

Progesteron

Charakterisierung

IUPAC (englisch): (8S,9S,10R,13S,14S,17S)-17-acetyl-10,13-dimethyl-1,2,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one

Summenformel: C₂₁H₃₀O₂

Molekulargewicht: 314.5 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Steroidhormon, Gestagen

Wirkungsweise

Das Steroidhormon, aus Ovarialgewebe extrahiert, bezeichneten Allen und Corner 1930 als Progestin, da es zur Erhaltung der Schwangerschaft notwendig ist [1]. Ein Entzug dieses Hormons führt in der Frühschwangerschaft zum Verlust der Schwangerschaft und in tierexperimentellen Untersuchungen zu vorzeitigen Wehen [1]. Nach 12 Wochen werden Progesteron und sein Metabolit 17 α -Hydroxyprogesteron in grossen Mengen in der Plazenta gebildet. Die Wirkungsweise verläuft auf mindestens drei Ebenen. Progesteron bereitet das Endometrium auf die Implantation des Embryos vor und erleichtert die endometriale Entwicklung. Es beeinflusst die myometriale Aktivität durch Reduzierung der Konzentration von Oxytozinrezeptoren (tokolytische Wirkung) und durch die verminderte Bildung von Gap Junctions. Zudem hat es einen antiinflammatorischen Effekt, indem es die T-Zell- und Killer-Zell-gesteuerte Gewebsabstossung sowie die Prostaglandinproduktion in Amnion, Chorion und Dezidua hemmt. Experimentelle Studien konnten an der Zervix eine Blockierung der Stroma-Degradation und eine vermehrte Sekretion der Matrix-Proteine nachweisen [1].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Distribution: Das Verteilungsvolumen beträgt 17-29 l/kg, die Proteinbindung 95-98%.

Metabolismus: Phase I: Hydroxylierung (Hauptmetabolit Pregnanolol), Phase II: Glukuronidierung. *Elimination:* v.a. mit dem Urin [2].

Natürliches Progesteron: Die orale Gabe zeigt wegen des ausgeprägten First-Pass-Effektes im Vergleich zur vaginalen (oder rektalen) und i.m. Applikation grundsätzlich niedrigere Blutspiegel (Plasma/Serum) über einen kürzeren Zeitraum [3-5]. Nach oraler Gabe von 100 bzw. 200 mg werden Blutspitzenkonzentrationen im Bereich von 8 bzw. 9 ng/ml (18.6 bzw. 21.0 nmol/l; 1ng/ml = 2.33 nmol/l) gemessen und die Spiegel bleiben bis 5 bzw. 8 Std. erhöht [4]. Bei der vaginalen Applikation von 25, 50 und 100 mg (Vaginalsuppositorien) liegen nach 2-3 Std. durchschnittliche Spitzenkonzentrationen von 7, 8 bzw. 9 [5] bzw. je nach Methode 13.5 ng/ml (Applikation von 100 mg) [3] vor; übereinstimmend sind 24 Std. nach Applikation keine erhöhten Progesteronspiegel mehr feststellbar. Eine terminale Halbwertszeit wird nach einmaliger Gabe von 100 mg durchschnittlich mit 16.39 \pm 5.25 Std. angegeben [6]. Nach der i.m. Applikation (Progesteron in Öl) von 10, 25 bzw. 50 mg werden mittlere Spitzenkonzentrationen von 7, 28 bzw. 50 ng/ml erreicht [3]. Bei der Applikation von 100 mg ist eine mittlere Spitze von 68 ng/ml messbar über 8 Std.; danach bleiben die Spiegel bis 48 Std. nach Applikation über 5 ng/ml [3].

Synthetisches 17 α -Hydroxyprogesteronacproat (17-HPC): Beim i.m. zu applizierenden 17-HPC Präparat werden aufgrund des verzögerten Effekts erst 2-7 Tage nach einmaliger Gabe von 1000 mg Blutspitzenkonzentrationen von 19-35 ng/ml (44-81

nmol/l) gemessen. Bei wöchentlicher Applikation von je 1000 mg bleiben die Spiegel über 43 ng/ml (100 nmol/l), bei 14-tägiger Applikation von je 1000 mg sinken sie unter diese Werte [7].

