

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2015 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Progesteron zur Prävention der Frühgeburt – Evidenz-basierte Indikationen

Progesterone for Prevention of Preterm Birth – Evidence-based Indications

Autoren

R.-J. Kuon¹, H. Abele², R. Berger³, Y. Garnier⁴, H. Maul⁵, E. Schleußner⁶, W. Rath⁷, Experts for the Prediction and Prevention of Preterm Birth (X4PB) – www.x4pb.de

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

Schlüsselwörter

- Frühgeburt
- Prävention und Therapie
- vaginales Progesteron/17-OHPC intramuskulär
- evidenz-basierte Indikationen

Key words

- preterm birth
- prevention and treatment
- vaginal progesterone/intramuscular 17-OHPC
- evidence-based indications

eingereicht 21.10.2014
angenommen 28.12.2014
nach Überarbeitung

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1545288>
Z Geburtsh Neonatol 2015; 219: 125–135
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0948-2393

Korrespondenzadressen

Dr. Ruben-J. Kuon, IBCLC
Frauenklinik
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 440
69120 Heidelberg
Tel.: +49/6221/563 5824
ruben.kuon@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Werner Rath
Medizinische Fakultät
Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Aachen
Wendlingweg 2
52074 Aachen
Tel.: +49/241/808 0884
wraith@ukaachen.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Prävention und Behandlung der Frühgeburt gehört auch heute noch zu den ungelösten Problemen der Geburtshilfe. Progesteron entfaltet eine Vielzahl von Wirkungen auf Myometrium und Zervix, u.a. eine Hemmung der Myometriumkontraktion und eine zervixstabilisierende Wirkung durch Inhibition proinflammatorischer Zytokine und konsekutiv der Produktion von Prostaglandinen sowie durch die Reduktion der Expression von Proteinen, die für die Wehentätigkeit von Bedeutung sind. Daher ist Progesteron ein vielversprechender Kandidat zur Prävention der Frühgeburt.

Material und Methode: In PubMed wurde eine Literaturrecherche des Zeitraumes 1956–August 2014 durchgeführt, der folgende Suchbegriffe zugrunde lagen: Frühgeburt und Progesteron oder 17-OHPC oder Progesterin.

Ergebnisse: (i) Frauen mit Einlingsschwangerschaften sollten nach vorangegangener Frühgeburt täglich vaginales Progesteron (200 mg Kapsel oder 90 mg Gel) von der 16+0 bis 36+0 SSW erhalten (alternativ: 250 mg 17-OHPC intramuskulär wöchentlich): Level of Evidence Ia, Empfehlungsgrad ++. Die prophylaktische Applikation von Progesteron führt zu einer signifikanten Senkung der Rate an Frühgeburten <34 und <37 SSW sowie zu einer Verminderung der perinatalen Mortalität. (ii) Frauen mit Einlingsschwangerschaften und einer sonografisch gemessenen Zervixlänge von ≤ 25 mm vor der 24+0 SSW sollten täglich Progesteron vaginal (200 mg Kapsel oder 90 mg Gel) bis zur 36+6 SSW erhalten: Level of Evidence Ia, Empfehlungsgrad ++. Dieses Vorgehen führt zu einer signifikanten Senkung der Rate an Frühgeburten <28, <33 und <35 SSW sowie zu einer Reduktion der neonatalen Morbidität. (iii) Es fehlen bisher Evidenz-basierte Daten, um Progesteron oder 17-OHPC zur primären Tokolyse oder in Kom-

Abstract

Background: The prevention and treatment of preterm birth remains an unsolved problem in modern obstetrics. Progesterone has a variety of actions on the myometrium and the cervix, among others inhibition of myometrial contractility and a cervix strengthening effect by inhibiting the production of proinflammatory cytokines and prostaglandins as well as by reducing the synthesis of proteins, which play a crucial role in initiating labour. Consequently, progesterone may be a promising candidate for the prevention of preterm birth.

Material and Methods: We searched PubMed from 1956 to August 2014 using a combination of key words and text words related to preterm birth and progesterone. ('progesterone', progesterins, 17-OHPC). The aim of the literature search was to determine evidence-based indications for the use of progesterone in the prevention of preterm birth.

Results: (i) Patients with a singleton pregnancy and history of preterm birth should receive vaginal progesterone daily (200 mg capsule or 90 mg containing gel) from 16+0 to 36+0 weeks of gestation (alternatively 250 mg intramuscular 17-OHPC weekly): level of evidence 1a, grade of recommendation ++. Prophylactic progesterone reduces the incidence of preterm birth <34 and <37 weeks of gestation and perinatal mortality significantly. (ii) Patients with singleton pregnancies and a sonographically short cervix (≤ 25 mm) before 24 weeks of gestation should receive vaginal progesterone daily (200 mg capsule or 90 mg containing gel) until 36+6 weeks of gestation: level of evidence 1a, grade of recommendation ++. Prophylactic progesterone leads to a significant reduction in the incidence of preterm birth <28, <33, and <35 weeks of gestation and is associated with a significant reduction of neonatal

bination mit konventionellen Tokolytika (adjunktive Tokolyse) zu empfehlen. (iv) Es besteht eine zunehmende Evidenz, dass vaginales Progesteron (400 mg/Tag) nach initialer Tokolyse mit Sistieren der Wehen als Erhaltungstherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Schwangerschaft führt: Level of Evidence Ib, Empfehlungsgrad +. (v) Die Datenlage zur Anwendung von vaginalem Progesteron nach vorzeitigem Blasensprung und als perioperative Maßnahme im Rahmen einer Zerklage ist unzureichend, um hieraus Evidenz-basierte Empfehlungen ableiten zu können. (vi) Die vaginale Applikation von Progesteron wird von den Schwangeren gut toleriert ohne signifikante Nebenwirkungen, die intramuskuläre Applikation von 17-OHPC intramuskulär ist dagegen mit einer deutlich höheren Rate an mütterlichen Nebenwirkungen (z.B. lokale Schmerzen, Übelkeit, Diarrhoe) assoziiert, die Frauen sind über den off-label use von Progesteron in der Schwangerschaft aufzuklären.

Diskussion: Die prophylaktische Gabe von Progesteron ist eine evidenzbasierte Maßnahme zur Prävention der Frühgeburt bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach vorangegangener Frühgeburt und bei Schwangeren mit sonografisch verkürzter Zervix (≤ 25 mm) vor der 24. SSW. Die vaginale Applikation von Progesteron ist der intramuskulären Injektion von 17-OHPC insbesondere aufgrund der geringeren Rate maternaler NW vorzuziehen. Ob Progesteron zur primären oder adjunktiven Tokolyse oder zur Erhaltungstherapie nach initialer Tokolyse mit Sistieren der Wehen eine effektive Option zur Behandlung der Frühgeburt darstellt, muss in weiteren gut konzipierten randomisierten klinischen Studien mit ausreichender statistischer Power geklärt werden.

Einleitung

Jährlich werden weltweit ca. 50 Millionen Kinder zu früh geboren [1]. Nach Schätzung der WHO sterben etwa 1 Millionen der Betroffenen an Komplikationen ihrer Frühgeburt [2]. Im Gegensatz zu den enormen Fortschritten in der neonatologischen Versorgung unreif geborener Kinder zählt daher die Prävention und Behandlung der Frühgeburt – also die Vermeidung der Geburt eines unreifen Kindes – auch in der industrialisierten Welt zu den ungelösten Problemen der Geburtsmedizin.

Die während der letzten 10–20 Jahre steigende Inzidenz an Frühgeburten in den Industrieländern ist vor allem auf die Zunahme von Risikofaktoren (u.a. Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften infolge assistierter Reproduktion, Alter bei Erstparität > 35 Jahre, steigender Einfluss von Noxen und Adipositas) zurückzuführen [3], aber auch auf eine deutliche Erhöhung der Rate „iatrogener“ (medizinisch-indizierter) vorzeitiger Entbindungen, die inzwischen einen Anteil von 25% an der Frühgeburtenrate ausmachen [3]. So beträgt die Frühgeburtenrate weltweit 11,1%, in den USA erreichte sie 2006 ein Maximum von 12,8% und war 2011 mit 11,7% leicht rückläufig [4]. Sie ist in den USA annähernd doppelt so hoch wie in den europäischen Ländern mit 6,2% [5]. Deutschland gehörte 2012 mit 9,3% Frühgeburtenrate zu den Ländern mit den häufigsten Frühgeburten in Europa.

Im Hinblick auf die neonatale Morbidität und Mortalität in den Industrieländern ist die Frühgeburt für 60–80% der neonatalen Todesfälle verantwortlich [6]. In den USA sind 35% der Todesfälle von Kindern im 1. Lebensjahr infolge einer Frühgeburt zu werten [7]. Darüber hinaus sind 25–50% der schweren neurologischen Langzeitmorbidität der Kinder mit Frühgeburt assoziiert

morbidity. (III) There is a lack of evidence to recommend vaginal progesterone or intramuscular 17-OHPC for primary tocolysis or for “adjunctive” tocolysis (in combination with conventional tocolytic agents). (IV) There is a growing body of evidence that vaginal progesterone (400mg/day) after successful tocolysis (“maintenance therapy”) is a promising option for prolongation of pregnancy: level of evidence 1b, grade of recommendation +. (V) Data from the literature are insufficient to recommend progesterone in patients with preterm rupture of membranes or in the perioperative management of patients requiring transvaginal cervical cerclage. (VI) The vaginal administration of progesterone is well-tolerated by the patients and has only minor maternal side effects, whereas intramuscular injections of 17-OHPC are associated with a significant higher rate of side effects (e.g. local pain, nausea, diarrhoea). It is mandatory to inform patients on the off-label use of progesterone in pregnancy.

