Article published online: 2021-01-19

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

17-Hydroxyprogesteroncaproat zur Prävention der wiederholten Frühgeburt – systematische Übersicht und Metaanalyse unter Berücksichtigung des PROLONG-Trials

17-Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Recurrent Preterm Birth – A Systematic Review and Meta-analysis Taking into Account the PROLONG Trial

OPEN ACCESS

Autoren

Ruben-J. Kuon[1], Richard Berger[2], Werner Rath[3]

Institute

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

Key words

preterm birth, progesterone, 17α-hydroxyprogesterone caproate, prevention

Schlüsselwörter

Frühgeburt, Progesteron, 17-α-Hydroxyprogesteroncaproat, Prävention

eingereicht 28. 6. 2020
angenommen nach Revision 18. 10. 2020

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 61–70
DOI 10.1055/a-1295-0752
ISSN 0016-5751

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

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

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die vorangegangene spontane Frühgeburt gilt als starker Risikofaktor für eine erneute Frühgeburt in der Folgeschwangerschaft und wurde in Präventionsstudien mit Progesteron (natürliches Progesteron oral oder vaginal, sowie 17-Hydroxyprogesteroncaproat [17-OHPC]) als Selektionskriterium evaluiert. Basierend auf einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde 17-OHPC 2011 von der Food and Drug Administration in den USA zur Prävention der wiederholten Frühgeburt zugelassen mit der Vorgabe einer folgenden konfirmatorischen Studie, die soeben publiziert wurde (PROLONG-Trial).

Methode Es wurde eine systematische Literaturrecherche des Zeitraumes 1970 bis April 2020 mit den Suchbegriffen Frühgeburt und 17-OHPC oder Progesteron durchgeführt. Eingeschlossen in die folgende Metaanalyse wurden nur randomisierte, placebokontrollierte Studien bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft, die 17-OHPC zur Prävention der wiederholten Frühgeburt erhielten. Das relative Risiko und die dazu gehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden berechnet. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde mit der I^2-Statistik bewertet.

Ergebnisse Neben der Studie, die zur Zulassung führte und dem PROLONG-Trial, liegt lediglich eine weitere Studie vor, die die Einschlusskriterien erfüllt (Gesamtzahl der Patientinnen: 2221). Bei erheblicher Heterogenität zwischen den Studien vor allem bezüglich der Risikofaktoren für Frühgeburt

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

zeigte sich beim Vergleich von 17-OHPC versus Placebo keine signifikante Reduktion der Frühgeburtenraten vor 37, 35 und 32 SSW sowie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit an Fehlgeburten vor 20 SSW und fetalen Toden (antepartal oder intrapartal) nach 20 SSW und der neonatalen Morbidität.

Schlussfolgerung Nach derzeitiger Datenlage kann 17-OHPC nicht zur Prävention der wiederholten Frühgeburt empfohlen werden. Weitere randomisierte, placebokontrollierte Studien mit klar definierten vergleichbaren Risikofaktoren sind erforderlich, um die Schwangeren zu identifizieren, die von der Prävention mit 17-OHPC profitieren könnten.

ABSTRACT

Background Prior spontaneous preterm birth is a strong risk factor for the recurrence of spontaneous preterm birth in a subsequent pregnancy and has been evaluated in prevention studies using progesterone (natural progesterone administered orally or vaginally, and 17-hydroxyprogesterone caproate [17-OHPC]) as a selection criterion. Based on the findings of a randomized, placebo-controlled study, 17-OHPC was approved for use in 2011 by the Food and Drug Administration in the USA for the prevention of recurrent preterm birth. The approval was granted with qualification that a subsequent confirmatory study would need to be carried out, the results of which have just been published (PROLONG trial).

Method A systematic literature search for the period from 1970 to April 2020 using the search terms “preterm birth” and “17-OHPC” or “progesterone” was carried out. Only randomized, placebo-controlled studies of women with singleton pregnancies who received 17-OHPC to prevent recurrent preterm birth were included in the subsequent meta-analysis. The relative risk and associated 95% confidence intervals were calculated. The heterogeneity between studies was evaluated with I^2 statistics.

Results In addition to the original study used for the approval and the PROLONG trial, only one other study was found which met the inclusion criteria (total number of patients: 2221). With considerable heterogeneity between the studies, particularly with respect to the risk factors for preterm birth, the comparison between 17-OHPC and placebo showed no significant reduction in preterm birth rates before 37, 35 and 32 weeks of gestation and no significant differences with regard to the prevalence of miscarriage before 20 weeks of gestation or fetal deaths (antepartum or intrapartum) after 20 weeks of gestation and neonatal morbidity.

Conclusion Based on the currently available data, 17-OHPC cannot be recommended for the prevention of recurrent preterm birth. Further randomized, placebo-controlled studies with clearly defined, comparable risk factors are required to identify the group of pregnant women which could benefit from the use of 17-OHPC to prevent preterm birth.

Einleitung

Die Prävalenz der Frühgeburt liegt weltweit, abhängig vom Entwicklungsstand der medizinischen Versorgung, zwischen 5–18% und betrug in Deutschland 2017 8,4% [1, 2]. Frühgeburten sind zu 75% an der perinatalen und zu 35% an der neonatalen Mortalität beteiligt und für 16% der kindlichen Todesfälle unter 5 Jahren verantwortlich [2, 3]. Vor allem die extrem frühe Frühgeburt (< 28 SSW) ist mit schwerer neonataler Morbidität (z. B. Atemnotsyndrom, nekrotisierende Enterokolitis (NEC), intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)) und erheblichen neurologischen Langzeitschäden beim Kind assoziiert [4].

Die spontane Frühgeburt in der vorangegangenen Schwangerschaft stellt einen starken unabhängigen Risikofaktor für eine erneute Frühgeburt in der Folgeschwangerschaft dar (adjustierte Odds Ratio [aOR] 3,6; 3,2–4,0) [5]. Abhängig von der Anzahl vorangegangener spontaner Frühgeburten und dem Zeitpunkt der Manifestation beträgt das absolute Wiederholungsrisiko 30%, bei zwei oder mehr Frühgeburten < 32 SSW sogar 57% [6].

