

Progesteron zur Prävention der Frühgeburt – ein Update evidenzbasierter Indikationen

Progesterone for the Prevention of Preterm Birth – an Update of Evidence-Based Indications



Autoren

Ruben-J. Kuon^{1*}, Pauline Voß¹, Werner Rath^{2*}

Institute

- 1 Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Frauenklinik, Heidelberg
- 2 Medizinische Fakultät Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

Schlüsselwörter

Frühgeburt, Progesteron, 17- α -Hydroxyprogesteroncaproat, Zervixlänge

Key words

preterm birth, progesterone, 17 α -hydroxyprogesterone caproate, cervical length

eingereicht 9. 12. 2018

revidiert 5. 2. 2019

akzeptiert 10. 2. 2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0854-6472>

Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 844–853 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Privatdozent Dr. med. Ruben-J. Kuon
Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Frauenklinik
Im Neuenheimer Feld 440, 69120 Heidelberg
Ruben.Kuon@med.uni-heidelberg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Prävention und Behandlung der Frühgeburt stellt nach wie vor eine der größten Herausforderungen in der Geburtshilfe dar. Weltweit werden 11% aller Kinder zu früh geboren mit weitreichenden Konsequenzen für die betroffenen Kinder,

ihre Familien und das Gesundheitssystem. Experimentelle Studien weisen darauf hin, dass Progesteron uterine Kontraktionen hemmt, die Cervix uteri stabilisiert und immunmodulatorisch wirksam ist. In den letzten Jahren ist eine Vielzahl von klinischen Studien, die Gestagene zur Prävention der Frühgeburt einsetzen, publiziert worden. Die Vergleichbarkeit dieser Studien untereinander ist durch unterschiedliche Einschlusskriterien, Anwendung verschiedener Gestagene sowie deren Applikationsmodi schwierig. Es wurde daher im Rahmen einer Literaturrecherche (1956 bis 09/2018) eine kritische Evaluation der Studienlage durchgeführt. Unter Berücksichtigung der neuesten randomisierten kontrollierten Studien ergeben sich folgende evidenzbasierte Empfehlungen: Bei asymptomatischen Frauen mit Einlingsschwangerschaften und sonografisch verkürzter Zervix ≤ 25 mm vor der 24. Schwangerschaftswoche (SSW) führt die tägliche Gabe von Progesteron vaginal (200 mg Kapsel oder 90 mg Gel) bis zur 36 + 6 SSW zu einer signifikanten Reduktion der Frühgeburtenrate und einer Verbesserung des neonatalen Outcomes. Neueste Daten weisen auch auf positive Effekte einer Behandlung mit Progesteron bei Geminischwangerschaften und einer sonografisch verkürzten Zervix ≤ 25 mm vor der 24. SSW hin. Dagegen ist die Studienlage für die Gabe von Progesteron bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft mit vorausgegangener Frühgeburt deutlich uneinheitlicher geworden. Für diese Indikation kann derzeit keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden, sie ist daher eine Einzelfallentscheidung. Auch wenn der Einsatz von Progesteron im Hinblick auf mögliche Langzeitfolgen als sicher gilt, sollte eine nicht indizierte Exposition vermieden werden. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die präzise Selektion der Schwangeren.

ABSTRACT

The prevention and treatment of preterm birth remains one of the biggest challenges in obstetrics. Worldwide, 11% of all children are born prematurely with far-reaching consequences for the children concerned, their families and the health system. Experimental studies suggest that progesterone inhibits uterine contractions, stabilises the cervix and has immunomodulatory effects. Recent years have seen the pub-

* Die Autoren haben gleichermaßen beigetragen.

lication of numerous clinical trials using progestogens for the prevention of preterm birth. As a result of different inclusion criteria and the use of different progestogens and their methods of administration, it is difficult to draw comparisons between these studies. A critical evaluation of the available studies was therefore carried out on the basis of a search of the literature (1956 to 09/2018). Taking into account the most recent randomised, controlled studies, the following evidence-based recommendations emerge: In asymptomatic women with singleton pregnancies and a short cervical length on ultrasound of ≤ 25 mm before 24 weeks of gestation (WG), daily administration of vaginal progesterone (200 mg capsule or 90 mg gel) up until 36 + 6 WG leads to a significant reduc-

tion in the preterm birth rate and an improvement in neonatal outcome. The latest data also suggest positive effects of treatment with progesterone in cases of twin pregnancies with a short cervical length on ultrasound of ≤ 25 mm before 24 WG. The study data for the administration of progesterone in women with singleton pregnancies with a previous preterm birth have become much more heterogeneous, however. It is not possible to make a general recommendation for this indication at present, and decisions must therefore be made on a case-by-case basis. Even if progesterone use is considered to be safe in terms of possible long-term consequences, exposure should be avoided where it is not indicated. Careful patient selection is crucial for the success of treatment.

Einleitung

Die Prävalenz der Frühgeburt liegt weltweit zwischen 5 und 18% [1], sie betrug in Deutschland 2017 8,4% [2]. Nach Schätzungen der WHO wurden 2010 weltweit ca. 10 Millionen Kinder vor 37 + 0 SSW geboren, damit betrifft die Frühgeburt etwa 11% aller Schwangerschaften [1]. Mehr als eine Million frühgeborener Kinder versterben jährlich weltweit an Komplikationen im 1. Lebensmonat. Dabei ist ein erhebliches Gefälle zwischen Industrie- und Entwicklungsländern unübersehbar. Während beispielsweise in den Industrieländern Frühgeborene zwischen 28–32 SSW in über 90% der Fälle überleben (mehr als 90% ohne Behinderungen) liegt diese Rate in den meisten Entwicklungsländern bei nur 30% [1]. Trotz weltweiten Rückgangs der neonatalen Mortalität (93/1000 Lebendgeborener 1990 auf 41/1000 Lebendgeborener 2016) beträgt diese bei Frühgeborenen immer noch insgesamt 35%, die Frühgeburt ist für 16% aller kindlichen Todesfälle unter 5 Jahren verantwortlich [3]. Der Anteil Frühgeborener an der perinatalen Mortalität beträgt bis zu 75% [2].

Darüber hinaus ist insbesondere die frühe Frühgeburt mit einem signifikant erhöhten Risiko für schwere neonatale Morbidität (z.B. Atemnotsyndrom, nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Hirnblutungen) sowie für schwere neurologische Langzeitschäden (z.B. geistige Entwicklungsstörungen, Einschränkungen des Hör- und Sehvermögens) belastet. Nicht zuletzt gibt es Hinweise, dass unreif geborene Kinder langfristig ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom aufweisen [4]. Eine jüngste schwedische Kohortenstudie zeigte, dass Frühgeborene deutlich geringere Bildungschancen im Vergleich zu Termingeborenen haben [5].

