



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Progesteron
we wskazaniami:**

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

Opracowanie nr: OT.422.1.21.2023
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.64.2019)

Data ukończenia: 03.03.2023

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy). o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2022 poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ACS	kortykosteroidy przedporodowe (ang. antenatal corticoid steroids)
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
EAPM	European Association of Perinatal Medicine
EAPM	European Association of Perinatal Medicine
EPPPIC	Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative
FIGO	International Federation for Gynecology and Obstetrics
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFOG	Nordic Federation of Obstetrics and Gynecology
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PMF	Perinatal Medicine Foundation
PTB	poród przedwczesny (ang. preterm birth)
PTMP	Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej
QCG	Queensland Clinical Guidelines
RANZCOG	Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WAPM	World Association of Perinatal Medicine
WHO	World Health Organization

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	13
3.1. Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym	13
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	13
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Podsumowanie.....	23
4. Źródła.....	25
5. Załączniki.....	27
5.1. Wykaz leków zawierających progesteron finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	27
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	27

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.64.2019, stanowiącego aktualizację opracowania nr BOR.434.8.2017. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 75/2020 oraz 126/2017 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych progesteronum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.

Tabela 1. Ostatnia opinia rady dotycząca wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 75/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 r.*</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną progesteronum we wskazaniach pozarejestrycyjnych: profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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. Oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości trzykrotnie w ocenianym wskazaniu (w 2013, 2015 i 2017) uzyskując pozytywne opinie. Od ostatniej oceny w roku 2017 ukazało się 6 rekomendacji klinicznych oraz odnaleziono 7 przeglądów systematycznych dotyczących ocenianego wskazania.</p> <p>We wszystkich odnalezionych wytycznych odniesiono się do zastosowania progesteronu dopochwowego, sugerując rozważenie podania progesteronu dopochwowego, jeśli kobieta ma w wywiadzie samoistny, wcześniejszy poród przedterminowy, utratę ciąży w II trymestrze albo przezpochwowe badanie ultrasonograficzne wskazuje na skrócenie szyjki macicy.</p> <p>Analiza kliniczna oparta o 7 przeglądów systematycznych nie wykazuje jednoznacznej przewagi progesteronu nad innymi metodami, ale w większości analiz wskazuje na korzyści z jego stosowania u kobiet w ciąży pojedynczej, jeśli w wywiadzie był stwierdzony poród przedwczesny. Dostępne dowody wskazują również na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania technologii dla matki i dziecka.</p> <p>Podsumowując, brak jest nowych dowodów naukowych uzasadniających zmianę wcześniej wydawanych, pozytywnych opinii Rady.</p>

* https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_14_104_200406_o_75_progesteronum_off_label_cykl.pdf [data dostępu: 01.03.2023r.]

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 01-02.03.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2020 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej (PTMP), <http://ptmp.edu.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://guidance.nice.org.uk/CG>;
 - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <http://kce.fgov.be>;
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>;
 - European Association of Perinatal Medicine (EAPM), <http://www.europerinatal.eu/>;
 - Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology (NFOG), <https://nfo.org/>;
 - French national college of obstetricians and gynecologists (CNGOF), <http://www.cngof.fr/>;
- światowe:
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC), <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>;
 - National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov;
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG), <http://www.nzgg.org.nz/search>;
 - American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), <https://www.acog.org/>;
 - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), <https://sogc.org/>;
 - International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>;
 - Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), <https://ranzco.edu.au/>;
 - World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>;
- inne:
 - Trip DataBase, www.tripdatabase.com;

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- w języku polskim: profilaktyka/leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym, zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus;
- w języku angielskim: prevention/treatment of pregnancy at risk of preterm delivery, guideline/recommendation/management/consensus.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących profilaktyki porodu przedwczesnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
European Association of Perinatal Medicine – EAPM 2023 (Europa)	<p>Niniejsze wytyczne mają na celu pomóc praktykom w zakresie optymalnego stosowania kortykosteroidów u kobiet zagrożonych spontanicznym przedwczesnym porodem (ang. „spontaneous preterm birth”, s-PTB).</p> <p>Metodyka: konsensus ekspertów na podstawie przeglądu systematycznego.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy należy podawać kobietom między 24⁺⁰ a 33⁺⁶ tygodniem ciąży, kiedy spodziewany jest PTB w ciągu najbliższych 7 dni, gdyż zgodnie wykazano, że takie