Die effektive Prävention der Frühgeburt gehört immer noch zu den ungelösten Problemen der Geburtshilfe.

Aufgrund vielversprechender Ergebnisse aus klinischen Studien und Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung sind Gestagene zur Prävention der Frühgeburt in den Fokus des Interesses gerückt. Gestagene hemmen uterine Kontraktionen, beeinflussen die Expression von kontraktionsfördernden Proteinen wie Connexin 43, Ca^+-Kanäle und Oxytocinrezeptoren, reduzieren die Produktion proinflammatorischer Zytokine und weisen signifikante Wirkungen auf die biochemischen Prozesse und die Funktion der Cervix uteri auf [7–9].

Klinisch kommen das synthetische 17-OHPC (Halbwertszeit 7,8 Tage) intramuskulär oder subkutan appliziert in einer Dosierung von 250 mg bzw. 275 mg/Woche sowie Progesteron (Halbwertszeit 35–55 Stunden) oral (200–400 mg/Tag) oder vaginal (90 mg als Gel, 100–200 mg als Kapsel) zum Einsatz.

Zur Prävention der Frühgeburt nach vorangegangener Frühgeburt mit vaginalem Progesteron liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (Übersicht bei [10]).

In diesem Zusammenhang wird deutlich, dass eine sorgfältige Selektion der Schwangeren notwendig ist, um diejenigen zu identifizieren, die tatsächlich von der Prävention mit Progesteron profitieren.

Für die Zulassung von 17-OHPC zur Prävention der wiederholten Frühgeburt war in den USA die randomisierte, placebokontrollierte Studie von Meis et al. 2003 (Maternal-Fetal Medicine Units [MFMU-] Trial) maßgeblich. Dabei konnte mit der intramuskulären Gabe von 250 mg 17-OHPC/Woche im Vergleich zu Placebo beginnend zwischen der SSW 16–20 eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate vor 37, 35 und 32 SSW erreicht werden, darüber hinaus eine signifikante Senkung der Rate an NEC, IVH und Sauerstoffgabe bei den Frühgeborenen [11].

Zu Besorgnissen bezüglich möglicher bisher nicht bekannter Nebenwirkungen von 17-OHPC führte die in der Verumgruppe nichtsignifikant höhere Frequenz an Fehlgeburten vor 20 SSW und von fetalen Toden (antepartal oder intrapartal) nach 20 SSW: Zudem geriet diese Studie in die Kritik [12–14] aufgrund der im

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Vergleich zu anderen Studien sehr hohen Rate an Frühgeburten sowohl in der Placebogruppe (54,9%) als auch im 17-OHPC-Arm (36,3%), die vergleichbar hoch war wie in den Kontrollgruppen anderer Studien [15, 16]. Als Ursache dieser hohen Rate wurden mögliche uterotone Effekte des Rizinusöls (castor oil) diskutiert, welches jedoch sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe als Trägerlösung verwendet wurde [12].

Auch wenn die US-Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) üblicherweise mindestens 2 unabhängige klinische Studien fordert und der MFMU-Trial nicht als Arzneimittelzulassungsstudie geplant war, wurde 17-OHPC (Präparat: Makena®) zur Prävention der Frühgeburt im Jahr 2011 von der FDA für die Prävention einer Frühgeburt in Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener spontaner Frühgeburt eines Einlings zugelassen (die Zulassung erfolgte als beschleunigtes Verfahren [„Subpart H-Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses"]). Bedingung war jedoch die Durchführung einer konfirmatorischen Studie (Progestin's Role in Optimizing Neonatal Gestational Length, PROLONG-Trial), welche die Wirksamkeit von 17-OHPC hinsichtlich Frühgeburt und neonataler Morbidität, aber auch Sicherheitsaspekte untersuchen sollte und in Abstimmung mit der FDA geplant wurde. Das Studienprotokoll war im Wesentlichen dem des MFMU-Trials vergleichbar.

Es sollten über 1700 Schwangere eingeschlossen werden. Nach langer Rekrutierung (November 2009 bis Oktober 2018 [last study visit]) liegt diese nun vor [17]. Nach Maßgabe der FDA sollten zudem mindestens 10% aller Probanden aus den USA rekrutiert werden.

Die aktuelle Leitlinie „Prävention und Therapie der Frühgeburt" (AWMF-Registernummer 015-025), welche vor Erscheinen des PROLONG-Trials verfasst wurde, spricht für die Gabe von 17-OHPC bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft und vorangegangener spontaner Frühgeburt eine offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit („kann") aus [18].

Ziel dieser Arbeit war, anhand der neu veröffentlichten Daten des PROLONG-Trials und weiterer geeigneter Studien zu überprüfen, inwieweit eine Neubewertung der Gabe von 17-OHPC zur Prävention der Frühgeburt notwendig ist.

Material und Methodik

Es erfolgte eine Literaturrecherche in PubMed über den Zeitraum 1970 bis April 2020. Es lagen folgende Suchbegriffe zugrunde: Frühgeburt („preterm birth" oder „premature birth") und 17-OHPC („17-alpha-hydroxyprogesterone", „17 hydroxyprogesteron", „caproate") oder Progesteron („progesterone") unter Berücksichtigung von randomisiert kontrollierten Studien und Publikationen in englischer und deutscher Sprache im Volltext. Es sollten in die Datenanalyse alle randomisierten placebokontrollierten Studien zur Therapie mit 17-OHPC für die Prävention einer Frühgeburt bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach mindestens einer vorangegangener spontaner Frühgeburt einbezogen werden. Die letzte Suche erfolgte am 30. April 2020.