Nach Angaben von Goldenberg et al. 2008 sind 65–70% spontane Frühgeburten, ca. 30% sind iatrogen bedingt durch eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft aus maternaler oder kindlicher Indikation [6].

Im Rahmen der Prävention der Frühgeburt stellt die Behandlung vorzeitiger Wehen nur eine „symptomatische Therapie“ dar (Übersicht bei [7]). Zur primären und sekundären Prävention ist die Gabe von Progesteron angesichts einer Vielzahl neuer Studien zunehmend in den Fokus des Interesses gerückt und wird derzeit kontrovers diskutiert [8].

Der Einsatz von natürlichem Progesteron und dessen synthetischen Derivaten, oftmals als Progestogene zusammengefasst, leitet sich in diesem Zusammenhang aus der Grundlagenforschung sowie aus aktuellen klinischen Studienergebnissen ab. So weisen molekular- sowie (tier-)experimentelle Studien darauf hin, dass Progesterone sowohl uterine Kontraktionen hemmen (u. a. direkt tokolytische Effekte über membranständige Progesteronrezeptoren [9]; Beeinflussung der Expression von kontraktionsfördernden Proteinen wie Connexin 43, Ca⁺-Kanäle, Oxytocinrezeptoren [10]; Reduktion proinflammatorischer Zytokine und konsekutiv von Prostaglandinen [11]) als auch die biochemischen Komponenten der Cervix uteri (u. a. verminderte Degradation des zervikalen Kollagens [12]), signifikant beeinflussen können. In den letzten Jahren ist eine Vielzahl neuer klinischer Studien mit teilweise hoher Qualität erschienen, sodass die Evidenz der Anwendung von Progesteron in der Prävention und Therapie der Frühgeburt für bestimmte Indikationen (s. u.) deutlicher geworden ist. Nicht weniger wichtig sind die Studien mit negativen Ergebnissen, da diese dazu beitragen, diejenigen Frauen zu identifizieren, die keinen Nutzen von Progesteron haben und daher auch nicht unnötig exponiert werden sollten. Angesichts der Vielzahl neuer Studien und der erheblichen Heterogenität zwischen diesen Studien (u. a. methodologische Unterschiede, Einschlusskriterien, natürliches Progesteron vs. 17- α -Hydroxyprogesteronacproat [17-OHPC], differenter Applikationsmodi sowie unterschiedliche Dosierung, Beginn und Dauer der Therapie, vgl. ► **Tab. 1**) ist eine aktuelle kritische Auseinandersetzung mit den Studiendaten unter Berücksichtigung der multifaktoriellen Ätiologie der Frühgeburt dringend notwendig.

Material und Methodik

In PubMed wurde eine Literaturrecherche des Zeitraums 1956 bis September 2018 durchgeführt. Es lagen folgende Suchbegriffe zugrunde: Frühgeburt und Progesteron oder 17-OHPC oder Progestin. Es wurden sowohl Publikationen in englischer als auch deutscher Sprache berücksichtigt. Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der Datenlage für den Einsatz von Progesteron zur primären (nach vorangegangener Frühgeburt) und sekundären Prävention (bei vorzeitiger Verkürzung der Cervix uteri) der Frühgeburt. Weitere mögliche Indikationen wie beispielsweise Einsatz von Pro-

► **Tab. 1** Art, Applikationsform, Dosis und Intervall der Progesterontherapie zur Prävention einer Frühgeburt.

Art	Applikationsform	Dosis (mg)	Intervall
17-OHPC	intramuskuläre Injektion	250	wöchentlich
natürliches mikronisiertes Progesteron	Vaginalzäpfchen	100, 200, 400	täglich
	Vaginalgel	90	täglich
	oral (Kapsel)	200, 400	täglich

17-OHPC: 17- α -Hydroxyprogesteroncaproat

gesteron bei vorzeitigem Blasensprung oder vorzeitiger Wehentätigkeit sollen in dieser Übersichtsarbeit nicht evaluiert werden.

Ergebnisse I – Primärprävention

Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt

Die Rationale für den Einsatz von Progesteron ist das signifikant erhöhte Risiko für eine Frühgeburt nach vorangegangener spontaner Frühgeburt (OR 3,6; 95%-KI 3,2–4,0) [13].

In ► **Tab. 2** ist eine Übersicht der randomisierten placebokontrollierten Studien zur Progesterontherapie für die Prävention einer Frühgeburt bei Frauen mit Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt dargestellt.

Die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie von O'Brien et al. zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Frühgeburtenrate ≤ 32 . SSW (primäres Zielkriterium der Studie) oder der neonatalen Morbidität und Mortalität. In die Studie wurden 659 Schwangere mit vorangegangener spontaner Frühgeburt zwischen der 18.–23. SSW eingeschlossen und die Effizienz von 90 mg Progesteron (Vaginalgel) vs. Placebo evaluiert [14]. Die Autoren der Studie wiesen bereits 2007 darauf hin, dass das Selektionskriterium „vorangegangene Frühgeburt“ nicht ausreicht, um diejenige Patientengruppe zu identifizieren, die von der Gabe von Progesteron profitiert (Unterscheidung zwischen Respondern und Nonrespondern) [14].

Eine 2017 publizierte multizentrische, randomisierte und placebokontrollierte Studie aus Australien, Neuseeland und Kanada konnte bei 787 Schwangeren (davon 12 Zwillingschwangerschaften) nach vorangegangener Frühgeburt (spontaner Wehenbeginn und Zervixverkürzung oder früher vorzeitiger Blasensprung), die 100 mg vaginales Progesteron oder Placebo beginnend zwischen der 20.–24. SSW bis 34. SSW erhielten, keine signifikante Senkung der Rate an neonatalem Atemnotsyndrom (primäres Zielkriterium; 10,5% in der Progesteron- vs. 10,6% in der Placebogruppe) und an Frühgeburten vor der 37. SSW (36,5% in der Progesteron- vs. 37,2% in der Placebogruppe) aufzeigen [15]. Die Autoren fordern eine Metaanalyse der individuellen Patientendaten aus klinischen Studien („individual participant data meta-analysis“), um diejenige Untergruppe zu identifizieren, die von der Progesterongabe profitiert. In eine derartige Metaanalyse sollten nach unserer Auffassung auch die Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten OPPTIMUM-Studie [16] Eingang finden. Diese Studie schloss ein heterogenes Kollektiv von 1228 Frauen mit Einlings-

schwangerschaft ein, die täglich entweder mit 200 mg vaginalem Progesteron oder mit Placebo beginnend in der 22.–24. SSW bis zur 34. SSW behandelt wurden. Evaluiert wurden Schwangere nach vorangegangener spontaner Frühgeburt ≤ 34 SSW, aber auch Schwangere mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm sowie mit einem positiven fetalen Fibronektintest kombiniert mit weiteren klinischen Risikofaktoren für eine Frühgeburt. Auf die Kritik an der OPPTIMUM-Studie wird in der Diskussion noch detaillierter eingegangen.