Discussion: Prophylactic progesterone administration is an evidence-based method for the prevention of preterm birth in women with a previous preterm birth and in pregnant women with a sonographically short cervix (≤ 25 mm) before 24 weeks of gestation. Vaginal progesterone is favoured over intramuscularly applied 17-OHPC, especially because of the lower rate of maternal side effects. Whether progesterone is an effective approach for the treatment of preterm birth as a tocolytic agent (primary, adjunctive) or for maintenance therapy after arrest of preterm labour has to be shown in further well-designed randomised and controlled trials with adequate statistical power.

iert [3]. Besondere Bedeutung kommt Frühgeburten unterhalb der 32. SSW zu (in Deutschland 2012: 0,5%), die mit 60% an der perinatalen Mortalität beteiligt sind, die überlebenden Kinder benötigen in bis zu 42% der Fälle eine spezialisierte Krankenhausversorgung bis zum 5. Lebensjahr nach der Geburt [8].

Die dramatischen Folgen einer oft lebenslangen Morbidität der Kinder auf Eltern und Familien (u.a. häufige und lange Krankenhausaufenthalte der Eltern in den ersten 5 Lebensjahren, hohe Scheidungsraten bei betroffenen Paaren) war in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen [9–11].

Nicht zuletzt bedeutet die Problematik der Frühgeburt im Gesamten eine massive Belastung des Gesundheitssystems. In den USA betragen bspw. die Krankenhauskosten für Frühgeburten im 1. Lebensjahr 5,6 Milliarden Dollar [12], die jährlichen Kosten insgesamt für Frühgeborene wurden auf 26 Milliarden Dollar geschätzt [13].

Zukünftige Präventions- und Behandlungsstrategien, die zur Reduktion der Frühgeburtenrate beitragen, sind daher dringend erforderlich.

Ein aktuell diskutierter Ansatz ergibt sich aus Erkenntnissen zur Wirkung von Progesteron auf die uterine Kontraktilität und Funktion der Cervix uteri. In einer wegweisenden Arbeit postulierte Arpad Csapo bereits im Jahre 1956, dass Progesteron die Aktivität des Myometriums hemmt, wohingegen Prostaglandine diese fördert [14]. Nur wenige klinische Studien mit kleinen Fallzahlen beschäftigten sich in der Folge mit dem Einsatz von Gestagenen zur Behandlung der Frühgeburt, denn über Jahrzehnte war die Hemmung uteriner Kontraktionen und damit die Entwicklung von „direkten Tokolytika“ primärer Fokus in der Wissenschaft und in der symptomatischen Behandlung der Frühgeburt.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1990 konnte unter Einschluss von 6 Studien zeigen, dass die prophylaktische wöchentliche intramuskuläre Applikation von 17-Hydroxy-Progesteronacproat (17-OHPC) die Inzidenz wiederholter Frühgeburten signifikant senkt [15]. Das Konzept, Progesteron zur Prävention der Frühgeburt einzusetzen, wurde danach zunächst nur unzureichend weiterverfolgt, und erlebte eine Renaissance durch die randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie von Da Fonseca et al. 2003 [16], die durch die prophylaktische Gabe von täglich 100 mg vaginalen Progesterons im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate (13,8 vs. 28,5 %) bei Hochrisikopatientinnen nachweisen konnten. Im gleichen Jahr wurde eine weitere plazebo-kontrollierte Studie publiziert [17], in der durch die wöchentliche intramuskuläre Injektion von 250 mg 17-OHPC bei Schwangeren mit vorangegangener Frühgeburt eine 34%ige Reduktion der Rate an Frühgeburten <37 SSW im Vergleich zu Plazebo erreicht wurde. Diese Untersuchungen waren nachfolgend Grundlage einer intensiven Auseinandersetzung mit dieser Thematik in einer Vielzahl sowohl (tier-)experimenteller als auch klinischer Studien, die einerseits neue Erkenntnisse hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Progesteron erbrachten und andererseits inzwischen zu Evidenz-basierenden Handlungsempfehlungen geführt haben.

Potentielle Wirkmechanismen von Progesteron (Abb. 1)

Durch die abfallenden HCG-Konzentrationen erfolgt die Produktion von Progesteron ab der ca. 10. SSW nicht mehr durch das Corpus luteum, sondern wird von der Plazenta übernommen; während dieses „luteo-plazentaren Shifts“ sinkt die Progesteronkonzentration im mütterlichen Blut nur geringfügig ab und nimmt dann während der Schwangerschaft kontinuierlich zu [28]. Durch eine Blockierung der Progesteronwirkung, die bspw. durch Mifepriston erreicht werden kann, kommt es dann zu klinischen, morphologischen und biochemischen Veränderungen, welche den Geburtsbeginn charakterisieren [29–31]. In diesem Zusammenhang weisen Studien auf einen sogenannten funk-

tionellen Progesterontzug hin, der durch 3 mögliche Mechanismen induziert wird:

- Veränderungen des Metabolismus der Progesteronrezeptoren (u.a. Verhältnis und Anzahl der Isoformen Progesteronrezeptor A und B (PR-A/PR-B ratio: Anstieg um das 2–3 fache unter Geburt; ein Prozess der durch Progesteron mitreguliert ist und eine funktionelle Estrogenaktivierung durch gesteigerte Expression des Estrogenrezeptor alpha zur Folge hat [18,23])
- Reduktion der Expression von Progesteron-Coaktivatoren (z.B. CREB-Bindeprotein, Steroid Rezeptor Coaktivatoren 1 und 2) [18]
- Produktion eines endogenen Antiprogesteron, welches die physiologische Wirkung des Progesterons blockiert [24, 32, 33]. Progesteron entfaltet als Steroidhormon seine Wirkung als Transkriptionsfaktor über einen nukleären Rezeptor. Sowohl experimentelle als auch klinische Studien machen auf das zusätzliche Vorhandensein membranständiger Progesteronrezeptoren (G-Protein-gekoppelt) aufmerksam, welche im Gegensatz zum nukleären Rezeptor eine schnelle Signalkaskade auslösen [21]. In Bezug auf die Wirkmechanismen müssen die beiden entgegengesetzt regulierten Kompartimente des Uterus (Corpus Kontraktilität, Zervix-Dilatation) separat betrachtet werden. Experimentelle Studien weisen in diesem Kontext auf einen direkten tokolytischen Effekt von Progesteron hin, welcher jedoch nicht durch 17-OHPC (ein synthetisches Progesteronderivat) erzielt werden kann [21,27]. Die Ursachen für diesen Wirkungsunterschied zwischen nativem Progesteron und dem synthetischen Progesteronderivat sind bisher nicht hinreichend geklärt (s.u.); postuliert werden Unterschiede bezüglich der Metabolisierung und der Rezeptoraffinität (21). Darüber hinaus kann durch die Substitution von Progesteron, nicht jedoch von 17-OHPC, im Tiermodell die Geburt vollkommen blockiert werden (27). Zudem reduziert Progesteron die Expression von Proteinen, die für die Wehentätigkeit von essentieller Bedeutung sind, wie z.B. Connexin 43 (Bestandteil von gap junctions, intramyometriale Zellbrücken, die für die Wehensynchronisierung von großer Bedeutung sind), Ca^{2+} -Kanälen sowie von Oxytocinrezeptoren (20).

Progesteron ist in der Lage, an Progesteronrezeptoren zu binden und die Expression spezifischer Zielgene zu modulieren [34]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Progesteron Co-Aktivatoren der Progesteronrezeptoren (u.a. das CREB-Bindeprotein) und die Histonacetylierung myometrialer Zellen verändert und so die Kontraktilität sowie die Expression proinflammatorischer Cytokine beeinflusst [19,23]. Zudem führt Progesteron, unter anderem durch eine Produktion von PIBF (Progesterone induced blocking factor) zu einer Reduktion proinflammatorischer Zytokine (IFN-g, TNF-a und IL-2, u.a.) und inhibiert dadurch die Synthese von Prostaglandinen, welche die myometriale Aktivität steigern und die Zervixreifung beschleunigen [26]. In einem proinflammatorischen Milieu steigt im Uterus die Aktivität von NF- κ B, welches sich zu Progesteron antagonistisch verhält und die Synthese von Prostaglandinen, Oxytocinrezeptoren, Matrix-Metalloproteasen, Connexin 43 stimuliert und darüber hinaus Einfluss auf den PR-ratio entfaltet [23].