Endpunkte der Metaanalyse waren Frühgeburt vor 37, 35 und 32 SSW sowie das Auftreten einer NEC, IVH Grad 3 oder 4, Fehlgeburten < 20 SSW und fetalen Toden (antepartal oder intrapartal) > 20 SSW.

Weitere mögliche Indikationen oder auch Anwendung anderer Gestagene wie beispielsweise Einsatz von natürlichem Progesteron werden nicht evaluiert. Wir verweisen hierzu auf aktuelle Publikationen unserer Gruppe [10, 19]. Die Metaanalyse wurde unter Verwendung der Review Manager Software (Review Manager (RevMan) Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) erstellt. Das relative Risiko und die dazu gehörigen 95%-Konfidenzintervalle wurden berechnet. Die Heterogenität des Behandlungseffekts wurde mit der I^2-Statistik bewertet [20]. Die Ergebnisse einzelner Studien wurden unter Verwendung eines „fixed-effects model" zusammengefasst, wenn keine wesentliche statistische Heterogenität vorlag ($I^2 \leq 30\%$). Lag $I^2 > 30\%$, wurde ein „random-effects model" verwendet, wie im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions empfohlen [21].

Ergebnisse

Randomisierte placebokontrollierte Studien zur Prävention einer Frühgeburt mit 17-OHPC bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach vorangegangener spontaner Frühgeburt

Die Literaturrecherche unter o. g. Suchkriterien zeigte insgesamt 2188 Veröffentlichungen an. Unter Berücksichtigung des Einschlusskriteriums „randomisierte placebokontrollierte Studien zur Therapie mit 17-OHPC für die Prävention einer Frühgeburt bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft nach mindestens einer vorangegangener spontaner Frühgeburt" konnte neben der Studie von Meis et al. (MFMU-Trial) aus dem Jahr 2003 und der zur Konfirmation geplanten Studie von Blackwell et al. (PROLONG-Trial) eine weitere Studie aus Ägypten identifiziert werden (Ibrahim et al. 2010 [22]).

Weitere randomisierte placebokontrollierte Studien, welche die Gabe von 17-OHPC zur Prävention der Frühgeburt in Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener Frühgeburt untersuchten, liegen nicht vor. ▸ **Tab. 1** stellt die jeweilige Zahl der eingeschlossenen Patientinnen, die Einschlusskriterien, die Art des Gestagens, die Dosis und den Anwendungszeitraum, die Anzahl der rekrutierenden Zentren und das primäre Outcomekriterium dar.

Die Studie von Saghafi et al. wurde nicht eingeschlossen, da diese nicht placebokontrolliert ist [23]. Die Studie von Berghella et al. wurde ebenfalls nicht berücksichtigt, da diese eine sekundäre Analyse einer Zerklage-Studie darstellt und neben der vorangegangenen Frühgeburt als weiteres Einschlusskriterium eine Zervixlänge < 25 mm beinhaltete [24]).

Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen

Eine detaillierte Beschreibung der Patientencharakteristika fehlt in der Studie von Ibrahim et al., sodass diese hier nicht einbezogen werden können. Es liegen lediglich folgende Angaben vor: 17-OHPC- vs. Placebogruppe: Alter: 25,32 ± 4,15 vs. 25,60 ± 3,85 Jahre ($p > 0{,}05$); Gravidität: 3,96 ± 1,06 vs. 4,08 ± 0,997 ($p > 0{,}05$).

Die Patientencharakteristika des MFMU- und des PROLONG-Trials sind in ▸ **Tab. 2** detailliert dargestellt. Patientinnen für den

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

▶ **Tab. 1** Randomisierte placebokontrollierte Studien: 17-OHPC zur Prävention der Frühgeburt bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft und vorangegangener Frühgeburt.

Autor	Jahr	Patientenzahl (17α-OHPC vs. Kontrolle)	Einschlusskriterien	Art des Gestagens	Dosis und Intervall	Anwendungszeitraum (SSW)	Anzahl Zentren	primäres Outcome
Meis et al.	2003	310 vs. 153	vorangegangene sFG (Einling)	i. m. 17-OHPC	250 mg wöchentlich	16–20 bis 36	19	FG < 37 SSW
Ibrahim et al.	2010	25 vs. 25	vorangegangene sFG (Einling)	i. m. 17-OHPC	250 mg wöchentlich	2. Trimester bis 36	1	SSW bei Geburt, FG < 37 SSW
Blackwell et al.	2019	1130 vs. 578	vorangegangene sFG (Einling)	i. m. 17-OHPC	250 mg wöchentlich	16–20 bis 36	93 (41 USA, 52 non-USA)	FG < 35 SSW, composite neonatal morbidity and mortality index[a]

SSW: Schwangerschaftswoche, 17-OHPC: 17-Hydroxyprogesteroncaproat, FG: Frühgeburt, sFG: spontane Frühgeburt, [a] Zusammenfassung von neonatalem Tod, intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 3 oder 4, Atemnotsyndrom des Neugeborenen, bronchopulmonale Dysplasie, nekrotisierende Enterokolitis, nachgewiesene Sepsis.

▶ **Tab. 2** Patientencharakteristika Meis et al. (2003, MFMU) vs. Blackwell et al. (2019, PROLONG).