Auch zum oralen Applikationsmodus liegt eine aktuelle, monozentrische, randomisierte und placebokontrollierte Studie aus Ägypten vor, die noch nicht in der Cochrane-Analyse 2013 (s. u.) berücksichtigt werden konnte [17]. In dieser Studie wurden 212 Frauen mit Einlingsschwangerschaften und vorangegangener spontaner Frühgeburt entweder mit 100 mg oralem Progesteron alle 6 Stunden (Tagesdosis 400 mg) oder Placebo beginnend in der 14.–18. SSW bis zur 37. SSW behandelt [17]. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit einer zusätzlich notwendigen Cerclage (72,9% in der Progesteron- und 80,2% in der Placebogruppe, $p = 0,25$). Signifikant höher waren die Serumprogesteronspiegel in der 20. und 28. SSW nach Progesterongabe im Vergleich zu Placebo (z. B. in der 20. SSW: $30,7 \pm 3,4$ ng/ml vs. $15,7 \pm 1,4$ ng/ml, $p < 0,001$). Das Gestationsalter bei Geburt war in der Progesterongruppe signifikant höher als in der Placebogruppe (35,4 vs. 33,9 SSW, $p = 0,01$) und die Rate an Frühgeburten vor der 37. SSW signifikant niedriger (44,7 vs. 63,7%, $p = 0,01$). Zudem war die Gabe von oralem Progesteron mit einer signifikant niedrigeren neonatalen Morbidität (z. B. Rate an neonatalem Atemnotsyndrom 21,8 vs. 42,8%, $p = 0,004$) und einem kürzeren Aufenthalt der Kinder auf der neonatalen Intensivstation (15,4 Tage in der Progesteron- vs. 19,5 Tage in der Placebogruppe) assoziiert [17].

Im angelsächsischen Raum ist die intramuskuläre (i. m.) Anwendung von 17-OHPC verbreitet. Das synthetische Progesteronderivat ist in Deutschland nicht kommerziell verfügbar und nur über die Auslandsapotheke erhältlich.

17-OHPC muss aufgrund der längeren Halbwertszeit (7,8 Tage im Vergleich zu natürlichem Progesteron mit 35–55 Stunden) nur einmal wöchentlich appliziert werden [18]. Meis et al. konnten eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate vor der 37. SSW bei Schwangeren nach vorangegangener Frühgeburt ($n = 310$) nachweisen, die 17-OHPC (250 mg wöchentlich) im Vergleich zu Placebo beginnend zwischen der 16.–20. SSW bis zur 36. SSW erhielten (36,3 vs. 54,9%, $p < 0,001$). Zudem ergab sich bei den Neugeborenen in der 17-OHPC-Gruppe eine signifikant niedrigere

► **Tab. 2** Randomisierte placebo-kontrollierte Studien: Progesteron zur Prävention der Frühgeburt bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft und vorangegangener Frühgeburt.

Autor	Jahr	Patientenzahl (Progesteron vs. Kontrolle)	Einschlusskriterien	Art des Gestagens	Dosis und Intervall	Anwendungszeitraum (SSW)	primäres Outcome	Reduktion der Frühgeburt
A) 17α-OHPC								
Meis et al. [51]	2003	310 vs. 153	vorangegangene sFG	i. m. 17 α -OHPC	250 mg wöchentlich	16.–20. bis 36.	FG < 37. SSW: 36,3 vs. 54,9% (p < 0,001)	ja
B) Progesteron vaginal								
Fonseca et al. [60]	2003	72 vs. 70	vorangegangene sFG, Uterusanomalien, Zervixinsuffizienz	Vaginalzäpfchen	100 mg täglich	24. bis 34.	FG < 37. SSW: 13,8 vs. 28,5% (p = 0,030)	ja
O'Brien et al. [14]	2007	309 vs. 302	vorangegangene sFG	Vaginalgel	90 mg täglich	18.–24. bis 36.	FG < 32. SSW: 10 vs. 11,3% (p > 0,050)	nein
Cetingoz et al. [33]	2011	80 vs. 70	vorangegangene sFG, Uterusanomalien (n = 67 Zwillingschwangerschaften)	Vaginalzäpfchen	100 mg täglich	24. bis 34.	FG < 37. SSW: 40 vs. 57,2% (p = 0,036)	ja
Azargoon et al. [61]	2016	50 vs. 50	vorangegangene FG, Uterusanomalien, intramurales Myom \geq 7 cm	Vaginalzäpfchen	400 mg täglich	16.–22. bis 36.	FG < 37. SSW: 36 vs. 68% (p = 0,001)	ja
Norman et al. [16]	2016	610 vs. 618	vorangegangene sFG, Zervixlänge \leq 25 mm, pos. fetales Fibronektin kombiniert mit anderem klinischen FG-Risikofaktor	Vaginalzäpfchen	200 mg täglich	22.–24. bis 34.	FG oder fetaler Tod < 34. SSW: 16 vs. 18% (p = 0,670) neonatales Outcome ^a : 7 vs. 10% (p = 0,072) kognitiver Score mit 2 J.: 17,9 vs. 17,5% (p = 0,680)	nein
Crowther et al. [15]	2017	398 vs. 389	vorangegangene sFG (n = 12 Zwillingschwangerschaften)	Vaginalzäpfchen	100 mg täglich	18.–24. bis 34.	akutes Atemnotsyndrom: 10,5 vs. 10,6% (p = 0,905) Schweregrad: kein Unterschied (p = 0,905) FG < 37. SSW ^b : 36,5 vs. 37,2% (p = 0,765)	nein
C) Progesteron oral								
Rai et al. [62]	2009	74 vs. 74	vorangegangene sFG	oral	200 mg täglich	18.–24. bis 36.	FG < 37. SSW: 39,2 vs. 59,5% (p = 0,002)	ja
Glover et al. [63]	2011	19 vs. 14	vorangegangene sFG	oral	400 mg täglich	16.–20. bis 33.	FG < 37. SSW: 26,3 vs. 57,1% (p = 0,150)	ja
Ashoush et al. [17]	2017	106 vs. 106	vorangegangene sFG	oral	400 mg täglich	14.–18. bis 37.	FG < 37. SSW: 44,7 vs. 63,7% (p = 0,010)	ja