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>postępowanie zmniejsza śmiertelność i zachorowalność noworodków (dowody wysokiej jakości; mocne zalecenie). W wybranych przypadkach może być brane pod uwagę wydłużenie tego okresu do 34⁺⁶ (opinia eksperta). Optymalne wyniki dotyczą niemowląt urodzonych w ciągu 7 dni podawania kortykosteroidów. Należy podać nawet pojedynczą dawkę kobietom zagrożonym PTB, ponieważ prawdopodobnie postępowanie takie poprawi wyniki rozwoju neurologicznego (dane naukowe średniej jakości; zalecenie warunkowe).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Można zastosować betametazon (12 mg domięśniowo dwa razy w odstępie 24 godzin) lub deksametazon (6 mg domięśniowo w czterech dawkach w odstępie 12 godzin lub 12 mg domięśniowo dwa razy w odstępie 24 godzin) (dane naukowe średniej jakości; silnerekomendacje). • Przy PTB spodziewanym w ciągu najbliższych 7 dni należy rozważyć podanie kortykosteroidu między 22⁺⁰ a 23⁺⁶ tygodniem ciąży i wskazane jest aktywne podtrzymywanie życia noworodka, z uwzględnieniem życzenia rodziców. W tych przypadkach zaobserwowano wyraźną korzyść w zakresie przeżycia, ale wpływ takiej strategii na krótkoterminowe funkcje neurologiczne i oddechowe, a także na długoterminowe wyniki neurorozwojowe pozostaje nadal niejasny (niska/umiarkowana jakość danych; słabe zalecenie). • Podawanie kortykosteroidów w okresie od 34⁺⁰ do 34⁺⁶ tygodnia powinno być oferowane tylko nielicznym pacjentkom (opinia eksperta). Podawanie kortykosteroidu między 35⁺⁰ a 36⁺⁶ tygodniem należy ograniczyć do populacji objętych prospektywnymi badaniami z randomizacją. Obecne dowody sugerują, że chociaż kortykosteroidy zmniejszają częstość występowania przejściowego przyspieszonego oddechu (<i>tachypnoe</i>) u noworodka, to nie wpływają one na częstość występowania zespołu niewydolności oddechowej i zwiększają hipoglikemię u noworodków. Brakuje długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa (dowody średniej jakości; zalecenie warunkowe). • Podawanie kortykosteroidów w ciążach powyżej 37,5 tyg. nie jest wskazane nawet w przypadku zaplanowanego cięcia cesarskiego, ponieważ obecne dowody nie wskazują na korzyści wynikające z takiego postępowania, a jego długoterminowe skutki pozostają nieznane (niska jakość danych; zalecenie warunkowe). • W ciążach bliźniaczych kortykosteroidy należy podawać wg takich samych wskazań i zasad dawkowania jak w ciążach pojedynczych. Niemniej, istniejące dowody sugerują, że postępowanie takie powinno być zarezerwowane dla ciąż z dużym ryzykiem PTB w ciągu 7 dni (niska jakość danych; zalecenie warunkowe). • Cukrzyca matki nie jest przeciwwskazaniem do prenatalnego stosowania kortykosteroidów (dane naukowe średniej jakości; silne zalecenie).
<p>World Health Organization – WHO 2022 (Świat)</p>	<p>Zalecenia WHO z 2022 roku są aktualizacją wytycznych pochodzących z roku w 2015 r. W 2021 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zwołała Grupę Sterującą ds. Wytycznych Wykonawczych w celu stworzenia zaleceń dotyczących opieki prenatalnej, zdrowia matki a w tym – stosowania przedporodowej terapii kortykosteroidami w celu uzyskania poprawy wyników PTB. Zalecenia zawarte w niniejszym dokumencie zastępują tym samym wcześniejsze zalecenia dotyczące stosowania kortykosteroidów przedporodowych. Głównymi odbiorcami tego dokumentu są osoby odpowiedzialne za rozwój krajowych i lokalnych protokołów oraz zasad opieki zdrowotnej, a także menedżerowie ds. zdrowia matki i dziecka, osoby bezpośrednio sprawujące opiekę nad kobietami w ciąży oraz wcześniakami, takie jak: położnicy, pediatrzy, położne, pielęgniarki i lekarze ogólni.</p> <p>Metodyka: konsensus ekspertów na podstawie przeglądu systematycznego.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane: należy wdrożyć interwencję lub opcję. • Niezalecane: interwencja lub opcja nie powinny być realizowane.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																								
	<ul style="list-style-type: none"> Zalecane tylko w określonych kontekstach (ang. „<i>context specific recommendation</i>”): interwencja lub opcja mają zastosowanie wyłącznie w otoczeniu lub populacji określonych w zaleceniu i powinno być wdrażane tylko w tym kontekście. Zalecane tylko w kontekście rygorystycznych badań (ang. „<i>research-context recommendation</i>”): istnieją poważne niepewności co do danej interwencji lub opcji – w takich przypadkach nadal można podjąć wdrożenie interwencji na dużą skalę, ale pod warunkiem, że przybierze ona formę badania, które jest w stanie odpowiedzieć na pytania związane zarówno ze skutecznością interwencji, jak i jej akceptowalnością i wykonalnością. <p>Rekomendacje:</p> <p>Rekomendacje WHO przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1" data-bbox="438 645 1445 1776"> <thead> <tr> <th data-bbox="438 645 1238 703">Zalecenie</th> <th data-bbox="1238 645 1445 703">Kategoria rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="438 703 1238 1066"> U kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB zaleca się przedporodową terapię kortykosteroidami od 24 do 34 tygodnia ciąży, gdy spełnione są następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> istnieje możliwość dokładnej oceny wieku ciążowego; istnieje duże PTB w ciągu 7 dni od rozpoczęcia terapii; nie ma klinicznych dowodów zakażenia u matki; dostępna jest odpowiednia opieka porodowa (w tym zdolność do rozpoznawania i bezpiecznego postępowania w przebiegu PTB przedwczesnego i terminowego); noworodek urodzony przedwcześnie może otrzymać odpowiednią opiekę (w tym resuscytację, „kangurzą” opiekę matki, opiekę termiczną, wspomaganie karmienia, leczenie infekcji i wspomaganie oddychania w tym utrzymanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych w razie potrzeby). </td> <td data-bbox="1238 703 1445 1066">Kontekstowa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1066 1238 1151"> U kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB w ciągu najbliższych 7 dni należy zastosować kortykosteroidoterapię przedporodową, nawet jeśli przewiduje się niutrzymanie pełnego przebiegu leczenia kortykosteroidami. </td> <td data-bbox="1238 1066 1445 1151">Kontekstowa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1151 1238 1236"> U kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB zaleca się przedporodową terapię kortykosteroidami niezależnie od tego, czy spodziewany jest poród pojedynczy, czy mnogi. </td> <td data-bbox="1238 1151 1445 1236">Kontekstowa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1236 1238 1299"> Przedporodową terapię kortykosteroidami zaleca się u kobiet z przedporodowym pęknięciem płodowych i ryzykiem PTB przy braku klinicznych objawów zakażenia. </td> <td data-bbox="1238 1236 1445 1299">Kontekstowa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1299 1238 1361"> Przedporodowa terapia kortykosteroidami nie jest zalecana kobietom z ryzykiem PTB i zapaleniem błon płodowych. </td> <td data-bbox="1238 1299 1445 1361">Niezalecana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1361 1238 1424"> Przedporodowa terapia kortykosteroidami nie jest zalecana kobietom z zaplanowanym zabiegiem cięcia cesarskiego w 34⁺⁰ - 36 tyg⁺⁶ ciąży. </td> <td data-bbox="1238 1361 1445 1424">Niezalecana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1424 1238 1487"> Przedporodowa terapia kortykosteroidami zalecana jest u kobiet z wysokim ryzykiem PTB i nadciśnieniem tętniczym. </td> <td data-bbox="1238 1424 1445 1487">Kontekstowa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1487 1238 1550"> Zaleca się przedporodową terapię kortykosteroidami u kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB i z zahamowanym wzrostem płodu. </td> <td data-bbox="1238 1487 1445 1550">Kontekstowa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1550 1238 1612"> PTB jest zalecana u kobiet z cukrzycą ciążową i dużym prawdopodobieństwem PTB, a kortykosteroidoterapii powinny towarzyszyć interwencje mające na celu optymalizację kontroli glikemii u matki. </td> <td data-bbox="1238 1550 1445 1612">Kontekstowa</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1612 1238 1675"> Zaleca się domięśniowe podawanie deksametazonu lub betametazonu (łącznie 24 mg w podzielonych dawkach) jako kortykosteroidów z wyboru. </td> <td data-bbox="1238 1612 1445 1675">Zalecana</td> </tr> <tr> <td data-bbox="438 1675 1238 1776"> W przypadku kobiet, które otrzymały pojedynczy przedporodowy kurs kortykosteroidów co najmniej 7 dni wcześniej, zaleca się powtórzenie kursu w przypadku dużego prawdopodobieństwa PTB w ciągu najbliższych 7 dni. </td> <td data-bbox="1238 1675 1445 1776">Zalecana</td> </tr> </tbody> </table>	Zalecenie	Kategoria rekomendacji	U kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB zaleca się przedporodową terapię kortykosteroidami od 24 do 34 tygodnia ciąży, gdy spełnione są następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> istnieje możliwość dokładnej oceny wieku ciążowego; istnieje duże PTB w ciągu 7 dni od rozpoczęcia terapii; nie ma klinicznych dowodów zakażenia u matki; dostępna jest odpowiednia opieka porodowa (w tym zdolność do rozpoznawania i bezpiecznego postępowania w przebiegu PTB przedwczesnego i terminowego); noworodek urodzony przedwcześnie może otrzymać odpowiednią opiekę (w tym resuscytację, „kangurzą” opiekę matki, opiekę termiczną, wspomaganie karmienia, leczenie infekcji i wspomaganie oddychania w tym utrzymanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych w razie potrzeby). 	Kontekstowa	U kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB w ciągu najbliższych 7 dni należy zastosować kortykosteroidoterapię przedporodową, nawet jeśli przewiduje się niutrzymanie pełnego przebiegu leczenia kortykosteroidami.	Kontekstowa	U kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB zaleca się przedporodową terapię kortykosteroidami niezależnie od tego, czy spodziewany jest poród pojedynczy, czy mnogi.	Kontekstowa	Przedporodową terapię kortykosteroidami zaleca się u kobiet z przedporodowym pęknięciem płodowych i ryzykiem PTB przy braku klinicznych objawów zakażenia.	Kontekstowa	Przedporodowa terapia kortykosteroidami nie jest zalecana kobietom z ryzykiem PTB i zapaleniem błon płodowych.	Niezalecana	Przedporodowa terapia kortykosteroidami nie jest zalecana kobietom z zaplanowanym zabiegiem cięcia cesarskiego w 34 ⁺⁰ - 36 tyg ⁺⁶ ciąży.	Niezalecana	Przedporodowa terapia kortykosteroidami zalecana jest u kobiet z wysokim ryzykiem PTB i nadciśnieniem tętniczym.	Kontekstowa	Zaleca się przedporodową terapię kortykosteroidami u kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB i z zahamowanym wzrostem płodu.	Kontekstowa	PTB jest zalecana u kobiet z cukrzycą ciążową i dużym prawdopodobieństwem PTB, a kortykosteroidoterapii powinny towarzyszyć interwencje mające na celu optymalizację kontroli glikemii u matki.	Kontekstowa	Zaleca się domięśniowe podawanie deksametazonu lub betametazonu (łącznie 24 mg w podzielonych dawkach) jako kortykosteroidów z wyboru.	Zalecana	W przypadku kobiet, które otrzymały pojedynczy przedporodowy kurs kortykosteroidów co najmniej 7 dni wcześniej, zaleca się powtórzenie kursu w przypadku dużego prawdopodobieństwa PTB w ciągu najbliższych 7 dni.	Zalecana
Zalecenie	Kategoria rekomendacji																								
U kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB zaleca się przedporodową terapię kortykosteroidami od 24 do 34 tygodnia ciąży, gdy spełnione są następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> istnieje możliwość dokładnej oceny wieku ciążowego; istnieje duże PTB w ciągu 7 dni od rozpoczęcia terapii; nie ma klinicznych dowodów zakażenia u matki; dostępna jest odpowiednia opieka porodowa (w tym zdolność do rozpoznawania i bezpiecznego postępowania w przebiegu PTB przedwczesnego i terminowego); noworodek urodzony przedwcześnie może otrzymać odpowiednią opiekę (w tym resuscytację, „kangurzą” opiekę matki, opiekę termiczną, wspomaganie karmienia, leczenie infekcji i wspomaganie oddychania w tym utrzymanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych w razie potrzeby). 	Kontekstowa																								
U kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB w ciągu najbliższych 7 dni należy zastosować kortykosteroidoterapię przedporodową, nawet jeśli przewiduje się niutrzymanie pełnego przebiegu leczenia kortykosteroidami.	Kontekstowa																								
U kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB zaleca się przedporodową terapię kortykosteroidami niezależnie od tego, czy spodziewany jest poród pojedynczy, czy mnogi.	Kontekstowa																								
Przedporodową terapię kortykosteroidami zaleca się u kobiet z przedporodowym pęknięciem płodowych i ryzykiem PTB przy braku klinicznych objawów zakażenia.	Kontekstowa																								
Przedporodowa terapia kortykosteroidami nie jest zalecana kobietom z ryzykiem PTB i zapaleniem błon płodowych.	Niezalecana																								
Przedporodowa terapia kortykosteroidami nie jest zalecana kobietom z zaplanowanym zabiegiem cięcia cesarskiego w 34 ⁺⁰ - 36 tyg ⁺⁶ ciąży.	Niezalecana																								
Przedporodowa terapia kortykosteroidami zalecana jest u kobiet z wysokim ryzykiem PTB i nadciśnieniem tętniczym.	Kontekstowa																								
Zaleca się przedporodową terapię kortykosteroidami u kobiet z dużym prawdopodobieństwem PTB i z zahamowanym wzrostem płodu.	Kontekstowa																								
PTB jest zalecana u kobiet z cukrzycą ciążową i dużym prawdopodobieństwem PTB, a kortykosteroidoterapii powinny towarzyszyć interwencje mające na celu optymalizację kontroli glikemii u matki.	Kontekstowa																								
Zaleca się domięśniowe podawanie deksametazonu lub betametazonu (łącznie 24 mg w podzielonych dawkach) jako kortykosteroidów z wyboru.	Zalecana																								
W przypadku kobiet, które otrzymały pojedynczy przedporodowy kurs kortykosteroidów co najmniej 7 dni wcześniej, zaleca się powtórzenie kursu w przypadku dużego prawdopodobieństwa PTB w ciągu najbliższych 7 dni.	Zalecana																								
World Association of Perinatal Medicine/Perinatal Medicine Foundation – WAPM/PMF 2022 (Świat)	<p>Niniejsze wytyczne powstały w wyniku współpracy Światowego Stowarzyszenie Medycyny Perinatalnej (WAPM) i Fundacji Medycyny Perinatalnej (PMF), a ich celem jest określenie zasad stosowania kortykosteroidów przedporodowych (ang. „<i>antenatal corticoid steroids</i>”, ACS) w celu poprawy dojrzewania płodu. Niniejszy dokument opiera się na konsensusie ekspertów z zakresu medycyny okołoporodowej na całym świecie i służy jako wytyczne do stosowania w praktyce klinicznej.</p> <p>Metodyka: konsensus ekspertów na podstawie przeglądu systematycznego.</p>																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Rekomendacje:</p> <p><u>Czasowe przedziały (ang. „timing”) stosowania kortykosteroidów</u></p> <p><i>Tygodnie 22⁺⁰-23⁺⁶</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurs ACS należy rozważyć między 22⁺⁰ a 23⁺⁶ tygodniem ciąży u kobiet z wysokim ryzykiem PTB w ciągu następnych 7 dni. Decyzja powinna opierać się na lokalnych standardach dotyczących opieki nad noworodkami, dostępności oddziałów neonatologicznych oraz odpowiedniej konsultacji z rodzicami. <p><i>Tygodnie 24⁺⁰-33⁺⁶</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomędzy 24⁺⁰ i 33⁺⁶ tygodniem ciąży należy zastosować jeden cykl ACS u kobiet z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia PTB w ciągu najbliższych 7 dni. <p><i>Tygodnie 34⁺⁰-36⁺⁶</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania rutynowego, pojedynczego kursu ACS pomiędzy 34⁺⁰ i 36⁺⁶ tygodniem ciąży u kobiet z wysokim ryzykiem wystąpienia PTB w ciągu najbliższych 7 dni, z powodu niepewności co do stosunku korzyści do ryzyka takiej strategii. <p><u>Rodzaju i dawki kortykosteroidu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się podawanie betametazonu (dwie dawki po 12 mg domięśniowo w odstępie 24 godzin) lub deksametazonu (cztery dawki po 6 mg domięśniowo co 12 godz. odstępach czasu) celu uzyskania poprawy w zakresie dojrzewania płuc płodu. <p><u>Powtórzenie kursu leczenia kortykosteroidami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Powtarzanie kursu ACS po zakończeniu początkowego kursu ACS nie jest zalecane. Pojedynczy kurs ratunkowy ACS nie jest rutynowo zalecany. Można go jednak zastosować do 33⁺⁶ tygodnia ciąży tygodni u kobiet z grupy wysokiego ryzyka PTB w ciągu następnych 7 dni, u których zastosowano co najmniej kurs ACS 14 dni wcześniej. <p><u>ACS przed zaplanowanym cięciem cesarskim</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACS nie są rutynowo zalecane przed planowanym terminowym zabiegiem cięcia cesarskiego ze względu na niepewność dotyczącą stosunku korzyści do ryzyka. <p><u>ACS w szczególnych sytuacjach klinicznych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W ciążach mnogich zasady dawkowania ACS i wskazania ich stosowania są takie same jak w ciążach pojedynczych. • U kobiet otyłych zasady dawkowania ACS i wskazania ich są takie same jak u kobiet bez otyłości. • Zaleca się pojedynczy kurs ACS u kobiet z rozpoznaniem pęknięciem błon płodowych, pod warunkiem, że znany jest wiek ciążowy. • W przypadkach powikłanego ograniczenia wzrostu płodu należy zastosować ACS w tej samej dawce i we wskazaniach, jakie są właściwe dla płodów w wieku ciążowym. • U kobiet z cukrzycą zasady stosowania ACS są takie same jak u kobiet bez cukrzycy. Zaleca się ściśle monitorowanie poziomu glukozy we krwi matki po rozpoczęciu podawania ACS. Po podaniu ACS badanie przesiewowe z testem obciążenia glukozą należy odłożyć przynajmniej o jeden tydzień.
<p>National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2015 (akt. w 2022 r.) (Wlk. Brytania)</p>	<p>Niniejsze wytyczne pochodzą z czerwca 2022 r. i są aktualizacją rekomendacji NICE z 2015 roku. W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wytyczne NICE dotyczące profilaktycznego dopochwowego stosowania progesteronu u kobiet z ryzykiem PTB.</p> <p>Metodyka: konsensus ekspertów na podstawie przeglądu systematycznego.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować wybór profilaktycznej terapii progesteronem dopochwowym lub profilaktycznego założenia szwu szyjkowego kobietom, u których stwierdza się zarówno: <ul style="list-style-type: none"> ○ historię samoistnego PTB (do 34⁺⁰ tygodnia ciąży) lub utraty ciąży (od 16⁺⁰ tygodnia ciąży) oraz