	MFMU		PROLONG	
	17-OHPC (n = 310)	Placebo (n = 153)	17-OHPC (n = 1130)	Placebo (n = 578)
Alter (Jahre)	26,0 ± 5,6	26,5 ± 5,4	30,0 ± 5,2	29,9 ± 5,2
BMI vor der Schwangerschaft	26,9 ± 7,9	26,0 ± 7,0	23 (21–27)	23 (21–27)
> 1 vorangegangene Frühgeburten (%)	27,7	41,2	13,1	12,1
SSW bei der vorangegangenen Frühgeburt	30,6 ± 4,6	31,3 ± 4,2	32 (28–35)	33 (29–35)
ethnische Gruppe (%)				
▪ schwarz	59,0[a]	58,8[a]	6,5	7,1
▪ kaukasisch	25,5[b]	22,2[b]	88,8	87,2
▪ asiatisch	0,6	0,7	2,0	3,8
▪ hispanisch	13,9	17,0	–	–
▪ andere	1,0	1,3	2,7	1,9
Familienstand (%)				
▪ verheiratet/mit Partner lebend	51,3	46,4	89,6	90,3
▪ nie verheiratet	38,4	41,8	7,6	6,9
▪ geschieden/verwitwet/getrennt	10,3	11,8	2,7	2,8
Rauchen während der Schwangerschaft (%)	22,6	19,6	8,1	7,1
Alkohol während der Schwangerschaft (%)	8,7	6,5	2,1	3,1

MFMU: Maternal-Fetal Medicine Units, PROLONG: Progestin's Role in Optimizing Neonatal Gestational Length, 17-OHPC: 17-Hydroxyprogesteroncaproat, BMI: Body-Mass-Index, SSW: Schwangerschaftswoche. [a] beschrieben als „non-hispanic black", [b] beschrieben als „non-hispanic white", Daten dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. in Prozent (%).

PROLONG-Trial wurden in insgesamt 93 Zentren aus 9 verschiedenen Ländern rekrutiert.

Es werden erhebliche Unterschiede zwischen beiden Studien hinsichtlich des Risikoprofils für eine Frühgeburt deutlich, u. a. Höhe des BMI, Rate an Schwangeren mit > 1 vorangegangenen Frühgeburten, Zeitpunkt der vorangegangenen Frühgeburt, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie deutliche Unterschiede hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit und des Familienstandes.

17-OHPC und das Risiko einer Frühgeburt

Frühgeburt vor 37 SSW

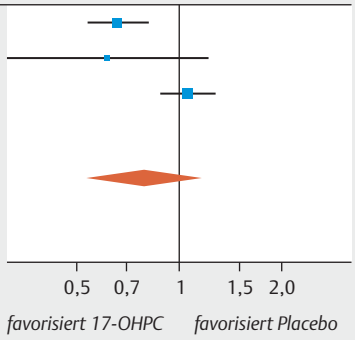
Die 3 eingeschlossenen Studien enthalten Informationen über die Rate an Frühgeburten vor 37 SSW. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Rate an Frühgeburten vor 37 SSW zwischen Schwangeren, die mit 17-OHPC oder Placebo behandelt wurden (▶ **Abb. 1 a**). Die I^2-Statistik weist auf eine hohe Heterogenität zwischen den Studien hin [20].

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Studie oder Untergruppe	17-OHPC Ereignisse	17-OHPC Gesamtpatientenzahl	Placebo Ereignisse	Placebo Gesamtpatientenzahl	Gewichtung (%)	relatives Risiko M–H, randomisiert, 95%-KI
Meis 2003	111	306	84	153	40,0	0,66 (0,54, 0,81)
Ibrahim 2010	8	25	13	25	19,3	0,62 (0,31, 1,22)
Blackwell 2019	257	1112	125	572	40,7	1,06 (0,88, 1,28)
Gesamtpatientenzahl (95%-KI)		**1443**		**750**	**100,0**	**0,79 (0,53, 1,18)**
Gesamtzahl der Ereignisse	376		222			

Heterogenität: $I^2 = 84\%$

Signifikanztest für den Gesamteffekt: Z = 1,16 (p = 0,25)

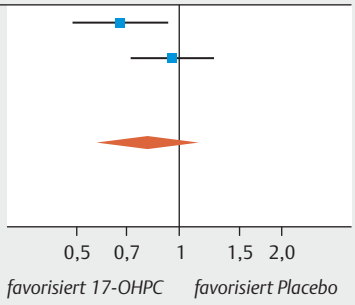


a

Studie oder Untergruppe	17-OHPC Ereignisse	17-OHPC Gesamtpatientenzahl	Placebo Ereignisse	Placebo Gesamtpatientenzahl	Gewichtung (%)	relatives Risiko M–H, randomisiert, 95%-KI
Meis 2003	63	306	47	153	47,4	0,67 (0,48, 0,93)
Blackwell 2019	122	1113	66	574	52,6	0,95 (0,72, 1,26)
Gesamtpatientenzahl (95%-KI)		**1419**		**727**	**100,0**	**0,81 (0,57, 1,14)**
Gesamtzahl der Ereignisse	185		113			

Heterogenität: $I^2 = 62\%$

Signifikanztest für den Gesamteffekt: Z = 1,21 (p = 0,23)

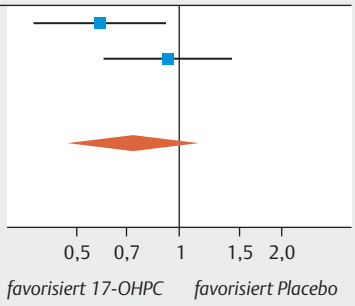


b

Studie oder Untergruppe	17-OHPC Ereignisse	17-OHPC Gesamtpatientenzahl	Placebo Ereignisse	Placebo Gesamtpatientenzahl	Gewichtung (%)	relatives Risiko M–H, randomisiert, 95%-KI
Meis 2003	35	306	30	153	49,3	0,58 (0,37, 0,91)
Blackwell 2019	54	1116	30	574	50,7	0,93 (0,60, 1,43)
Gesamtpatientenzahl (95%-KI)		**1422**		**727**	**100,0**	**0,74 (0,47, 1,16)**
Gesamtzahl der Ereignisse	89		60			

Heterogenität: $I^2 = 53\%$

Signifikanztest für den Gesamteffekt: Z = 1,32 (p = 0,19)



c

▶ **Abb. 1** Vergleich 17-OHPC versus Placebo, Outcome Frühgeburt < 37 SSW (**a**), < 35 SSW (**b**), < 32 SSW (**c**). Forest-Plots des relativen Risikos und zugehöriger 95%-Konfidenzintervalle für Frühgeburt < 37 Schwangerschaftswochen (SSW) (**a**), < 35 SSW (**b**) und < 32 SSW (**c**). 17-OHPC: 17-Hydroxyprogesteroncaproat, KI: Konfidenzintervall.