Schwangerschaft

Kinetikdaten bei Schwangeren existieren nicht. 17-HPC wird in vitro in der Plazenta metabolisiert und erscheint zusammen mit seinen Metaboliten im **fetalen** Blut [8].

Anwendung

Progesteron ist **ausserhalb der Schwangerschaft** zur Behandlung von verschiedenen gynäkologischen Pathologien (Zyklusregulierung bei Progesteroninsuffizienz, Ergänzung zur Östrogen-Substitution in der Menopause) und nach Sterilitätstherapien zur Supplementierung der Lutealphase bis zur 12. SSW zugelassen. Bei Status nach repetitiven Aborten und bei Blutungen vor 12 SSW sowie generell nach 12 SSW wird es im off-label use eingesetzt. **In der Schwangerschaft** nach 12 SSW werden v.a. Frauen mit einem **erhöhten Frühgeburtsrisiko** (Einlingsschwangerschaften: Status nach Frühgeburt, Zervixlänge unter 25 mm, Status nach mehrfachen Aborten; Mehrlingsschwangerschaften) mit Progesteron behandelt. In den USA ist 17-HPC von der FDA (Food and Drug Administration) zur Prävention der Frühgeburt nach vorausgegangener Frühgeburt zugelassen, nicht aber von der EMA [9].

Frühschwangerschaft

Repetitive Aborte

Eine Cochrane Metaanalyse aus RCT mit Schwangeren in der Frühschwangerschaft mit repetitiven Aborten unklarer Ätiologie, bei denen die Wirkung von Progesteron versus Placebo oder keine Behandlung untersucht wurde, zeigte einen Trend in der Reduktion von Aborten unter Progesterontherapie (RR 0.73, 95% CI 0.54-1.00; n=10 trials with 1684 women). Ein nicht signifikanter Benefit bestand in der Rate an Lebendgeburten nach Progesteron Einnahme (RR 1.07, 95% CI 1.00-1.13; n=6 trials with 1411 women). Applikationsart, Dosierung und Dauer der Behandlung variierten zwischen den einzelnen Studien [10].

Blutungen in der Frühschwangerschaft

Eine Multizenter-RCT in UK untersuchte den Einfluss von 400 mg vaginalem Progesteron versus Placebo bei Schwangeren mit Blutungen in der Frühschwangerschaft auf die Rate an Lebendgeburten nach 34 SSW. Therapiestart war der Beginn der Blutung vor 12 SSW. Es zeigte sich kein Unterschied zur Placebogruppe [11]. Eine Cochrane Metaanalyse, die Daten aus high und low income Ländern einschloss, zeigte zwar einen Effekt unter Progesteron auf die Rate an Aborten (RR 0.64, 95% CI 0.47-0.87), aber keinen Effekt auf die Rate an Frühgeburten. Eine Aussage zum Auftreten von kongenitalen Fehlbildungen war nicht möglich auf Grund der kleinen Fallzahl und der mangelnden Qualität der Studien [12].

Prävention der Frühgeburt

Die Cochrane Metaanalyse von Dodd JM et al. 2013 aus 36 RCT ergab eine Senkung der Frühgeburten < 34 SSW, der perinatalen Mortalität, der Rate an low birth weight < 2500 g, und der Aufnahme auf die neonatale Intensivstation unabhängig von der Substanz bzw. vom Applikationsmodus bei Einlingsschwangerschaften mit erhöhtem Risiko (sowohl bei verkürzter Zervix als auch nach vorausgegangener Frühgeburt) [13]. Das Patient Centered Outcome Research Institute (USA) hat eine unabhängige individuelle Patientendaten Metaanalyse in Auftrag gegeben, um die zum Teil widersprüchlichen Daten zur Progesteron Gabe bei erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt zu analysieren. Das Protokoll wurde 2017 publiziert [14]. Bisher liegt

nur das Abstract vor [15]: 5598 Frauen mit **Einlingsschwangerschaft** und Status nach Frühgeburt oder kurzer Zervix und 4338 Frauen mit Mehrlingsschwangerschaft ohne Risikofaktoren wurden untersucht.