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ długość szyjki macicy wynoszącą ≤ 25 mm w przezpochwowym badaniu USG, wykonanym między 16⁺⁰ a 24⁺⁰ tygodniem ciąży. • Należy rozważyć profilaktyczne podanie progesteronu dopochwowego kobietom <ul style="list-style-type: none"> ○ z historią spontanicznego PTB (do 34⁺⁰ tygodnia ciąży) lub utraty płodu (od 16⁺⁰ tygodnia ciąży) lub ○ z długością szyjki macicy ≤ 25 mm wykazaną w przezpochwowym badaniu USG, wykonanym między 16⁺⁰ a 24⁺⁰ tygodniem ciąży. • W przypadku stosowania progesteronu dopochwowego należy rozpocząć leczenie między 16⁺⁰ a 24⁺⁰ tygodniem ciąży i kontynuować je co najmniej do 34 tygodnia. • Należy rozważyć profilaktyczne założenie szwu szyjkowego u kobiet, u których przezpochwowe badanie USG wykonane między 16⁺⁰ a 24⁺⁰ tygodniem ciąży wykazało, że długość szyjki macicy wynosi ≤ 25 mm i <ul style="list-style-type: none"> ○ u których nastąpiło przedwczesne pęknięcie błon płodowych przed porodem w poprzedniej ciąży lub ○ doznały urazu szyjki macicy wywiadzie. • Jeśli stosowany jest profilaktyczny szew okrężny, należy sporządzić i udokumentować plan usunięcia szwów.
<p>Society for Maternal-Fetal Medicine – SMFM 2021 (USA)</p>	<p>Niniejszy dokument jest oświadczeniem SMFM ogłoszonym po opublikowaniu metaanalizy przeprowadzonej przez Grupę EPPPIC (ang. „<i>Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative</i>”), która wykazała wyraźne korzyści wynikające ze stosowania progestagenów w zapobieganiu PTB.</p> <p>Metodyka: konsensus ekspertów na podstawie przeglądu systematycznego.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dane uzyskane w metaanalizie EPPPIC potwierdzają aktualne wytyczne SMFM, zgodnie z którymi kobietom z ciążą pojedynczą i krótką szyjką macicy (< 25 mm) bez wcześniejszego PTB w wywiadzie należy zaproponować leczenie progesteronem dopochwowym. • Mimo że wyniki tego badania sugerują, iż domięśniowy kapronian 17-alfa hydroksyprogesteronu (ang. „<i>17-alpha hydroxyprogesterone caproate</i>”, 17-OHPC) lub progesteron dopochwowy wydają się przynosić korzyści kobietom z ciążą pojedynczą i krótką szyjką macicy lub bez PTB w wywiadzie, pewność co do korzyści, zarówno dla matki, jak i noworodków jest największa w przypadku terapii progesteronem podawanym dopochwowo. Aktualne wytyczne SMFM zalecają rozważenie zastosowania 17-OHPC u kobiet z ciążą pojedynczą i przebytą ciążą z PTB między 20 a 36^{6/7} tygodniem ciąży. • W przypadku ciąż pojedynczych u kobiet z wcześniejszym PTB lub krótką szyjką macicy, przepisanie leczenia progestagenem powinno przebiegać zgodnie z procesem wspólnego podejmowania decyzji z omówieniem korzyści, potencjalnych zagrożeń, wartości pacjenta, kosztów, ograniczenia danych i logistyki (np. wyboru progestagenu) w celu maksymalizacji przestrzegania zaleceń przez pacjenta i zoptymalizowania wyników ciąży. • Dowody dotyczące stosowania progestagenów w ciążach wielopłodowych są niewystarczające, by zalecać ich stosowanie poza badaniami klinicznymi.
<p>International Federation for Gynecology and Obstetrics – FIGO 2021 (Świat)</p>	<p>Rekomendacje FIGO z 2021 są reakcją na opublikowanie metaanalizy grupy EPPPIC w 2021 r, dotyczącej korzyści wynikających z stosowania progestagenów w profilaktyce PTB.</p> <p>Metodyka: konsensus ekspertów na podstawie przeglądu systematycznego.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobietom z ciążą pojedynczą i wysokim ryzykiem PTB (albo z historią PTB i/lub krótką szyjką macicy w badaniu USG) należy codziennie podawać dopochwowo progesteron lub co tydzień 17-OHPC jako leczenie zapobiegające PTB. Istnieje niepewność co do skuteczności progesteronu u kobiet z historią spontanicznego PTB i normalną długością szyjki macicy (> 30 mm w badaniu USG wykonanym w środkowym trymestrze ciąży).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • U bezobjawowych kobiet bez historii PTB i prawidłową długością szyjki terapia progesteronem w profilaktyce PTB nie jest zalecana. • Nie zaleca się stosowania progesteronu w celu profilaktyki PTB u kobiet w ciąży mnogich. Wynika to z braku danych dotyczących skuteczności progesteronu w tej populacji. • Codzienne podawanie progesteronu dopochwowego lub cotygodniowe stosowanie 17-OHPC może być stosowane w celu zapobiegania PTB. Decyzja podjęta powinna być zarówno przez kobietę, jak i jej lekarza. • Brakuje dowodów dotyczących neurologicznych lub rozwojowych korzyści/szkód u dzieci, których matki stosują progestageny w profilaktyce PTB.
<p>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC 2020 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczą dopochwowego stosowania progesteronu w profilaktyce PTB.</p> <p>Metodyka: konsensus ekspertów oparty na wynikach przeglądu systematycznego. Ocenę jakości dowodów i siły rekomendacji oparto na systemie GRADE.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U kobiet z ciążą pojedynczą i krótką szyjką macicy (≤ 25 mm w przezpochwowym badaniu USG, wykonanym między 16 a 24 tygodniem ciąży) zaleca się dopochwową terapię progesteronem w celu zapobiegania PTB (rekomendacja silna/dowody umiarkowane). • U kobiet z samoistnym PTB w wywiadzie zaleca się dopochwową terapię progesteronem w celu zapobiegania PTB (rekomendacja silna/dowody umiarkowane). • U kobiet z ciążą bliźniaczą (oraz – na podstawie ekstrapolacji danych – z ciążą mnogą wyższego rzędu) i z krótką szyjką macicy (≤ 25 mm w przezpochwowym badaniu USG, wykonanym 16 i 24 tygodniem ciąży) zaleca się dopochwową terapię progesteronem w celu zapobiegania spontanicznym PTB (rekomendacja silna/dowody umiarkowane). • Pacjentkom z ciążą pojedynczą i PTB w wywiadzie lub szyjką macicy o długości ≤ 25 mm, wykazaną w badaniu USG, wykonanym między 16 a 24 tygodniem obecnej ciąży, u których rozważa się założenie szwu szyjkowego, należy zaproponować progesteron dopochwowy jako skuteczną i potencjalnie lepszą terapię alternatywną (rekomendacja silna/dowody umiarkowane). • Pacjentkom stosującym progesteron w celu zapobiegania samoistnemu PTB nie należy zalecać dodatkowych terapii, takich jak założenie szwu szyjkowego (z wyjątkiem zakładania szwu ratunkowego w celu diagnostycznym) lub założenie pessara (rekomendacja silna/dowody umiarkowane). • U pacjentek ze zwiększonym ryzykiem samoistnego PTB z powodu w PTB wywiadzie, krótkiej szyjki macicy w obecnej ciąży lub ciąży mnogiej nie zaleca się leżenia w łóżku lub zmniejszenia aktywności (zalecenie silne/umiarkowane dowody). • W przypadku wskazania do zapobiegania samoistnemu PTB ciąży pojedynczej zaleca się dopochwowe podawanie progesteronu mikronizowanego w dawce 200 mg dziennie (zalecenie silne/umiarkowane dowody). • W przypadku wskazań do zapobiegania samoistnemu PTB w ciąży mnogiej zaleca się dopochwowe podawanie progesteronu mikronizowanego o w dawce dobowej wynoszące 400 mg (zalecenie warunkowe/niska jakość dowodów). • Jeśli jest to wskazane, dopochwową terapię progesteronem należy rozpocząć między 16 a 24 tygodniem ciąży, w zależności od tego, kiedy zidentyfikowano czynnik ryzyka (rekomendacja silna/umiarkowana jakość dowodów). • Biorąc pod uwagę indywidualne czynniki ryzyka pacjentki, dopochwową terapię progesteronem można kontynuować do 34-36 tygodnia ciąży (rekomendacja silna/umiarkowana jakość dowodów).

ACS – kortykosteroidy przedporodowe (ang. *antenatal corticoid steroids*); EAPM – *European Association of Perinatal Medicine*; EPPPIC – *Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative*; FIGO – *International Federation for Gynecology and Obstetrics*; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; PMF – *Perinatal Medicine Foundation*; PTB – poród przedwczesny (ang. *preterm birth*); SMFM – *Society for Maternal-Fetal Medicine*; SOGC – *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*; WAPM – *World Association of Perinatal Medicine*; WHO – *World Health Organization*

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących zapobiegania porodowi przedwczesnemu. Cztery z nich odnosiły się bezpośrednio do tematyki podawania progesteronu dopochwowego (NICE 2022, SMFM 2021, FIGO 2021, SOGC 2020). Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski z rekomendacji.

Wskazania do stosowania i czas stosowania progesteronu dopochwowego

- Należy zaoferować wybór profilaktycznej terapii progesteronem dopochwowym lub profilaktycznego założenia szwu szyjkowego kobietom, u których stwierdza się zarówno:
 - historię samoistnego przedwczesnego porodu (do 34⁺⁰ tygodnia ciąży) lub utraty ciąży (od 16⁺⁰ tygodnia ciąży) oraz
 - długość szyjki macicy wynoszącą ≤ 25 mm w przezpochwowym badaniu USG, wykonanym między 16⁺⁰ a 24⁺⁰ tygodniem ciąży (NICE 2022).
- Należy rozważyć profilaktyczne podanie progesteronu dopochwowego kobietom
 - z historią spontanicznego przedwczesnego porodu (do 34⁺⁰ tygodnia ciąży) lub utraty płodu (od 16⁺⁰ tygodnia ciąży) lub
 - z długością szyjki macicy ≤ 25 mm wykazaną w przezpochwowym badaniu USG, wykonanym między 16⁺⁰ a 24⁺⁰ tygodniem ciąży (NICE 2022, SOGC 2020).
- Kobietom z ciążą pojedynczą i wysokim ryzykiem porodu przedwczesnego (albo z historią porodu przedwczesnego i/lub krótką szyjką macicy w badaniu USG) należy codziennie podawać dopochwowo progesteron lub co tydzień 17-OHPC jako leczenie zapobiegające porodowi przedwczesnemu. Decyzja dotycząca wyboru preparatu podjęta powinna być zarówno przez kobietę, jak i jej lekarza. Istnieje niepewność co do skuteczności progesteronu u kobiet z historią spontanicznego porodu przedwczesnego i normalną długością szyjki macicy (>30 mm w badaniu USG wykonanym w środkowym trymestrze ciąży). U bezobjawowych kobiet bez historii przedwczesnego porodu i prawidłową długością szyjki terapia progesteronem w profilaktyce nie jest zalecana (FIGO 2021).
- Pacjentkom z ciążą pojedynczą i porodem przedwczesnym w wywiadzie lub szyjką macicy o długości ≤ 25 mm, wykazaną w badaniu USG, wykonanym między 16 a 24 tygodniem obecnej ciąży, u których rozważa się założenie szwu szyjkowego, należy zaproponować progesteron dopochwowy jako skuteczną i potencjalnie lepszą od 17-OHPC terapię alternatywną (SOGC 2020).
- W przypadku wskazania do zapobiegania samoistnemu porodowi przedwczesnemu ciąży pojedynczej zaleca się dopochwowe podawanie progesteronu mikronizowanego w dawce 200 mg dziennie. W przypadku wskazań do zapobiegania samoistnemu przedwczesnemu porodowi w ciąży mnogiej zaleca się dopochwowe podawanie progesteronu mikronizowanego o w dawce dobowej wynoszące 400 mg (SOGC 2020).

