

Progesteron – effektiv zur Wehenhemmung und zur Erhaltungstherapie nach Wehenstopp?

Kritische Analyse der Evidenz

Progesterone – Effective for Tocolysis and Maintenance Treatment After Arrested Preterm Labour?

Critical Analysis of the Evidence

OPEN
ACCESS



Autoren

Werner Rath¹, Ruben-J. Kuon²

Institute

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

Schlüsselwörter

vorzeitige Wehen, Progesteron, 17- α -Hydroxyprogesteron-caproat, Tokolyse, Erhaltungstherapie/-tokolyse

Key words

preterm labour, progesterone, 17- α -hydroxyprogesterone caproate, tocolysis, maintenance treatment/tocolysis

eingereicht 7. 11. 2018

revidiert 5. 1. 2019

akzeptiert 7. 1. 2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0829-3992>

Online-publiziert 13. 5. 2019 | Geburtsh Frauenheilk 2019;

79: 834–843 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart ·

New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Werner Rath

Medizinische Fakultät Gynäkologie und Geburtshilfe,

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel

Werner.Rath@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche experimentelle Studien weisen darauf hin, dass natürliches Progesteron über verschiedene Mechanismen einen inhibitorischen Effekt auf die uterine Kontraktilität ausübt und das Myometrium für Tokolytika sensibilisiert. Daher war es sinnvoll, die möglichen Vorteile von oralem/vaginalem Pro-

gesteron und des intramuskulär applizierten synthetischen Progesteronderivats 17- α -Hydroxyprogesteroncaproat in klinischen Studien zur primären Tokolyse, additiv zu etablierten Tokolytika („adjunktive Tokolyse“) und zur Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt zu untersuchen. Aus 3 Studien mit kleiner Fallzahl ergibt sich keine ausreichende Evidenz, Progesteron/17- α -Hydroxyprogesteroncaproat zur primären Tokolyse bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit zu empfehlen. Es gibt ebenfalls keine Evidenz dafür, dass Progesteron oder 17- α -Hydroxyprogesteroncaproat in Kombination mit gebräuchlichen Tokolytika zu einer Verlängerung der Schwangerschaft und zu einer signifikanten Senkung der Rate an Frühgeburten führt. Die Datenlage zur Anwendung von Progesteron zur Erhaltungstherapie ist kontrovers. Während randomisierte, kontrollierte Studien mit niedriger Qualität vielversprechende Ergebnisse zeigten, ergaben sich aus Studien mit hoher Qualität keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Frühgeburtenrate < 37 SSW, der Latenzzeit bis zur Geburt und im neonatalen Outcome zwischen Progesteron/17- α -Hydroxyprogesteroncaproat und Placebo oder keiner Behandlung. Erhebliche Unterschiede in der Methodologie, den Einschluss- und Zielkriterien, dem Applikationsmodus und den Dosierungen der Substanzen sowie die inadäquate statistische Power infolge niedriger Fallzahlen macht eine Interpretation und Vergleichbarkeit der Studien schwierig. Daher sind gut konzipierte, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien mit einheitlichen primären Zielkriterien notwendig, um zu klären, ob Progesteron und auf welchem Applikationsweg und mit welcher Dosierung bei Patientinnen mit manifesten vorzeitigen Wehen und zur Erhaltungstherapie nach initialer Wehenhemmung von klinischem Nutzen ist.

ABSTRACT

Numerous experimental studies indicate that natural progesterone, through various mechanisms, exerts an inhibitory effect on uterine contractility and sensitises the myometrium

for tocolytics. It was therefore appropriate to investigate the possible benefits of oral/vaginal progesterone and the synthetic progesterone derivative 17- α -hydroxyprogesterone caproate, applied intramuscularly, in clinical studies on primary tocolysis, additively to established tocolytics (“adjunctive tocolysis”) and as maintenance treatment after successful tocolysis in cases of threatened preterm birth. Three studies with a small number of cases do not yield any sufficient evidence for recommending progesterone/17- α -hydroxyprogesterone caproate as primary tocolysis in women with preterm labour. There is also no evidence that progesterone or 17- α -hydroxyprogesterone caproate combined with commonly used tocolytics leads to a prolongation of pregnancy and a significant decrease in the rate of preterm birth. The data on the use of progesterone as maintenance treatment is controversial. While randomised, controlled studies with low quality

showed promising results, studies with high quality did not reveal any significant differences with regard to the rate of preterm birth < 37 weeks of gestation, the latency period until delivery and in the neonatal outcome between progesterone/17- α -hydroxyprogesterone caproate and placebo or no treatment. Significant differences in the methodology, the inclusion and outcome criteria, the mode of application and the dosages of the substances as well as the inadequate statistical power as a result of low numbers of cases make interpretation and comparability of the studies difficult. Therefore, well-designed randomised, placebo-controlled, double-blind studies with uniform primary outcome criteria are needed in order to clarify whether progesterone and via which route of administration and at which dosage is of clinical benefit for patients with manifest preterm contractions and as maintenance treatment after arrested preterm labour.

Einleitung

Wegweisend für die klinische Anwendung von Progesteron war die Arbeit von A. Csapo 1956, dass Progesteron die Aktivität des Myometriums hemmt, während Prostaglandine diese fördern [1]. Im Jahre 1960 wendeten Fuchs und Stakemann [2] hohe Dosen intramuskulär applizierten Progesterons im Vergleich zu Placebo zur Behandlung vorzeitiger Wehen an. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen im Hinblick auf eine Schwangerschaftsverlängerung bei allerdings inadäquater statistischer Power der Studie.

Mit der Entwicklung effektiver Tokolytika (z. B. Betasympathomimetika) geriet Progesteron zur Hemmung vorzeitiger Wehen aus dem Fokus des Interesses, erst 1986 setzten Erny et al. [3] erneut orales Progesteron zur Therapie von vorzeitigen Wehen im Rahmen einer placebokontrollierten Studie ein (s. u.).

In den letzten 20 Jahren haben experimentelle und klinische Studien unsere Kenntnisse zur Wirkungsweise von Progesteron auf Myometrium, Plazenta, Eihäute und Zervix maßgeblich erweitert (Übersichten bei [4, 5]).

Im Vordergrund dieser Untersuchungen stand die Hemmung myometrialer Kontraktionen u. a. durch eine progesteronvermittelte Expression von Connexin 43 mit der Folge einer reduzierten Bildung von Gap Junctions (intramyometriale Zellbrücken, welche die Wehenausbreitung im Uterus fördern), der Modulation der Aktivität von Kalziumkanälen mit direkter Hemmung der kontraktilen Aktivität sowie der Verminderung von Oxytocinrezeptoren im Myometrium. Progesteron bindet an Progesteronrezeptoren und moduliert die Expression spezifischer Zielgene. Koaktivatoren der Progesteronrezeptoren (u. a. das cAMP-abhängige Proteinkinase-Bindungsprotein) und die Histonazetylierung myometrialer Zellen werden durch Progesteron verändert und so die Kontraktibilität des Myometriums und die Expression proinflammatorischer Zytokine beeinflusst. Progesteron führt u. a. durch die Produktion von PIBF (progesterone induced blocking factor) zu einer Reduktion proinflammatorischer Zytokine (z. B. TNF- α , Interleukin-2) und hemmt dadurch die Synthese Wehen- und die Zervixreifung induzierender Prostaglandine.

In Eihäuten reduziert Progesteron über eine verminderte Produktion proinflammatorischer Zytokine die Apoptose und wirkt so einem vorzeitigen Blasensprung entgegen.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Progesteron über eine Hemmung der Synthese proinflammatorischer Zytokine den Metalloproteinase-medierten Kollagenabbau inhibiert und damit eine vorzeitige Reifung der Zervix verhindert.

Wie aus In-vitro- und tierexperimentellen Studien hervorging, ist Progesteron in der Lage, die myometriale Effizienz von Nifedipin und Indometacin im Vergleich zur alleinigen Anwendung dieser Tokolytika zu steigern [6] und das Myometrium für Betasympathomimetika zu sensibilisieren [7]. Mittels uteriner Elektromyografie konnte vor Kurzem in einer placebokontrollierten Studie (n = 30) nachgewiesen werden, dass die vaginale Gabe von 400 mg Progesteron 48 Stunden nach Akuttokolyse die Ausbreitungsgeschwindigkeit elektrischer Signale innerhalb des Myometriums über 2 Stunden post applicationem im Vergleich zu Placebo signifikant senkt und die myometriale Aktivität hemmt [8].