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

▶ **Tab. 3** Perinatales Outcome Meis et al. (2003, MFMU) vs. Blackwell et al. (2019, PROLONG).

Outcome	MFMU			PROLONG		
	17-OHPC (%)	Placebo (%)	RR (95%-KI)	17-OHPC (%)	Placebo (%)	RR (95%-KI)
Geburt < 37 SSW	36,3	54,9	**0,66 (0,54–0,81)**	23,1	21,9	1,06 (0,88–1,28
▪ spontan	29,4	45,1	0,65 (0,51–0,83)	18,8	17,1	1,10 (0,88–1,36)
▪ indiziert	6,9	9,8	0,70 (0,37–1,32)	4,1	4,5	0,91 (0,57–1,46)
Geburt < 35 SSW	20,6	30,7	**0,67 (0,48–0,93)**	11,0	11,5	0,95 (0,71–1,26)
Geburt < 32 SSW	11,4	19,6	**0,58 (0,37–0,91)**	4,8	5,2	0,92 (0,60–1,42)
Fehlgeburt < 20 SSW	1,6	0	NA	0,5	1,3	**0,28 (0,08–0,94)**
antenatale Kortikosteroide	17,8	19,7	0,91 (0,60–1,35)	9,3	10,6	0,88 (0,65–1,20)
Tokolyse	17,3	15,9	1,09 (0,70–1,69)	11,9	10,9	1,09 (0,82–1,44)
BPD	1,3	3,3	0,40 (0,11–1,46)	0,5	0,2	3,02 (0,38–24,1)
RDS	9,5	15,1	0,63 (0,38–1,05)	4,9	4,7	1,06 (0,67–1,68)
NEC	0	2,6	NA	0,2	0,4	0,5 (0,07–3,40)
Chorioamnionitis	3,6	3,3	1,09 (0,39–3,09)	0,8	0,3	2,24 (0,48–10,41)
Retinopathie	1,6	3,3	0,50 (0,15–1,70)	0,5	1,3	0,37 (0,12–1,16)
IVH Grad 3 oder 4	0,7	0	NA	0,2	0,2	0,99 (0,09–10,52)
nachgewiesene Sepsis	3,0	2,6	1,12 (0,35–3,58)	0,5	0,5	0,84 (0,20–3,56)

MFMU: Maternal-Fetal Medicine Units, PROLONG: Progestin's Role in Optimizing Neonatal Gestational Length, 17-OHPC: 17-Hydroxyprogesteroncaproat, SSW: Schwangerschaftswoche, BPD: bronchopulmonale Dysplasie, RDS: Respiratory Distress Syndrome (Atemnotsyndrom des Neugeborenen), NEC: nekrotisierende Enterokolitis, IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie. Daten dargestellt in Prozent (%) bzw. als relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervall. fett = statistische Signifikanz

Frühgeburt vor 35 und 32 SSW

Lediglich 2 Studien geben Daten hierzu an [11, 17]. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Rate an Frühgeburten vor 35 und 32 SSW zwischen Schwangeren, die mit 17-OHPC oder Placebo behandelt wurden (▶ **Abb. 1 b** und **c**). Die I^2-Statistik weist auf eine mittlere Heterogenität zwischen den Studien hin [20].

▶ **Tab. 3** stellt das perinatale Outcome des MFMU- und PROLONG-Trials gegenüber. Die Studie von Ibrahim et al. konnte infolge unzureichender Daten nicht in die Analyse einbezogen werden.

Für das Auftreten einer NEC zeigte sich in der Metaanalyse keine signifikante Reduktion (▶ **Abb. 2 a**; geringe bis mittlere Heterogenität [20]). Im PROLONG-Trial wurde bezüglich IVH nur die Rate der Kinder mit IVH Schweregrad 3 oder 4 angegeben, sodass die Metaanalyse nur für diese Schweregrade möglich war. Dabei ergab sich keine signifikante Reduktion (▶ **Abb. 2 b**, keine Heterogenität [20]). Im MFMU-Trial zeigte sich eine signifikante Reduktion an IVH (any grade) in der 17-OHPC-Gruppe (1,3% in der 17-OHPC- vs. 5,2% in der Placebogruppe; 95%-KI 0,8–0,82). In der Metaanalyse fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer Fehlgeburt vor 20 SSW und eines fetalen Todes (antepartal oder intrapartal) nach 20 SSW zwischen Patientinnen, die mit 17-OHPC oder Placebo behandelt wurden (▶ **Abb. 3 a** [hohe Heterogenität] und **b** [keine Heterogenität] [20]).

Diskussion

Die Frühgeburt stellt eine der großen Herausforderungen der Geburtshilfe dar und ist mit hoher neonataler Morbidität und Mortalität assoziiert. Strategien zur Prävention sind daher dringend erforderlich und im Fokus geburtshilflicher Forschung.

Eine spontane Frühgeburt in der vorangegangenen Schwangerschaft ist mit einem 3,6-fach erhöhten Risiko für eine erneute spontane Frühgeburt in der Folgeschwangerschaft assoziiert, sodass sich bei diesen Schwangeren die Frage nach einer primären Prävention stellt [5]. Darüber hinaus hat die Zahl der vorangegangenen Frühgeburten und der Zeitpunkt ihrer Manifestation einen erheblichen Einfluss auf das Wiederholungsrisiko [6].