Stosowanie progesteronu w ciążach mnogich

- Rekomendacje nie są jednoznaczne w zakresie stosowania progesteronu w ciążach mnogich. Rekomendacja FIGO 2021 wskazuje, że stosowanie progesteronu w celu profilaktyki porodu przedwczesnego w ciążach mnogich nie jest zalecane. Z kolei rekomendacja SOGC 2020, wskazuje, że u kobiet z ciążą bliźniaczą (oraz – na podstawie ekstrapolacji danych – z ciążą mnogą wyższego rzędu) i z krótką szyjką macicy (≤ 25 mm w przezpochwowym badaniu USG, wykonanym 16 i 24 tygodniem ciąży) zaleca się dopochwową terapię progesteronem w celu zapobiegania spontanicznym przedwczesnym porodom.

W poprzednim opracowaniu analizowano 6 rekomendacji klinicznych: brytyjskie NICE z 2015 roku zaktualizowane w 2019 roku; krajów nordyckich NFOG z 2019 roku; australijskie, dla jednego ze stanów – QCG z 2019 roku; europejskie EAPM z 2017 roku; australijskie / nowozelandzkie RANZCOG z 2017 roku oraz polskie PTMP. We wszystkich odnalezionych wytycznych odniesiono się do zastosowania progesteronu dopochwowego i wskazywano na możliwość jego wykorzystania w profilaktyce przedwczesnego porodu w określonych grupach pacjentów, np. u osób, u których już wcześniej nastąpił poród przedwczesny lub u osób, w którym przezpochwowe badanie ultrasonograficzne przeprowadzone między 16, a 24 tyg. ciąży uwidoczniło długość szyjki macicy <25 mm.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających progesteron w profilaktyce i leczeniu ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.03.2023 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.03.2020, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.64.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: kobiety w ciąży zagrożone porodem przedwczesnym.

Interwencja: progesteron podawany dopochwowo.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania progesteronu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytucznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono 9 przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia:

- *Ferrari 2023* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności progestagenów (podawanych dopochwowo, doustnie lub domięśniowo) w tokolizie podtrzymującej u kobiet w ciąży pojedynczej,
- *Boelig 2022* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności w zapobieganiu spontanicznym porodom przedwczesnym w przypadku zastosowania progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z 17-OHPC podawanym domięśniowo,
- *Conde-Agudelo 2022a* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności progesteronu dopochwowego w zakresie zapobiegania przedwczesnym porodom, w porównaniu do placebo lub braku leczenia, u kobiet z grupy wysokiego ryzyka i krótszą szyjką macicy >25 mm na przestrzeni trwania środkowego trymestru ciąży,
- *Conde-Agudelo 2022b* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności progesteronu dopochwowego w zakresie zapobiegania przedwczesnym porodom, w porównaniu do placebo lub braku leczenia, u kobiet z grupy wysokiego ryzyka w trakcie pojedynczej ciąży,
- *Romero 2022* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności progesteronu dopochwowego w zmniejszeniu ryzyka przedwczesnego porodu u kobiet z ciążą bliźniaczą i ultrasonograficzną długością szyjki macicy ≤25 mm,
- *Care 2021* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności różnych farmakologicznych i niefarmakologicznych metod profilaktyki przedwczesnych porodów, w porównaniu do placebo lub braku leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem podawania progesteronu w omawianym zakresie,

- *D'Antonio 2021* – przegląd systematyczny z metaanalizą (parami i sieciowo), którego celem było określenie roli oraz porównanie progesteronu, pessara i szwu szyjkowego w zmniejszaniu ryzyka porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczych,
- *EPPPIC 2021* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności w zmniejszaniu ryzyka przedwczesnych porodów w przypadku wszystkich postaci progestagenu oraz potencjalnych różnic w skuteczności między kobietami z różnymi czynnikami ryzyka,
- *Phung 2021* – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było określenie czy progesteron podawany dopochwowo zmniejsza występowanie spontanicznych porodów przedwczesnych w ciąży pojedynczej u kobiet z grupy wysokiego ryzyka i prawidłową długością szyjki macicy.

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

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka oraz wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
Ferrari 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności progestagenów (podawanych dopochwowo, doustnie lub domięśniowo) w tokolizie podtrzymującej u kobiet w ciąży pojedynczej.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> MEDLINE, ClinicalTrials.gov, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (do 31.10.2021 r.) + bibliografia.</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży pojedynczej z epizodem przedwczesnego porodu (N=2 152). <p><u>Interwencja:</u> progesteron podawany jakąkolwiek drogą (dopochwowo, doustnie lub domięśniowo [17-OH]).</p> <p><u>Komparator:</u> placebo / brak leczenia.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorządowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <34 tyg. ciąży, ✓ poród przedwczesny <37 tyg. ciąży; • drugorzędowe (m.in.): <ul style="list-style-type: none"> ✓ latencja (odstęp czasu od randomizacji do porodu), ✓ waga urodzeniowa, ✓ niska waga urodzeniowa <2 500 g, ✓ zgon okołoporodowy, ✓ przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodków, ✓ zespół niewydolności oddechowej, ✓ potrzeba podawania tlenu noworodkom, ✓ dysplazja oskrzelowo-opłucna, ✓ krwotok dokomorowy, ✓ martwicze zapalenie jelit. 	<p><u>Włączone badania:</u></p> <p>Łącznie zidentyfikowano 17 RCT, w tym 12 RCT dotyczących progesteronu dopochwowego, 5 RCT dotyczących progesteronu podawanego domięśniowo oraz 1 RCT dotyczący progesteronu podawanego doustnie.</p> <p>Dawka progesteronu wahała się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • od 90 do 400 mg w podaniu dopochwowym, • od 250 do 500 mg w podaniu domięśniowym. <p>W przypadku progesteronu podawanego doustnie, dzienna dawka wyniosła 200 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 lub otrzymywały placebo, miały podobne ryzyko porodu przedwczesnego: <ul style="list-style-type: none"> ✓ <34 tyg. ciąży (RR=1,21 [95%CI: 0,91; 1,61]; 1 077 kobiet w 7 RCT; dowody niskiej jakości), ✓ <37 tyg. ciąży (RR=0,95 [95%CI: 0,72; 1,26]; 1 231 kobiet w 8 RCT; dowody naukowe umiarkowanej jakości), • podanie progesteronu dopochwowo, w porównaniu do jego niepodania, wydłużyło czas do porodu średnio o 12,7 dni (MD=12,7 [95%CI: 8,32; 17,08] 806 kobiet w 9 RCT), • nie wykazano istotnych różnic w zakresie masy urodzeniowej po podaniu progesteronu doustnie w porównaniu do jego niepodania (lub podania placebo) (MD=130,85 g [95%CI: -12,60; 274,30], 899 w 9 RCT), • wśród kobiet, które przyjmowały progesteron dopochwowy odnotowano mniejszy odsetek urodzeń noworodków z niską masą urodzeniową (<2 500 g) w porównaniu do kobiet, które go nie przyjmowały (lub przyjmowały placebo) (RR=0,63 [95%CI: 0,45; 0,88] 678 kobiet w 7 RCT), • nie zaobserwowano różnic pomiędzy kobietami, które przyjmowały progesteron dopochwowy,

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
		<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych.</p>	<p>a tymi, które go nie przyjmowały w zakresie prawdopodobieństwa u noworodków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ zgonu okołoporodowego (RR=0,52 [95%CI: 0,25; 1,1] 952 kobiet w 7 RCT), ✓ przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków (RR=0,8 [95%CI: 0,56; 1,15] 1 226 kobiet w 9 RCT), ✓ potrzeby podania tlenu (RR=0,71 [95%CI: 0,33; 1,55] 423 kobiet w 5 RCT); <ul style="list-style-type: none"> • zaobserwowano mniejszą liczbę rozpoznanych u noworodków zespołu niewydolności oddechowej w przypadku podania matkom progesteronu dopochwowego w porównaniu do matek, które go nie otrzymały (lub otrzymały placebo (RR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,95] 541 kobiet w 7 RCT), • analiza w podgrupach (z podziałem na mniejszy lub większy niż 20% odsetek kobiet z historią porodu przedwczesnego/późniejszej utraty ciąży w wywiadzie) wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka porodu przedwczesnego <34 tyg. i <37 ciąży. <p>Żadne z włączonych badań nie odnosiło się do punktów końcowych obejmujących dysplazję oskrzelowo-płucną, krwotok dokomorowy oraz martwicze zapalenie jelit.</p> <p>Wszystkie z włączonych do analizy badań dotyczyły kobiet w ciąży pojedynczej z epizodem przedwczesnego porodu. Autorzy dokonali oddzielnej analizy dla progesteronu podawanego doustnie, jak i progesteronu podawanego domięśniowo (17-OH), ze względu na różnice w strukturach molekularnych, biologicznych oraz miejsca działania.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Dane są niewystarczające, aby jednoznacznie sformułować zalecenia w praktyce klinicznej w kwestii podawania progestagenów u kobiet z historią przedwczesnego porodu. Dla kobiet w ciąży pojedynczej z historią przedwczesnego porodu, podawanie progesteronu (zarówno w formie domięśniowej, jak i dopochwowej) nie wpływa na redukcję ryzyka porodu przedwczesnego <37 tyg. ciąży.</p>
<p>Boelig 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z kapronianem 17-alfa-hydroksyprogesteronu (17-OHPC) w zapobieganiu spontanicznym porodom przedwczesnym u pacjentek z ciążą pojedynczą i historią spontanicznego porodu przedwczesnego.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> MEDLINE, Ovid, Scopus, ClinicalTrials.gov, International Prospective Register of Systematic Reviews</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w bezobjawowej ciąży pojedynczej, z historią spontanicznego porodu przedwczesnego (N=1 910). <p><u>Interwencja:</u> progesteron podawany dopochwowo.</p> <p><u>Komparator:</u> progesteron podawany domięśniowo (17-OHPC).</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorządowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <34 tyg. ciąży, • drugorzędowe <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <37 tyg. ciąży; 	<p><u>Włączone badania:</u> Łącznie zidentyfikowano 7 RCT (963 kobiet w grupie interwencyjnej, 947 kobiet w grupie kontrolnej). Dawka progesteronu wyniosła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg (dzienna dawka, 5 z 7 badań) oraz 90 lub 100 mg dziennie (2 z 7 badań) w podaniu dopochwowym, • 250 mg w podaniu domięśniowym. <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzono istotnie statystycznie zmniejszone prawdopodobieństwo porodu przedwczesnego u kobiet, które przyjmowały progesteron dopochwowo w porównaniu do kobiet przyjmujących 17-OHPC w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ✓ <34 tyg. ciąży (RR=0,74 [95%CI: 0,57; 0,96]; 1 110 kobiet w 6 RCT, dowody niskiej jakości), ✓ <37 tyg. ciąży (RR=0,76 [95%CI: 0,69; 0,85]; 1 910 kobiet w 7 RCT, dowody niskiej jakości), ✓ <32 tyg. ciąży (RR=0,58 [95%CI: 0,39; 0,86]; 868 kobiet w 4 RCT, dowody niskiej jakości),