SSW: Schwangerschaftswoche, 17-OHPC: 17- α -Hydroxyprogesteroncaproat, FG: Frühgeburt, sFG: spontane Frühgeburt, ^aZusammenfassung von neonatalem Tod, Hirnschaden oder bronchopulmonaler Fehlbildung, ^bsekundäres Outcome

Rate an nekrotisierender Enterokolitis (keine in der Progesteron- vs. 2,6% in der Placebogruppe), intraventrikulären Hirnblutungen (1,3 vs. 5,2%) und Sauerstoffgabe (14,9 vs. 23,8%). Kritiker der Studie von Meis et al. [17] weisen jedoch auf die im Vergleich zu anderen Studien hohe Rate von Frühgeburten in der Placebogruppe (54,9%) hin. Darüber hinaus war die Häufigkeit an Frühgeburten mit 17-OHPC (36,3%) vergleichbar hoch wie die in anderen Studien nach vorangegangener Frühgeburt ohne Therapie [19].

Drei klinische Studien und 2 Metaanalysen führten einen direkten Vergleich zwischen vaginalem Progesteron und 17-OHPC bei

Schwangeren mit vorangegangener Frühgeburt durch [20–24]. Entgegen den Ergebnissen der bereits zitierten Doppelblindstudie von O'Brien et al. 2007 wiesen die beiden Metaanalysen aus dem Jahr 2017 (direkter Vergleich vaginales Progesteron vs. 17-OHPC) auf eine signifikant niedrigere Rate an Frühgeburten < 32 und < 34 SSW mit vaginalem Progesteron im Vergleich zu 17-OHPC bei Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt hin [23, 24]. Die Anwendung von vaginalem Progesteron war zudem mit einer signifikant geringeren Nebenwirkungsrate (7,1 vs. 13,2% bei der Anwendung von 17-OHPC) und einer nied-

rigeren Frequenz von Aufnahmen der Kinder auf die neonatale Intensivstation (18,7 vs. 23,5%) assoziiert [23].

Bereits 2013 wurde eine Cochrane-Analyse publiziert, die allerdings die genannten neuen Studien (u. a. Norman et al., 2016, Crowther et al., 2017, Ashoush et al., 2017) mit großen Fallzahlen nicht einschloss. Analysiert wurden 11 randomisierte kontrollierte Studien mit 1936 Schwangeren nach vorangegangener Frühgeburt [25]. Dabei ergab sich eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate < 34 SSW (5 Studien, n = 602, RR 0,31; 95%-KI 0,14–0,69), < 37 SSW (10 Studien, n = 1750, RR 0,55; 95%-KI 0,42–0,74) sowie eine signifikante Senkung der perinatalen Mortalität (6 Studien, n = 1453, RR 0,5; 95%-KI 0,33–0,75), der neonatalen Morbidität (z. B. nekrotisierende Enterokolitis: 3 Studien, n = 1170; RR 0,30; 95%-KI 0,10–0,89) und der Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation (3 Studien, n = 389, RR 0,24; 95%-KI 0,14–0,40). Limitierend an dieser Metaanalyse ist aber, dass nicht zwischen den unterschiedlichen Gestagenen, ihren Dosierungen und Applikationswegen unterschieden wurde, sodass die Analyse ein äußerst heterogenes Kollektiv umfasst: 4 Studien mit wöchentlicher Gabe von 250 mg 17-OHPC i. m., davon 3 Studien vs. Placebo und 1 Studie vs. Standardversorgung, 5 Studien mit täglicher Gabe von Progesteron intravaginal, davon 3 Studien vs. Placebo und 2 Studien vs. Standardversorgung, 2 Studien mit täglicher Gabe von Progesteron oral vs. Placebo, Dosierungen in den Studien mit natürlichem Progesteron zwischen täglich 90–400 mg.

Insgesamt zeigt sich zur Anwendung von vaginalem/oralem Progesteron sowie von i. m. 17-OHPC zur Prävention der Frühgeburt nach vorangegangener spontaner Frühgeburt eine uneinheitliche und z. T. widersprüchliche Datenlage.

Zwillingsschwangerschaften ohne zusätzliche Selektionskriterien

Eine aktuelle Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2017 schloss 17 Studien (n = 4773) mit Mehrlingsschwangerschaften ohne zusätzliche Selektionskriterien ein, in denen vaginales Progesteron oder 17-OHPC vs. Placebo/keine Therapie zur Prävention der Frühgeburt untersucht wurden [26]. Bei erheblicher Heterogenität zwischen den Studien und mehrheitlich niedriger Studienqualität ergaben sich weder für 17-OHPC signifikante Unterschiede hinsichtlich der Frühgeburtenrate < 37 SSW (RR 1,05; 95%-KI 0,98–1,13) und < 28 SSW (RR 1,08; 95%-KI 0,75–1,55) im Vergleich zu Placebo/keine Therapie noch für vaginales Progesteron (Frühgeburtenrate < 28. SSW: RR 1,22; 95%-KI 0,68–2,21; Frühgeburtenrate < 37. SSW: RR 0,97; 95%-KI 0,89–1,06), ebenfalls fanden sich keine signifikanten Unterschiede im neonatalen Outcome.

Wie eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie bei unselektionierten dichorialen-diamnioten Geminisschwangerschaften zeigte (n = 290), führte eine Dosiserhöhung von 200 auf 400 mg Progesteron/Tag vs. Placebo zu keiner signifikanten Senkung der Frühgeburtenrate, der perinatalen Mortalität und der neonatalen Morbidität [27].

Ergebnisse II – Sekundärprävention

Einlingsschwangerschaften vor 24 + 0 SSW mit sonografisch gemessener Zervixlänge ≤ 25 mm

Eine sonografisch gemessene Zervixlänge ≤ 25 mm im 2. Trimenon ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für spontane Frühgeburt assoziiert [28]. In ► **Tab. 3** sind die vorliegenden randomisierten, placebokontrollierten Studien zur Progesterongabe für

► **Tab. 3** Randomisierte Placebo-kontrollierte Studien: Progesteron zur Prävention der Frühgeburt bei asymptomatischen Frauen mit Einlingsschwangerschaft und verkürzter Zervix.