Meis et al. veröffentlichten im Jahr 2003 eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie, die an 19 Kliniken Schwangere mit Einlingsschwangerschaften zwischen der SSW 16–20 und vorangegangener spontaner Frühgeburt in einer 2 : 1-Verteilung entweder mit 250 mg 17-OHPC i. m. oder Placebo bis Geburt oder SSW 36 behandelten [11]. Auf Grundlage von bereits publizierten Daten waren die Studienplaner von einer Rate an Frühgeburten vor 37 SSW in der Kontrollgruppe von 37% ausgegangen, sodass sich die notwendige Fallzahl auf 500 Frauen berechnete, um eine 33%ige Reduktion der Frühgeburtenrate (von 37 auf 25%) durch 17-OHPC zu erreichen [11]. In der 2. Zwischenanalyse, nachdem die Ergebnisse von etwa 70% der eingeschlossenen Schwangerschaften vorlagen, zeigten sich signifikante Unterschiede im primären Outcome (Frühgeburt vor 37 SSW), sodass keine weitere Rekrutierung von Patientinnen durchgeführt wurde. Es ergab sich eine signifikante Senkung der Frühgeburtenrate vor 37 SSW (von 54,9 auf 36,3%), vor 35 SSW (von 30,7 auf 20,6%) und vor 32 SSW (19,6 auf 11,4%).

Auch wenn ein Trend zugunsten der Gabe von 17-OHPC zu erkennen ist, konnte die vorliegende Metaanalyse keine signifikante

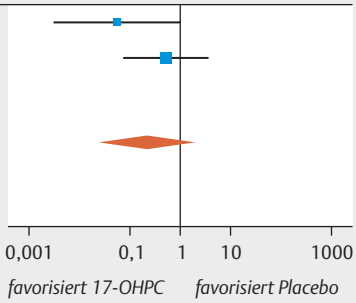
Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Studie oder Untergruppe	17-OHPC Ereignisse	17-OHPC Gesamtpatientenzahl	Placebo Ereignisse	Placebo Gesamtpatientenzahl	Gewichtung (%)	relatives Risiko M–H, randomisiert, 95%-KI
Meis 2003	0	305	4	152	38,5	0,06 (0,00, 1,03)
Blackwell 2019	2	1093	2	559	61,5	0,51 (0,07, 3,62)
Gesamtpatientenzahl (95%-KI)		**1398**		**711**	**100,0**	**0,22 (0,02, 1,95)**
Gesamtzahl der Ereignisse	2		6			

Heterogenität: $I^2 = 39\%$

Signifikanztest für den Gesamteffekt: Z = 1,36 (p = 0,17)

a

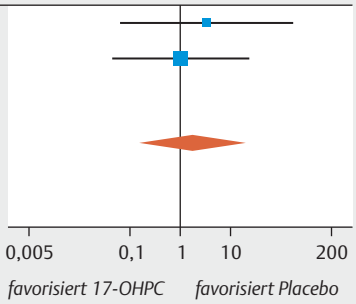


Studie oder Untergruppe	17-OHPC Ereignisse	17-OHPC Gesamtpatientenzahl	Placebo Ereignisse	Placebo Gesamtpatientenzahl	Gewichtung (%)	relatives Risiko M–H, fest, 95%-KI
Meis 2003	2	305	0	153	33,5	2,52 (0,12, 52,09)
Blackwell 2019	2	1093	1	559	66,5	1,02 (0,09, 11,26)
Gesamtpatientenzahl (95%-KI)		**1398**		**712**	**100,0**	**1,52 (0,24, 9,65)**
Gesamtzahl der Ereignisse	4		1			

Heterogenität: $I^2 = 0\%$

Signifikanztest für den Gesamteffekt: Z = 0,45 (p = 0,66)

b



▶ **Abb. 2** Vergleich 17-OHPC versus Placebo, Outcome NEC (**a**), IVH Grad 3 oder 4 (**b**). Forest-Plots des relativen Risikos und zugehöriger 95%-Konfidenzintervalle für nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (**a**) und intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) Grad 3 oder 4 (**b**). 17-OHPC: 17-Hydroxyprogesteroncaproat, KI: Konfidenzintervall.

Reduktion der Frühgeburtenrate vor 37, 35 und 32 SSW nachweisen.

Die extrem hohe Rate an Frühgeburten in der Kontrollgruppe (über 50%) erklären Meis et al. durch den etwa 30%igen Anteil von Schwangeren mit mehr als einer vorangegangenen Frühgeburt und dem niedrigen Gestationsalter bei deren Manifestation (ca. 31 SSW). Im Gegensatz dazu weist im PROLONG-Trial nur etwa jede 10. Frau (13,1% in der 17-OHPC- und 12,1% in der Placebogruppe) mehr als eine vorangegangene Frühgeburt auf bei höherem Gestationsalter ihrer Manifestation (Median: 32 SSW in der 17-OHPC und 33 SSW in der Placebogruppe).

Hieraus resultieren erhebliche Unterschiede im Hintergrundrisiko für Frühgeburt (Frühgeburtenrate < 37, 35 und 32 SSW in der Placebogruppe, MFMU-Trial: 54,9, 30,7, 19,6 vs. 21,9, 11,5, 5,2% im PROLONG-Trial).

Auch war die Rate an Frauen im PROLONG-Trial mit einer Zervixlänge < 25 mm (gemessen vor der 1. Gabe der Medikation) mit unter 2% niedriger als bei Patientinnen mit vorangegangener Frühgeburt in anderen Studien (z. B. Owen et al., 2009: 318 von 1014 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft und vorangegangener Frühgeburt vor 34 SSW [31%] zeigten eine Zervixlänge < 25 mm) [25–27]. Es kann angenommen werden, dass sich Patientinnen mit verkürzter Zervix gegen eine Teilnahme an einer placebokontrollierten Studie entschieden haben. Darüber hinaus sind auch weitere Risikofaktoren einer Frühgeburt weniger prävalent in der Kohorte des PROLONG-Trials (vgl. ▶ **Tab. 2**). Die Ergebnisse der Heterogenitätsanalysen der Metaanalyse, die mithilfe der I^2-Statistik durchgeführt wurden, unterstreichen eine überwiegend hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien für die untersuchten Kriterien.