Die plazentare Produktion von Corticotropin-releasing hormon (CRH) steigt während der Schwangerschaft ab der 16–20 SSW exponentiell an und erreicht ihr Maximum zum Zeitpunkt der Geburt [23,24]. Bei Patientinnen mit Frühgeburt verläuft dieser Anstieg der CRH-Produktion steiler. Daher wurde der Mechanismus der plazentaren CRH Produktion als „Uhr“ der Schwangerschaft

Wirkungsort	Mechanismus	Effekt
Myometrium	PR ¹ -A/ PR-B Ratio [18] Co-Aktivatoren der PR [19] Histonacetylierung [19] Oxytocinrezeptor [20] Ca ²⁺ -Kanäle [20] Gap junctions [20]	Kontraktilität ↓
	Membranöse PR ¹ [21] PG ² -Synthese[22] NF- κ B ³ [23]	
Plazenta	CRH ⁴ Produktion [24]	Kontrolle Geburtsinitiation
Eihäute	Apoptose [25]	Stabilität ↑
Zervix	PG ³ -Synthese[22] PIBF ⁵ [26]	Zervixreifung ↓
	PR ¹ -A/ PR-B Ratio [18] EZM ⁶ -Degradation [27]	

Abb. 1 Wirkmechanismen von Progesteron.

beschrieben, welche deren Dauer bestimmt [23]. Progesteron hemmt die CRH Produktion (u.a. durch Interaktionen mit einer Cortisol-vermittelten Regulation der plazentaren Genexpression [18]) und steuert damit die Dauer der Schwangerschaft [23]. Ein vorzeitiger Blasensprung ist in 20–30% der Fälle Ursache aller Frühgeburten (18). Es konnte gezeigt werden, dass Progesteron die Apoptose in Eihäuten möglicherweise durch eine Reduktion proinflammatorischer Zytokine reduziert und somit vorzeitigen Blasensprung zu verhindern vermag [25]. Mittels Progesteronsubstitution kann im Tiermodell die Reifung der Zervix durch eine Reduktion der Kollagen Degradation signifikant verzögert werden [27]. Aus diesen experimentellen Studien lassen sich daher eine sowohl kontraktionshemmende als auch die Zervix stabilisierende Wirkung des Progesterons belegen, welche für die Prävention und Therapie der Frühgeburt genutzt werden können. Eine aktuelle Übersicht zu den Wirkungsmechanismen von Progesteron findet sich bei Campbell (43).

Material und Methodik

In PubMed wurde eine Literaturrecherche des Zeitraumes 1956–August 2014 durchgeführt, der folgende Suchbegriffe zugrunde lagen: Frühgeburt UND Progesteron ODER 17-OHPC ODER Progesterin, berücksichtigt wurden englische und deutschsprachige Publikationen.

Ergebnisse

Aktuelle Datenlage, Indikationen, Evidenz und Empfehlung Primärprävention

- Sollten Schwangere nach vorangegangener Frühgeburt Progesteron zur Prävention einer erneuten Frühgeburt erhalten?

Frauen mit Einlingsschwangerschaften sollten nach vorangegangener Frühgeburt täglich intravaginales Progesteron (200 mg Kapsel oder 90 mg Gel) beginnend ab der 16+0 SSW bis zur 36+0 SSW erhalten (alternativ: 250 mg 17-OHPC wöchentlich intramuskulär): Level of Evidence (EL): 1a, Empfehlungsgrad: ++

Eine aktuelle Cochrane-Analyse (Dodd 2013) zeigte bei Schwangeren nach vorangegangener Frühgeburt signifikante Vorteile einer Progesterontherapie (Tab. 1).

Allerdings erbrachte die randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie von O'Brien et al. (37) unter Einschluss von 659 Schwangeren mit vorangegangener Frühgeburt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Frühgeburtenrate ≤ 32

SSW bei Frauen, die zwischen der 18.–23. SSW eine Therapie mit 90 mg Progesteron oder Plazebo begonnen hatten. Bei Mehrlingsschwangerschaften ergaben sich in randomisierten, kontrollierten Studien keine signifikanten Vorteile von Progesteron [35–38], möglicherweise stehen hier andere Pathomechanismen wie z.B. die Überdehnung der Uterusmuskulatur im Vordergrund [38].

Interessant in diesem Zusammenhang ist eine soeben publizierte randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie bei unselektierten Gemini-Schwangerschaften (N=194 in der Verum- und N=94 in der Plazebo-Gruppe), welche zeigte, dass mit der Injektion von 250 mg 17-OHPC/Woche zwischen 16–36 SSW zwar keine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate vor der 37. SSW erreicht werden konnte, wohl aber eine Verminderung der neonatalen Morbidität und ein höheres Geburtsgewicht der Kinder [39]. Der orale Applikationsweg stellt möglicherweise eine wirkungsvolle Alternative dar (z.B. bei Unverträglichkeit von vaginalem Progesteron). Die Datenlage hierzu ist jedoch spärlich; bisher konnte lediglich in einer prospektiven, plazebo-kontrollierten Studie mit niedriger Fallzahl (n=150) die Vorteile dieser Vorgehensweise belegt werden: Progesteron oral: 100 mg 2×täglich, beginnend in der 18.–24. SSW bis zur 36.+0. SSW, Ergebnis: Senkung der Frühgeburtenrate vor der 37.+0. SSW von 59,5% in der Plazebogruppe auf 39,2% nach Progesteron (P=0,002) [40]. Im angelsächsischen Raum ist die intramuskuläre (i.m.) Anwendung von 17-OHPC verbreitet, welche aufgrund der längeren Halbwertszeit des synthetischen Progesteronderivates (7,8 Tage im Vergleich zu nativem Progesteron: 35–55 Stunden) nur einmal wöchentlich appliziert werden muss [41]. In Deutschland ist 17-OHPC über die internationale Apotheke erhältlich. Aufgrund der Notwendigkeit wiederholter intramuskulärer Injektionen und der damit verbundenen Nebenwirkungen (s.u.) ist insbesondere im Hinblick auf die Langzeitanwendung zur Prävention die intravaginale (evtl. alternativ: orale) Gabe zu bevorzugen.

Sekundärprävention

- Sollten Schwangere bei asymptomatischer Zervixverkürzung Progesteron zur Prävention der Frühgeburt erhalten?

Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren sonografisch gemessene Zervixlänge vor 24+0 SSW ≤ 25 mm beträgt, sollten täglich Progesteron intravaginal bis zur 36+6 SSW erhalten (200 mg Kapsel, 90 mg Gel). EL 1a, Empfehlungsgrad ++

Infolge diskrepanter Daten zur Bedeutung von Progesteron bei der Primärprävention der Frühgeburt [16,17,42] und ungeachtet der Ergebnisse der o.g. Metaanalyse [35] stellte nach Auffassung von Campbell [43] die Randomisierung von Schwangeren aufgrund der Anamnese (vorangegangene Frühgeburt) nicht das alleinige Einschlusskriterium für diesbezügliche Studien dar. Dies legte eine Subanalyse der umfangreichen Daten aus der Studie von O'Brien et al. nahe [44]. Hinzu kommt, dass die Rate an Frühgeburten nach vorangegangener Frühgeburt weniger als 10% aller Frühgeburten ausmacht. Mehrheitlich wird derzeit davon ausgegangen, dass eine transzervikale sonografische Messung der Zervixlänge zwischen der 19.–24. SSW bei Einlingsschwangerschaften die beste Methode ist, die Frauen zu identifizieren (ca. 2% aller Schwangeren), die zur Prävention der Frühgeburt von einer prophylaktischen Progesteron-Applikation profitieren (Übersicht bei Campbell et al. [43]).

Eine Meta-Analyse dieser Studien von Romero et al. [45] zeigte bei Schwangeren mit einer asymptomatischen Zervixverkürzung (≤ 25 mm) vor der 24+0 SSW eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate durch vaginales Progesteron (Tab. 2).

Tab. 1 Effekte einer Therapie mit Progesteron in Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt [35].

Outcome	Relatives Risiko (95% KI)
Frühgeburt <34 SSW	RR 0,31 (0,14–0,69)
Frühgeburt <37 SSW	RR 0,55 (0,42–0,74)
perinatale Mortalität	RR 0,5 (0,33–0,75)
Geburtsgewicht <2500 g	RR 0,58 (0,42–0,79)
neonatale Beatmung	RR 0,40 (0,18–0,90)
Auftreten NEC ^a	RR 0,30 (0,10–0,89)
Aufnahme auf NICU ^b	RR 0,24 (0,14–0,40)

^aNEC = Nekrotisierende Enterokolitis; ^bNICU = Neonatal Intensive Care Unit (Neugeborenenintensivstation)

Tab. 2 Ergebnisse der Prävention der Frühgeburt mit vaginalem Progesteron bei Einlingsschwangerschaften mit asymptomatischer Zervixverkürzung (≤ 25 mm) vor der 24+0 SSW [45].

Outcome	Relatives Risiko (95% KI)
Frühgeburt <28 SSW	RR 0,50 (0,30–0,81)
Frühgeburt <33 SSW	RR 0,58 (0,42–0,80)
Frühgeburt <35 SSW	RR 0,69 (0,55–0,88)
Atemnotsyndrom	RR 0,48 (0,30–0,76)
neonatale Gesamtmorbidität und Mortalität ^a	RR 0,57 (0,40–0,81)
Geburtsgewicht <1500 g	RR 0,55 (0,38–0,80)
Aufnahme auf NICU ^b	RR 0,75 (0,59–0,94)
mechanische Beatmung	RR 0,66 (0,44–0,98)

^a Neonatale Gesamtmorbidität und Mortalität: definiert als das Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Atemnotsyndrom, intraventrikuläre Hämorrhagie, nekrotisierende Enterokolitis, nachgewiesene neonatale Sepsis, Tod des Neugeborenen;

^b NICU = Neonatal Intensiv Care Unit (Neugeborenenintensivstation)

Eine systematische und lesenswerte Übersicht zu diesem Thema findet sich bei Campbell [43].