Diese experimentellen und klinischen Untersuchungen waren die Grundlage dafür, Progesteron und 17- α -Hydroxyprogesteroncaproat (17-OHPC) nach vielversprechenden Ergebnissen zur primären und sekundären Prävention der Frühgeburt [9, 10] auch im Rahmen der Wehenhemmung einzusetzen. Dabei erfolgte die Anwendung zur primären Wehenhemmung (initial und alleinig bei vorzeitigen Wehen), zur adjunktiven Tokolyse (in Kombination mit einem etabliertem Tokolytikum) und als Erhaltungstokolyse/-therapie (maintenance tocolysis, maintenance treatment) im Anschluss an eine erfolgreiche primäre Tokolyse.

Progesteron zur primären Wehenhemmung

Nach der ersten randomisierten placebokontrollierten Studie von Fuchs und Stakemann 1960 [2] wurde in einer prospektiven, placebokontrollierten Studie bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen (n = 58) die Effizienz einer zur Bettruhe ergänzenden Therapie mit 400 mg oralem Progesteron untersucht. Dabei ergab sich eine signifikante Reduktion der Wehentätigkeit (tokografisch gemessene Abnahme der Kontraktionen innerhalb von 1 h nach Thera-

piebeginn) nach Progesteron in 80% der Fälle versus 42% in der Placebogruppe [3]. Kritikpunkte an dieser Studie waren die insgesamt unzureichende Zahl an Schwangeren, fehlende Angaben zur Verlängerung der Schwangerschaft und zum neonatalen Outcome sowie der Einschluss von Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung.

In einer weiteren randomisierten Studie von Chawanpaiboon et al. 2010 [11] wurde bei je 50 Schwangeren die tokolytische Effizienz von Nifedipin (20 mg oral initial, nach 30 und 60 min, gefolgt von 20 mg Nifedipin retard alle 12 h), 17-OHPC 250 mg intramuskulär/Woche oder Bettruhe zur Behandlung vorzeitiger Wehen zwischen der 28.–35. SSW bei einer Zervixlänge < 30 mm vergleichend untersucht. Die höchste tokolytische Effizienz (Sistieren der Wehen innerhalb von 12 h) wies Nifedipin mit 80% auf, gefolgt von 17-OHPC mit 66% und Bettruhe mit 64%, ebenso den schnellsten Wirkungseintritt (Nifedipin $2,9 \pm 2,1$ h, 17-OHPC $4,6 \pm 3,2$ h, Bettruhe $6,2 \pm 3,8$ h); keine signifikanten Unterschiede fanden sich hinsichtlich des mittleren Gestationsalters bei Geburt und dem durchschnittlichen Gewicht der Kinder. Allerdings war die statistische Power dieser Studie inadäquat. Bettruhe ist nach heutigen Erkenntnissen keine geeignete Methode mehr zur Behandlung von Schwangeren mit drohender Frühgeburt.

Adjunktive Tokolyse

Die prospektive, placebokontrollierte Studie von Noblot et al. 1991 [12] untersuchte die Effizienz einer zu Ritodrin ergänzenden Therapie mit oralem Progesteron (400 mg alle 6 h in den ersten 24 h, 400 mg alle 8 h in den folgenden 24 h, gefolgt von 300 mg alle 8 h als Erhaltungsdosis) oder Placebo bei 44 Schwangeren mit regelmäßiger Wehentätigkeit (alle 10 min) bei nach 1 h Bett-ruhe weiterhin persistierenden oder zervixwirksamen Wehen zwischen der 30.–33. SSW. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Progesteron im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Frühgeburtenrate < 37 SSW (27,2 vs. 36,4%), allerdings war in der Progesterongruppe eine signifikant niedrigere Gesamtdosis des Betamimetikums erforderlich (245 vs. 875 mg, $p < 0,01$). Darüber hinaus war die Hospitalisierungsdauer der Schwangeren nach Progesteron signifikant kürzer (13,6 vs. 17,8 Tage, $p < 0,05$). Allerdings schränkt die geringe Zahl an Schwangeren sowie der Einschluss von Schwangeren mit Mehrlingen und vorzeitigem Blasensprung die Aussagekraft dieser Studie ein.

In einer weiteren prospektiven randomisierten Studie, die 83 Schwangere zwischen der 24.–34. SSW mit regelmäßigen vorzeitigen Wehen ($> 6/30$ min) und digital verifizierter Zervixverkürzung rekrutierte, wurde additiv zu einer Standardtokolyse mit Ritodrin intravenös (Anpassung der Dosis alle 20 min bis zur Maximaldosis von 0,35 mg/min bis zum Erreichen von Wehenfreiheit oder Auftreten schwerer maternaler Nebenwirkungen mit Notwendigkeit zum Therapieabbruch) 200 mg Progesteron/Tag vaginal bis zur Geburt oder bis zur 36 + 6 SSW appliziert [13]. Es konnte eine signifikante Verlängerung der Latenzzeit bis zur Geburt ($32,1 \pm 17,8$ vs. $21,2 \pm 16,3$ Tage) sowie eine signifikante Erhöhung des Geburtsgewichts der Kinder (2983 ± 698 vs. 2585 ± 747 g) durch die zusätzliche Gabe von Progesteron erreicht werden, allerdings keine signifikante Reduktion der Früh-

geburtenrate < 37 SSW (50 vs. 65%). Limitierend an dieser Studie ist die kleine Fallzahl ($n = 40$ vs. 43), das Fehlen einer Placebogruppe und die späte Randomisierung in der durchschnittlich 32. SSW.

Tan et al. [14] verglichen in einer randomisierten placebokontrollierten Studie bei insgesamt 112 Schwangeren mit vorzeitigen Wehen zwischen der 22.–35. SSW die Behandlung mit Nifedipin (initial 10 mg oral alle 15 min bis zur 5 Gaben, gefolgt von 20 mg eines Slow-Release-Nifedipin-Präparats oral alle 8 h bis zu 48 h) + Placebo (NaCl) mit dem gleichen Nifedipin-Regime kombiniert mit der einmaligen intramuskulären Applikation von 250 mg 17-OHPC. Primäres Zielkriterium dieser Studie war die Schwangerschaftsverlängerung um 48 h und um 7 Tage. Zwischen beiden Behandlungsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schwangerschaftsverlängerung um 48 h (20,4 vs. 26,8%, $p = 0,50$) und um 7 Tage (25,0 vs. 35,2%, $p = 0,29$). Ebenfalls ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate an Frühgeburten < 34. und < 37. SSW (44,2 vs. 46,3%) sowie des neonatalen Outcomes.

Auch hier schränkt die kleine Fallzahl infolge vorzeitiger Beendigung der Studie durch mangelhafte Rekrutierung von Schwangeren sowie das Fehlen detaillierter Angaben zur Wehenfrequenz und zum Zervixstatus bei Randomisierung die Aussagekraft dieser Studie ein.

Ziel einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie bei 84 Schwangeren zwischen der 24–34. SSW war, die zusätzliche orale Gabe von Dydrogesteron 20 mg/Tag bis zur Geburt oder bis zur 37. SSW in Kombination mit einer Nifedipin-Tokolyse (10–20 mg oral alle 6 h) im Vergleich zu Placebo zu evaluieren [15]. Primäres Zielkriterium dieser Untersuchung war das Wiederauftreten von regelmäßigen Wehen nach 48 h. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Wiederauftretens von Wehen (87,5 vs. 91,7%), ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Latenzzeit bis zur Geburt ($32,7 \pm 20,2$ vs. $38,2 \pm 24,2$ Tage) sowie in der Rate an Frühgeburten < 34 (16,7 vs. 12,5%) bzw. < 37 SSW (33,3 vs. 37,5%) und des neonatalen Outcomes. Allerdings wies diese Studie eine zu geringe statistische Power hinsichtlich der Schwangerschaftsverlängerung, der Rate an Frühgeburten < 34/< 37 SSW sowie des neonatalen Outcomes auf.