Behandlung mit **17-HPC**: Signifikante Reduktion der Rate an Frühgeburten < 34 SSW (RR 0.74, 95% CI 0.59-0.94), Tendenz, aber kein signifikanter Unterschied in der Rate an perinatalen Todesfällen oder schweren neonatalen Komplikationen und ein signifikant erhöhtes Risiko für maternale Komplikationen (RR 1.34, 95% CI 1.06-1.71).

Behandlung mit **vaginalem Progesteron**: Signifikante Reduktion der Rate an Frühgeburten < 34 SSW (RR 0.78, 95% CI 0.68-0.90), Tendenz, aber kein signifikanter Unterschied in der Rate an perinatalen Todesfällen oder schweren neonatalen oder maternalen Komplikationen. Insgesamt gab es keinen Unterschied zwischen 17-HPC und vaginalem Progesteron hinsichtlich Reduktion von Frühgeburten < 34 SSW. Bei unselektionierten **Mehrlingsschwangerschaften** (Zwillinge und Drillinge) ohne Risikofaktoren gab es keine Evidenz für eine Reduktion der Frühgeburten unter der Therapie mit vaginalem Progesteron bzw. 17-HPC Progesteron.

Behandlung mit **oralem Progesteron**: Keine Evidenz für die Wirksamkeit.

Status nach Frühgeburt

Behandlung mit **17-HPC**: In der Metaanalyse von Fernandes-Macias M et al. 2019 war die Anzahl Frühgeburten geringer unter 17-HPC als unter Placebo: < 37 SSW: 29% (RR 0.71 95% CI 0.53-0.96; p=0.001), < 35 SSW: 26% (RR 0.74, 95% CI 0.58-0.96; p=0.021) und < 32 SSW: 40% (RR 0.60, 95% CI 0.42-0.85; p=0.004). Die Rate an neonatalen Todesfällen war um 68% geringer (RR 0.32, 95% CI 0.15-0.66; p=0.002) [16]. Dagegen ergab die doppelblinde RCT («PROLONG») von Blackwell et al. mit 1700 Schwangeren, dass die Gabe von 17-HPC bei Status nach Frühgeburt keine Reduktion an Frühgeburten < 35 SSW und auch keine Senkung des neonatalen Morbiditäts- und Mortalitätsindex bewirkt [17]. Begründet wird dieses Ergebnis, das sich auch von den Resultaten in einer älteren US-Studie von Mels PJ et al. 2003 [18] unterscheidet, mit einem Studienkollektiv, das aus Zentren mehrheitlich ausserhalb der USA mit einer deutlich tieferen Frühgeburtsrate in der Kontrollgruppe, stammte, was zu einer Unterpowerung der Studie führte. Jarde A et al. 2019 verglichen in einem systematischen Review mit Netzwerkanalyse verschiedene präventive Therapieoptionen wie Progesteron, Pessar oder Cerclage bei Schwangeren mit Status nach Frühgeburt: 17-HPC reduzierte die Rate an Frühgeburten < 37 SSW mit einer NNT 7 (4-80) (OR 0.53, 95% CI 0.27-0.94) und auch die neonatale Mortalität (OR 0.39, 95% CI 0.16-0.95) [19].

Behandlung mit **vaginalem Progesteron**: Progesteron vaginal reduzierte die Rate an Frühgeburten < 34 SSW mit einer NNT 8 (6-18) (OR 0.29, 95% CI 0.12-0.68) und die Rate an Frühgeburten < 37 SSW (OR 0.43, 95% CI 0.23-0.74). Es zeigte sich kein Einfluss auf die neonatale Mortalität [19].