Diese Meta-Analyse wurde maßgeblich durch die beiden größten prospektiven, plazebo-kontrollierten Studien von Da Fonseca et al. [46] und von Hassan et al. [47] geprägt, welche insgesamt 56 711 Schwangere im Rahmen eines Screenings mittels transvaginaler Sonografie zwischen 19–25 SSW untersuchten. In der Studie von Da Fonseca et al. erhielten von 413 Schwangeren (1,7%) 300 mit einer Zervixlänge ≤ 15 mm entweder Plazebo oder täglich 200 mg vaginales Progesteron: Reduktion der Frühgeburtenrate < 34 SSW von 34,4% auf 19,2%, nicht signifikante Verminderung der neonatalen Mortalität und Morbidität, zurückzuführen auf eine inadäquate statistische Power bezüglich dieser beiden Kriterien.

In der internationalen Multizenterstudie von Hassan et al. wurden von 733 Schwangeren (2,3%) mit einer sonografisch gemessenen Zervixlänge zwischen 10–20 mm 465 Plazebo oder 90 mg vaginales Progesteron täglich zugeführt: Es zeigte sich in der Progesterongruppe eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate < 33 SSW von 13,1 auf 8,9%, < 28. SSW von 10,3 auf 5,1% und eine signifikante Verminderung der RDS-Häufigkeit von 7,6 auf 3,0%, sowie Senkung der neonatalen Gesamtmorbidität. Zwillingschwangerschaften profitierten in dieser Studie nicht von der prophylaktischen Progesterongabe.

Insgesamt kam die Metaanalyse von Romero et al. [45] zu dem Ergebnis, dass 11 Schwangere mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm vor der 24+0 SSW mit vaginalem Progesteron behandelt werden müssen, um eine Frühgeburt vor der 35+0 SSW zu verhindern (95%KI: 7–27). Die Reduktion der Frühgeburtenrate vor der 33+0 SSW um 42% war statistisch signifikant. Diese Metaanalyse zeigte auch, dass sowohl die Applikationsform als vaginales Gel im Vergleich zur Kapselform, als auch die Dosis des Progesterons von 90–100 mg oder 200 mg/Tag äquieffektiv sind. Die vorteilhaften Effekte der Progesterongabe blieben in der Gruppe der Frauen nach vorangegangener Frühgeburt und der ohne Frühgeburt in der Anamnese gleichermaßen signifikant: Es zeigte sich eine Reduktion der Frühgeburtenrate vor 33+0 SSW bei Einlingsschwangerschaften mit asymptomatischer Zervixverkürzung ≤ 25 mm vor der 24+0 SSW ohne vorangegangene Frühgeburt: RR 0,60; 95%KI 0,39–0,92; mit vorangegangener Frühgeburt: RR 0,54; 95%KI 0,30–0,89. Eine Subgruppenanalyse der Zwillingschwangerschaften erbrachte eine nicht signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate vor der 33+0 SSW von 44,8 auf 30,4% (RR 0,70; 95%KI 0,34–1,44), wohl aber eine Senkung der neonatalen Gesamtmorbidität und -mortalität (Defini-

tion s.o.; RR 0,52; 95%KI 0,29–0,93). Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der Einschätzung einer aktuellen Cochrane-Analyse [35]. Es wurden keine durch vaginales Progesteron induzierten Nebenwirkungen beobachtet. Die Compliance bei den Schwangeren war mit über 90% hoch. Zu berücksichtigen ist auch, dass – ausweislich von Kosteneffektivitäts- und ökonomischen Analysen – mit der vaginalen Progesterongabe bei Schwangeren mit verkürzter Zervix im Vergleich zur interventionslosen Gruppe (keine sonografische Zervixlängenmessung, keine Behandlung) eine Kosteneinsparung und damit eine Entlastung des Gesundheitssystems zu erreichen ist. Eine detaillierte Darstellung dieser Thematik findet sich in der Übersichtsarbeit von Campbell 2011 [43].

Für den prophylaktischen Einsatz von Progesteron bei einer asymptomatischen Zervixverkürzung oberhalb von 24+0 SSW stehen derzeit keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien zur Verfügung.

Weitere mögliche Indikationen für Progesteron

- Sollten Schwangere (Einlingsschwangerschaften) mit vorzeitiger Wehentätigkeit Progesteron erhalten?

Bei dem Einsatz von Progesteron im Rahmen der Wehenhemmung werden die Primärtokolyse (initial und alleinig bei Wehentätigkeit), die adjunktive Tokolyse (ergänzend zu einem etablierten Tokolytikum) und die Erhaltungstokolyse (im Anschluss an eine erfolgreiche Wehenhemmung durch ein etabliertes Tokolytikum) unterschieden

Primärtokolyse

17-OHPC: EL 2b, Empfehlungsgrad \pm

Progesteron: EL 2b, Empfehlungsgrad \pm

Eine prospektive plazebo-kontrollierte Studie untersuchte bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit (N=57) bis zur 36. SSW den Effekt einer zu Bettruhe ergänzenden Therapie mit oralem Progesteron 400 mg [48]. Es zeigte sich ein signifikanter Effekt in der Reduktion der Wehentätigkeit (Abnahme der Kontraktilität innerhalb einer Stunde nach Therapie (ermittelt durch Tokografie) in der Progesterongruppe in 80% der Fälle vs. 42% in der Plazebo/Bettruhegruppe). In dieser Studie wurde jedoch weder der Geburtszeitpunkt noch das neonatale Outcome evaluiert. Eine Studie von Chawanpaiboon et al. verglich den Effekt einer Tokolyse mit Nifedipin (20 mg oral bei 0, 30 und 60 min, gefolgt von 20 mg Nifedipin retard alle 12 Stunden), 17-OHPC (250 mg i.m. wöchentlich) oder Bettruhe bei Patientinnen, die sich in der 28–35 SSW mit vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Zervixlänge < 30 mm (sonografisch) vorstellten [49]. Nifedipin hatte die höchste Erfolgsrate hinsichtlich Sistieren der Wehentätigkeit innerhalb von 12 h (Nifedipin 80%; 17-OHPC 66%; Bettruhe 64%) und den schnellsten Wirkungseintritt (in Stunden: Nifedipin $2,9 \pm 2,1$; 17-OHPC $4,6 \pm 3,2$; Bettruhe $6,2 \pm 3,8$). Bezüglich des Schwangerschaftsalters bei Geburt und des Geburtsgewichts zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Aufgrund der bisher unzureichenden Datenlage muss in weiteren prospektiven und randomisierten Studien mit adäquater statistischer Power geklärt werden, ob Progesteron zur Primärtokolyse geeignet ist oder nicht. In diesem Zusammenhang ist auch die effektive Dosierung und der geeignete Applikationsmodus zu evaluieren.

Adjunktive Tokolyse

17-OHPC: EL 2b, Empfehlungsgrad -

Progesteron: EL 2b, Empfehlungsgrad \pm

Noblot et al. untersuchten in einer prospektiven, plazebo-kontrollierten Studie den Effekt einer ergänzenden Therapie mit oralem Progesteron (400 mg alle 6 Stunden in den ersten 24 Stunden, 400 mg alle 8 Stunden in den folgenden 24 Stunden, gefolgt von 300 mg alle 8 Stunden Erhaltungsdosis) gegenüber einer Standardtokolyse mit intravenösen Betamimetika (Ritodrine, 0,2 mg/min für eine Stunde, im Anschluss insgesamt 24 Stunden in der geringsten Dosis, unter der Wehenfreiheit erzielt werden konnte). Die Studie schloss ein kleines Patientenkollektiv ein (N=44, überwiegend Einlingsschwangerschaften), mit regelmäßiger (mindestens alle 10 min) nach einer Stunde Bettruhe fortbestehender oder Zervix-wirksamer Wehentätigkeit vor der 35. SSW [50]. Es zeigten sich im Vergleich zur Plazebo-Gruppe keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Frühgeburtenrate vor der 37+0 SSW (8 vs. 6% in der Progesterongruppe, $P > 0,05$), jedoch war in der Verumgruppe eine signifikant geringere Dosis des Betamimetikums erforderlich (345 vs. 875 mg in der Plazebogruppe, $P < 0,01$). Zudem war die Hospitalisierungsdauer der Schwangeren, die zusätzlich Progesteron erhielten, signifikant kürzer (13,6 vs. 17,8 Tage, $P < 0,05$). Eine weitere prospektive Studie untersuchte bei 83 Einlingsschwangerschaften den Effekt von Progesteron additiv zu einer Standardtokolyse (Ritodrine intravenös, Anpassung der Dosis alle 20 min bis Maximaldosis 0,35 mg/min bis zum Erreichen von Wehenfreiheit, Versagen der Therapie, oder dem Auftreten starker maternaler Nebenwirkungen wie Tachykardie > 130 /min, Thoraxschmerz, Hypotension (systolischer Blutdruck < 90 mm/Hg)). Initiiert wurde eine begleitende Therapie mit 200 mg vaginalem Progesteron bei vorzeitiger Wehentätigkeit (24–34 SSW, > 6 Kontraktionen in 30 min inklusive progredienter Veränderungen im digital-vaginalen Untersuchungsbefund). Es konnte eine signifikante Verlängerung der Latenzzeit bis zur Entbindung ($32,1 \pm 17,8$ vs. $21,2 \pm 16,3$ Tage) sowie ein erhöhtes Geburtsgewicht (2983 ± 698 g vs. 2585 ± 747 g) durch die ergänzende Therapie mit Progesteron gezeigt werden [51]. In einer randomisierten, plazebo-kontrollierten Studie bei insgesamt 112 Schwangeren mit vorzeitigen Wehen zwischen der 22–35 SSW wurden je 56 Schwangere entweder mit Nifedipin (initial 10 mg oral alle 15 min bis zu 5 Gaben, gefolgt von 20 mg eines slow-release Nifedipin-Präparates oral alle 8 Std. bis zu 48 Std.) + Plazebo (NaCl) oder mit dem gleichen Nifedipin-Regime + einer einmaligen intramuskulären Injektion von 250 mg 17-OHPC behandelt [52]. Primäres Zielkriterium dieser Studie war die Schwangerschaftsverlängerung über 48 Std. und um 7 Tage. Zwischen beiden Behandlungsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schwangerschaftsverlängerung um 48 Std. (20,4 vs. 26,8%, $p = 0,50$) und um 7 Tage (25,0 vs. 35,2%, $p = 0,29$). Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Rate an Frühgeburten < 34 und < 37 Wochen sowie im neonatalen Outcome.