Die Autoren des PROLONG-Trials geben selbst zu bedenken, dass mit der fast 50% niedrigeren Rate an Frühgeburten als erwartet die Studie für die geplanten primären Outcomekriterien (Senkung der Frühgeburtenrate und neonatales Outcome) trotz der hohen Zahl eingeschlossener Patientinnen „underpowered" war [17]. Dagegen war die konzipierte Fallzahl des MFMU-Trials nicht darauf ausgelegt, Unterschiede hinsichtlich der neonatalen Morbidität zu evaluieren [11].

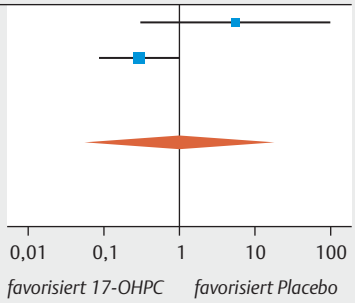
Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Studie oder Untergruppe	17-OHPC Ereignisse	17-OHPC Gesamtpatientenzahl	Placebo Ereignisse	Placebo Gesamtpatientenzahl	Gewichtung (%)	relatives Risiko M–H, randomisiert, 95%-KI
Meis 2003	5	306	0	153	40,6	5,52 (0,31, 99,14)
Blackwell 2019	4	866	7	448	59,4	0,30 (0,09, 1,00)
Gesamtpatientenzahl (95%-KI)		**1172**		**601**	**100,0**	**0,97 (0,05, 18,69)**
Gesamtzahl der Ereignisse	9		7			

Heterogenität: $I^2 = 73\%$

Signifikanztest für den Gesamteffekt: Z = 0,02 (p = 0,98)

a

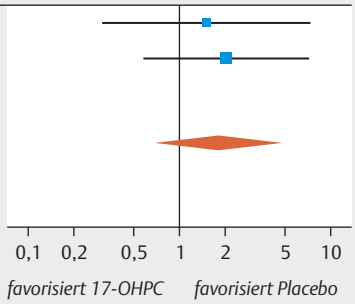


Studie oder Untergruppe	17-OHPC Ereignisse	17-OHPC Gesamtpatientenzahl	Placebo Ereignisse	Placebo Gesamtpatientenzahl	Gewichtung (%)	relatives Risiko M–H, fest, 95%-KI
Meis 2003	6	306	2	153	40,1	1,50 (0,31, 7,34)
Blackwell 2019	12	1124	3	571	59,9	2,03 (0,58, 7,17)
Gesamtpatientenzahl (95%-KI)		**1430**		**724**	**100,0**	**1,82 (0,68, 4,87)**
Gesamtzahl der Ereignisse	18		5			

Heterogenität: $I^2 = 0\%$

Signifikanztest für den Gesamteffekt: Z = 1,19 (p = 0,23)

b



▶ **Abb. 3** Vergleich 17-OHPC versus Placebo, Outcome Fehlgeburten < 20 SSW (**a**), fetale Tode (antepartal oder intrapartal) > 20 SSW (**b**). Forest-Plots des relativen Risikos und zugehöriger 95%-Konfidenzintervalle für Fehlgeburten < 20 Schwangerschaftswochen (SSW) (**a**) und fetale Tode > 20 SSW (antepartal oder intrapartal) (**b**). 17-OHPC: 17-Hydroxyprogesteroncaproat, KI: Konfidenzintervall.

Bezüglich des neonatalen Outcomes konnte keine Reduktion der Rate an NEC in der Metaanalyse gezeigt werden. Der zusätzliche Sauerstoffbedarf beim Frühgeborenen, der in der Studie von Meis et al. signifikant geringer in der 17-OHPC- als in der Placebogruppe war, konnte in der Metaanalyse nicht untersucht werden, da diesbezüglich keine exakten Angaben aus dem PROLONG-Trial vorliegen.

Der Entwicklungsstatus der in der Schwangerschaft Placebo/17-OHPC exponierten Kinder aus dem PROLONG-Trial soll in einer aktuell laufenden Studie im Alter von 23–25 Monaten untersucht werden.

Die Schwangeren in der Studie von Meis et al. wurden an 19 US-Zentren rekrutiert, und über 50% der eingeschlossenen Schwangeren waren afroamerikanischer Herkunft, obgleich sich die detektierten Unterschiede gleichsam signifikant auch in der Gruppe mit anderer Ethnizität zeigten [11]. Im PROLONG-Trial waren 87% der Schwangeren kaukasischer Herkunft, und es wurden lediglich 23% der Probanden innerhalb der USA eingeschlossen (60% der Schwangeren wurden aus Russland und der Ukraine rekrutiert) [17]. Studien weisen darauf hin, dass das Risiko einer wiederkehrenden Frühgeburt bei Frauen afroamerikanischer Herkunft im Vergleich zu Frauen mit anderer Herkunft erhöht ist, sodass auch die Herkunft die unterschiedlichen Hintergrundrisiken erklären könnte [28, 29]. Möglicherweise sind in diesem Zusammenhang pharmakogenomische Unterschiede für das Ansprechen (Responder) auf 17-OHPC von Bedeutung [30].

Die in der Studie von Meis et al. auffällige, aber nicht signifikant erhöhte Rate an Fehlgeburten vor 20 SSW und fetalem Tod (antepartal oder intrapartal) nach 20 SSW in der 17-OHPC-Gruppe konnte unter Berücksichtigung der Daten des PROLONG-Trials in der Metaanalyse nicht bestätigt werden, was zumindest bezüglich dieser Frage Sicherheitsbedenken entkräftigt.