Behandlung mit **oralem Progesteron**: Ergebnisse von 148 Schwangeren aus 2 Studien liegen vor, die mit 200 bzw. 400 mg Progesteron oral bei Status nach Frühgeburt prophylaktisch behandelt wurden. Es zeigte sich eine Reduktion der Frühgeburten vor 34 SSW um 58% (OR 0.42, 95% CI 0.22-0.83) ohne Einfluss auf die Rate an Frühgeburten vor 37 SSW oder die neonatale Mortalität [19].

Kurze Zervix

Die Metaanalyse von Romero R et al. 2018 fasst die Ergebnisse von 5 RCT zusammen, in denen Progesteron vaginal bei asymptomatischer Zervixverkürzung ≤ 25mm vor 24 SSW eingesetzt wurde [20]: Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang der

Frühgeburten nach Gabe von vaginalem Progesteron vor 33 SSW (RR 0.62, 95% CI 0.47-0.81, $p=0.0006$), ein selteneres Auftreten eines Atemnotsyndroms, eine geringere neonatale Mortalität und eine tiefere Rate an Aufnahmen auf die neonatale Intensivstation. Die Metaanalyse gab eine NNT von 12 an, um eine Frühgeburt vor 33 SSW zu verhindern. Es gab keinen Unterschied bei den mütterlichen schweren Nebenwirkungen, Fehlbildungen oder neurologischen Entwicklungsstörungen im Alter von 2 Jahren. Die Effekte waren sowohl bei Schwangeren mit und ohne vorausgegangene Frühgeburt ersichtlich. Die Studie zeigte zudem, dass vaginales Progesteron von 90-100 oder 200 mg/d äquieffektiv sind [20]. Auch im systematischen Review von Jarde A et al. 2018 wurde deutlich, dass vaginal appliziertes Progesteron bei einer verkürzten Zervix (≤ 25 mm) das Risiko für Frühgeburten < 34 SSW mit NNT 7 (5-28) (OR 0.45, 95% CI 0.24-0.84) reduziert [19].

Daten zum Einsatz von Progesteron nach 25 SSW zur Prophylaxe liegen nicht vor.

Vorausgegangene Frühgeburt und aktuell kurze Zervix

In einer individuellen Patientenanalyse wurde die Wirksamkeit von vaginalem Progesteron gegenüber einer Cerclage untersucht bei Schwangeren mit einer Einlingschwangerschaft, einer vorausgegangenen Frühgeburt und einer kurzen Zervix ≤ 25 mm. Beide Methoden waren gleichwirksam im Hinblick auf Frühgeburt < 35 und 32 SSW, perinataler und neonataler Morbidität/Mortalität, neonataler Sepsis und Verlegung auf die neonatale Intensivstation. Die Autoren schreiben, dass die Wahl der Behandlung von der Kosten-Nutzenanalyse, dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen und der Entscheidung des Arztes bzw. der Patientin abhängig sein sollte [21].

Zwillinge

In einer Cochrane Metaanalyse von 2017 wurden 16 RCT eingeschlossen, die bei unselektionierten Zwillingsschwangerschaften entweder vaginal oder i.m. appliziertes Progesteron gegenüber Placebo bei Zwillingsschwangerschaften verglichen. Insgesamt führte die Gabe von Progesteron zu keinem Rückgang der Frühgeburten oder einem verbesserten neonatalen Outcome [22].

Die Metaanalyse individueller Patientendaten von Conde-Agudelo A et al. 2017 konnte bei asymptomatischen Zwillingsschwangerschaften mit einer Verkürzung der Zervixlänge ≤ 25 mm eine signifikante Reduktion der Frühgeburten vor 33 SSW (31.4% vs. 43.1%; RR 0.69, 95% CI 0.35-0.81) sowie ein verbessertes neonatales Outcome (neonataler Tod, Geburtsgewicht < 1500 g, Atemnotsyndrom) nachweisen [23]. Eingeschlossen war dabei auch eine Studie von El-Refaie W et al. 2016 bei der 400 mg/d Progesteron eingesetzt worden waren [24].