Die bisher größte randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie zur adjunktiven Tokolyse wurde 2014 von Martinez de Tejada et al. [16] publiziert. Eingeschlossen in diese Multicenterstudie wurden 379 Schwangere zwischen 24⁰⁻⁷ und 33^{6/7} SSW mit vorzeitigen Wehen (mindestens 2 schmerzhafte Kontraktionen in 10 min über 30 min) in Verbindung mit einer sonografisch nachgewiesenen Zervixverkürzung (Zervixlänge ≤ 30 mm bis zur 31. SSW oder ≤ 25 mm ab 32. SSW) oder einer durch vaginale Untersuchung nachgewiesenen Zervixlänge ≤ 10 mm bzw. einem Bishop Score ≥ 6 , einer progredienten Zervixverkürzung ≥ 5 mm bei 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungen oder einem positiven qualitativen Fibronektintest, sofern verfügbar. Die Randomisierung wurde innerhalb von 48 h nach Beginn der Tokolyse durchgeführt. Diese erfolgte abhängig vom Zentrum mit Beta-sympathomimetika, Oxytocin-Rezeptorantagonisten oder Kalziumblockern. Zudem wurden entweder 200 mg Progesteron vaginal/Tag oder Placebo ambulant (Selbstmedikation) bis zur Geburt, bis zum vorzeitigem Blasensprung oder bis zur 36 + 6 SSW appliziert.

► **Tab. 1** Randomisierte Studien: adjunktive Tokolyse mit und ohne Erhaltungstherapie.

Autor/Jahr	n P vs. K	P/17-OHPC	Dosis/ Intervall (mg)	Kontrollen	Tokolytika	Frühgeburten < 37 SSW (%) [S]	mittlere Latenzzeit bis Geburt (Tage) [S]	Kommentar
Noblot et al. 1991	44 22 vs. 22	Oral	300 mg/ 8 h	Placebo	Ritodrin	27,2 vs. 36,4 [NS]	19 vs. 21 [NS]	nur adjunktiv durch P Ritodrinosis ↓
Arikan et al. 2011	83 43 vs. 40	P vaginal	200/Tag	keine Therapie	Ritodrin	50 vs. 65 [NS]	32 vs. 21 [S]	Tokolyse bis Geburt/ 36 + 6 SSW
Tan et al. 2012	112 56 vs. 56	17-P i. m.	250/1 ×	Placebo	Nifedipin	44 vs. 46 [NS]	35 vs. 24 [NS]	1-malige Applikation von 17-P
Areeruk 2016	84 24 vs. 24	Dihydro-P oral	200/Tag	Placebo	Nifedipin	33 vs. 37,5 [NS]	32 vs. 38 [NS]	Tokolyse bis Geburt/ 37. SSW Wehenrezidive: 87,5 vs. 92%
Martinez de Tejada 2015	379 193 vs. 186	P vaginal	200/Tag	Placebo	Atosiban/ Nifedipin	55 vs. 35 [NS]	45 vs. 52 [median, NS]	Tokolyse bis Geburt/ 36 + 6 SSW

n = Zahl der Patientinnen, P = Progesteron, 17-OHPC = 17- α -Hydroxyprogesteroncaproat, K = Kontrollen, S = signifikant ($p < 0,05$), NS = nicht signifikant

Primäres Zielkriterium der Studie war die Rate an Frühgeburten < 37 SSW. Zwischen beiden Behandlungsgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gestationsalter bei Geburt (36,1 vs. 36,6 SSW), in der Häufigkeit an Frühgeburten < 37 SSW (55,0 vs. 35,4%, RR 1,20; 95%-KI 0,92–1,55), der Frühgeburten < 34 SSW (20,3 vs. 12,4%; RR 1,65; 95%-KI 1,01–2,67), in der Wiederaufnahmerate mit vorzeitigen Wehen (6,7 vs. 10,3%; RR 0,65; 95%-KI 0,33–1,28), in der Latenzzeit bis zur Geburt (median 45 vs. 52 Tage) sowie in den neonatalen Ergebnissen und in der Rate mütterlicher Nebenwirkungen (5,7 vs. 6,5%). Problem dieser Studie, die in der Schweiz und Argentinien durchgeführt wurde, war die unzureichende Compliance bei 25% der Schwangeren.

Anzumerken ist, dass es sich nur in den Studien von Noblot et al. [12] und von Tan et al. [14] um eine ausschließlich adjunktive Tokolyse handelte. In den 3 anderen Untersuchungen wurde die Progesterongabe im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt (► **Tab. 1**).

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus Polen [17] wurden nach erfolgreicher Tokolyse mit Fenoterol 96 Schwangeren zwischen der 24.–34. SSW entweder 2-mal täglich 100 mg Progesteron vaginal bis zur 34. SSW verabreicht (Zeitraum 2009–2010) oder keine Behandlung durchgeführt (Beobachtungszeitraum 2007–2008). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des mittleren Gestationsalters bei Geburt (35 vs. 34 SSW) und in der Rate an Frühgeburten < 34 SSW (23 vs. 34%), wohl aber in der Prolongation der Schwangerschaft um im Mittel 7,6 vs. 6,3 Wochen.

Das retrospektive Studiendesign, die fehlende Definition vorzeitiger Wehen sowie die geringe Fallzahl schränken die Aussagekraft dieser Studie erheblich ein.

Erhaltungstokolyse/-therapie

Bisher gibt es keine einheitliche und verbindliche Definition der „Erhaltungstokolyse/-therapie“. Mehrheitlich versteht man darunter die Fortsetzung der medikamentösen Wehenhemmung

über 48 Stunden hinaus. Immerhin persistieren bei 20–30% der Schwangeren nach initialer Tokolyse die Wehen, bei bis zu 60% kommt es in unterschiedlichen Intervallen nach initialer Tokolyse zum erneuten Auftreten von Wehen [9]. Die Erhaltungstokolyse/-therapie ist keine evidenzbasierte Maßnahme zur Senkung der neonatalen Morbidität und Mortalität und wird daher in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen [18–20], sie wird aber in der klinischen Praxis immer wieder als Option zur Schwangerschaftsverlängerung diskutiert und ist Gegenstand aktueller klinisch-wissenschaftlicher Untersuchungen.

Betasymphathomimetika sind aufgrund des Wirkverlustes durch Tachyphylaxie zur Anwendung über 48 h hinaus nicht geeignet und unwirksam. Oxytocin-Rezeptorantagonisten sind zur Erhaltungstokolyse nicht zugelassen, die diesbezügliche Datenlage ist völlig unzureichend (nur eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie); bezüglich der Anwendung von Prostaglandin-Synthetase-Hemmern liegen keine randomisierten kontrollierten Studien zur Langzeittokolyse vor, Magnesiumsulfat ist bei unzureichender Datenlage über 48 h hinaus nicht mit einer Senkung der Frühgeburtenrate assoziiert (Übersicht bei [21]). Nach einer Metaanalyse 2016 [22], die 6 randomisierte kontrollierte Studien mit 787 Schwangeren einschloss, ist orales Nifedipin bei Anwendung über 48 h hinaus zur Verlängerung der Schwangerschaft im Vergleich zu Placebo nicht wirksamer und führt zu keiner Senkung der perinatalen und neonatalen Morbidität.

Neue Untersuchungen fokussieren daher auf die Anwendung von Progesteron und 17-OHPC zur Erhaltungstherapie nach initialer Tokolyse mit Sistieren der Wehen.

Eine Cochrane-Analyse 2014 [23] schloss 7 randomisierte kontrollierte Studien mit 538 Schwangeren ein. Evaluiert wurden Untersuchungen zwischen 1960 und 2012 mit Anwendung von Progesteron und synthetischen Progesteronderivaten zur primären Tokolyse oder zur adjunktiven und/oder Erhaltungstokolyse mit/ nach Ritodrin [12, 13], Nifedipin [14] oder Atosiban [24]. Bei erheblicher Heterogenität und inadäquater statistischer Power der Einzelstudien kam die Cochrane-Analyse zu dem Schluss, dass die

Evidenz für den Einsatz von Progesteron/17-OHPC bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen unzureichend ist. Eine zusammenfassende Übersicht und Bewertung dieser Studien unter Einschluss der randomisierten kontrollierten Studie von Martinez de Tejada et al. [16] findet sich auch bei Navathe und Berghella 2016 [25].