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
	(PROSPERO), SciELO, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (do 09.2021 r.) – aktualizacja poprzedniego przeglądu.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <32 tyg. ciąży; ✓ poród przedwczesny <28 tyg. ciąży; ✓ działania niepożądane, ✓ waga urodzeniowa, ✓ zgon okołoporodowy, ✓ przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodków, ✓ zespół niewydolności oddechowej, ✓ dysplazja oskrzelowo-opłucna, ✓ krwotok dokomorowy, ✓ ciężkie martwicze zapalenie jelit, ✓ posocznica noworodków. <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety, które otrzymywały progesteron dopochwowy oraz te, które otrzymały go w formie domięśniowej, miały podobne ryzyko porodu przedwczesnego <28 tyg. ciąży (RR=0,95 [95%CI: 0,55; 1,63]; 1 110 kobiet w 6 RCT; dowody bardzo niskiej jakości), • kobiety, które przyjęły progesteron dopochwowo miały mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych niż te, które przyjęły progesteron domięśniowo (17-OHPC) (RR=0,71 [95%CI: 0,54; 0,92]; 805 kobiet w 4 RCT), • wskazano istotną statystycznie różnicę w zakresie masy urodzeniowej noworodka po podaniu kobietom progesteronu dopochwowo w porównaniu do podania go w formie domięśniowej (MD=99,1 g [95%CI: 3,44; 194,66], 5 RCT), • nie zaobserwowano dla punktów końcowych u noworodków różnic pomiędzy kobietami, które przyjmowały progesteron dopochwowo, a tymi, które przyjmowały go domięśniowo w zakresie prawdopodobieństwa: <ul style="list-style-type: none"> ✓ zgonu okołoporodowego (RR=0,51 [95%CI: 0,25; 1,01]; 966 kobiet w 4 RCT; dowody bardzo niskiej jakości), ✓ przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków (RR=0,90 [95%CI: 0,71; 1,15]; 868 kobiet w 4 RCT); dowody bardzo niskiej jakości), ✓ zespołu niewydolności oddechowej (RR=0,96 [95%CI: 0,62; 1,48]; 778 kobiet w 5 RCT), ✓ dysplazji oskrzelowo-opłucnej (RR=0,95 [95%CI: 0,26; 3,51]; 680 kobiet w 3 RCT), ✓ krwotoku dokomorowego (RR=0,62 [95%CI: 0,23; 1,71]; 778 kobiet w 5 RCT), ✓ ciężkiego martwiczego zapalenia jelit (RR=0,93 [95%CI: 0,24; 3,62]; 778 kobiet w 5 RCT), ✓ posocznicy (RR=0,68 [95%CI: 0,27; 1,71]; 778 kobiet w 5 RCT). <p>Analiza wrażliwości badań z niskim ryzykiem błędu systematycznego wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku spontanicznego porodu przedwczesnego w grupie kobiet, u których zastosowano progesteron dopochwowo w porównaniu do kobiet, które otrzymały progesteron domięśniowo (RR=0,87 [95%CI: 0,57; 1,32]; 575 kobiet w 4 RCT).</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Progesteron podawany dopochwowo jest skuteczniejszy w zapobieganiu spontanicznym porodom przedwczesnym <34 tyg. ciąży u kobiet w ciąży pojedynczej z historią spontanicznych porodów przedwczesnych. Należy mieć na uwadze fakt, że analiza wrażliwości wykazała podobny trend, jednakże wynik był nieistotny statystycznie.</p>
<p>Conde-Agudelo 2022a</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Perinatology Research Branch, Division of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, Division of Intramural Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności progesteronu dopochwowego w zakresie zapobiegania przedwczesnym porodom w populacji kobiet w pojedynczej ciąży z historią wczesnych porodów oraz z krótką szyjką macicy >25 mm w środkowym trymestrze.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS,</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w pojedynczej ciąży z historią wczesnych porodów oraz z krótką szyjką macicy >25 mm w środkowym trymestrze ciąży. <p><u>Interwencja:</u> progesteron podawany dopochwowo.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo/ brak leczenia/ standardowa opieka.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> Łącznie zidentyfikowano 10 RCT, odnoszących się do stosowania progesteronu dopochwowego. Dzienna dawka progesteronu wahała się od 90 do 400 mg.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety, które otrzymywały progesteron dopochwowo, w porównaniu do kobiet uzyskujących placebo lub brak leczenia, nie miały istotnego statystycznie zmniejszonego ryzyka wystąpienia przedwczesnego porodu ✓ <37 tyg. ciąży (RR=0,99 [95%CI: 0,84; 1,16]; 1 308 kobiet w 4 RCT),

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
<p><i>Human Development, National Institutes of Health, United States Department of Health and Human Services</i></p>	<p>Cochrane Central Register of Controlled Trials (do 02.2022 r.)</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ przedwczesny poród <37 tyg. ciąży, ✓ przedwczesny poród <34 tyg. ciąży, ✓ przedwczesny poród <28 tyg. ciąży. • drugorzędowe <ul style="list-style-type: none"> ✓ śmierć płodu, ✓ zgon noworodka, ✓ zgon okołoporodowy, ✓ zespół niewydolności oddechowej, ✓ martwicze zapalenie jelit, ✓ krwotok śródkomorowy, ✓ sepsa u noworodka, ✓ przyjęcie na oddział intensywnej terapii, ✓ zastosowanie respiratora, ✓ waga noworodka <1 500 g, ✓ waga noworodka <2 500 g. <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą – przeprowadzona ponowna analiza statystyczna danych typu <i>post-hoc</i> we wskazanej subpopulacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <34 tyg. ciąży (RR=0,86 [95%CI: 0,51; 1,44]; 1 259 kobiet w 4 RCT), ✓ <28 tyg. ciąży (RR=1,65 [95%CI: 0,88; 3,11]; 1 259 kobiet w 4 RCT). • kobiety, które otrzymywały progesteron dopochwowo, w porównaniu do kobiet uzyskujących placebo lub brak leczenia, nie miały istotnie statystycznie zmniejszonego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ✓ śmierci płodu (RR=1,59 [95%CI: 0,38; 6,58]; 643 kobiety w 2 RCT), ✓ zgonu noworodka (RR=1,40 [95%CI: 0,56; 3,53]; 1 279 kobiet w 3 RCT), ✓ zgonu okołoporodowego (RR=1,12 [95%CI: 0,50; 2,52]; 643 kobiety w 2 RCT), ✓ wystąpienia zespołu niewydolności oddechowej (RR=1,01 [95%CI: 0,64; 1,58]; 643 kobiety w 2 RCT), ✓ wystąpienia martwiczego zapalenia jelit (RR=0,71 [95%CI: 0,16; 3,16]; 643 kobiety w 2 RCT), ✓ wystąpienia krwotoku śródkomorowego (RR=1,14 [95%CI: 0,35; 3,70]; 643 kobiety w 2 RCT), ✓ sepsy u noworodka (RR=0,79 [95%CI: 0,21; 2,91]; 606 kobiety w 2 RCT), ✓ przyjęcia na oddział intensywnej terapii (RR=0,51 [95%CI: 0,12; 2,31]; 643 kobiety w 2 RCT), ✓ zastosowania respiratora (RR=0,65 [95%CI: 0,37; 1,13]; 604 kobiety w 2 RCT), ✓ wagi noworodka <1 500 g (RR=1,36 [95%CI: 0,76; 2,49]; 638 kobiet w 2 RCT), ✓ wagi noworodka <2 500 g (RR=0,88 [95%CI: 0,70; 1,11]; 638 kobiet w 2 RCT). <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Stosowanie we wskazanej populacji kobiet z grupy wysokiego ryzyka przedwczesnego porodu i u których stwierdza się krótką szyjką macicy >25 mm w środkowym trymestrze ciąży, nie prowadzi do obniżenia ryzyka wystąpienia przedwczesnych porodów, ani też nie wpływa w żaden znaczący sposób na osiągnięte przez kobietę wyniki ciążowe.</p>
<p>Conde-Agudelo 2022b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Perinatology Research Branch, Division of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, Division of Intramural Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, United States Department of Health and Human Services</i></p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności progesteronu dopochwowego w zakresie zapobiegania przedwczesnym porodom oraz niekorzystnym wynikom okołoporodowym w populacji kobiet w pojedynczej ciąży z wcześniejszą historią wczesnych porodów.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, the Cochrane Central Register of Controlled Trial (do 02.2022 r.)</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w pojedynczej ciąży z historią co najmniej 1 przedwczesnego porodu. <p><u>Interwencja:</u> progesteron podawany dopochwowo.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo/ brak leczenia/ standardowa opieka.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ przedwczesny poród <37 tyg. ciąży, ✓ przedwczesny poród <34 tyg. ciąży, ✓ przedwczesny poród <28 tyg. ciąży. • drugorzędowe: 	<p><u>Włączone badania:</u> Łącznie zidentyfikowano 10 RCT, odnoszących się do stosowania progesteronu dopochwowego. Dzienna dawka progesteronu wahała się od 90 do 400 mg.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety, które otrzymywały progesteron dopochwowo, w porównaniu do kobiet uzyskujących placebo lub brak leczenia, miały istotnie statystycznie zmniejszone ryzyko przedwczesnego porodu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ <37 tyg. ciąży (RR=0,64 [95%CI: 0,50; 0,81]; 2 976 kobiet w 10 RCT; bardzo niska jakość dowodów), ✓ <34 tyg. ciąży (RR=0,62 [95%CI: 0,42; 0,92]; 2 886 kobiet w 9 RCT; bardzo niska jakość dowodów), • kobiety, które otrzymywały progesteron dopochwowo, w porównaniu do kobiet uzyskujących placebo lub brak leczenia, nie miały istotnie statystycznie zmniejszonego ryzyka przedwczesnego porodu <28 tyg. ciąży (RR=1,12 [95%CI: 0,70; 1,78]; 2 835 kobiet w 9 RCT; umiarkowana jakość dowodów).