Drillinge

Die prophylaktische Gabe von 17-HPC bei Drillingschwangerschaften zeigte in 3 RCT keinen Unterschied in der perinatalen Mortalität und der Rate an Frühgeburten < 32 SSW [25].

Progesteron als Erhaltungstokolyse

Eine Cochrane Analyse von 2014 kam zum Ergebnis, dass die Evidenz ungenügend ist, um Progesteron bei Schwangeren mit vorzeitigen Wehen einzusetzen [26]. Martinez et al. untersuchten in einer Multicenter RCT die additive Wirkung von Progesteron zusätzlich zur Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit. Es zeigte sich keine Reduktion der Frühgeburtenrate vor 37 SSW durch den Einsatz von 200 mg vaginal appliziertem Progesteron (42.5% vs. 35.5%) [27]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 zeigte, dass Progesteron zur Erhaltungstherapie nach Sistieren vorzeitiger Wehen keinen Effekt auf die Rate an Frühgeborenen hatte. Die Anzahl Teilnehmer war allerdings mit $n=41$ sehr klein [28]. 17-HPC verlängerte auch nicht die Latenzzeit

zwischen Blasensprung und Geburt nach spontanem vorzeitigem Blasensprung bei Einlingsschwangerschaften [29].

Dosierung

Die orale Form wird meistens ausserhalb der Schwangerschaft eingesetzt. In der Schwangerschaft zur Prävention der Frühgeburt wird zum einen natürliches (mikronisiertes) Progesteron vaginal ab 18-25 SSW bis 34-36 SSW in einer Dosierung von 90-400 mg/d als Gel, Kapsel oder Suppositorium angewendet. Eine Alternative ist die i.m. Applikation in Form des synthetischen Esters 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat (17-HPC) ab frühestens 16 bis maximal 36 SSW in einer Dosierung von 25-1000 mg/Woche als Depotpräparat.

Unerwünschte Wirkungen (UAW)

Schwangerschaftsspezifisch und -unspezifisch

Die vaginale Form zeigt weniger häufig Nebenwirkungen (Schläfrigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Ödeme, Stimmungsschwankungen) als die orale Applikation. Bei i.m. Applikation kommt es in 50% zu lokaler Reizung durch die Injektion, selten treten nicht-septische Abszesse auf. Eine Metaanalyse mit 11 eingeschlossenen Studien (RCT und Observationsstudien) zeigte ein erhöhtes GDM Risiko für Schwangere mit Risiko für Frühgeburt, die mit 17-HPC behandelt worden waren (RR 1.73, 95% CI 1.32-2.28), während unter vaginaler Progesteron Gabe das Risiko nicht erhöht war. (RR 0.82, 95% CI 0.50-1.12) [30]. Eine weitere Metaanalyse, die Schwangere mit einer vorausgegangenen Frühgeburt unter 17-HPC versus Placebo untersuchte, fand unter Einschluss aller Studien ein signifikant erhöhtes Risiko für GDM mit einer RR 1.77 (95% CI 1.22-2.55). Nach Ausschluss der Observationsstudien und unter ausschliesslicher Berücksichtigung der RCT unterschied sich die Rate an GDM nicht mehr [31].

Embryo/Fetus/Langzeitfolgen

Hinweise für fetale Fehlbildungen beim Menschen liegen nicht vor. Beim Einsatz von 17-HPC im ersten Trimenon besteht im Vergleich zum Einsatz von androgenen Gestagenen kein androgener Effekt und keine Gefahr von Virilisierung weiblicher Feten. Dies wurde in klinischen Studien, zum Teil mit einer Beobachtungszeit von 4 bzw. 11.5 Jahren bestätigt [32,33]. In einer RCT gab es bei der Nachuntersuchung der Kinder im Alter von 30-64 Monaten keine Auffälligkeiten im Verhalten oder der körperlichen Entwicklung [28]. In derselben Studie kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg an Spätaborten (3.6 vs. 1.3%) [34].