Trotz vielversprechender Einzelergebnisse in Studien ist die derzeitige Datenlage aufgrund der Heterogenität im Studiendesign (z. B. unterschiedliche Tokolytika und Zielkriterien, unterschiedliche Applikationsmodi von Progesteron) und niedriger Fallzahlen unzureichend. Daher kann eine adjunktive Tokolyse mit Progesteron aktuell nicht empfohlen werden.

Erhaltungstokolyse/-therapie

17-OHPC: EL 1b, Empfehlungsgrad ±

Progesteron: EL 1b, Empfehlungsgrad +

Die vorliegenden Studien zeigen eine erhebliche Heterogenität im Studiendesign und in den Einschlusskriterien, sodass ein Vergleich untereinander schwierig ist. In einer jüngsten prospekti-

ven, plazebo-kontrollierten Studie [53] konnte unter Einschluss von 45 Schwangeren nach erfolgreicher Primärtokolyse durch die wöchentliche intramuskuläre Applikation von 250 mg 17-OHPC im Vergleich zu Plazebo zwar keine signifikante Verlängerung des Behandlungs-Geburtsintervalls ($p = 0,067$), wohl aber eine signifikante Senkung der Frühgeburtenrate < 34 SSW (14 von 21 Patientinnen, $p = 0,035$), sowie eine Verminderung der Häufigkeit an neonataler Sepsis ($p = 0,047$) und an schweren intrazerebralen Blutungen des Kindes ($p = 0,027$) erreicht werden. In einer vorangegangenen, randomisierten Studie wurde bei 60 Schwangeren zwischen der 34–35 SSW, bei denen die vorzeitigen Wehen nach initialer Tokolyse sistierten, über 3 Folgewochen die Zervixlänge sonografisch kontrolliert (a) unter intramuskulärer Applikation von 341 mg 17-OHPC 2-mal wöchentlich oder b) ohne Behandlung, nur Beobachtung]. Die Gabe des Progesteronderivats führte sowohl zu einer Reduktion des Risikos einer Zervixverkürzung von ≥ 4 mm (OR 0,18; 95%KI 0,04–0,66), als auch zu einer Verminderung der Frühgeburtenrate (OR 0,15; 95%KI 0,04–0,55) [54]. Nachteil dieser Untersuchung war u. a., dass es sich nicht um eine Doppelblindstudie handelte. In einer weiteren jüngsten randomisierten, kontrollierten, „open-label“ Multizenterstudie [55] wurden 184 Schwangere zwischen der 24–31 SSW nach erfolgreicher Tokolyse (orales Nifedipin, Salbutamol intravenös) und einer sonografisch gemessenen Zervixlänge < 25 mm entweder mit 500 mg 17-OHPC intramuskulär 2-mal wöchentlich bis zur 36. SSW (oder bis zur Frühgeburt) behandelt oder in der Kontrollgruppe auf das Progesteron-Derivat verzichtet. Primäres Zielkriterium der Studie war die Zeit zwischen Randomisierung und Geburt, sekundäre Zielkriterien waren u. a. die Rate an Frühgeburten < 37 , < 34 und < 32 Wochen, die Häufigkeit an stationären Wiederaufnahmen wegen erneuter vorzeitiger Wehen und die neonatale Morbidität. Die medianen Intervalle bis zur Geburt unterschieden sich in beiden Gruppen mit 64 (Bereich 42–79) und 66 (Bereich: 46–83) Tagen nicht signifikant, ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Rate an Frühgeburten vor der 37. SSW (39 vs. 32%), vor der 34. SSW (15 vs. 19%) und vor der 32. SSW (8 vs. 13%). Darüber hinaus fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit an Aufnahmen der Kinder auf eine neonatologische Intensivstation und der neonatalen Frühmorbidity. Mütterliche Nebenwirkungen nach Progesteron wurden nicht beobachtet.

Inzwischen liegen auch randomisierte Studien zur Anwendung von vaginalem Progesteron zur Langzeitanwendung nach erfolgreicher Initialtokolyse vor. So führte in einer randomisierten, kontrollierten Studie ($n = 70$) die tägliche vaginale Gabe von 400 mg Progesteron im Vergleich zu keiner Behandlung nach Initialtokolyse mit Magnesiumsulfat zu einer signifikanten Verlängerung des Intervalls zwischen Therapiebeginn und Geburt (36,1 vs. 24,5 Tage, $p = 0,037$) und zu einem höheren Gestationsalter bei Entbindung (36,7 vs. 34,5 SSW, $p = 0,041$) sowie zu einer niedrigeren Rate an RDS (10,8 vs. 36,4%, $p = 0,021$). Insgesamt kam es aber nicht zu einer Verminderung von Wehenrezidiven und zu einer Verbesserung der neonatalen Gesamtmorbidity [56]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch eine randomisierte Doppelblindstudie, in der nach Initialtokolyse mit Magnesiumsulfat zwischen der 28–36. SSW täglich 200 mg Progesteron vaginal ($n = 86$) oder Plazebo ($n = 87$) bis zur 36. SSW verabreicht wurden. Progesteron verlängerte zwar die Schwangerschaft ($28,3 \pm 18$ vs. $16,3 \pm 12,9$ Tage, $p = 0,004$), die Rate an Frühgeburten < 37 SSW unterschied sich aber nicht signifikant (54,2 vs. 41,2%), auch nicht die Häufigkeit an neonatalen Komplikationen [57].

In einer weiteren randomisierten Studie aus der Türkei (n=83) erhielten Schwangere im Mittel in der 32. SSW nach erfolgreicher Tokolyse mit einem Betamimetikum (Ritodrine i.v.) entweder täglich 200 mg Progesteron vaginal oder keine zusätzliche Behandlung bis zur 37. SSW [51]. Durch Progesteron konnte die Latenz bis zur Geburt signifikant verlängert ($32,1 \pm 17,8$ vs. $21,2 \pm 16,3$ Tage) und das Geburtsgewicht der Kinder erhöht werden (2982 ± 698 vs. 2585 ± 743 g), allerdings fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Notwendigkeit zur Verlegung des Kindes auf die neonatale Intensivstation, der Häufigkeit mechanischer Beatmungen und der Rate an RDS sowie neonataler Sepsis.

Auch mit der täglichen Applikation von 400 mg vaginalen Progesterons als Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Tokolyse mit Magnesiumsulfat bei Schwangeren zwischen der 24–34. SSW und einer Zervixlänge < 15 mm konnte im Vergleich zu keiner Behandlung eine signifikante Prolongation der Schwangerschaft (4,0 vs. 1,4 Wochen, $p=0,048$) und ein signifikant höheres Gestationsalter bei Geburt (36,2 vs. 34,1 Wochen, $p=0,039$) erreicht werden [58].

Eine aktuelle randomisierte Studie verglich bei 110 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften nach erfolgreicher initialer Wehenhemmung mit Nifedipin oral eine Erhaltungstherapie mit 20 mg Nifedipin oral alle 8 Std. vs. 400 mg vaginalen Progesterons täglich [59]; dabei ergaben sich signifikante Vorteile zugunsten des vaginalen Progesterons hinsichtlich der Schwangerschaftsverlängerung (40,1 vs. 16,6 Tage, $p<0,001$), der Rate an Entbindungen am Termin (10 vs. 61 %, $p<0,001$) sowie der Frequenz an maternalen Nebenwirkungen (z. B. Hypotonie).

Mehrlingsschwangerschaften wurden in diese Studien nicht eingeschlossen.