Im Jahr 2015 wurden 2 Metaanalysen mit Anwendung von vaginalem Progesteron [26] und intramuskulärem 17-OHPC [27] zur Erhaltungstokolyse publiziert. Die Metaanalyse von Suhag et al. [26] schloss 5 randomisierte kontrollierte Studien (441 Einlingschwangerschaften) mit vaginalem Progesteron versus Placebo/keine Behandlung ein [13, 28–31]. Die tägliche vaginale Progesterondosis lag in 3 Studien bei 200 mg und in 2 Studien bei 400 mg. Die primäre Tokolyse wurde mit Magnesiumsulfat (3 Studien), Ritodrin (1 Studie) und Atosiban (1 Studie) durchgeführt. Vorzeitige Wehen wurden definiert als mindestens 6 Kontraktionen/30 min oder 4 Kontraktionen/20 min in Kombination mit einer digital oder sonografisch nachgewiesenen Verkürzung der Zervix. Es ergaben sich mit Progesteron eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate <37. SSW (42 vs. 58%, RR 0,71; 95%-KI 0,57–0,90) in 3 Studien, eine signifikante Verlängerung der Latenzzeit bis zur Geburt (mittlere Differenz 13,8 Tage) in 4 Studien, ein höheres Gestationsalter bei Geburt (mittlere Differenz 1,3 Wochen) in 4 Studien, eine signifikant geringere Häufigkeit von Wehenrezidiven (24 vs. 46%; RR 0,51; 95%-KI 0,31–0,84) sowie eine niedrigere Rate an neonataler Sepsis (2 vs. 7%, RR 0,34; 95%-KI 0,12–0,98) in 4 Studien. Trotz vielversprechender Ergebnisse in Einzelstudien kam die Metaanalyse zu dem Schluss, dass aufgrund der erheblichen Heterogenität zwischen den Studien, deren niedriger Qualität (u. a. keine Doppelblindstudien, Selektionsbias) und der inadäquaten statistischen Power keine Empfehlung der Anwendung von vaginalem Progesteron zur Erhaltungstokolyse abgegeben werden kann.

Die Metaanalyse von Saccone et al. [27] evaluierte 5 randomisierte kontrollierte Studien mit 426 Schwangeren, die nach primärer Tokoyse (Atosiban, Nifedipin, Magnesiumsulfat) wöchentlich 250 mg 17-OHPC (3 Studien) oder 341 bzw. 500 mg 17-OHPC 2-mal wöchentlich intramuskulär vs. keine Behandlung oder Placebo (1 Studie) erhielten [24, 31–34]. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate an Frühgeburten <37 SSW (42 vs. 51%; RR 0,78; 95%-KI 0,50–1,22) und <34 SSW (25 vs. 34%; RR 0,60; 95%-KI 0,28–1,12), der Häufigkeit an Wehenrezidiven sowie der Rate an neonatalen Komplikationen und Verlegungen auf die neonatale Intensivstation im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Allerdings fand sich nach intramuskulärem 17-OHPC eine signifikant längere Latenzzeit bis zur Geburt (mittlere Differenz 8,4 Tage) und ein signifikant höheres Geburtsgewicht der Kinder (mittlere Differenz 224 g). Limitiert wird die Aussagekraft dieser Metaanalyse durch fehlende Angaben zu Risikofaktoren für Frühgeburt in den Studien, die unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsintervalle für 17-OHPC, die differierenden primären Zielkriterien der Untersuchungen sowie die geringen Fallzahlen mit inadäquater statistischer Power.

Nach Auffassung der Autoren ist die intramuskuläre Applikation von 17-OHPC zwar vielversprechend, kann aber aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht für die klinische Routine empfohlen werden.

Drei weitere Metaanalysen aus dem Jahre 2016 beschäftigten sich ebenfalls mit der Anwendung von Progesteron/17-OHPC zur Erhaltungstokolyse, allerdings war die Auswahl der randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) völlig unterschiedlich.

So analysierte Eke et al. [35] 4 der bereits zitierten RCT mit 362 Schwangeren [12, 24, 28, 32], in denen vaginales/orales Progesteron und 17-OHPC mit Placebo/keine Therapie verglichen wurden. Dabei sind die Suchstrategien/-kriterien angesichts der Vielzahl bis dahin publizierter und in dieser Metaanalyse nicht berücksichtigter Studien unklar. Zielkriterien dieser Metaanalyse waren die Latenzperiode von der Randomisierung bis zur Geburt und die Frühgeburtenrate <37 bzw. <34 SSW. Bezüglich dieser Kriterien fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, das mittlere Geburtsgewicht war nach Progesteron/17-OHPC im Mittel um 203 g höher als in Vergleichsgruppen.

In einer Metaanalyse von Ding et al. [36] wurden 10 RCT, davon 5 mit oralem Nifedipin und 5 mit oralem/vaginalem Progesteron im Vergleich zu Placebo/keine Therapie zur Langzeittokolyse zwischen der 24.–34. SSW im Zeitraum von 1980–2014 untersucht [13, 28, 30, 37, 38]. Nicht eingeschlossen wurden Studien mit intramuskulärem 17-OHPC; die Progesterondosierungen lagen bei 200 bzw. 400 mg/Tag, die primäre Tokolyse wurde mit Nifedipin, Magnesiumsulfat, Ritodrin oder Atosiban durchgeführt.

Im Vergleich zur Placebo/keine Therapie konnte mit Progesteron eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft (im Mittel um 1,6 Wochen), eine Reduktion der Frühgeburtenrate <37 SSW (RR 0,63; 95%-KI 0,47–0,83) sowie eine signifikante Erhöhung des Geburtsgewichts der Kinder (im Mittel um 318 g) erreicht werden. Die Behandlung hatte keinen Einfluss auf das neonatale Outcome. Demgegenüber erbrachte die Langzeittokolyse mit Nifedipin im Vergleich zu Placebo/keine Therapie keine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft. Eine in diese Metaanalyse einbezogene randomisierte Studie [37] verglich 20 mg orales Nifedipin alle 8 h direkt mit der Gabe von 400 mg vaginalem Progesteron: 10% der Schwangeren in der Nifedipin- und 61% der Schwangeren in der Progesterongruppe erreichten den Termin (p: 0,000). Die mittlere Verlängerung der Schwangerschaft betrug 16,6 vs. 40,1 Tage, die Nebenwirkungen waren nach Nifedipin signifikant höher als nach vaginalem Progesteron (z. B. Hypotonie 15,7 vs. 0%).

Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass im Gegensatz zu Nifedipin Progesteron zur Erhaltungsbehandlung nach primärer Tokolyse von Nutzen ist.

Unklar ist, warum weitere im Beobachtungszeitraum publizierte RCT nicht in diese Metaanalyse einbezogen wurden (u. a. [13, 29, 31, 39]), was deren Aussagekraft einschränkt.

In den bisher zitierten Metaanalysen nicht berücksichtigt wurde die 2016 publizierte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie von Palacio et al. (PROMISE-Trial [40], EL1). In diese Untersuchung wurden 248 Schwangere mit Randomisierung zwischen der 24 + 0 bis 30 + 6 SSW bzw. 31 + 0 bis 33 + 6 SSW eingeschlossen. Vorzeitige Wehen wurden definiert als 2 schmerzhafte Kontraktionen/10 min in Verbindung mit einer Verkürzung/Eröffnung der Zervix. Nach erfolgreicher Primärtokolyse (Atosiban, Nifedipin) wurden die Schwangeren bei einer Zervixlänge <25 mm aus dem Krankenhaus entlassen: 126 Schwangere erhiel-

► **Tab. 2** Metaanalysen: Progesteron/17-OHPC vs. Placebo/keine Therapie zur Erhaltungstokolyse* nach initialer Tokolyse mit Sistieren der Wehen.