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> ✓ zespół niewydolności oddechowej, ✓ martwicze zapalenie jelit, ✓ krwotok śródkomorowy, ✓ krwotok śródkomorowy stopnia III lub IV, ✓ sepsa u noworodka, ✓ retinopatia wcześniacza, ✓ dysplazja oskrzelowo-płucna, ✓ leukomalacja okołokomorowa, ✓ śmierć płodu, ✓ zgon noworodka, ✓ zgon okołoporodowy, ✓ waga noworodka <1 500 g, ✓ waga noworodka <2 500 g, ✓ przyjęcie na oddział intensywnej terapii, ✓ zastosowanie wentylacji mechanicznej, ✓ przetrwały przewod tętniczy, ✓ zagrożenie wczesnym porodem lub potrzeba tokolizy, ✓ wdrożenie kortykosteroidów przedporodowych, ✓ poród poprzez cesarskie cięcie, ✓ jakiegokolwiek działania niepożądane u matki, ✓ wstrzymanie leczenia ze względu na działania niepożądane, ✓ przedwczesne przerwanie błon płodowych, ✓ stan przedzrutowy, ✓ nadciśnienie ciążowe, ✓ cukrzyca ciążowa <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety, które otrzymywały progesteron douchowo, w porównaniu do kobiet uzyskujących placebo lub brak leczenia, nie miały istotnie statystycznie zmienionego ryzyka: ✓ zespołu niewydolności oddechowej (RR=0,62 [95%CI: 0,37; 1,04]; 1 779 kobiet w 6 RCT; bardzo niska jakość dowodów), ✓ martwiczego zapalenia jelit (RR=0,64 [95%CI: 0,22; 1,90]; 1 548 kobiety w 4 RCT; niska jakość dowodów), ✓ krwotoku śródkomorowego (RR=1,11 [95%CI: 0,56; 1,22]; 1 589 kobiet w 4 RCT; niska jakość dowodów), ✓ krwotoku śródkomorowego stopnia III lub IV (RR=0,98 [95%CI: 0,14; 6,94]; 1 548 kobiet w 4 RCT; niska jakość dowodów), ✓ sepsy u noworodka (RR=0,69 [95%CI: 0,29; 1,68]; 1 652 kobiety w 5 RCT; bardzo niska jakość dowodów), ✓ retinopatii wcześniaczej (RR=1,32 [95%CI: 0,56; 3,09]; 836 kobiet w 2 RCT; niska jakość dowodów), ✓ dysplazji oskrzelowo-płucnej (RR=1,97 [95%CI: 0,68; 5,71]; 937 kobiet w 3 RCT; niska jakość dowodów), ✓ leukomalacji okołokomorowej (RR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,03]; 837 kobiet w 2 RCT; niska jakość dowodów), ✓ śmierci płodu (RR=1,05 [95%CI: 0,52; 2,13]; 2 522 kobiety w 6 RCT; niska jakość dowodów), ✓ zgonu noworodka (RR=0,65 [95%CI: 0,36; 1,15]; 2663 kobiety w 7 RCT; niska jakość dowodów), ✓ zgonu okołoporodowego (RR=0,90 [95%CI: 0,56; 1,45]; 2 522 kobiety w 6 RCT; niska jakość dowodów), ✓ wagi noworodka <1 500 g (RR=1,28 [95%CI: 0,87; 1,89]; 1 543 kobiety w 4 RCT; umiarkowana jakość dowodów), ✓ wagi noworodka <2 500 g (RR=0,77 [95%CI: 0,54; 1,10]; 1 684 kobiety w 5 RCT; niska jakość dowodów), ✓ przyjęcia na oddział intensywnej terapii (RR=0,53 [95%CI: 0,33; 0,85]; 1 779 kobiet w 6 RCT; niska jakość dowodów), ✓ zastosowania wentylacji mechanicznej (RR=0,65 [95%CI: 0,39; 1,08]; 1 650 kobiet w 5 RCT; niska jakość dowodów), ✓ przetrwałego przewodu tętniczego (RR=1,19 [95%CI: 0,61; 2,36]; 1 439 kobiety w 3 RCT; niska jakość dowodów), ✓ wczesnego porodu lub potrzeby tokolizy (RR=0,82 [95%CI: 0,63; 1,06]; 1 711 kobiet w 5 RCT; niska jakość dowodów), ✓ wdrożenia kortykosteroidów przedporodowych (RR=0,98 [95%CI: 0,83; 1,14]; 1 386 kobiety w 2 RCT; wysoka jakość dowodów), ✓ porodu poprzez cesarskie cięcie (RR=1,11 [95%CI: 0,94; 1,31]; 1 486 kobiet w 3 RCT; umiarkowana jakość dowodów), ✓ jakiegokolwiek działań niepożądanych u matki (RR=1,01 [95%CI: 0,89; 1,15]; 1 458 kobiet w 3 RCT; wysoka jakość dowodów), ✓ wstrzymania leczenia ze względu na działania niepożądane (RR=1,38 [95%CI: 0,88; 2,14]; 1 558 kobiet w 4 RCT; umiarkowana jakość dowodów),

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> ✓ przedwczesnego przerwania błon płodowych (RR=1,02 [95%CI: 0,77; 1,35]; 1 569 kobiet w 4 RCT; umiarkowana jakość dowodów), ✓ stanu przedrzucawkowego (RR=1,48 [95%CI: 0,61; 3,58]; 875 kobiet w 2 RCT; niska jakość dowodów), ✓ nadciśnienia ciążowego (RR=1,19 [95%CI: 0,37; 3,85]; 875 kobiet w 2 RCT; niska jakość dowodów), ✓ cukrzycy ciążowej (RR=1,12 [95%CI: 0,75; 1,67]; 875 kobiet w 2 RCT; umiarkowana jakość dowodów). <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Brak jest przekonującej warstwy dowodowej aby z całą pewnością stwierdzić, że progesteron podawany dopochwowo zapobiega występowaniu nawracających przedwczesnych porodów w populacji docelowej. Nie stwierdzono także wpływu omawianej terapii na osiągnięte przez kobietę wyniki ciążowe.</p>
<p>Romero 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Perinatology Research Branch, Division of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine, Division of Intramural Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services NICHD/NIH/DHHS</i></p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności progesteronu dopochwowego w zmniejszeniu ryzyka przedwczesnego porodu u kobiet z ciążą bliźniaczą i ultrasonograficzną długością szyjki macicy ≤ 25 mm</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS I Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 1.01.2017 r. do 30.11.2021 r.).</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z ciążą bliźniaczą i ultrasonograficzną długością szyjki macicy (CL) ≤ 25 mm <p><u>Interwencja:</u> progesteron 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"> ✓ przedwczesny poród (PTB) < 33 tyg. ciąży, • drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ PTB < 37 tyg., ✓ PTB < 36 tyg., ✓ PTB < 35 tyg., ✓ PTB < 34 tyg., ✓ PTB < 32 tyg., ✓ PTB < 30 tyg., ✓ PTB < 28 tyg., ✓ samoistny poród przedwczesny < 33 i < 34 tyg. ciąży, ✓ wystąpienie niekorzystnych wyników okołoporodowych: <ul style="list-style-type: none"> • zespół zaburzeń oddychania, • martwicze zapalenie jelit, • krwotok śródkomorowy, • udowodniona sepsa noworodków, • retinopatia wcześniaków, • śmierć płodu, • śmierć noworodka, • śmierć okołoporodowa, 	<p><u>Włączone badania:</u> Łącznie zidentyfikowano 6 RCT, dotyczących progesteronu dopochwowego.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • progesteron dopochwowo zmniejszał ryzyko PTB < 33 tyg. ciąży (RR=0,60; [95%CI: 0,38; 0,95]; 95 kobiet w 6 RCT); • progesteron dopochwowo nie zmniejszał ryzyka PTB: <ul style="list-style-type: none"> ✓ < 37 tygodnia ciąży (RR=0,91; [95%CI: 0,75; 1,10]; 95 kobiet w 6 RCT); ✓ < 36 tygodnia ciąży (RR=0,89; [95%CI: 0,69; 1,15]; 95 kobiet w 6 RCT); ✓ < 35 tygodnia ciąży (RR=0,81; [95%CI: 0,61; 1,09]; 95 kobiet w 6 RCT); • progesteron dopochwowo zmniejszał ryzyko PTB: <ul style="list-style-type: none"> ✓ < 34 tyg. ciąży (RR=0,68; [95%CI: 0,46; 0,99]; 95 kobiet w 6 RCT); ✓ < 32 tyg. ciąży (RR=0,56; [95%CI: 0,33; 0,93]; 95 kobiet w 6 RCT); ✓ < 30 tyg. ciąży (RR=0,45; [95%CI: 0,23; 0,89]; 95 kobiet w 6 RCT); ✓ < 28 tyg. ciąży (RR=0,41; [95%CI: 0,19; 0,91]; 95 kobiet w 6 RCT); • progesteron dopochwowo zmniejszał ryzyko spontanicznego PTB: <ul style="list-style-type: none"> ✓ < 33 tyg. ciąży (RR=0,53; [95%CI: 0,33; 0,87]; 95 kobiet w 6 RCT); ✓ < 34 tyg. ciąży (RR=0,58; [95%CI: 0,38; 0,89]; 95 kobiet w 6 RCT). • progesteron dopochwowo zmniejszał ryzyko niekorzystnych wyników okołoporodowych w postaci: <ul style="list-style-type: none"> ✓ złożona zachorowalność/ śmiertelność noworodków (RR=0,54; [95%CI: 0,34; 0,86]; 186 noworodków w 6 RCT). ✓ masa urodzeniowa < 1500 g (RR=0,49; [95%CI: 0,33; 0,74]; 186 noworodków w 6 RCT). • wyniki dotyczące występowania pozostałych badanych niekorzystnych wyników okołoporodowych nie uzyskały istotności statystycznej. <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Progesteron podawany dopochwowo znacznie zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego < 33 tygodnia ciąży wśród kobiet z ciążą bliźniaczą</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> złożona zachorowalność/ śmiertelność noworodków, masa urodzeniowa <1500 g, masa urodzeniowa <2500 g. <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych.</p>	<p>i ultrasonograficzną długością szyjki macicy (CL) ≤ 25 mm. Ponadto, pomimo ograniczonej liczebności próby metaanalizy, progesteron podawany dopochwowo był związany ze znacznym zmniejszeniem ryzyka: porodu przedwczesnego <34, <32, <30 i <28 tygodnia ciąży; samodzielnego porodu przedwczesnego <33 i <34 tygodnia ciąży; złożonej chorobowości i śmiertelności noworodków oraz masy urodzeniowej <1 500 g.</p>
<p>Care 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności różnych kombinacji farmakologicznych i niefarmakologicznych metod profilaktyki przedwczesnych porodów, w porównaniu do placebo lub braku leczenia, w zakresie zapobiegania przedwczesnym porodom u kobiet z grupy ryzyka tego zdarzenia.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trial Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, CINAHL (do 08.2021 r.)</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży o zwiększonym ryzyku wystąpienia spontanicznego przedwczesnego porodu, wynikającego m.in. z poprzednich przypadków przedwczesnego porodu, poronień lub zmian w budowie szyjki macicy na skutek operacji bądź innych nieprawidłowości, które są widoczne w ramach badania USG. <p><u>Interwencja:</u> progesteron podawany 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"> ✓ poród przedwczesny <34 tyg. ciąży, drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ zgon okołoporodowy. <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych.</p>	<p><u>Włączone badania:</u></p> <p>Łącznie zidentyfikowano 61 RCT, w tym 16 RCT dotyczących progesteronu dopochwowego, 4 RCT dotyczących zastosowania progesteronu doustnego oraz 21 RCT odnoszących się do podania progesteronu domięśniowego.</p> <p>W ramach publikacji nie wskazano dawkowania progesteronu.</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 dopochwowo, w porównaniu do kobiet uzyskujących placebo lub brak leczenia, miały zmniejszoną szansę wystąpienia spontanicznego przedwczesnego porodu <34 tyg. ciąży (OR=0,50 [95%CI: 0,34; 0,70]; 3 023 kobiet w 9 RCT), u kobiet, u których zastosowano progesteron dopochwowo, w porównaniu do kobiet uzyskujących placebo lub brak leczenia, doszło do zmniejszenia szansy zgonu okołoporodowego (OR=0,66 [95%CI: 0,44; 0,97]; 3 499 kobiet w 7 RCT). <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u></p> <p>Progesteron podawany dopochwowo stanowi obecnie najlepszą metodę profilaktyki przedwczesnych porodów u bezobjawowych kobiet w ciąży pojedynczej, przynależących do grupy wysokiego ryzyka tego zdarzenia. Sugerowane jest aby progesteron stosowany dopochwowo został uznany jako nowy złoty standard i powinien w przypadku porównań skuteczności innych metod profilaktycznych stanowić metodę referencyjną.</p>
<p>D'Antonio 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Cel:</u> określenie roli progesteronu, pessara i szwu szyjkowego w zmniejszaniu ryzyka porodu przedwczesnego (PTB) w ciążach bliźniaczych i porównanie tych interwencji za pomocą metaanalizy parami i sieciowo.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Medline, Embase, CINAHL (do 03.2021 r.)</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety z ciążą bliźniaczą. <p><u>Interwencja:</u> dowolny rodzaj progesteronu/ zakładanie szwu szyjki macicy/ krążek szyjkowy/ dowolna kombinacja powyższych.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo/ standardowa opieka.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p>	<p><u>Włączone badania:</u></p> <p>Łącznie zidentyfikowano 26 RCT, w tym 18 RCT dotyczących stosowania progesteronu, 4 RCT dotyczących stosowania pessara szyjkowego oraz 4 RCT dotyczących szwu okrężnego.</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"> w przypadku ciąż bliźniaczych progesteron dopochwowo nie zmniejszał ryzyka PTB:

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ przedwczesny poród (PTB) <34 tyg. ciąży, • drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ PTB <37 tyg., ✓ PTB <32 tyg., ✓ PTB <28 tyg., ✓ PTB <24 tyg. <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą (parami i sieciową) randomizowanych badań klinicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <34 tyg. ciąży RR=1,04; [95%CI: 0,84; 1,30]; 2 672 kobiet w 6 RCT, ✓ <37 tyg. ciąży RR=1,03; [95%CI: 0,94; 1,13]; 3 250 kobiet w 8 RCT, ✓ <32 tyg. ciąży RR=1,02; [95%CI: 0,82; 1,26]; 2 514 kobiet w 4 RCT, ✓ <28 tyg. ciąży RR=0,94; [95%CI: 0,69; 1,27]; 2 514 kobiet w 4 RCT, ✓ <24 tyg. ciąży RR=0,58; [95%CI: 0,31; 1,09]; 1 169 kobiet w 1 RCT. <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Progesteron nie wykazuje istotnego wpływu na zmniejszenie częstości PTB, ani w przypadku zastosowania w niewyselekcjonowanej populacji bliźniąt, ani w ciążyach z krótszą szyjką macicy <25 mm.</p>
<p>EPPPIC 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Patient-Centered Outcomes Research Institute</i></p>	<p><u>Cel:</u> niezależna, solidna i wystandaryzowana ocena wszystkich postaci progestagenu oraz potencjalnych różnic w skuteczności między kobietami z różnymi czynnikami ryzyka.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> Medline, Embase, CINAHL, Maternity and Infant Care Database oraz odpowiednie rejestry badań (do 30.07.2019 r.).</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bezobjawowe kobiety ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego. <p><u>Interwencja:</u> progestagen</p> <p><u>Komparator:</u> placebo/standardowa opieka/ inna forma podania progestagenu.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny (przed 37 tyg. ciąży), ✓ przedwczesny poród przed 34 tyg. ciąży), ✓ poród w połowie trymestru (poród przed 28 tyg. ciąży), ✓ powikłania matczyne, ✓ śmierć okołoporodowa, ✓ poważne powikłania noworodkowe; • drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ śmierć lub poród martwego dziecka, ✓ śmierć po żywym urodzeniu, ✓ masa urodzeniowa <2 500 g, ✓ masa urodzeniowa <1 500 g, ✓ przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodków, ✓ zespół zaburzeń oddychania, ✓ wsparcie oddechowe, ✓ dysplazja oskrzelowo-płucna, ✓ ciężkie martwicze zapalenie jelit, 	<p><u>Włączone badania:</u> Łącznie zidentyfikowano 31 RCT, w tym 14 RCT dotyczących progesteronu dopochwowego, 13 RCT dotyczyło progesteronu podawanego domięśniowo, 2 RCT dotyczących progesteronu podawanego doustnie i 2 RCT dotyczyło bezpośredniego porównania progesteronu dopochwowego i podawanego domięśniowo.</p> <p>Przez wzgląd na ocenianą interwencję poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla progesteronu dopochwowego.</p> <p>Dzienna dawka progesteronu podawanego dopochwowo wahała się od 90 do 400 mg.</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • progesteron dopochwowy istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ✓ porodu przedwczesnego (<34 tygodnia ciąży) w ciążyach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,78 [95%CI: 0,68; 0,90]; 3 769 kobiet), ✓ porodu przedwczesnego (<37 tygodnia ciąży) w ciążyach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,92 [95%CI: 0,84; 1,00]); 3 769 kobiet; wynik na granicy istotności statystycznej); • progesteron dopochwowy nie zmniejsza ryzyko porodu w połowie trymestru (<28 tygodnia ciąży) w ciążyach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,81 [95%CI: 0,62; 1,06]); 3 769 kobiet); • progesteron dopochwowy nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko powikłań matczynych w ciążyach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=1,14 [95%CI: 0,93; 1,40]); 2 551 kobiet); • progesteron dopochwowy nie wpływa istotnie statystycznie na wystąpienie śmierci okołoporodowej w ciążyach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,74 [95%CI: 0,52; 1,07]); 3 769 kobiet); • progesteron dopochwowy nie wpływa istotnie statystycznie na wystąpienie poważnych powikłań noworodkowych w ciążyach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,82 [95%CI: 0,65; 1,04]); 3 535 kobiet); • progesteron dopochwowy istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niskiej masy urodzeniowej <2 500 g w ciążyach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,82 [95%CI: 0,74; 0,91]); 3 694 kobiet); • progesteron dopochwowy istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niskiej masy urodzeniowej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> ✓ zakażenie noworodków, ✓ potwierdzona sepsa, ✓ przetrwały przewód tętniczy, ✓ ciężki krwotok śródkomorowy, ✓ ciężka retinopatia wcześniaków. <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych.</p>	<p><1 500 g w ciążach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,70 [95%CI: 0,49; 0,99]); 3 694 kobiet);</p> <ul style="list-style-type: none"> • progesteron dopochwowy istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko potrzeby przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków w ciążach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,78 [95%CI: 0,68; 0,90]); 3 650 kobiet); • progesteron dopochwowy istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu zaburzeń oddychania w ciążach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,93]); 2 296 kobiet); • progesteron dopochwowy istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko potrzeby wsparcia oddechowego w ciążach pojedynczych w porównaniu z kontrolą (RR=0,77 [95%CI: 0,61; 0,99]); 2 190 kobiet); • wyniki dotyczące występowania pozostałych badanych drugorzędowych punktów końcowych nie uzyskały istotności statystycznej; • wyniki dotyczące występowania badanych punktów końcowych w przypadku ciąż wielopłodowych nie uzyskały istotności statystycznej. <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Progesteron dopochwowy zmniejsza ryzyko porodu przed 34 tygodniem ciąży w ciążach pojedynczych wysokiego ryzyka. Biorąc pod uwagę kobiety z grupy wysokiego ryzyka PTB, bezwzględna redukcja ryzyka jest większa u kobiet z krótką szyjką macicy, dlatego leczenie może być najbardziej przydatne dla tych kobiet. Wspólne podejmowanie decyzji z kobietą w ciąży pojedynczej wysokiego ryzyka powinno uwzględniać omówienie indywidualnego ryzyka, potencjalnych korzyści, szkód i praktycznych aspektów interwencji. Leczenie niewyselekcjonowanych ciąż wielopłodowych progestagenem nie jest poparte dowodami.</p>
<p>Phung 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Cel:</u> określenie, czy progesteron podawany dopochwowo zmniejsza występowanie spontanicznych porodów przedwczesnych <37 tyg. u kobiet z grupy wysokiego ryzyka z ciążą pojedynczą i prawidłową długością szyjki macicy.</p> <p><u>Wyszukiwanie:</u> MEDLINE, EMBASE (do 02.12.2020 r.).</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży pojedynczej z grupy wysokiego ryzyka (z epizodem spontanicznego porodu przedwczesnego lub przedwczesnym pęknięciem błon płodowych) z prawidłową długością szyjki macicy (>25 mm) (N=1 989). <p><u>Interwencja:</u> progesteron podawany 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"> ✓ poród przedwczesny <37 tyg. ciąży; • drugorzędowe <ul style="list-style-type: none"> ✓ poród przedwczesny <34 tyg. ciąży. 	<p><u>Włączone badania:</u> Łącznie zidentyfikowano 3 RCT (1 007 w grupie interwencyjnej, 982 w grupie kontrolnej).</p> <p>Dawka progesteronu wyniosła 90 mg (żel), 100 mg (czopek), 200 mg (miękką kapsułkę).</p> <p><u>Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie wykazano wpływu zastosowania progesteronu dopochwowo na zmniejszenie ryzyka wystąpienia porodów przedwczesnych w porównaniu do kobiet, które nie otrzymały leczenia lub otrzymały placebo: <ul style="list-style-type: none"> ✓ <37 tyg. ciąży (RR=0,76 [95%CI: 0,37; 1,55]); 682 kobiet w 2 RCT), ✓ <34 tyg. ciąży (RR=0,51 [95%CI: 0,12; 2,13]); 516 kobiet w 2 RCT). <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Progesteron dopochwowy nie zmniejsza ryzyka wystąpienia spontanicznych porodów przedwczesnych w ciążach pojedynczych wysokiego ryzyka u kobiet z prawidłową długością szyjki macicy. Progesteron dopochwowy powinien być oferowany dla podgrupy kobiet z krótką szyjką macicy oraz dla kobiet, u których nie są dostępne badania przesiewowe długości szyjki macicy.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki/wnioski
		<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych.</p>	

3.2. Podsumowanie

Autorzy przeglądów włączonych do niniejszego opracowania doszli do następujących wniosków:

- *Ferrari 2023* (cel: ocena skuteczności progestagenów w tokolizie podtrzymującej u kobiet w ciąży pojedynczej) – dane są niewystarczające, aby jednoznacznie sformułować zalecenia w praktyce klinicznej w kwestii podawania progestagenów u kobiet z historią przedwczesnego porodu. Dla kobiet w ciąży pojedynczej z historią przedwczesnego porodu, podawanie progesteronu dopochwowo nie wpływa na redukcję ryzyka porodu przedwczesnego <37 tyg. ciąży,
- *Boelig 2022* (cel: ocena skuteczności w zapobieganiu spontanicznym porodom przedwczesnym w przypadku zastosowania progesteronu podawanego dopochwowo w porównaniu z 17-hydroksyprogesteronem podawanym domięśniowo [17-OH]) – progesteron podawany dopochwowo, w porównaniu do progesteronu podawanego domięśniowo, wpływa na zmniejszone ryzyko wystąpienia spontanicznych porodów przedwczesnych <34 tyg. ciąży u kobiet w ciąży pojedynczej z historią spontanicznych porodów przedwczesnych, jednakże analiza wrażliwości na podstawie 4 RCT charakteryzujących się wyłącznie niskim ryzykiem błędu systematycznego wskazała na wynik nieistotny statystycznie w tym zakresie. Natomiast kobiety, które przyjęły progesteron dopochwowo miały mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych niż te, które przyjęły progesteron domięśniowo,
- *Conde-Agudelo 2022a* (cel: ocena efektywności progesteronu dopochwowego w zapobieganiu przedwczesnym porodom w porównaniu do placebo lub braku leczenia, u kobiet z grupy wysokiego ryzyka i krótką szyjką macicy <25 mm w trakcie trwania środkowego trymestru ciąży) – stosowanie we wskazanej populacji kobiet dopochwowego progesteronu, nie prowadzi do obniżenia ryzyka wystąpienia przedwczesnych porodów ani nie wpływa też w żaden znaczący sposób na osiągnięte przez kobietę wyniki ciążowe,
- *Conde-Agudelo 2022b* (cel: ocena efektywności progesteronu dopochwowego w zapobieganiu przedwczesnym porodom w porównaniu do placebo lub braku leczenia, u kobiet z grupy wysokiego ryzyka w trakcie pojedynczej ciąży) – brak jest przekonującej warstwy dowodowej aby z całą pewnością stwierdzić, że progesteron podawany dopochwowo zapobiega występowaniu nawracających przedwczesnych porodów u kobiet w pojedynczej ciąży z historią co najmniej jednego przedwczesnego porodu. Wyniki istotne statystycznie uzyskano w przypadku zapobiegania przedwczesnym porodom <37 tyg. ciąży oraz <34 tyg. ciąży, jednak oparto je o dowody bardzo niskiej jakości. Nie stwierdzono także jakoby wskazana terapia miała istotny statystycznie wpływ na uzyskiwane przez kobietę wyniki ciążowe,
- *Romero 2022* (cel: ocena skuteczności progesteronu dopochwowego w zmniejszeniu ryzyka przedwczesnego porodu u kobiet z ciążą bliźniaczą i ultrasonograficzną długością szyjki macicy ≤ 25 mm) – progesteron podawany dopochwowo znacznie zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego <33 tyg. ciąży wśród kobiet z ciążą bliźniaczą ultrasonograficzną długością szyjki macicy ≤ 25 mm. Ponadto, progesteron podawany dopochwowo był związany ze znacznym zmniejszeniem ryzyka: porodu przedwczesnego <34, <32, <30 i <28 tyg. ciąży; samoistnego porodu przedwczesnego <33 i <34 tyg. ciąży; złożonej chorobowości i śmiertelności noworodków oraz masy urodzeniowej <1 500 g.
- *Care 2021* (cel: ocena skuteczności różnych kombinacji farmakologicznych i nefarmakologicznych metod profilaktyki przedwczesnych porodów, w porównaniu do placebo lub braku leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem podawania progesteronu) – progesteron podawany dopochwowo stanowi obecnie najlepszą metodę profilaktyki przedwczesnych porodów u bezobjawowych kobiet w ciąży pojedynczej, przynależących do grupy wysokiego ryzyka tego zdarzenia. Sugerowane jest, aby progesteron stosowany dopochwowo został uznany za nowy złoty standard, i powinien stanowić standard referencyjny w przypadku porównań