Daten zur Entwicklung der Kinder sind spärlich, obgleich geschätzt wird, dass in ca. 5-12% aller Schwangerschaften Progesteron zur Unterstützung der Lutealphase nach IVF oder zur Prävention der Frühgeburt eingesetzt wird. Ein systematischer Review fasste 5 RCT zusammen, bei denen Kinder im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren nachuntersucht wurden, die pränatal Progesteron oder Placebo exponiert waren. Es zeigten sich keine Unterschiede in der neurologischen, kognitiven oder motorischen Entwicklung [35].

Kontraindikationen

Maternale oder fetale Risiken, die gegen eine Verlängerung der Schwangerschaft sprechen; unspezifisch wie bei anderen Gestagenen: akute oder chronische Lebererkrankungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Erkrankungen, thrombo-

embolische Erkrankungen, Mammakarzinom, Karzinome des Genitaltraktes, allergische Reaktionen auf Progesteron oder Trägersubstanzen.

Interaktionen

Induktion des Lebermetabolismus prinzipiell möglich durch Barbiturate, Rifampicin, Hydantoine, Griseofulvin, Rauchen. Interaktion mit Antidiabetika.

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):**

- Empfiehlt bei Schwangeren mit Status nach Frühgeburt Supplementation mit Progesteron (17-HPC), Beginn 16–24 SSW zur Reduktion der Frühgeburt.
- Empfiehlt vaginales Progesteron bei asymptomatischen Schwangeren mit Einling und verkürzter Zervix (≤ 20 mm) vor 24 SSW.
- Empfiehlt kein Progesteron zur Prävention der Frühgeburt bei Mehrlingschwangerschaften [36].

- **DGGG, OEGGG und SGGG**

Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2020)

- Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren sonographisch gemessene Zervixlänge vor 24 SSW ≤ 25 mm beträgt, sollen täglich Progesteron intravaginal bis 36+6 SSW erhalten (200 mg Kapsel/Tag oder 90 mg Gel/Tag).
- Nur aufgrund des Vorliegens einer Zwillingschwangerschaft sollen Frauen kein Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt erhalten.
- Frauen mit Zwillingschwangerschaften, deren vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge vor 24 SSW ≤ 25 mm beträgt, sollten täglich 200-400 mg Progesteron intravaginal bis 36+6 SSW erhalten.
- Eine Kombination von Tokolytika mit oralem/vaginalem Progesteron sollte derzeit aufgrund unzureichender Studienlage nicht erfolgen.
- Schwangere mit Einlingsschwangerschaft sollten nach erfolgter Tokolyse zur Erhaltungsbehandlung kein Progesteron zur Prävention einer Frühgeburt erhalten [37].

- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):**

- Empfiehlt vaginales Progesteron prophylaktisch bei Schwangeren mit Status nach Frühgeburt (≤ 34 SSW) oder einem Spätabort (nach 16 SSW) oder einer kurzen Zervix ≤ 25 mm (16-24 SSW).
- Empfiehlt im Rahmen einer shared decision bei Schwangeren mit Status nach Frühgeburt (≤ 34 SSW) oder Spätabort (nach 16 SSW) und einer kurzen Zervix ≤ 25 mm (16-24 SSW) vaginales Progesteron oder eine prophylaktische Cerclage. Progesteron sollte bis mindestens 34 SSW gegeben werden [38].

- **The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG):**

- Empfiehlt vaginales Progesteron bei Einlingsschwangerschaft mit Status nach Frühgeburt oder einer asymptomatischen Zervixverkürzung von < 25 mm, nachgewiesen im 2. Trimenon [39].

- **Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM):**

- Empfiehlt bei Einlingsschwangerschaft mit einer kurzen Zervixlänge unter 20 mm vor 24 SSW Progesteron vaginal (90 mg Gel oder 200 mg Supp.).