Autor/Jahr	Suhag 2015	Saccone 2015	Palacio 2016	Eke 2016	Wood 2017
Zahl eingeschlossener Studien	5	5	16	4	15
Gesamtzahl der Schwangeren	441	426	1917	362	1742
P/17-OHPC (Zahl der Studien)	vag. P	17-OHPC i. m.	P (12) 17-OHPC (4)	P (2) 17-OHPC (2)	P (11) 17-OHPC (4)
Frühgeburt < 37. SSW (%) RR (95%-KI)	42 vs. 58 ⁺ 0,71 (0,57–0,9)	42 vs. 51 0,78 (0,5–1,2)	38,2 vs. 44,3 ⁺ 0,79 (0,65–0,97)	RR 0,8 [#] (0,58–1,1)	OR 0,77 ^{##} (0,62–0,96)
Frühgeburt < 34. SSW (%) RR (95%-KI)	k. A.	25 vs. 34 0,60 (0,28–1,12)	15,6 vs. 18,3 0,77 (0,53–1,12)	RR 0,69 [#] (0,4–1,2)	OR 0,80 (0,60–1,08)
Latenzzeit bis Geburt (Tage, mittlerer Differenzbereich)	13,8 ⁺ (4,0–23,6)	8,4 ⁺ (3,2–13,5)	8,1 ⁺ (3,8–12,4)	2,4 (–1,5–6,3)	9,1 ⁺ (3,7–14,5)

* = Erhaltungstherapie bis Geburt oder 35. – < 37. SSW, ⁺ = signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$), [#] = keine Prozentangaben, k. A. = keine Angaben, P = Progesteron, 17-OHPC = 17- α -Hydroxyprogesteroncaproat, RR = relatives Risiko, OR = Odds Ratio

ten 200 mg vaginales Progesteron/Tag und 132 Placebo bis zur Geburt oder bis zur 36 + 6 SSW. Geplant war die Rekrutierung von insgesamt 350 Schwangeren; allerdings wurde diese Studie aufgrund finanzieller Probleme vorzeitig beendet.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate an Frühgeburten < 34 SSW (7,1 vs. 7,6%) und < 37 SSW (28,6 vs. 22%), auch nicht unter Berücksichtigung der Stratifizierung der Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Nicht signifikant unterschiedlich war auch das Gestationsalter bei Geburt (38,0 vs. 38,2 SSW).

Es ist fraglich, ob die Studie bei Rekrutierung der gesamten geplanten Zahl von Schwangeren zu anderen Ergebnissen gekommen wäre als bei Erreichen von 75,7% bei deren vorzeitiger Beendigung.

Palacio et al. schlossen ihre Studie in eine eigene nachfolgende Metaanalyse mit 16 RCT und 1917 Schwangeren (Erfassungszeitraum 1991 bis Juni 2015) ein [41]. Die primäre Tokolyse wurde mehrheitlich mit Magnesiumsulfat durchgeführt (7 Studien); in 11 RCT wurde Progesteron vaginal oder oral in Dosierungen von 200–400 mg/Tag zur Langzeitbehandlung entweder additiv zur Akuttokolyse oder nach initialer Tokolyse mit Sistieren der Wehen verabreicht, in 5 RCT 17-OHPC intramuskulär in Dosierungen zwischen 250–500 mg 1- bis 2-mal/Woche. Die Randomisierung erfolgte zwischen der 24 + 0–34 + 6/7 SSW. Eingeschlossen wurden auch Schwangere mit vorangegangener Frühgeburt. Die Definitionen der vorzeitigen Wehen waren unterschiedlich, mehrheitlich ≥ 6 Kontraktionen/30 min oder 4 Kontraktionen/20 min assoziiert mit einer digital oder sonografisch nachgewiesenen Zervixverkürzung. Die Zahl rekrutierter Schwangerer lag zwischen 40 [42] und 379 [16]. Im Vergleich zu Placebo/keine Therapie wurde durch die Anwendung von Progesteron/17-OHPC insgesamt eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate < 37. SSW von 44,3 auf 38,2% (RR 0,79; 95%-KI 0,65–0,97) erreicht. Die Schwangerschaftsverlängerung nach Progesteron/17-OHPC betrug im Mittel 8,1 Tage (95%-KI 3,8–12,4 Tage). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich in der Frühgeburtenrate < 34. SSW (15,6 vs. 18,3%, RR 0,77; 95%-KI 0,53–1,12). In der Sensitivitätsanalyse, die 5 „High-Quality“-Studien einschloss, zeigten sich keine signifi-

kanten Unterschiede hinsichtlich der Frühgeburtenrate < 37 SSW im Vergleich zu Placebo/keine Therapie (37,2 vs. 36,9%; RR 0,91; 95%-KI 0,67–1,21), auch nicht in der Latenzzeit zwischen Randomisierung und Geburt (mittlere Differenz 0,6 Tage; 95%-KI – 3,7–4,9).

Im Vergleich zu den Metaanalysen von Suhag et al. [26] und Saccone et al. [27] evaluierte die von Palacio et al. [41] 6 weitere RCT zwischen 2009 und 2016, vorwiegend aus Indien, Ägypten und dem Iran [38, 39, 42, 43]; einbezogen wurden auch Studien mit adjunktiver Tokolyse mit und ohne Fortsetzung der Progesteronbehandlung als Erhaltungstherapie (vgl. ► **Tab. 2**).

Unter Berücksichtigung des Cochrane Risk of Bias Tool [44] ergab sich eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien vor allem bezüglich der Frühgeburtenrate < 37, < 34 SSW und der Latenzzeit bis zur Geburt. Bei 10 von 16 Studien ist ein Selektionsbias anzunehmen (keine Doppelblindstudien, inadäquate Randomisierung, unterschiedliche Einschlusskriterien).

Nur 5 Studien erfüllten die Jadad-Kriterien (validierte Skala zur Beurteilung der methodischen Studienqualität [45]), sie zeigten in der Sensitivitätsanalyse keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Zielkriterien.

Nach Auffassung der Autoren ist aufgrund des Fehlens qualifizierter Studien und der signifikanten Heterogenität zwischen den Studien die Datenlage unzureichend, Progesteron nach Sistieren der Wehen zur Erhaltungstherapie mit dem Ziel die Frühgeburtenrate zu senken und die Schwangerschaft zu verlängern, einzusetzen.

Eine 2017 publizierte, randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie aus Italien mit 254 Schwangeren zwischen der 22^{0/7} – 31^{6/7} SSW und einer Zervixlänge ≤ 25 mm verglich die Applikation von 200 mg Progesteron vaginal/Tag vs. 341 mg 17-OHPC/Woche intramuskulär vs. keine Behandlung bis zur vollendeten 36. SSW nach initialer Tokolyse mit Atosiban, Nifedipin oder Indometacin [46]. Geplant war die Rekrutierung von 160 Schwangeren/Studienarm. Als primäres Zielkriterium wurde die Frühgeburtenrate < 37 SSW angegeben. Nach einer Interimsanalyse von mehr als 50% der bis dahin eingeschlossenen Schwangeren wurde die Studie durch ein unabhängiges Überwachungskomitee vorzei-

tig abgebrochen, da selbst nach Erreichen der ursprünglich geplanten Zahl an Schwangeren keine statistisch signifikanten Vorteile im Hinblick auf das primäre Zielkriterium durch die Anwendung von Progesteron/17-OHPC zu erwarten waren. Die Ausgangshypothese war, dass durch Progesteron das Risiko einer Frühgeburt < 37 SSW um 50% reduziert werden kann. Unter Berücksichtigung der ausgewerteten Fälle war die Frühgeburtenrate < 37 SSW 39% nach vaginalem Progesteron, 23% nach 17-OHPC und 22% in der Kontrollgruppe, also ohne statistisch signifikante Unterschiede. Ebenso ergaben sich hinsichtlich der Frühgeburtenrate < 35 bzw. < 32 SSW keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlussfolgerung der Studie ist, dass Progesteron/17-OHPC zur Erhaltungstokolyse die Rate an Frühgeburten nicht senkt.