skuteczności innych metod profilaktycznych. Terapia ta prowadzi do obniżenia szans wystąpienia przedwczesnego porodu <34 tyg. ciąży. Progesteron determinuje też obniżenie szans śmierci okołoporodowej,

- *D'Antonio 2021* (cel: określenie roli oraz porównanie progesteronu, pessara i szwu szyjkowego w zmniejszaniu ryzyka porodu przedwczesnego w ciążach bliźniaczych) – progesteron nie wpływa na zmniejszenie częstości porodu przedwczesnego lub zachorowalności okołoporodowej u bliźniąt, ani w przypadku zastosowania w niewyselekcjonowanej populacji bliźniąt, ani w ciążach u kobiet z krótką szyjką macicy,
- *EPPPIC 2021* (cel: ocena skuteczności w zmniejszaniu ryzyka przedwczesnych porodów w przypadku wszystkich postaci progestagenu oraz potencjalnych różnic w skuteczności między kobietami z różnymi czynnikami ryzyka) – progesteron dopochwowy zmniejsza ryzyko porodu <34 tyg. ciąży w ciążach pojedynczych wysokiego ryzyka. Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko, bezwzględna redukcja ryzyka jest większa u kobiet z krótką szyjką macicy, dlatego leczenie może być najbardziej przydatne dla tych kobiet. Wspólne podejmowanie decyzji z kobietą z ciążą pojedynczą wysokiego ryzyka powinno uwzględniać omówienie indywidualnego ryzyka, potencjalnych korzyści, szkód i praktycznych aspektów interwencji. Nie ma poparcia dowodów na leczenie niewyselekcjonowanych ciąż wielopłodowych progestagenem.
- *Phung 2021* (cel: określenie czy progesteron podawany dopochwowo zmniejsza występowanie spontanicznych porodów przedwczesnych w ciąży pojedynczej u kobiet z grupy wysokiego ryzyka i prawidłową długością szyjki macicy) – progesteron dopochwowy nie zmniejsza ryzyka wystąpienia spontanicznych porodów przedwczesnych w ciążach pojedynczych wysokiego ryzyka u kobiet z prawidłową długością szyjki macicy. Progesteron dopochwowy powinien być oferowany dla podgrupy kobiet z krótką szyjką macicy oraz dla kobiet, u których nie są dostępne badania przesiewowe w zakresie długości szyjki macicy.

W poprzednim opracowaniu Agencji analizowano 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą. W Większości badań (4) wskazywano, że progesteron podawany dopochwowo jest skuteczną metodą w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu oraz w poprawie zdarzeń okołoporodowych, u kobiet w ciąży pojedynczej. W jednym badaniu wskazano, że wyniki nie uzasadniają decyzji o rutynowym stosowaniu progesteronu (w jakiegokolwiek formie) w podtrzymaniu tokolizy porodu przedwczesnego. Inne badanie dotyczyło zagregowania istniejących dowodów naukowych na temat ryzyka rozwoju cukrzycy ciężarnych, u kobiet stosujących progesteron podczas ciąży w celu zmniejszenia ryzyka porodu przedwczesnego. W omawianym badaniu nie odnaleziono dowodów pozwalających na jednoznaczne wnioskowanie na temat ryzyka rozwoju cukrzycy ciężarnych u pacjentek przyjmujących progesteron dopochwowo. Ostatnie z analizowanych badań dotyczyło oceny korzyści i ryzyka podawania progesteronu w profilaktyce porodu przedwczesnego u kobiet w ciąży mnogiej. Wskazano w nim, że 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.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Boelig 2022	Boelig R.C. et al., Vaginal progesterone compared with intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis. <i>Am.J.Obstet.Gynecol.MFM.</i> 2022, 4, 100658.
Care 2022	Care, A. et al., Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ.</i> 2022, 376, e064547.
Conde-Agudelo 2022a	Conde-Agudelo, A. & Romero, R. Vaginal progesterone does not prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation, a history of spontaneous preterm birth, and a midtrimester cervical length >25 mm. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology.</i> 2022, 227, 923-926.
Conde-Agudelo 2022b	Conde-Agudelo A. et al., Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2022, 227(3):440-461.e2.
D'Antonio 2021	D'Antonio, F. et al., Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. <i>European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.</i> 2021, 261, June.
EPPPIC 2021	Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC), Meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. <i>Lancet.</i> 2021, 397, 1183-1194.
Ferrari 2023	Ferrari F. et al., Progestogens for maintenance tocolysis in symptomatic women. A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS One.</i> 2023, 18, e0277563.
Phung 2022	Phung J. et al., Vaginal progesterone for prevention of preterm birth in asymptomatic high-risk women with a normal cervical length: a systematic review and meta-analysis. <i>J. Matern. Fetal Neonatal Med.</i> 2022, 35, 7093-7101.
Romero 2022	Romero, R. et al., Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and adverse perinatal outcomes in twin gestations with a short cervix: an updated individual patient data meta-analysis. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology,</i> 2022, 59, 263-266.

Rekomendacje kliniczne

EAPM 2023	Daskalakis G. et al. European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth. <i>J Maternal-Fetal & Neonat Med.</i> 2023, 36(1), 2160628.
FIGO 2021	Shennan A. et al. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. <i>Int J Gynecol Obstet.</i> 2021, 55, 16-18.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence (2022). Preterm labour and birth. https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645 [data dostępu: 02.03.2023]
SMFM 2021	Society for Maternal-Fetal Medicine (2021). Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: Response to EPPPIC and considerations for the use of progestogens for the prevention of preterm birth. https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/publications/383/download-d37b137ec0d26f8c268933be6800dd27.pdf [data dostępu: 02.03.2023]
SOGC 2020	Jain V. et al. Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. <i>J Obstet Gynaecol Can.</i> 2020, 42(6), 806-812.
WAPM/PMF 2022	Dagklis T. et al. The use of antenatal corticosteroids for fetal maturation: clinical practice guideline by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine foundation. <i>J Perinat Med.</i> 2022, 50(4), 375-385.
WHO 2022	World Health Organization (2022). WHO recommendations on Antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. https://www.who.int/publications/i/item/9789240057296 , [data dostępu: 01.03.2023]

Pozostałe publikacje

Raport nr AOTMiT-OT-434-5/2015	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/074/RPT/AOTM_OT_434_5_Luteina_cia_za_zagrozona.pdf
--------------------------------	---

Raport nr
BOR.434.8.2017 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/067/RPT/BOR_434_8_2017_PROGESTERONUM_porod_przedwczesny_off-label_170510_BIP.pdf

Raport nr
OT.4321.64.2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.64.2019_progesteron_off_label_cykliczny.pdf

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających progesteron finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 lutego 2023 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
65.1, Hormony płciowe - progestageny - progesteron stosowane doustnie i dopochwowo								
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg, 30 szt.	05909991076207	51,84	54,43	63,56	52,84	ryczałt	14,28
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg, 60 szt.	05909991103231	103,68	108,86	121,99	105,68	ryczałt	23,42
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 200 mg, 30 szt.	05909991076238	88,13	92,54	105,68	105,68	ryczałt	7,11
Progesteronum	Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg, 30 szt.	05909990569380	25,92	27,22	33,19	26,42	ryczałt	9,97

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 01.03.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search "Progesterone"[Mesh]	73106
#2	Search progesterone[Title/Abstract]	92311
#3	Search ("Progesterone"[Mesh]) OR progesterone[Title/Abstract]	119340
#4	Search "Premature Birth"[Mesh]	20273
#5	Search premature[Title/Abstract]	139489
#6	Search preterm[Title/Abstract]	92863
#7	Search (preterm[Title/Abstract]) OR premature[Title/Abstract]	216749
#8	Search birth*[Title/Abstract]	394508
#9	Search labour[Title/Abstract]	36814
#10	Search labor[Title/Abstract]	92140
#11	Search delivery[Title/Abstract]	565395
#12	Search (((birth*[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR delivery[Title/Abstract]	990153
#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])	87345
#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])	90565
#15	Search (((((((systematic[Title/Abstract]) OR comprehensive[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract]) OR meta analysis[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract])	1005623

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR meta - analysis[Title/Abstract] OR metaanalyses[Title/Abstract] OR meta analyses[Title/Abstract] OR meta-analyses[Title/Abstract] OR meta - analyses[Title/Abstract]	
#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] OR meta - analyses[Title/Abstract]))	170
#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]))	2098
#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	109
#19	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])))	180
#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]))) Filters: Publication date from 2020/03/18; English; Polish	49

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 01.03.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp progesterone/	77680
#2	progesterone.ab,kw,ti.	92862
#3	1 or 2	118320
#4	exp premature labor/	52757
#5	premature.ab,kw,ti.	164548
#6	preterm.ab,kw,ti.	124622
#7	5 or 6	269002
#8	labor.ab,kw,ti.	86332
#9	labour.ab,kw,ti.	45435
#10	"birth*".ab,kw,ti.	471809
#11	delivery.ab,kw,ti.	718414
#12	8 or 9 or 10 or 11	1188812
#13	7 and 12	116866
#14	4 or 13	131344

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	3 and 14	3799
#16	limit 15 to ((meta analysis or "systematic review") and (english or polish) and yr="2020 - Current")	79
#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.	1272383
#18	15 and 17	290
#19	limit 18 to ((english or polish) and yr="2020 -Current")	92
#20	16 or 19	103

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 01.03.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Progesterone] explode all trees	3654
#2	(progesterone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8763
#3	#1 OR #2	9932
#4	MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees	2036
#5	(premature):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27176
#6	(preterm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16044
#7	#5 OR #6	32330
#8	(birth*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36583
#9	(labour):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18361
#10	(labor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18383
#11	(delivery):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57378
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	91791
#13	#7 AND #12	15285
#14	#13 OR #4	15285
#15	#14 AND #3	664
#16	#14 AND #3 in: Cochrane Reviews (2020-2023)	4