Die bisherigen Ergebnisse zum Einsatz von vaginalem Progesteron als Erhaltungstherapie nach initialer Tokolyse mit Sistieren der Wehen sind vielversprechend, wobei die Unterschiede zwischen den klinischen Ergebnissen mit vaginalem Progesteron im Vergleich zum synthetischen Progesteronderivat unübersehbar sind (s.o.). In-vitro Untersuchungen an Myometriumstreifen zeigten, dass nicht 17-OHPC, sondern natürliches Progesteron vaginal appliziert, die Myometriumkontraktionen dosisabhängig supprimiert [21,60,61]. Darüber hinaus kommt bei der Frühgeburt offenbar genetisch determinierten Unterschieden im Progesteron-Rezeptorpolymorphismus Bedeutung zu, für die differenten Effekte (responder, non-responder) von 17-OHPC infrage kommen, deren weitere Erforschung wegweisend für eine individualisierte Prävention der Frühgeburt sein könnte [62,63]. Wie tierexperimentell gezeigt [27] spielt neben den pharmakologischen Eigenschaften des Progesterons/Progesteronderivats auch das verwendete Lösungsmittel (17-OHPC) und vor allem der Applikationsmodus eine Rolle. In diesem Zusammenhang wird der direkte Transport des Progesterons aus der Vagina in den Uterus (first uterine pass effect) als Vorteil vaginal applizierten Progesterons gegenüber dem systemisch verabreichten Progesteronderivat angesehen [64].

Nicht zuletzt konnte experimentell gezeigt werden, dass Progesteron in der Lage ist, als „sensitizing agent“ die Wirksamkeit von Tokolytika (z. B. Beta-Agonisten, NO) zu verbessern oder herabzusetzen (z. B. Nifedipin) [60,61,65,66].

Unter klinischen Gesichtspunkten ist nach initialer Tokolyse die Erhaltungstherapie mit vaginal appliziertem Progesteron (täglich 400 mg) eine zukunftsweisende Option zur Schwangerschaftsverlängerung. Allerdings sind weitere plazebo-kontrollierte Studien mit adäquater Fallzahl notwendig, um eindeutige

Effekte dieses Vorgehens auf eine Senkung der Rate an Frühgeburten sowie der neonatalen Morbidität herauszuarbeiten. Dies entspricht im Wesentlichen auch der Schlussfolgerung einer aktuellen Cochrane-Analyse von Su 2014 [67]. In diesem Zusammenhang müssen auch die optimale Dosierung von vaginal appliziertem Progesteron, der optimale Zeitpunkt der Applikation (als adjunktive Tokolyse und/oder als Erhaltungstherapie) sowie die Bedeutung von Parametern einer Infektion, die die Wirkung einer Erhaltungstherapie beeinflussen können [68] evaluiert werden.

- Sollten Schwangere (Einlingsschwangerschaften) bei vorzeitigem Blasensprung Progesteron erhalten?

17-OHPC: EL 1b, Empfehlungsgrad -

Progesteron: EL 5, Empfehlungsgrad ±

Bisher liegt zu dieser Problematik nur eine randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie mit kleiner Fallzahl (n=69) vor [69], in der die Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung zwischen der 20–30. SSW entweder wöchentlich 250 mg 17-OHPC/Woche oder Plazebo erhielten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gestationsalters bei Entbindung: 27,3 vs. 29,5 SSW ($p=0,146$) und hinsichtlich der neonatalen Morbidität. Vaginales Progesteron wurde bisher in dieser Indikationsstellung nicht untersucht.

Daher besteht bisher keine Evidenz-basierte Grundlage für eine Behandlung mit Progesteron bei vorzeitigem Blasensprung.

- Sollten Schwangere bei positiven biochemischen Tests einer Frühgeburt (fetales Fibronectin (fFN)/Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) Progesteron erhalten?

17-OHPC: EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Progesteron: EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Für diese Indikation sind keine Daten verfügbar. Eine bessere Identifizierung der Subgruppe, welche von einer Progesterontherapie in der Schwangerschaft profitiert, ist dringend erforderlich. Dies könnte auch die Rate an Übertherapien und unnötiger intrauteriner Exposition der Feten reduzieren. Verfahren, die zu einer verbesserten Risikostratifizierung mittels biochemischer Tests führen, sind ein interessanter Ansatz und könnten in zukünftigen Interventionsstudien mit Progesteron Berücksichtigung finden. Studien weisen darauf hin, dass sowohl in Einlings- als auch in Mehrlingsschwangerschaften ergänzend zur sonografischen Zervixlänge fFN oder IGFBP-1 zu einer genaueren Identifikation derjenigen führt, welche einem hohen Frühgeburtsrisiko ausgesetzt sind [70–72]. Viele weitere Biomarker zur Prädiktion der Frühgeburt befinden sich derzeit in der Evaluierungsphase [73,74].

- Sollten Schwangere mit Cerclage/ Pessar Progesteron erhalten?

17-OHPC: EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Progesteron: EL 5, Empfehlungsgrad +/-

Frauen mit Einlingsschwangerschaft und vorangegangener Frühgeburt bzw. Spätabort, deren sonografische Zervixlänge vor 24 SSW weniger als 25 mm beträgt, profitieren von einer sekundären Cerclage [75]. Bei diesen Patientinnen besteht statistisch kein Unterschied in der Schwangerschaftsdauer gegenüber einer primären Cerclage [76]. Somit können bei ersterem Vorgehen unnötige operative Eingriffe vermieden werden. Bei Schwangeren ohne anamnestisches Risiko mit verkürzter Zervix (≤ 15 mm) bietet die Anlage einer Cerclage keinen zusätzlichen Vorteil [77]. Wie bereits erwähnt sollten Schwangere (Einlingsschwangerschaften) nach vorangegangener Frühgeburt zudem täglich intravaginales Progesteron (200 mg Kapsel, 90 mg Gel) beginnend von der 16+0 bis 36+0 SSW erhalten (s.o., alternativ: 17-OHPC,

wöchentlich 250 mg, i. m.). Romero et al. [45] zeigten in ihrer Metaanalyse vergleichbare Ergebnisse der medikamentösen (Progesteron) gegenüber einer chirurgischen (Cerclage) Intervention der Gruppe „Einlingsschwangerschaft, vorangegangene Frühgeburt und Zervixverkürzung in der jetzigen Schwangerschaft“ (Cerclage: Reduktion Frühgeburt vor 35 SSW um 30% (RR 0,70; 95% KI 0,55–0,89); Progesteron: Reduktion Frühgeburt vor 33 SSW um 46% (RR 0,54; 95% KI 0,30–0,98). Die chirurgische Intervention ist zudem mit perioperativen Risiken (Anästhesie, Operation, vorzeitiger Blasensprung, Blutungen, maternale und fetale Infektion) verbunden [76].

Sollte es unter laufender Progesterontherapie im zweiten Trimenon zu einer Zervixverkürzung vor der 24 SSW kommen, ist eine ergänzende Cerclage zu erwägen. Berghella et al. zeigten bei dieser Indikation additiv positive Effekte einer Kombinationstherapie aus 17-OHPC und Cerclage (Risiko einer Frühgeburt vor der 32 SSW: ohne Cerclage oder 17-OHPC: 34%; nur Cerclage: 25%; nur 17-OHPC: 21%; kombinierte Therapie mit Cerclage und 17-OHPC: 17%) [78]. Da diese Ergebnisse nicht signifikant waren, sollten weitere Studien erfolgen, um mögliche kumulative Auswirkungen von Cerclage mit Progesteron zu belegen.

Zum Nutzen einer Progesteron-Gabe vor Durchführung einer Cerclage liegen bisher keine randomisierten Studien vor. Liegt eine Indikation zur Cerclage vor, sollte eine zuvor begonnene Behandlung mit 17-OHPC aufgrund einer vorangegangenen Frühgeburt fortgesetzt werden [79].

Bislang wurden 2 prospektiv randomisierte Studien publiziert, die den Einfluss eines Pessars auf die Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft untersuchten, bei denen die sonografische Zervixlänge vor 24 SSW weniger als 25 mm betrug. Eine Studie zeigte einen signifikanten Vorteil, die andere fand keinen Unterschied zur Kontrollgruppe [80, 81]. In einer aktuellen retrospektiven Untersuchung, welche den Effekt von 200 mg vaginalen Progesterons, Cerclage und Pessar bei Einlingsschwangerschaften mit vorausgegangener Frühgeburt und Zervixverkürzung ≤ 25 mm vor der 24. SSW vergleicht, zeigte Alfirevic et al. vergleichbare Effekte für jedes der 3 Vorgehensweisen [82]. Inwieweit eine zu einem Pessar zusätzliche Therapie mit Progesteron zu besseren Ergebnissen führt, ist bislang in keiner Studie untersucht worden und kann daher nicht beantwortet werden.

Die unterschiedlichen Behandlungsregime bei asymptomatischer Zervixverkürzung (Progesteron, Cerclage, Pessar) sowie die Kombination dieser Verfahren sollten in prospektiven randomisierten Studien untersucht und verglichen werden.