Im gleichen Jahr (2017) wurde von Wood et al. [47] eine weitere randomisierte, placebokontrollierte Studie und ein Update bisheriger Metaanalysen durchgeführt. Eingeschlossen wurden Schwangere zwischen 23 + 0–32 + 6 SSW mit Sistieren der Wehen mindestens 12 h nach initialer Tokolyse oder nach spontanem Sistieren der Wehen und positivem Fibronektintest, die entweder 200 mg vaginales Progesteron/Tag oder Placebo bis zur 35. SSW erhielten. Geplant war die Rekrutierung von je 60 Schwangeren in jedem Behandlungsarm. Aufgrund der unzureichenden Rekrutierung und dem Auslaufen der Studienmedikation wurde die Untersuchung nach Einschluss von 41 Schwangeren (19 mit Progesteron, 22 mit Placebo) vorzeitig abgebrochen, hinzukam die mangelnde Compliance bei den Schwangeren.

In die Metaanalyse wurden 15 RCT (n = 1742) einschließlich der Ergebnisse aus der eigenen Studie einbezogen. Im Vergleich zu der Metaanalyse von Palacio et al. [41] wurden 3 RCT, die z. T. in PubMed nicht gelistet sind [42, 43], nicht berücksichtigt, wohl aber die randomisierte kontrollierte Studie von Kamat et al. [37]; 4 randomisierte kontrollierte Studien bezogen sich auf die Anwendung von 17-OHPC, 2 auf die von oralem Progesteron und 8 auf die von vaginalem Progesteron; 5 Studien wurden mit „high quality“ und 10 mit „low quality“ beurteilt. Zu den 5 „High-Quality“-Studien zählten neben der eigenen die 4, die auch in der Metaanalyse von Palacio et al. dieses Qualitätsmerkmal aufwiesen. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse lassen sich wie folgt zusammenfassen: insgesamt verminderte die Anwendung von Progesteron/17-OHPC die Rate an Frühgeburten < 37. SSW signifikant (OR 0,77; 95%-KI 0,62–0,96), allerdings waren Signifikanzen für vaginales/orales Progesteron und für 17-OHPC allein nicht nachweisbar. Nicht signifikant für beide war auch die Rate an Frühgeburten < 34 SSW (OR 0,80; 95%-KI 0,60–1,08). Im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Placebo/keine Behandlung) konnte durch Progesteron insgesamt die Latenzzeit bis zur Geburt um durchschnittlich 9,1 Tage (95%-KI 3,7–14,5 Tage) verlängert werden. Vergleichbar mit der Metaanalyse von Palacio et al. [41] ergaben sich auch in dieser Metaanalyse in den „Low-Quality“-Studien eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate < 37 SSW (OR 0,47; 95%-KI 0,34–0,64), < 34 SSW (OR 0,55; 95%-KI 0,35–0,86) und der mittleren Latenzzeit bis zur Geburt (16 Tage; 95%-KI 14,1–17,8 Tage), nicht aber in den „High-Quality“-Studien (Frühgeburtenrate < 37 SSW: OR 1,23; 95%-KI 0,91–1,67, < 34 SSW: OR 1,22; 95%-KI 0,74–1,69 und Latenzzeit bis zur Geburt: – 0,95 Tage; 95%-KI – 5,5–3,6 Tage).

In den „Low-Quality“-Studien war die Progesteronbehandlung mit einer signifikanten Reduktion der perinatalen Mortalität assoziiert (OR 0,39; 95%-KI 0,12–0,87), nicht aber in den „High-Quality“-Studien (OR 0,52; 95%-KI 0,14–1,95).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass derzeit weder vaginales/orales Progesteron noch 17-OHPC als Erhaltungstherapie für die klinische Praxis geeignet ist und die Ergebnisse weiterer, randomisierter, kontrollierter (Doppelblind-)Studien abgewartet werden sollten.

Diskussion

Angesichts einer Frühgeburtenrate in Europa zwischen 5–18% (in Deutschland 2017: 8,6%) gehört die Tokolyse zu den häufigsten geburtshilflichen Maßnahmen. Gebräuchliche Tokolytika sind in der Lage, bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen die Schwangerschaft in 75–93% der Fälle um 48 h und bei 61–78% der Patientinnen um 7 Tage zu verlängern [48]. Die Steigerung der tokolytischen Effizienz bei gleichzeitiger Reduktion maternaler Nebenwirkungen durch zusätzliche Maßnahmen ist ein lohnenswertes Ziel der klinischen Forschung für die Praxis. Ein weiteres Ziel ist, nach akuter Tokolyse mit Sistieren der Wehen neue Therapieverfahren zu entwickeln, die die Schwangerschaft effektiv bis in Termnähe prolongieren und die in der Lage ist, die Rate an Frühgeburten und assoziierter neonataler Morbidität signifikant zu senken.

Wie in experimentellen und klinischen Studien gezeigt, hemmt Progesteron über eine Vielzahl verschiedener Mechanismen die Kontraktilität des Myometriums [6–8, 49].

Nach In-vitro-Studien [6] weisen Progesteron in Kombination mit Nifedipin, Indometacin und Betasympathomimetika synergistische Wirkungen auf. Klinischen Untersuchungen zufolge kann durch Progesteron die tokolytische Effizienz, insbesondere von Betasympathomimetika, gesteigert und die Dosierung des Tokolytikums deutlich reduziert werden [3, 10, 12, 13]. Allerdings kam diesbezüglich die randomisierte placebokontrollierte Studie von Martinez de Tejada et al. [16] zu gegenteiligen Ergebnissen.

Zur primären Tokolyse mit Progesteron/17-OHPC liegen nur 3 Studien aus den Jahren 1960, 1986 und 2011 mit kleinen Fallzahlen, unterschiedlichem Studiendesign und unterschiedlichen primären Zielkriterien vor. In 2 Studien wurde 17-OHPC (n = 276), in 1 Studie (n = 57) orales Progesteron und in keiner Studie vaginales Progesteron eingesetzt. Zwar wurde übereinstimmend eine Hemmung uteriner Kontraktionen durch Progesteron/17-OHPC konstatiert, aber keine Angaben hinsichtlich einer Senkung der Frühgeburtenrate und zum Intervall zwischen Therapiebeginn und Geburt gemacht.

Aufgrund dieser unzureichenden Datenlage ist unklar, ob Progesteron/17-OHPC zur primären Tokolyse geeignet ist oder nicht. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach dem optimalen Applikationsmodus, der effektiven, wehenhemmenden Dosierung und den geeigneten Applikationsintervallen der Substanzen. Auffällig ist, dass seit 2011 keine Studie zur primären Tokolyse mit Progesteron/17-OHPC mehr publiziert wurde, also hier offenbar kein Forschungsbedarf gesehen wird.

Auch die Datenlage zur adjunktiven Tokolyse ist völlig unzureichend, zumal nur in 2 von 5 Studien orales Progesteron bzw.

17-OHPC gleichzeitig/additiv mit konventionellen Tokolytika angewendet wurden [12, 14]. Limitierend an der placebokontrollierten Studie von Noblot et al. [12] ist die geringe Fallzahl ($n = 44$), an der Studie von Tan et al. [14] deren vorzeitige Beendigung bei 112 von 254 geplanten Schwangeren, die im Hinblick auf eine adäquate statistische Power eigentlich in die Studie hätten eingeschlossen werden sollen. Von wegweisender klinischer Bedeutung ist die bisher größte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie von Martinez de Tejada et al. [16] mit präzisen Einschlusskriterien, klaren Angaben zur Randomisierung und definierten Zielkriterien (Evidenzlevel I), in der vaginales Progesteron innerhalb von 48 h additiv zur Tokolyse und dann als Erhaltungstherapie bis zur Geburt bzw. bis zu 36 + 6 SSW appliziert wurde. Bei einer Interimsanalyse ($n = 302$) ergab sich in der Poweranalyse, dass selbst bei Erreichen der geplanten Zahl an Patientinnen die Wahrscheinlichkeit für einen Vorteil von Progesteron im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf das primäre Zielkriterium (Frühgeburtenrate < 37 SSW) 0% betragen würde. Unabhängig davon kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die tägliche Gabe von 200 mg vaginalem Progesteron weder die Rate an Frühgeburten senkt noch das neonatale Outcome verbessert.

Ein nicht zu überwindendes Problem dieser und anderer Studien [47] stellt die Selbstmedikation von Progesteron durch die Schwangere nach Entlassung aus dem Krankenhaus dar, die zu einer unkalkulierbaren Beeinflussung der Ergebnisse führt. Eine noch geringere Compliance soll die wiederholte wöchentliche i. m. Gabe von 17-OHPC aufweisen [47].