Autor	Jahr	Patientenzahl Screening	Patientenzahl (Progesteron vs. Kontrolle)	Einschlusskriterien	Art des Progesterons	Dosis und Intervall	Anwendungszeitraum (SSW)	primäres Outcome	Reduktion Frühgeburt
A) 17-OHPC									
Winer et al. [68]	2015	–	51 vs. 54	hohes FG-Risiko ^a , Zervixlänge < 25 mm in SSW 20–31	17α-OHPC i. m.	500 mg wöchentlich	20.–31. bis 36.	Intervall (Tage) bis zur Geburt: 76 ± 5 Tage vs. 72 ± 5 Tage (p = 0,480)	nein
B) Progesteron vaginal									
Fonseca et al. [31]	2007	24620	125 vs. 125	Zervixlänge < 15 mm, (n = 24 Zwillingsschwangerschaften) in SSW 20–25	Vaginalzäpfchen	200 mg täglich	24. bis 34.	FG < 34. SSW: 19,2 vs. 34,4% (p = 0,020)	ja
Hassan et al. [34]	2011	32091	235 vs. 223	Zervixlänge 10–20 mm in SSW 20–24	Vaginalgel	90 mg täglich	20.–24. bis 36.	FG < 32. SSW: 8,9 vs. 16,1% (p = 0,020)	ja

SSW: Schwangerschaftswoche, FG: Frühgeburt, 17-OHPC: 17-α-Hydroxyprogesteronacproat

^a FG in der Vorgeschichte (55% in Verum- vs. 57% in Placebogruppe), Vor-Operation an der Zervix (4 vs. 8%), Uterusanomalien (20 vs. 19%) oder pränatale Exposition von Diethylstilbestrol (8 vs. 11%)

► **Tab. 4** Metaanalyse individueller Patientendaten: Prävention der Frühgeburt mit vaginalem Progesteron bei asymptomatischen Schwangeren (Einlingsschwangerschaften) mit sonografischer Zervixverkürzung ≤ 25 mm vor der 24 + 0 SSW [29].

Outcome	relatives Risiko (RR) (95%-KI)	p-Wert	NNT
Frühgeburt < 28 SSW	0,67 (0,45–0,99)	0,04	27
Frühgeburt < 33 SSW*	0,62 (0,47–0,81)	0,0006	12
Frühgeburt < 35 SSW	0,72 (0,58–0,89)	0,003	12
Atemnotsyndrom	0,47 (0,27–0,81)	0,007	18
neonatale Gesamtmorbidität und Mortalität ^a	0,59 (0,38–0,91)	0,02	18
Geburtsgewicht < 1500 g	0,62 (0,44–0,86)	0,004	16
Aufnahme auf NICU ^b	0,68 (0,53–0,88)	0,003	13

^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 Intensive Care Unit (Neugeborenen-Intensivstation)

NNT = Number needed to treat, * = primäres Outcome

die Prävention der Frühgeburt bei asymptomatischen Frauen mit Einlingsschwangerschaft und verkürzter Zervix zusammengefasst.

Es liegt eine aktuelle Metaanalyse individueller Patientendaten (individual patient data meta-analysis, IPDMA) von Romero et al. aus dem Jahr 2018 vor, die zudem die Daten des OPPTIMUM-Trials von Norman et al. einschließt [29]. Asymptomatische Schwangere mit einer sonografischen Zervixverkürzung (≤ 25 mm) vor der 24 + 0 SSW, die mit vaginalem Progesteron (Tagesdosis 90–200 mg) behandelt wurden, zeigten eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate und ein verbessertes neonatales Outcome (► **Tab. 4**) [29]. Die Signifikanzen waren sowohl für Schwangere mit als auch ohne vorangegangene Frühgeburt nachweisbar, die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit einer vorangegangenen Metaanalyse aus dem Jahr 2016 der gleichen Arbeitsgruppe [30].

In die Metaanalyse individueller Patientendaten von Romero et al. wurden 5 hoch-qualitative klinische Studien (bewertet nach der GRADE-Methodik) mit insgesamt 974 Frauen und einer Zervixlänge ≤ 25 mm vor 24 + 0 SSW eingeschlossen (Da Fonseca et al. 2007, n = 226: 200 mg/d vaginales Progesteron; O'Brien et al. 2007, n = 31: 90 mg/d Progesterongel; Cetingoz et al., 2011, n = 8: 100 mg/d vaginales Progesteron; Hassan et al. 2011, n = 458: 90 mg/d Progesterongel; Norman et al. (OPPTIMUM-Studie) 2016, n = 251: 200 mg/d vaginales Progesteron [16, 31–34]). Hinsichtlich der Applikationsform als vaginales Gel im Vergleich zur Kapselform, wie auch der Dosierung des Progesterons von 90–100 mg oder 200 mg/Tag zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit [29]. Es konnte zudem kein negativer Effekt von vaginalem Progesteron auf die Mutter sowie auf die neurologische Entwicklung der in utero exponierten Kinder nachgewiesen werden (untersucht bis zum Alter von 2 Jahren und erste Daten auch bis 6 Jahre) [35, 36]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch schon eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2013 [25]. Mehrere Metaanalysen wiesen darauf hin, dass bei asymptomatischen Einlingsschwangerschaften die Kombination aus Screening der Zervixlänge mittels transvaginaler Sonografie und der Anwendung von vaginalem Progesteron bei Schwangeren mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm vor der 24 + 0 SSW zu einer signifikanten Reduktion

der Frühgeburtenrate und einer Verbesserung des neonatalen Outcomes führt [29, 30, 37–45].

Für den prophylaktischen Einsatz von Progesteron bei einer Zervixverkürzung nach 24 + 0 SSW stehen derzeit keine Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Dies stellt daher eine Einzelfallentscheidung dar.

Zwillingsschwangerschaften vor 24 + 0 SSW mit sonografisch verkürzter Zervixlänge ≤ 25 mm

Eine Metaanalyse individueller Patientendaten von Romero et al. aus dem Jahr 2017 mit 6 Studien [27, 33, 46–49], welche die Gabe von vaginalen Progesteron gegen Placebo oder keine Behandlung bei 303 asymptomatischen Zwillingsschwangerschaften mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm im 2. Trimester untersuchte, konnte eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate < 33 SSW (31,4 vs. 43,1%; RR 0,69; 95%-KI 0,51–0,93, primäres Outcome) sowie eine Verbesserung des neonatalen Outcomes aufzeigen, z. B. Reduktion neonataler Todesfälle (RR 0,53; 95%-KI 0,35–0,81), des Atemnotsyndroms (RR 0,70; 95%-KI 0,56–0,89) sowie eine Verminderung der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g (RR 0,53; 95%-KI 0,35–0,80) [50]; 70,4% der Patientinnen, die in diese Metaanalyse eingeschlossen werden, sind der Studie von El-Refaie et al. entnommen, in der vaginales Progesteron in einer täglichen Dosierung von 400 mg vs. keiner Behandlung eingesetzt wurde [48].