Nebenwirkungen und Sicherheit einer Gestagentherapie in der Schwangerschaft

Intramuskuläre Injektionen von 17-OHPC können zu lokalen Reaktionen wie Schmerzen (34,2% der behandelten Frauen), Schwellung (14,1%), Juckreiz (11,3%) und Blutergüssen (6,7%) führen [17]. Zudem können Übelkeit sowie Diarrhö auftreten. Die orale Gabe von Progesteron ist mit einer erhöhten Rate an Müdigkeit und Kopfschmerzen assoziiert [18, 83]. Der vaginale Applikationsweg von Progesteron bedingt eine geringere Invasivität unter der Annahme eines direkten Transportes des Hormons über die vaginale Schleimhaut zum Wirkort „Uterus“, ohne der bei der oralen Gabe obligaten Verstoffwechslung in der Leber (first pass effect). So soll eine minimale systemische und eine erhöhte lokale/uterine Bioverfügbarkeit erreicht werden (first uterine pass effect) [64]. In klinischen Studien wurde

als unerwünschte Nebenwirkung insbesondere ein verstärkter vaginaler Ausfluss genannt [42]. In einer umfangreichen Studie von Da Fonseca et al., in der Schwangere über mehrere Wochen mit vaginalem Progesteron behandelt wurden, zeigte sich keine signifikant erhöhte Rate an Müdigkeit, Kopfschmerzen oder genitalen Irritationen [46]. Die Therapieabbruchrate aufgrund maternaler Nebenwirkungen ist bei Schwangeren, welche vaginales Progesteron anwenden, nicht erhöht im Vergleich zu einem Placebo (RR 1,01; 95% KI 0,61–1,69) [45]. In Zusammenschau der Wirkungen und Nebenwirkungen ist daher der vaginale Applikationsweg zu bevorzugen.

2 Studien analysierten das langfristige (bis zu 48 Monaten) motorische und neurologische Outcome von Feten, welche in der Schwangerschaft 17-OHPC exponiert waren; Es konnten keine signifikanten Unterschiede zum Placebo nachgewiesen werden [84]. Ebenso konnten über einen Zeitraum von 24 Monaten postpartal keine biometrischen oder kognitiven Unterschiede von in utero mit 90 mg Progesteron exponierten Feten festgestellt werden [85]. Unter Berücksichtigung der Indikationsstellungen und der damit verbundenen Vorteile einer Therapie gilt der Einsatz von Progestogenen in der Schwangerschaft als sicher. Es sind allerdings weitere Studien mit längerem Follow-up der Kinder erforderlich, um definitive Aussagen treffen zu können.

Grundsätzlich handelt es sich bei der Anwendung von Progestogenen in der Schwangerschaft um einen Off-Label-Use und die Patientin ist hierüber aufzuklären. Intramuskuläres 17-OHPC (250 mg) als wöchentliche Gabe (Makena®, KV Pharmaceutical Company, St. Louis, USA) ist das einzige von der US-Arzneimittelbehörde (FDA, Food and Drug Administration) zugelassene Medikament zur Prävention der Frühgeburt.

Fazit für die Praxis

- ▼
- ▶ Aufgrund der Datenlage sind 2 Indikationen für eine Progesterontherapie zu empfehlen: Einlingsschwangerschaft
 - a) nach vorangegangener Frühgeburt (Progesteron vaginal, 200 mg/Tag oder 17-OHPC i. m., 250 mg/Woche, 16–36 SSW)
 - b) Zervixverkürzung ≤ 25 mm vor der 24+0 SSW (Progesteron vaginal, 200 mg/ Tag, bis 36+6 SSW)
- ▶ Bei Mehrlingsschwangerschaften konnte bisher eine Reduktion der Frühgeburt < 37 . SSW nicht erreicht werden, allerdings eine Senkung der neonatalen Morbidität durch die wöchentliche i. m. Applikation von 17-OHPC ab der 16. SSW.
- ▶ Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die tägliche vaginale Applikation von 400 mg Progesteron nach initialer Tokolyse mit Sistieren der Wehen eine geeignete Option zur Erhaltungstherapie mit Verlängerung der Schwangerschaft darstellt, allerdings sind weitere randomisierte Studien mit adäquater statistischer Power erforderlich, um dieses Vorgehen als Evidenz-basierte Maßnahme in Leitlinien zu propagieren.
- ▶ Der Einsatz von Progestogenen in der Schwangerschaft gilt als sicher – es konnte bislang keine fetale Beeinträchtigung festgestellt werden bei zudem nur geringen maternalen Nebenwirkungen.
- ▶ Optimaler Zeitpunkt, Dosierung und Applikationsweg einer Progesterontherapie im Rahmen der verschiedenen Maßnahmen zur Prävention der Frühgeburt sind durch weitere möglichst placebo-kontrollierte Studien zu klären, ebenso die Bedeutung von Progesteron in der Prävention der Frühgeburt bei Mehrlingsschwangerschaften.

Institute

- ¹ Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- ² Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen
- ³ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Neuwied
- ⁴ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Osnabrück GmbH, Osnabrück
- ⁵ Frauenklinik, Katholisches Marienkrankenhaus Hamburg, Hamburg
- ⁶ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Jena, Jena
- ⁷ Medizinische Fakultät, Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Aachen, Aachen

Literatur

- 1 *Blencowe H, Cousens S, Chou D et al.* Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10 (Suppl 1): S2
- 2 *Howson CP, Kinney MV, Lawn JE.* Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization, 2012
- 3 *Iams JD.* Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med* 2014; 370: 1861
- 4 *Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al.* Births: final data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2013; 62: 1–69–72
- 5 *Beck S, Wojdyla D, Say L et al.* The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 31–38
- 6 *Slattery MM, Morrison JJ.* Preterm delivery. *The Lancet* 2002; 360: 1489–1497
- 7 *Mathews TJ, MacDorman MF.* Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2013; 61: 1–27
- 8 *Larroque B, Ancel P-Y, Marret S et al.* Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *The Lancet* 2008; 371: 813–820
- 9 *Brehaut JC, Kohen DE, Garner RE et al.* Health among caregivers of children with health problems: findings from a Canadian population-based study. *Am J Public Health* 2009; 99: 1254–1262
- 10 *Wiegerink D, Roebroek ME, Donkervoort M et al.* The Transition Research Group South West Netherlands. Social, intimate and sexual relationships of adolescents with cerebral palsy compared with able-bodied age-mates. *Acta Derm Venereol* 2008; 40: 112–118
- 11 *Swaminathan S, Alexander GR, Boulet S.* Delivering A Very Low Birth Weight Infant and The Subsequent Risk of Divorce or Separation. *Matern Child Health J* 2006; 10: 473–479
- 12 *Russell RB, Green NS, Steiner CA et al.* Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics* 2007; 120: e1–e9
- 13 *Behrman RE, Behrman RE, Butler AS et al.* Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Washington (DC): National Academies Press (US), 2007
- 14 *Csapo AI.* Progesterone block. *Am J Anat* 1956; 98: 273–291
- 15 *Keirse MJ.* Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 149–154
- 16 *DaFonseca EB, Bittar RE, de Carvalho MHB et al.* Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419–424
- 17 *Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379–2385
- 18 *Norwitz ER, Caughey AB.* Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4: 60–72
- 19 *Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM et al.* A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 100: 9518–9523
- 20 *Garfield RE, Saade G, Buhimschi C et al.* Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Human Reproduction Update* 1998; 4: 673–695
- 21 *Ruddock NK, Shi S-Q, Jain S et al.* Progesterone, but not 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 391.e1– 391.e7
- 22 *Norman JE, Yuan M, Anderson L et al.* Effect of prolonged in vivo administration of progesterone in pregnancy on myometrial gene expression, peripheral blood leukocyte activation, and circulating steroid hormone levels. *Reprod Sci* 2011; 18: 435–446
- 23 *Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S et al.* Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 937618
- 24 *Smith R, Nicholson RC.* Corticotrophin releasing hormone and the timing of birth. *Front Biosci* 2007; 12: 912–918
- 25 *Luo G, Abrahams VM, Tadesse S et al.* Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod Sci* 2010; 17: 532–539
- 26 *Druckmann R, Druckmann M-A.* Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 389–396
- 27 *Kuon RJ, Shi S-Q, Maul H et al.* Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 455.e1–455.e9
- 28 *Schindler AE.* Endocrinology of pregnancy: consequences for the diagnosis and treatment of pregnancy disorders. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 386–388
- 29 *Garfield RE, Puri CP, Csapo AI.* Endocrine, structural, and functional changes in the uterus during premature labor. *Ymob* 1982; 142: 21–27
- 30 *Maul H, Mackay L, Garfield RE.* Cervical ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 551–563
- 31 *Schlembach D, Mackay L, Shi L et al.* Cervical ripening and insufficiency: from biochemical and molecular studies to in vivo clinical examination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144 (Suppl 1): S70–S76
- 32 *Astle S, Slater DM, Thornton S.* The involvement of progesterone in the onset of human labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 177–181
- 33 *Mesiano S.* Myometrial progesterone responsiveness and the control of human parturition. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 193–202
- 34 *Grazzini E, Guillon G, Mouillac B et al.* Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 1998; 392: 509–512
- 35 *Dodd JM.* JLFVCRCC. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 31: 7: CD004947
- 36 *Wood S, Ross S, Tang S et al.* Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. *J Perinat Med* 2012; 40
- 37 *Klein K, Rode L, Nicolaides KH et al.* PREDICT Group. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 281–287
- 38 *Norman JE, Mackenzie F, Owen P et al.* Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034–2040
- 39 *Awwad J, Usta I, Ghazeeri G et al.* A randomised controlled double-blind clinical trial of 17-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in twin gestation (PROGESTWIN): evidence for reduced neonatal morbidity. *Bjog* 2014 [Epub ahead of print]
- 40 *Rai P, Rajaram S, Goel N et al.* Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 104: 40–43
- 41 *Onsrud M, Paus E, Haug E et al.* Intramuscular Administration of Hydroxyprogesterone Caproate in patients with Endometrial Carcinoma: Pharmacokinetics and effects on adrenal function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 519–523
- 42 *O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF et al.* Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 687–696
- 43 *Campbell S.* Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 1–9
- 44 *DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD et al.* Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 697–705