Ob eine ausschließlich adjunktive Tokolyse mit Progesteron wirksam ist, kann nur in randomisierten, placebokontrollierten Studien mit adäquater Fallzahl ohne zusätzliche Erhaltungstherapie geklärt werden. Fraglich in diesem Zusammenhang ist, inwieweit diese Vorgehensweise ohne weitere Erhaltungstherapie die Frühgeburtenrate senkt.

Ziel einer Erhaltungstokolyse(-therapie) ist die Verlängerung der Latenzzeit bis zur Geburt und damit eine Senkung der Frühgeburtenrate < 37 [34] SSW sowie eine Verminderung der neonatalen Morbidität und Mortalität. Dieses Ziel konnte mit der Anwendung von Betasympathomimetika, Kalziumantagonisten, Cyclooxygenase-Hemmer, Magnesiumsulfat und dem selektiven Oxytocin-Rezeptorantagonisten Atosiban im Vergleich zu Placebo aus verschiedenen Gründen nicht erreicht werden [26]. Insbesondere im Hinblick auf eine Reduktion schwerer neonataler Komplikationen/der neonatalen Mortalität sind angesichts deren niedriger Prävalenz hohe Fallzahlen erforderlich, die aber in bisherigen randomisierten, kontrollierten Studien nicht erreicht werden. Ob mit Progesteron/17-OHPC dieses Ziel erreicht werden kann, war und ist Gegenstand der klinischen Forschung in den letzten 10 Jahren bis heute. Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Forschung widersprüchlich. Ungeachtet einer erheblichen Heterogenität zwischen den Studien ergab sich aus der Metaanalyse von Suhag et al. [26] nach vaginalem Progesteron eine signifikante Verlängerung der Latenzzeit bis zur Geburt und eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate < 37 SSW; zu konträren Ergebnissen kam die zeitgleiche Metaanalyse von Saccone et al. [27] nach Anwendung von intramuskulärem 17-OHPC zur Erhaltungstherapie. In beiden Metaanalysen wurde keine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Qualität evaluierter RCT durchgeführt.

Zwei weitere Metaanalysen aus dem Jahr 2016 [35, 36], die 4 bzw. 5 RCT einschlossen, kamen ebenfalls zu widersprüchlichen Aussagen. Während Eke et al. [35] RCT mit oralem/vaginalem Progesteron und 17-OHPC in ihre Analyse einschlossen und keine signifikante Senkung der Frühgeburtenrate < 37 / < 34 SSW fanden, evaluierten Ding et al. [36] nur RCT mit oralem/vaginalem Progesteron zur Erhaltungstherapie. Im Vergleich zu oralem Nifedipin konnte mit Progesteron eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft und eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate < 37 SSW erreicht werden. Für beide Metaanalysen ergeben sich Hinweise auf ein Publikationsbias [41], da weitere im Erfassungszeitraum dieser Metaanalysen publizierte RCT nicht berücksichtigt wurden. Zudem limitiert die geringe Fallzahl ($n = 362$ bzw. $n = 410$) in beiden Metaanalysen deren Aussagekraft.

Die bisher umfangreichste und qualitativ beste Metaanalyse unter Einschluss von 16 RCT mit 1917 Schwangeren wurde 2016 von Palacio et al. [41] publiziert. Dabei erfolgte anhand des Cochrane Risk of Bias Tool und der Jadad-Kriterien eine detaillierte Analyse der RCT auf Heterogenität sowie eine Beurteilung auf deren Qualität. In „Low-Quality“-Studien ergab sich nach Progesteron/17-OHPC eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate < 37 SSW und eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft, die in 5 „High-Quality“-Studien nicht nachweisbar war. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch die Metaanalyse von Wood et al. 2017 (15 RCT mit 1742 Schwangeren), die in den 5 „High-quality“-Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der primären Zielkriterien aufzeigen konnte [47]. Dabei wurde in beiden Metaanalysen jeweils 4-mal die gleichen RCT [12, 16, 34, 40] als „high quality“ eingestuft, in der Metaanalyse von Palacio et al. [41] zusätzlich die RCT von Choudhary et al. [38], in der von Wood et al. [47] die eigene RCT, die allerdings nach Rekrutierung von 41 Schwangeren vorzeitig beendet wurde. Nach Schlussfolgerung aus beiden Metaanalysen liegt bisher keine ausreichende Evidenz dafür vor, dass eine Erhaltungstherapie mit Progesteron/17-OHPC im Vergleich zu Placebo/keine Therapie die Rate an Frühgeburten signifikant senkt und damit für die klinische Anwendung geeignet ist.

Für dieses Statement sprechen auch 2 weitere vor Kurzem publizierte RCT [40, 46]. Die randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie von Palacio et al. [40] wurde nach Rekrutierung von 258 Schwangeren (geplant 350) vorzeitig abgebrochen, nachdem sich keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Erhaltungstherapie mit 200 mg vaginalem Progesteron/Tag vs. Placebo hinsichtlich der Rate an Frühgeburten < 37 und < 34 SSW ergab. Vorzeitig beendet wurde auch eine randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie aus Italien [46] nach Interimsanalyse, in der sich nach Erhaltungstherapie mit vaginalem Progesteron und intramuskulärem 17-OHPC versus keine Therapie keine signifikanten Unterschiede bezüglich des primären Zielkriteriums Frühgeburtenrate < 37 SSW zeigten.

Wie aus den unterschiedlichen klinischen Ergebnissen der Metaanalysen von Suhag et al. [26] sowie Saccone et al. [27] hervorgeht, sind Wirkungsunterschiede hinsichtlich der tokolytischen Potenz zwischen natürlichem Progesteron und synthetischen Progesteronderivaten anzunehmen, die u. a. die Metabolisierung und die Rezeptoraffinität betreffen (Diskussion bei [4]). In-vitro-Unter-

suchungen zeigten, dass nicht 17-OHPC, sondern natürliches Progesteron Myometriumkontraktionen dosisabhängig hemmt [49, 50]. Im Vergleich zu natürlichem Progesteron weist 17-OHPC eine geringere relative Bindungsaffinität von 26–30% zu den Progesteronrezeptoren auf [51]. Im Tiermodell konnten nur durch die Substitution von Progesteron, nicht jedoch von 17-OHPC die Geburtsvorgänge vollkommen blockiert werden [52]. Darüber hinaus spielen vor allem der Applikationsmodus und das verwendete Lösungsmittel (Rizinusöl bei 17-OHPC, stimulierender Effekt auf Uterus) eine weitere Rolle [52]. Als Vorteil von vaginal appliziertem Progesteron gegenüber dem systemisch verabreichten 17-OHPC wird der direkte Transport der Substanz aus der Vagina in den Uterus angesehen (first uterine pass effect [53]).

Natürliches Progesteron ist in Deutschland kommerziell verfügbar, 17-OHPC nur über die internationale Apotheke.

Aus der kritischen Analyse publizierter Daten werden Probleme deutlich, die nicht nur für die Bewertung von RCT und daraus folgenden Metaanalysen zu Progesteron/17-OHPC zutreffen, sondern sicherlich auch für andere Therapiestudien. Das hohe Maß an Heterogenität zwischen den Studien limitiert die Validität gepoolter Daten in Metaanalysen. Entscheidende Probleme in diesem Zusammenhang, welche die Interpretation und Vergleichbarkeit von Studien erschweren, sind vor allem differente Einschlusskriterien mit dem Risiko des Selektionsbias (u. a. Unterschiede in der Definition vorzeitiger Wehen, im Gestationsalter und im Zervixstatus bei Randomisierung, in der Beurteilung der Zervix mittels Tastuntersuchung oder Sonografie, im Ausschluss oder Einschluss von Risikofaktoren für Frühgeburt wie z. B. vorangegangene Frühgeburt oder ethnische Zugehörigkeit). Hinzu kommen erhebliche methodologische Unterschiede zwischen den Studien (z. B. Art und Qualität der Randomisierung, Doppelblindstudie vs. keine Verblindung, placebokontrollierte Studie vs. keine Therapie, Selektion primärer Outcome-Kriterien) sowie in der Vorgehensweise (z. B. lokale vs. systemische Applikation, Dosierungen, Applikationsfrequenz). Ein weiteres Problem ist die unzureichende Fallzahl in Studien mit inadäquater statistischer Power. Studien mit niedriger Fallzahl kommen häufig bezüglich der primären Zielkriterien zu anderen Ergebnissen im Vergleich zu Studien mit hohen Fallzahlen. So ließen sich im Vergleich zu Studien mit kleinen Fallzahlen ($n < 100$, z. B. [28, 30, 33, 37, 38]) in den bisher größten RCT von Rozenberg et al. ($n = 184$ [32]) mit 17-OHPC und in der von Martinez de Tejada et al. ($n = 385$ [16]) mit vaginalem Progesteron keine signifikanten Unterschiede in der Latenzzeit bis zur Geburt und in der Rate an Frühgeburten nachweisen.