Ergebnisse III – Sicherheit und mögliche unerwünschte Wirkungen von Progesteron und 17-OHPC

17-OHPC

In der Studie von Meis et al., in der wöchentlich 250 mg 17-OHPC i. m. zur Prävention der Frühgeburt bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft und vorangegangener Frühgeburt eingesetzt wurde, konnte keine erhöhten Raten an Fehl- oder Totgeburten

in der 17-OHPC Gruppe nachgewiesen werden [51]. Jedoch ergab sich in der Verumgruppe eine höhere Rate von Fehlgeburten vor der 20. SSW ($n = 5$ [1,6%] in der 17-OHPC Gruppe vs. $n = 0$ [0%] in der Placebogruppe) [51]. Eine Follow-up-Beobachtungsstudie zwischen 30 und 60 Monaten zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des kindlichen Outcomes (u. a. neurologische und motorische Entwicklungsparameter) [52]. Die US-Arzneimittelbehörde hat das Präparat Makena® zur Prävention der Frühgeburt im Jahr 2011 zugelassen mit der Vorgabe einer konfirmatorischen Studie (PROLONG-Trial), die über 1700 Schwangere einschließen soll. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Frühjahr 2019 mit Spannung erwartet.

Nach intramuskulärer Gabe von 17-OHPC muss mit kurzfristigen lokalen Reaktionen wie Schmerzen (34,2%), Schwellungen (14,1%), Juckreiz (11,3%) und Rötungen (6,7%) gerechnet werden [51].

Progesteron

Abhängig von der Applikationsform können verschiedene, teils systemische Nebenwirkungen aus der Gabe von Progesteron resultieren. Für die orale Gabe ist im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Rate an Kopfschmerzen (keine Angaben [53]), Schwindel (29,1 vs. 9,8%) und Müdigkeit (41,6 vs. 19,7%) beschrieben [17, 54, 55]. Durch die vaginale Applikation von Progesteron wird die initiale Metabolisierung in der Leber umgangen, was zu einer geringeren systemischen bei zugleich erhöhten lokalen Bioverfügbarkeit führt. Dies wurde als „first uterine pass effect“ bezeichnet [56]. Hierdurch werden auch die bei der oralen Gabe von Progesteron beschriebenen systemischen Nebenwirkungen reduziert [54, 57]. Studien weisen auf einen verstärkten vaginalen Ausfluss hin, wenn Progesteron vaginal angewendet wird [31, 58].

Es besteht derzeit keine Evidenz für einen negativen Effekt von vaginalem Progesteron auf die neurologische Entwicklung der Feten (untersucht bis zum Alter von 2 Jahren und erste Daten auch bis 6 Jahre) [29, 35, 36]. Vedel et al. wiesen darauf hin, dass die Progesterongabe im 2. und 3. Trimenon bei Zwillingschwangerschaften ($n = 492$ Schwangere in der Progesteron- und $n = 497$ in der Placebogruppe) keine nachteiligen Einflüsse auf die kindliche Entwicklung bis zum 8. Lebensjahr zeigt [36]. Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2017, welche 1188 Neugeborene aus 22 randomisierten kontrollierten Studien einschloss, konnte durch vaginales Progesteron oder 17-OHPC sui generis keine negativen Auswirkungen auf die neonatale Mortalität aufzeigen [59].

Weitere Studien, die einen längeren Beobachtungszeitraum untersuchen, sind erforderlich, bevor eine abschließende Beurteilung abgegeben werden kann. Bei dem Einsatz von Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt handelt es sich um einen Off-Label-Use.

Diskussion

Progestogene sind in der Lage, eine Frühgeburt zu vermeiden und die neonatale Morbidität und Mortalität signifikant zu senken. Diesbezüglich ist allerdings – wie aktuelle Studien zeigen – eine exakte Selektion der infrage kommenden Schwangeren erforderlich. Auf dieses Problem soll nachfolgend detaillierter eingegangen werden.

Einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse von Studien hat die multifaktorielle Ätiologie der Frühgeburt [6]. Beispielsweise stellen Schwangere mit vorangegangener Frühgeburt ein heterogenes Risikokollektiv dar, da die Ursachen, die zu dieser Frühgeburt geführt haben, unterschiedlich sind. Daher reicht das Selektionskriterium „vorangegangene Frühgeburt“ allein nicht aus, um die Schwangeren zu identifizieren, die von einer Progesterongabe profitieren. Während Studien ohne nähere Charakterisierung der Ursachen für die vorangegangene Frühgeburt [15, 16] zu negativen Ergebnissen kamen, zeigten Studien mit zusätzlichen definierten Ursachen für die vorangegangene Frühgeburt (z. B. Uterusanomalien, Zervixinsuffizienz) eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate [33, 60, 61].

Ein weiteres Problem hinsichtlich der Bewertung und Vergleichbarkeit von Studien stellen die unterschiedlichen Galeniken, Applikationsmodi und Dosierungen von Progesteron/17-OHPC dar. Dabei sind bei oral und vaginal appliziertem Progesteron die unterschiedliche Metabolisierung und Pharmakokinetik zu berücksichtigen (intestinale Resorption mit systemischer Wirkung vs. vorwiegend lokaler Effekt mit dominierendem „first uterine pass effect“). Daher ist eine differenzierte Betrachtung der Studien mit oralem oder vaginalem Progesteron erforderlich. Auch wenn die Ergebnisse noch in Studien mit höheren Fallzahlen bestätigt werden müssen, stellt die orale Gabe von Progesteron bei Schwangeren nach spontaner vorangegangener Frühgeburt eine vielversprechende Alternative dar [17, 62, 63].

Aufgrund der Studie von Meis et al. 2003 wurde in den USA 2011 die wöchentliche intramuskuläre Gabe von 250 mg 17-OHPC zwischen der 16 + 0 bis 36 + 0 SSW zur Prävention der Frühgeburt bei Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [51]. Vor allem aufgrund der Zunahme der Rate an Aborten vor der 20. SSW nach 17-OHPC forderte die FDA eine Konfirmationsstudie, die im Jahr 2009 initiiert wurde. Wie eine eigene Nachfrage ergab, konnte die PROLONG-Studie (Progesterin's Role in Optimizing Neonatal Gestational Length) mit Rekrutierung von über 1700 Schwangeren inzwischen abgeschlossen werden. Die ersten Ergebnisse sollen auf dem Jahreskongress der Society for Maternal-Fetal Medicine im Frühjahr 2019 vorgestellt werden. Im Gegensatz zu den Empfehlungen der Society for Maternal-Fetal Medicine aus dem Jahr 2012 [64], in denen Progesteron als mögliche Alternative zu 17-OHPC für die Prävention einer Frühgeburt bei Schwangeren nach vorangegangener Frühgeburt genannt wird, weist die Gesellschaft in der Aktualisierung dieser Empfehlungen im Jahr 2017 darauf hin, dass aufgrund der inzwischen erhobenen aktuellen Daten nur noch 17-OHPC in dieser Indikation zu empfehlen ist [65]. Diese Entscheidung dürfte vor allem auf die Ergebnisse der OPPTIMUM-Studie und die von Crowther et al. 2017 zurückzuführen sein [15, 16]. Kritikpunkte an der Studie von Crowther et al. sind u. a. die unzureichende Charakterisierung des Risikofaktors „vorangegangene Frühgeburt“ sowie der Einschluss von Gemini-Schwangerschaften.