- 45 Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1–124.e19
- 46 Fonseca EB, Celik E, Parra M et al. *Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group*. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–469
- 47 Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18–31
- 48 Erny R, Pigne A, Prouvost C et al. The effects of oral administration of progesterone for premature labor. *Ymob* 1986; 154: 525–529
- 49 Chawanpaiboon S, Pimol K, Sirisomboon R. Comparison of success rate of nifedipine, progesterone, and bed rest for inhibiting uterine contraction in threatened preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 787–791
- 50 Noblot G, Audra P, Dargent D et al. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 203–209
- 51 Arikani I, Barut A, Harma M et al. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 72: 269–273
- 52 Tan PC, King ASJ, Vallikkannu N et al. Single dose 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in preterm labor: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 585–590
- 53 Briery CM, Klauser CK, Martin RW et al. The use of 17-hydroxy progesterone in women with arrested preterm labor: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 [Epub ahead of print]
- 54 Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G et al. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 453.e1–453.e4 discussion 421
- 55 Rozenberg P, Chauveaud A, Deruelle P et al. Prevention of preterm delivery after successful tocolysis in preterm labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 206.e1–206.e9
- 56 Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 58–63
- 57 Sharami SH, Zahiri Z, Shakiba M et al. Maintenance therapy by vaginal progesterone after threatened idiopathic preterm labor: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Steril* 2010; 4: 45–50
- 58 Saleh Gargari S, Habibolah M, Zonobi Z et al. Outcome of Vaginal Progesterone as a Tocolytic Agent: Randomized Clinical Trial. *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2012; 2012: 1–5
- 59 Kamat S, Veena P, Rani R. Comparison of nifedipine and progesterone for maintenance tocolysis after arrested preterm labour. *J Obstet Gynaecol* 2014 [Epub ahead of print]
- 60 Anderson L, Martin W, Higgins C et al. The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tocolytic efficacy. *Reprod Sci* 2009; 16: 1052–1061
- 61 Orth TA, Shi S-Q, Williamson K et al. Additive inhibitory effects of progesterone and sodium nitroprusside on uterine contractility during pregnancy. *Reprod Sci* 2011; 18: 868–875
- 62 Manuck TA, Lai Y, Meis PJ et al. Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 135.e1–135.e9
- 63 MD TAM, MS WSW, MS BM, et al. Pharmacogenomics of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for recurrent preterm birth prevention. *Ymob* 2014; 1–21
- 64 Ziegler D, Bulletti C, Monstier B et al. The First Uterine Pass Effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 291–299
- 65 Chanrachakul B, Broughton Pipkin F, Warren AY et al. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. *Ymob* 2005; 192: 458–463
- 66 Gáspár R, Ducza E, Mihályi A et al. Pregnancy-induced decrease in the relaxant effect of terbutaline in the late-pregnant rat myometrium: role of G-protein activation and progesterone. *Reproduction* 2005; 130: 113–122
- 67 Su LL. SMCY. Progesterone agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 31; 1: CD006770
- 68 Torricelli M, Voltolini C, Conti N et al. Inflammatory and infectious risk factors are associated with the response to tocolysis in patients with preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 43–46
- 69 Briery CM, Veillon EW, Klauser CK et al. Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 54.e1–54.e5
- 70 DeFranco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 233.e1–233.e6
- 71 Combs C, Garite T, Maurel K et al. for the Obstetrix Collaborative Research Network. Fetal Fibronectin versus Cervical Length as Predictors of Preterm Birth in Twin Pregnancy with or without 17-Hydroxyprogesterone Caproate. *Am J Perinatol* 2014 [Epub ahead of print]
- 72 Danti L, Prefumo F, Lojaco A et al. The combination of short cervical length and pHGFBP-1 in the prediction of preterm delivery in symptomatic women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1262–1266
- 73 Liong S, Di Quinzio M, Fleming G et al. New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. *Bjog* 2014 [Epub ahead of print]
- 74 Parry S, Zhang H, Biggio J et al. Maternal serum serpin B7 is associated with early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014 [Epub ahead of print]
- 75 Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 663–671
- 76 Berghella V, Seibel-Seamon J. Contemporary use of cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 468–477
- 77 To MS, Alfrevic Z, Heath VCF et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1849–1853
- 78 Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 351.e1–351.e6
- 79 Berghella V, Ludmir J, Simonazzi G et al. Transvaginal cervical cerclage: evidence for perioperative management strategies. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 181–192
- 80 Goya M, Pratcorona L, Merced C et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1800–1806
- 81 Hui SYA, Chor CM, Lau TK et al. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013; 30: 283–288
- 82 Alfrevic Z, Owen J, Carreras Moratons E et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 146–151
- 83 Friedler S. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Human Reproduction* 1999; 14: 1944–1948
- 84 Rode L, Klein K, Nicolaides KH et al. for the PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 272–280
- 85 Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee WTAOVBM. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Ymob* 2012; 206: 376–386

Progesterone for Prevention of Preterm Birth – Evidence-based Indications

Progesteron zur Prävention der Frühgeburt – Evidenz-basierte Indikationen

R.-J. Kuon¹, H. Abele², R. Berger³, Y. Garnier⁴, H. Maul⁵, E. Schleußner⁶, W. Rath⁷, Experts for the Prediction and Prevention of Preterm Birth (X4PB) – www.x4pb.de

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

²Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Tuebingen, Tübingen, Germany

³Department of Obstetrics and Gynaecology, Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Neuwied, Germany

⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Klinikum Osnabrück GmbH, Osnabrück, Germany

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Marienkrankenhaus Hamburg, Hamburg, Germany

⁶Department of Obstetrics and Gynecology, University of Jena, Jena, Germany

⁷Department of Obstetrics and Gynecology, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

Background: The prevention and treatment of preterm birth remains an unsolved problem in modern obstetrics. Progesterone has a variety of actions on the myometrium and the cervix, among others inhibition of myometrial contractility and a cervix strengthening effect by inhibiting the production of proinflammatory cytokines and prostaglandins as well as by reducing the synthesis of proteins, which play a crucial role in initiating labour. Consequently, progesterone may be a promising candidate for the prevention of preterm birth.

Material and Methods: We searched PubMed from 1956 to August 2014 using a combination of key words and text words related to preterm birth and progesterone. ('progesterone', progestins, 17-OHPC). The aim of the literature search was to determine evidence-based indications for the use of progesterone in the prevention of preterm birth.

Results: (i) Patients with a singleton pregnancy and history of preterm birth should receive vaginal progesterone daily (200 mg capsule or 90 mg containing gel) from 16+0 to 36+0 weeks of gestation (alternatively 250 mg intramuscular 17-OHPC weekly): level of evidence 1a, grade of recommendation ++. Prophylactic progesterone reduces the incidence of preterm birth <34 and <37 weeks of gestation and perinatal mortality significantly. (ii) Patients with singleton pregnancies and a sonographically short cervix (≤ 25 mm) before 24 weeks of gestation should receive vaginal progesterone daily (200 mg capsule or 90 mg containing gel) until 36+6 weeks of gestation: level of evidence 1a, grade of recommendation ++. Prophylactic progesterone leads to a significant reduction in the incidence of preterm birth <28, <33,

and <35 weeks of gestation and is associated with a significant reduction of neonatal morbidity. (III) There is a lack of evidence to recommend vaginal progesterone or intramuscular 17-OHPC for primary tocolysis or for "adjunctive" tocolysis (in combination with conventional tocolytic agents). (IV) There is a growing body of evidence that vaginal progesterone (400 mg/day) after successful tocolysis ("maintenance therapy") is a promising option for prolongation of pregnancy: level of evidence 1b, grade of recommendation +. (V) Data from the literature are insufficient to recommend progesterone in patients with preterm rupture of membranes or in the perioperative management of patients requiring transvaginal cervical cerclage. (VI) The vaginal administration of progesterone is well-tolerated by the patients and has only minor maternal side effects, whereas intramuscular injections of 17OHPC are associated with a significant higher rate of side effects (e.g. local pain, nausea, diarrhoea). It is mandatory to inform patients on the offlabel use of progesterone in pregnancy.

Discussion: Prophylactic progesterone administration is an evidence-based method for the prevention of preterm birth in women with a previous preterm birth and in pregnant women with a sonographically short cervix (≤ 25 mm) before 24 weeks of gestation. Vaginal progesterone is favoured over intramuscularly applied 17-OHPC, especially because of the lower rate of maternal side effects. Whether progesterone is an effective approach for the treatment of preterm birth as a tocolytic agent (primary, adjunctive) or for maintenance therapy after arrest of preterm labour has to be shown in further well-designed randomised and controlled trials with adequate statistical power.

This condensed content relates to a full article published in „Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie“. Please quote the original publication as follows: Z Geburtshilfe Neonatol 2015; 219(3): 125–135; DOI: 10.1055/s-0035-1545288.