- Empfiehlt bei anamnestischem Risiko (FG 20-36 SSW) 250 mg 17-HPC i.m. zwischen 16-36 SSW. Vaginales Progesteron sollte nicht zusätzlich bei diesen Patienten substituiert werden, falls es unter 17-HPC zu einer Zervixverkürzung kommt [40].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):**
 - Empfiehlt die Gabe von 200 mg vaginalem Progesteron bei Einlingsschwangerschaften und 400 mg/Tag bei Mehrlingsschwangerschaften zur Prävention einer spontanen Frühgeburt (kurze Zervix ≤ 25 mm oder Status nach Frühgeburt). Der Beginn sollte zwischen 16-24 SSW sein und bis 34-36 SSW andauern. Sie raten von einer i.m. 17-HPC Gabe ab, da es das Risiko für ein ungünstiges neonatales Outcome erhöhen könnte. Beim Einsatz von vaginalem Progesteron hat sich kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder eine Verschlechterung der postnatalen neurologischen Entwicklung gezeigt [41].

Empfehlung der SAPP

Im „off-label use“ zur Schwangerschaftserhaltung bei Schwangeren mit speziellem Risiko zur Frühgeburt.

Literatur

Cochrane Database Reviews, Metaanalysen, Systematische Reviews

- [10] Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD003511.
- [12] Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD005943.
- [13] Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. 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.
- [14] Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Dietz KC, Harden M, Hodgkinson A, Llewellyn A, Sharif S, Walker R, Wright K, EPPPIC group. Evaluating progestogens for prevention of preterm birth international collaborative (EPPPIC) individual participant data (IPD) meta-analysis: protocol. *Syst Rev* 2017;6:235.
- [15] <https://www.pcori.org/research-results/2017/evaluating-hormone-treatments-women-increased-risk-preterm-birth-%E2%80%93-epppic>
- [16] Fernandez-Macias R, Martinez-Portilla RJ, Cerrillos L, Figueras F, Montse Palacio M. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate versus placebo for the prevention of recurrent preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;147:156-64.
- [17] Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR Jr, Chauhan SP, Hughes BL, Louis JM, Manuck TA, Miller HS, Das AF, Saade GR, Nielsen P, Baker J, Yuzko OM, Reznichenko GI, Reznichenko NY, Pekarev O, Tatarova N, Gudeman J, Birch R, Jozwiakowski MJ, Duncan M, Williams L, Krop J. 17-OHPC to prevent recurrent preterm birth in singleton gestations (PROLONG Study): A multicenter, international, randomized double-blind trial. *Am J Perinatol* 2020;37:127-36.
- [19] Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2019;126:556-67.
- [20] Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. 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;218:161-80.
- [21] Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:10-25.

- [22] Dodd JM, Grivell RM, CM OB, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012024.
- [26] Su LL, Samuel M, Chong YS. Progesterone agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD006770.
- [29] Quist-Nelson J, Parker P, Mokhtari N, Di Sarno R, Saccone G, Berghella V. Progesterone in singleton gestations with preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:346-55.e2.
- [30] Pergialiotis V, Bellos I, Hatziagelaki E, Antsaklis A, Loutradis D, Daskalakis G. Progesterone for the prevention of preterm birth and risk of developing gestational diabetes mellitus: a meta-analysis *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:429-36.e5.
- [31] Eke AC, Sheffield J, Graham EM. 17 α -Hydroxyprogesterone caproate and the risk of glucose i in pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2019;133:468-75.
- [35] Simons NE, Leeuw M, Van't Hoof J, Limpens J, Roseboom TJ, Oudijk MA, Pajkrt E, Finken MJJ, Painter RC. The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review. *BJOG* 2020 Oct 28.