Vor allem aber die vielbeachtete und hochrangig publizierte OPPTIMUM-Studie ist zunehmend in das Kreuzfeuer der Kritik geraten [16]. Dies betrifft vor allem die Einschlusskriterien. Initial (2009) wurden Einlingsschwangerschaften mit dem Risikofaktor vorangegangene Frühgeburt (definiert als vorangegangene Früh-

geburt, vorangegangener früher vorzeitiger Blasensprung oder Zustand nach Konisation) und positivem fetalen Fibronektintest eingeschlossen, im Folgejahr wurden die Einschlusskriterien um Einlingsschwangerschaften mit vorangegangener Frühgeburt vor der 34 + 0 SSW und negativem fetalen Fibronektintest sowie Einlingsschwangerschaften mit einer Zervixlänge ≤ 25 mm zwischen 18.–24 + 0 SSW und positivem oder negativem fetalen Fibronektintest erweitert.

Zu kritisieren ist auch der relativ späte Therapiebeginn zwischen der 22–24. SSW, insbesondere in der die Ergebnisse dominierenden Untergruppe „Zustand nach Frühgeburt“ (921 von 1228 rekrutierten Schwangeren). Der Beginn der Anwendung von 17-OHPC wird von der SMFM zwischen SSW 16–20 empfohlen [65]. Auch ist die Subgruppe (n = 256) mit verkürzter Zervix zwischen der 18.–24 + 0 SSW aus dem OPPTIMUM-Trial nicht mit den Gruppen aus anderen Studien, die den Einsatz von Progesteron bei Patientinnen mit verkürzter Zervix vor 24 + 0 SSW untersuchten [31, 34], vergleichbar, da in diesen Untersuchungen asymptomatische Schwangere in einem systematischen Screening erfasst und behandelt wurden.

Auch unter Einschluss der Ergebnisse aus dem OPPTIMUM-Trial kam eine nachfolgende Metaanalyse individueller Patientendaten zu anderslautenden Ergebnissen [29]. Danach führte die vaginale Gabe von Progesteron (n = 498) im Vergleich zu Placebo (n = 476) in 5 „high quality“ Studien bei Einlingsschwangerschaften vor der 24 + 0 SSW und einer sonografischen Zervixlänge ≤ 25 mm zu einer signifikanten Senkung der Frühgeburtsrate < 33 SSW (RR 0,62; 95%-KI 0,47–0,81, $p = 0,006$) und < 36 SSW (RR 0,80; 95%-KI 0,67–0,97, $p = 0,02$) sowie zu einer Reduktion der neonatalen Morbidität und Mortalität, der Rate an Atemnotsyndromen und der an Kindern mit einem Geburtsgewicht < 2500 g (RR zwischen 0,47–0,82) ohne signifikante Beeinflussung der Kindesentwicklung bis zum 2. Lebensjahr [29].

Das Vorliegen einer Zwillingschwangerschaft erhöht das Risiko für Frühgeburt um das ca. 6-Fache [2], bei gleichzeitig verkürzter Zervix steigt dieses Risiko weiter signifikant an [66]. Es gibt bisher keine evidenzbasiert wirksamen Präventionsstrategien zur Prävention der Frühgeburt bei Zwillingschwangerschaften. Die Metaanalyse individueller Patientendaten von Romero et al. 2017 zeigte vielversprechende Ergebnisse, allerdings sind weitere gut konzipierte randomisierte Doppelblindstudien notwendig [50]. Möglicherweise führen 3 derzeit rekrutierende klinische Studien zu klaren Empfehlungen für die Praxis (NCT02697331: 200 mg Progesteron vaginal/Tag vs. Placebo; NCT02518594: 3 Behandlungsarme: 200 mg Progesteron vaginal/Tag oder Arabin Pessar vs. Placebo; NCT02329535: 400 mg Progesteron vaginal/Tag vs. Standardversorgung [keine Therapie]).

Auch wenn die Anwendung von natürlichem Progesteron im 2. und 3. Trimenon nach derzeitiger Datenlage als sicher gilt, sind weitere Beobachtungsstudien mit in utero exponierten Kindern über einen längeren Zeitraum (> 2 Jahre) erforderlich.

Ob Schwangere mit sonografisch verifizierter progredienter Zervixverkürzung nach Anlage einer Cerclage von vaginalem Progesteron profitieren, wie vor Kurzem in einer retrospektiven Fallkontrollstudie gezeigt [67], müssen weitere prospektive kontrollierte Studien zeigen.

Schlussfolgerung

Der derzeitige Kenntnisstand aus klinischen Studien mit Progesteron zur Prävention der Frühgeburt weist darauf hin, dass exakte Selektionskriterien erforderlich sind, um diejenigen Schwangeren zu identifizieren, die von der Progesterongabe tatsächlich profitieren. Unter diesem Gesichtspunkt sind weitere Studien mit klar definierten Einschluss- und (primären) Zielkriterien und unter Berücksichtigung der häufigsten und klinisch relevanten Risikofaktoren für Frühgeburt unerlässlich. Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage kann derzeit die Gabe von natürlichem vaginalem Progesteron bei Schwangeren, insbesondere mit dem anamnestic Risiko „vorangegangene Frühgeburt“, nicht generell empfohlen werden.

Die Ergebnisse zur oralen Anwendung von Progesteron bei Schwangeren nach vorangegangener Frühgeburt sind vielversprechend, allerdings noch unzureichend (3 Studien mit 199 behandelten Patientinnen), um eine abschließende klinische Empfehlung abgeben zu können.

Inwieweit Schwangere nach vorangegangener Frühgeburt von einer Prävention mit 17-OHPC profitieren, werden die in Kürze zu erwartenden Daten des konfirmatorischen PROLONG-Trials zeigen. Ausweislich einer jüngsten Cochrane-Analyse ist Schwangeren mit Geminigravidität ohne zusätzliche Risikofaktoren für Frühgeburt weder natürliches Progesteron noch 17-OHPC zu empfehlen. Ob eine Dosiserhöhung in diesen Fällen von 200 auf 400 mg Progesteron/Tag zu besseren Ergebnissen führt, ist bisher nicht hinreichend gesichert.