Nicht zu unterschätzen im Hinblick auf die Ergebnisse ist auch die mangelnde Compliance bei Selbstmedikation von Progesteron nach Krankenhausentlassung [16, 47] und bei wiederholter ambulanter Applikation von 17-OHPC [14]. Die kontroverse Datenlage zu Progesteron in Metaanalysen ist Gegenstand derzeitiger Diskussionen [54].

Schlussfolgerung

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist Progesteron/17-OHPC weder zur primären noch zur adjunktiven Tokolyse geeignet. In Übereinstimmung mit der in Kürze erscheinenden AWMF-Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ stellt nach initialer Tokolyse

die Erhaltungstherapie mit Progesteron ebenso keine geeignete Maßnahme zur Prävention der Frühgeburt dar.

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Rath erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht. PD Dr. Kuon hat Vortragshonorare von DR. KADE/BESINS Pharma GmbH erhalten.

Literatur

- [1] Csapo A, Goodall M. Excitability, length tension relation and kinetics of uterine muscle contraction in relative to the hormonal status. *J Physiol* 1954; 126: 384–395
- [2] Fuchs F, Stakemann G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Obstet Gynecol* 1960; 79: 172–176
- [3] Erny R, Pigne A, Prouvost C et al. The effects of oral administration of progesterone for premature labor. *Obstet Gynecol* 1986; 154: 525–529
- [4] Kuon RJ, Abele H, Berger R et al. Progesterone for prevention of preterm birth – evidence-based indications. *Z Geburtsh Neonatol* 2015; 219: 125–135
- [5] Sykes L, Bennett PR. Efficacy of progesterone for prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.08.006
- [6] Baumbach J, Shi S, Shi L et al. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 254.e1–254.e5
- [7] Gaspar R, Ducza E, Mihalyi 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
- [8] Lucovnik M, Bregar AT, Bombac L et al. Effects of vaginal progesterone for maintenance tocolysis on uterine electrical activity. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44: 408–416
- [9] Keirse MJNC. Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *BJOG* 1990; 97: 149–154
- [10] da Fonseca EB, Bittar RE, 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
- [11] Chawanpaiboon S, Pimos K, Sirisamboon R. Comparison of success rate of nifedipine, progesterone, and bed rest for inhibiting uterine contraction in threatened preterm labour. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 387–391
- [12] Noblot G, Audra P, Dargent D et al. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1991; 40: 203–209
- [13] Arikan I, Barut A, Harna M et al. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 72: 269–273
- [14] 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
- [15] Areeruk W, Puhon V. A randomized, double blind placebo-controlled trial of oral dydrogesterone supplementation in the management of preterm labour. *Scientific Reports* 2016. doi:10.1038/srep20638
- [16] Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122: 80–91

- [17] Bomba-Opon DA, Kosinska-Kaczynska K, Kosinski P et al. Vaginal progesterone after tocolytic therapy in threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 25: 1156–1159
- [18] Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F et al. Preterm Labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 2011–2030
- [19] ACOG Practice Bulletin No. 171. Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e155–e164
- [20] Sentilhes L, Senat MV, Aucel PY et al. Prevention of spontaneous preterm birth. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210: 217–224
- [21] Rath W. Geburtseinleitung und Wehenhemmung. In: Dimpfl T, Fischer T, Jackisch C, Mallmann P, Hrsg. *Gyn-Update 2012. Handbuch Gynäkologie/Geburtshilfe*. Wiesbaden: med publico GmbH; 2012
- [22] van Vliet E, Dijkema GH, Schmitt E et al. Nifedipine maintenance tocolysis and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis. *BJOG* 2016; 123: 1753–1760
- [23] Su LL, Samuel M, Chong YS. Progesterone agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (1): CD006770
- [24] Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G et al. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17- α -hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 453.e1–453.e4
- [25] Navathe R, Berghella V. Progesterone as a tocolytic agent for preterm labor: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016; 28: 464–469
- [26] Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Obstet Gynecol* 2015; 213: 479–487
- [27] Saccone G, Suhag A, Berghella V. 17- α -hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Obstet Gynecol* 2015; 213: 16–22
- [28] Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 58–63
- [29] Sharami SH, Zahri 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
- [30] Areia A, Fonseca E, Moura P. Progesterone use after successful treatment of threatened preterm delivery. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 678–681
- [31] Lotfalizadeh M, Ghomian N, Reyhani A. The effects of progesterone therapy on the gestation length and reduction of neonatal complications in patients who has received tocolytic therapy for acute phase of preterm labor. *Irania Red Crescent Med J* 2013; 15: e7947
- [32] 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
- [33] Regni MC, Rijal P, Agrawai A et al. Progesterone for prevention of recurrent preterm labor after arrested preterm labor: a randomized controlled trial. *Gynecol Obstet* 2012; 2: 125–127
- [34] Briery CM, Klausner 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; 27: 1892–1896
- [35] Eke AC, Chalaan T, Shukr G et al. A systematic review and meta-analysis of progesterone use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132: 11–16
- [36] Ding MX, Luo X, Zhang XM et al. Progesterone and nifedipine for maintenance tocolysis after arrested preterm labor. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55: 399–404
- [37] Kamat S, Veena P, Rani R. Comparison of nifedipine and progesterone for maintenance tocolysis after arrested labour. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34: 322–325
- [38] Choudkary M, Suneja A, Vaid NB et al. Maintenance tocolysis with oral micronized progesterone for prevention of preterm birth after arrested labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 126: 60–63
- [39] Gargari SS, Habibolahi M, Zonobi Z et al. Outcome of vaginal progesterone as a tocolytic agent: randomized clinical trials. *ISRN Obstet Gynecol* 2012. doi:10.5402/2012/607906
- [40] Palacio M, Cobo T, Antolin E et al. Vaginal progesterone and maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 2016; 123: 1990–1999
- [41] Palacio M, Ronton S, Sanchez-Ramos L et al. Progesterone as maintenance treatment in arrested preterm labor: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 989–1000
- [42] El-Abidin E, Mahmood M, Rashwan H et al. Efficacy of vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a recent trend in the management of arrested preterm labour. *Med J Cairo Univ* 2009; 77: 99–104
- [43] Mishra G, Inamdar S. Role of micronized progesterone in maintenance therapy following arrested preterm labor: a randomized controlled trial. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2014; 3: 1050–1055
- [44] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343: d.5928
- [45] Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12
- [46] Facchinetti F, Verjani P, Tommaso M et al. Progesterone for maintenance tocolysis in women with a short cervix. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 64–70
- [47] Wood S, Rabi Y, Tang S et al. Progesterone in women with arrested premature labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 258. doi:10.1186/s12884-017-1400-y
- [48] Rath W, Kehl S. Acute Tocolysis – a Critical Analysis of Evidence-Based Data. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 1245–1255
- [49] Ruddock NK, Shi S-Q, Jain S et al. Progesterone, but not 17- α -hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 391.e1–391.e7
- [50] Anderson I, Martin W, Higgins C et al. The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tocolytic efficacy. *Reprod Sci* 2009; 16: 1052–1061
- [51] Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62: 485–490
- [52] Kuon RJ, Shi SQ, 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
- [53] Ziegler D, Buletti C, Monstier D et al. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 291–299
- [54] Kyvernitakis I, Maul H, Bahlmann F. Controversies about the Secondary Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 585–595