing preterm birth in singletons: a dynamic systematic review and meta-analysis, American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement to January 2019	Inna przyczyna: abstrakt
Roeckner J.T. et al., The comparative efficacy of cervical pessary, cerclage, vaginal and parenteral progesterone for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix and a singleton gestation: a systematic review and network meta-analysis, American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement to January 2017	Inna przyczyna: abstrakt
Roeckner J.T. et al., Twin pregnancies with short cervix: vaginal progesterone is agent of choice for preterm delivery prevention, American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement to January 2019	Inna przyczyna: abstrakt
Romero R. et al., vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated metaanalysis of individual patient data, doi: 10.1002/uog.17397	Inna przyczyna: opisana w poprzednim raporcie
Saccone G. et al., Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 315–321	Inna przyczyna: opisana w poprzednim raporcie
Saccone G. et al., Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.1080/14767058.2016.1268595	Niewłaściwa interwencja
Sanchez-Ramos L. et al., Vaginal progesterone: agent of choice for preterm delivery prevention in singleton pregnancies with short cervix, American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement to January 2019, S62	Inna przyczyna: abstrakt
Sentilhes L. et al., Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)	Niewłaściwa metodyka
Wojcieszek A.M. et al., Care prior to and during subsequent pregnancies following stillbirth for improving outcomes (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD012203. DOI: 10.1002/14651858.CD012203.pub2.	Niewłaściwa populacja
Brown R. et al., No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage, Journal	Inna przyczyna: brak dostępu do pełnego tekstu

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
of Obstetrics and Gynaecology Canada / 2019;41(2):233-247 United States Elsevier Inc 2019 /	publikacji
Černohorská P. et al., Cervical cerclage - history and contemporary use, Ceska gynecologie 2019;84(1):55-60 2019	Inna przyczyna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Daskalakis G., Progesterone for the prevention of preterm birth, Journal of Perinatal Medicine / 2017;45(Supplement 2):96-97 Netherlands Walter de Gruyter GmbH 2017 /	Inna przyczyna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Di Sarno R. et al., Effects of progestogens in women with preterm premature rupture of membranes, Minerva ginecologica Apr 2019;71(2):121-124 2019 Apr	Inna przyczyna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Jarde A. et al., The More, the Better? Combining Interventions to Prevent Preterm Birth in Women at Risk: a Systematic Review and Meta-Analysis, Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC Dec 2017;39(12):1192-1202	Inna przyczyna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Jarde A. et al., Vaginal Progesterone, Oral Progesterone, 17-OHPC, Cerclage, and Pessary for Preventing Preterm Birth in At-Risk Singleton Pregnancies: An Updated Systematic Review and Network Meta-analysis, Obstetrical and Gynecological Survey / 2019;74(9):516-518	Inna przyczyna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Jarde A. et al., Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary or cerclage, a metaanalysis, American Journal of Obstetrics and Gynecology / 2017;216(1 Supplement 1):S188-S189	Inna przyczyna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Oler E. et al., Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing 17alpha-Hydroxyprogesterone Caproate and Vaginal Progesterone for the Prevention of Recurrent Spontaneous Preterm Delivery, Obstetrical and Gynecological Survey / 2017;72(12):692-694	Inna przyczyna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Prior M. et al., Potentially misleading results from systematic reviews which included secondary outcomes from possibly P-hacked trials; the example of progestogens to prevent pregnancy loss, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology / 2017;124(Supplement 2):14	Inna przyczyna: brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Liu J. et al., Vaginal progesterone combined with cervical pessary in preventing preterm birth: a meta-analysis, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.1080/14767058.2019.1677596	Niewłaściwa interwencja