Evidenzbasiert sind nachzeitigem Wissensstand folgende Indikationen für die Gabe von Progesteron zur Prävention der Frühgeburt:

- Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren sonografisch gemessene Zervixlänge vor der 24 + 0 SSW ≤ 25 mm beträgt: vaginale Gabe von Progesteron 200 mg Kapsel oder 90 mg Gel/Tag bis zur 36 + 6 SSW.
- Frauen mit Zwillingschwangerschaft, deren sonografisch gemessene Zervixlänge vor 24 + 0 SSW ≤ 25 mm beträgt: vaginale Progesteron 200–400 mg Kapsel/Tag bis zur 36 + 6 SSW.

Interessenkonflikt

PD Dr. Kuon hat Vortragshonorare von DR. KADE/BESINS Pharma GmbH erhalten. Pauline Voß und Prof. Dr. Rath geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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] IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Online: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEbH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf; Stand: 31.03.2019
- [3] Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB et al. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 52: 3–12
- [4] Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR et al. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008; 122: 313–321

- [5] Lindström K, Winbladh B, Haglund B et al. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2007; 120: 70–77
- [6] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84
- [7] Rath W, Kehl S. Acute Tocolysis – a Critical Analysis of Evidence-Based Data. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 1245–1255
- [8] Kyvernitakis I, Maul H, Bahlmann F. Controversies about the Secondary Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 585–595
- [9] 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
- [10] Garfield RE, Saade G, Buhimschi C et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 673–695
- [11] Furcron AE, Romero R, Plazyo O et al. Vaginal progesterone, but not 17 α -hydroxyprogesterone caproate, has antiinflammatory effects at the murine maternal-fetal interface. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 846.e1–846.e19
- [12] 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.e1–455.9
- [13] Ananth CV, Getahun D, Peltier MR et al. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 643–650
- [14] 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
- [15] Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2017; 14: e1002390
- [16] Norman JE, Marlow N, Messow CM et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2016; 387: 2106–2116
- [17] Ashoush S, El-Kady O, Al-Hawwary G et al. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 1460–1466
- [18] 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
- [19] Romero R, Yeo L, Miranda J et al. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med* 2013; 41: 27–44
- [20] Maher MA, Abdelaziz A, Ellaithy M et al. Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 215–222
- [21] Elimian A, Smith K, Williams M et al. A randomized controlled trial of intramuscular versus vaginal progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 134: 169–172
- [22] Bafghi AST, Bahrami E, Sekhavat L. Comparative Study of Vaginal versus Intramuscular Progesterone in the Prevention of Preterm Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Electron Physician* 2015; 7: 1301–1309
- [23] Saccone G, Khalifeh A, Elimian A et al. Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 315–321
- [24] Oler E, Eke AC, Hesson A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17 α -hydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 138: 12–16
- [25] Dodd JM, Jones L, Flenady V et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD004947
- [26] Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (10): CD012024
- [27] Serra V, Perales A, Meseguer J et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG* 2013; 120: 50–57
- [28] Rust OA, Atlas RO, Kimmel S et al. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1060–1066
- [29] Romero R, Conde-Agudelo A, da Fonseca E et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 161–180
- [30] Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 308–317
- [31] Fonseca EB, Celik E, Parra M et al. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–469
- [32] 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
- [33] Cetingoz E, Cam C, Sakalli M et al. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 423–429
- [34] 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
- [35] McNamara HC, Wood R, Chalmers J et al. STOPPIT Baby Follow-up Study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome. *PLoS One* 2015; 10: e0122341
- [36] Vedel C, Larsen H, Holmskov A et al. Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 382–389
- [37] Combs CA. Vaginal progesterone for asymptomatic cervical shortening and the case for universal screening of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 101–103
- [38] Khalifeh A, Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 603.e1–603.e5
- [39] 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
- [40] Kuon RJ, Abele H, Berger R et al. [Progesterone for Prevention of Preterm Birth–Evidence-based Indications]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015; 219: 125–135
- [41] Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 235–242

- [42] Pedretti MK, Kazemier BM, Dickinson JE et al. Implementing universal cervical length screening in asymptomatic women with singleton pregnancies: challenges and opportunities. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57: 221–227
- [43] Goodnight W. Clinical Application of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth, 2016. *Am J Perinatol* 2016; 33: 253–257
- [44] Vintzileos AM, Visser GHA. Interventions for women with mid-trimester short cervix: which ones work? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 295–300
- [45] Newnham JP, Kemp MW, White SW et al. Applying Precision Public Health to Prevent Preterm Birth. *Front Public Health* 2017; 5: 66
- [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] 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
- [48] El-Refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 293: 61–67
- [49] Brizot ML, Hernandez W, Liao AW et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 82.e1–82.e9
- [50] Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 303–314
- [51] 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
- [52] Northen AT, Norman GS, Anderson K et al. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 865–872
- [53] Norwitz ER, Caughey AB. Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4: 60–72
- [54] 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. *Hum Reprod* 1999; 14: 1944–1948
- [55] Norwitz ER, Caughey AB. Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4: 60–72
- [56] De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B et al. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 291–299
- [57] Levy T. Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. *Steroids* 2000; 65: 645–649
- [58] O'Brien JM, Lewis DF. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 45–56
- [59] Ahn KH, Bae NY, Hong SC et al. The safety of progesterone in the prevention of preterm birth: meta-analysis of neonatal mortality. *J Perinat Med* 2017; 45: 11–20
- [60] da Fonseca EB, Bittar RE, de Carvalho MH 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
- [61] Azargoon A, Ghorbani R, Aslebahar F. Vaginal progesterone on the prevention of preterm birth and neonatal complications in high risk women: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14: 309–316
- [62] Rai P, Rajaram S, Goel N et al. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 40–43
- [63] Glover MM, McKenna DS, Downing CM et al. A randomized trial of micronized progesterone for the prevention of recurrent preterm birth. *Am J Perinatol* 2011; 28: 377–381
- [64] Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 376–386
- [65] Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. The choice of progesterone for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: B11–B13
- [66] Lim AC, Hegeman MA, Huis In 'T Veld MA et al. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 10–17
- [67] Roman A, Da Silva Costa F, Araujo Júnior E et al. Rescue Adjuvant Vaginal Progesterone May Improve Outcomes in Cervical Cerclage Failure. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 785–790
- [68] Winer N, Bretelle F, Senat MV et al.; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate does not prolong pregnancy or reduce the rate of preterm birth in women at high risk for preterm delivery and a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 485.e1–485.e10