Kontrollierte, randomisierte Studien (RCT)

- [11] Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med* 2019;380:1815-24.
- [18] Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85. (Erratum in: *N Engl J Med* 2003;349:1299)
- [23] Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Abdelhafez MS, Tabor A, Perales A, Hassan SS, Nicolaidis KH. 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.
- [24] 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* 2016;293:61-7.
- [25] Combs CA, Schuit E, Caritis SN, Lim AC, Garite TJ, Maurel K, Rouse D, Thom E, Tita AT, Mol B; Global Obstetrics Network (GONet) collaboration. 17-Hydroxyprogesterone caproate in triplet pregnancy: an individual patient data meta-analysis. *BJOG* 2016;123:682-90.
- [27] Martínez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Laterra C, Hösli I, Fernández D, Surbek D, Huespe M, Drack G, Bunader A, Rouillier S, López de Degani G, Seidenstein E, Prentl E, Antón J, Krähenmann F, Nowacki D, Poncelas M, Nassif JC, Papera R, Tuma C, Espoile R, Tiberio O, Breccia G, Messina A, Peker B, Schinner E, Mol BW, Kanterewicz L, Wainer V, Boulvain M, Othenin-Girard V, Bertolino MV, Irion O; 4P trial group. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG* 2015;122:80-91.
- [28] Wood S, Rabi Y, Tang S, Brant R, Ross S. Progesterone in women with arrested premature labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:258.
- [34] Northen AT, Norman GS, Anderson K, Moseley L, Divito M, Cotroneo M, Swain M, Bousleiman S, Johnson F, Dorman K, Milluzzi C, Tillinghast JA, Kerr M, Mallett G, Thom E, Pagliaro S, Anderson GD; National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007;110:865-72.

Fall-Kontroll-Studie

- [32] Check JH, Rankin A, Teichman M. The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy. *Fertil Steril* 1986;45:575-7.

Retrospektive Studie

[33] Resseguie LJ, Hick JF, Bruen JA, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT. Congenital malformations among offspring exposed in utero to progestins. Olmstead County, Minnesota 1936-1974. *Fertil Steril* 1985;43:514-9.

Pharmakokinetik

[3] Nillius SJ, Johansson ED. Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal, or intramuscular administration of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:470-7.

[4] Neises M, Wischnik A, Weidinger H, Zsolnai B. Pharmakokinetik vaginal applizierten Progesterons. *Arch Gyn Obstet* 1991;250:1005-14.

[5] Von Eye Corleta H, Capp E, Ferreira MB. Pharmacokinetics of natural progesterone vaginal suppository. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:105-8.

[6] Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, Shalev J, Orvieto R, Ben-Rafael Z. Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. *Steroids* 2000;65:645-9.

[7] Onsrud M, Paus E, Haug E, Kjørstad K. Intramuscular administration of hydroxyprogesterone caproate in patients with endometrial carcinoma. Pharmacokinetics and effects on adrenal function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:519-23.

[8] Hemauer SJ, Yan R, Patrikeev, SL, Mattison DR, Hankins GD, Ahmed MS, Nanovskaya TN. Transplacental transfer and metabolism of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:169.e1-5.

Review

[1] Corner GW, Allen WM. Physiology of the corpus luteum. *Am J Physiol* 1929;88:326-46.

Fachinformationen

[2] Arzneimittelinformation der Schweiz: <https://compendium.ch>; www.swissmedicinfo.ch

[9] FDA: <https://www.fda.gov/media/80892/download>

Empfehlungen

[36] ACOG: Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012;120:964-73.

[37] DGGG, OEGGG und SGGG: Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2020)

[38] RCOG (NICE): Preterm labour and birth NICE guideline Published: 20 November 2015 www.nice.org.uk/guidance/ng25

[39] RANZCOG: Progesterone: Use in the second and third trimester of pregnancy for the prevention of preterm birth [2017]

[40] SMFM: The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee SMFM STATEMENT| VOLUME 216, ISSUE 3, PB11-B13, MARCH 01, 2017.

[41] SOGC: SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE| VOLUME 42, ISSUE 6, P806-812, JUNE 01, 2020. Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth.

Venu Jain, MD, PhD Sarah D. McDonald, MD William R. Mundle, MD Dan Farine, MD <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.04.012>

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford <http://www.cebm.net/?o=1025>

https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

31.12.2020 (4. Version, 3. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): IH