Die US-amerikanische Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) weist in einem Statement zum PROLONG-Trial auf die teils gravierend abweichenden Patientencharakteristika und dem damit assoziierten unterschiedlichen Risikoprofil zwischen den Studien hin und betont zudem, dass die Studie von Meis et al. diejenige Studie mit der höheren Anzahl an Schwangeren aus den

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

USA ist und hält daher die Gabe von 17-OHPC bei Patientinnen mit Charakteristika wie im MFMU-Trial und damit sehr hohem Risiko für eine erneute Frühgeburt für gerechtfertigt [31]. Die SMFM empfiehlt für alle Patientinnen mit Risiko einer erneuten Frühgeburt, dass die Risiko-Nutzen-Abschätzung eine gemeinsame Entscheidungsfindung („shared decision-making approach") beinhalten sollte, die das Fehlen kurzfristiger Sicherheitsbedenken, aber auch die Unsicherheit hinsichtlich des Nutzens berücksichtigt.

Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) nahm ebenfalls zum PROLONG-Trial Stellung und weist ebenfalls auf die erheblichen Unterschiede zum MFMU-Trial (ACOG Statement on 17p Hydroxyprogesterone Caproate, October 25, 2019, www.acog.org) sowie auf die inadäquate statistische Power des PROLONG-Trials aufgrund der 50% geringeren Frühgeburtenrate hin, möglicherweise bedingt durch einen Selektionsbias infolge mangelnder Teilnahme der Patientinnen mit hohem Risiko an einer placebokontrollierten Studie. Das ACOG hat daher die bestehende Empfehlung zur Gabe von 17-OHPC für diese Indikation nicht geändert.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Metaanalyse zeigt keine signifikanten Vorteile hinsichtlich einer Reduktion der Frühgeburtenrate und des neonatalen Outcomes für die Gabe von 17-OHPC ab der SSW 16–20 bis zur SSW 36 bei Einlingsschwangerschaften nach vorangegangener spontaner Frühgeburt. Weitere randomisierte, kontrollierte Studien mit klar definierten vergleichbaren Selektionskriterien sind notwendig, um diejenigen Schwangeren zu identifizieren, die von einer 17-OHPC-Gabe zur Prävention einer wiederholten Frühgeburt profitieren könnten. Den Daten des MFMU-Trials und dem PROLONG-Trial folgend ist die Gabe von 17-OHPC für die genannte Indikation nur bei hohem, nicht jedoch bei niedrigem Risiko einer erneuten Frühgeburt wirksam. Die offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit („kann") der aktuellen AWMF-Leitlinie („Prävention und Therapie der Frühgeburt", AWMF-Registernummer 015-025) zur Prävention der Frühgeburt mit 17-OHPC bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft und vorangegangener spontaner Frühgeburt hat daher nach Auffassung der Autoren weiterhin Bestand.

Interessenkonflikt

Ruben-J. Kuon erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von der Dr. Kade/Besins GmbH. Richard Berger und Werner Rath erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Blencowe H, Cousens S, Chou D et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health 2013; 10 (Suppl. 1): S2

[2] IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. Online (Stand: 28.08.2019): https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018–08–01.pdf

[3] Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. BJOG 2013; 120: 1356–1365

[4] Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U et al. The Development of Extremely Premature Infants. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 871–878

[5] Murphy DJ. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2007; 21: 773–789

[6] Phillips C, Velji Z, Hanly C et al. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2017; 7: e015402

[7] Garfield RE, Saade G, Buhimschi C et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. Hum Reprod Update 1998; 4: 673–695

[8] Furcron A-E, Romero R, Plazyo O et al. Vaginal progesterone, but not 17α-hydroxyprogesterone caproate, has antiinflammatory effects at the murine maternal-fetal interface. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: 846.e1–846.e19

[9] Kuon RJ, Shi S-Q, Maul H et al. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 455.e1–455.e9

[10] Kuon RJ, Voß P, Rath W. Progesterone for the Prevention of Preterm Birth – an Update of Evidence-Based Indications. Geburtshilfe Frauenheilkd 2019; 79: 844–853

[11] Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med 2003; 348: 2379–2385

[12] Iams JD. Was the preterm birth rate in the placebo group too high in the Meis MFMU Network trial of 17-OHPC? Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 409–410. doi:10.1016/j.ajog.2010.03.020

[13] Thornton JG. Progesterone and Preterm Labor – Still No Definite Answers. N Engl J Med 2007; 357: 499–501

[14] Greene MF. Progesterone and Preterm Delivery – Déjà Vu All Over Again. N Engl J Med 2003; 348: 2453–2455

[15] Iams JD, Newman RB, Thom EA et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. N Engl J Med 2002; 346: 250–255

[16] Harper M, Thom E, Klebanoff MA et al. Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010; 115 (2 Pt 1): 234–242

[17] Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR jr. et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. Am J Perinatol 2020; 37: 127–136

[18] Berger R, Abele H, Bahlmann F et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2 k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth. Geburtshilfe Frauenheilkd 2019; 79: 800–812

[19] Rath W, Kuon RJ. Progesterone – Effective for Tocolysis and Maintenance Treatment After Arrested Preterm Labour?: Critical Analysis of the Evidence. Geburtshilfe Frauenheilkd 2019; 79: 834–843

[20] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327: 557–560

[21] Higgins J, Altman D, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1. 0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011

[22] Ibrahim M, Ramy ARM, Younis MA-F. Progesterone supplementation for prevention of preterm labor: A randomized controlled trial. Middle East Fertil Soc J 2010; 15: 39–41

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

[23] Saghafi N, Khadem N, Mohajeri T et al. Efficacy of 17α-hydroxyprogesterone caproate in prevention of preterm delivery. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37: 1342–1345

[24] Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 351.e1–351.e6

[25] Owen J, Hankins G, Iams JD et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. Am J Obstet Gynecol 2009; 201: 375.e1–375.e8

[26] Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334: 567–572

[27] Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 1035–1040. doi:10.1016/s0002-9378(98)70544-7

[28] Kistka ZA-F, Palomar L, Lee KA et al. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 131.e1–131.e6

[29] Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG et al. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. JAMA 2000; 283: 1591–1596

[30] Manuck TA, Watkins WS, Moore B et al. Pharmacogenomics of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for recurrent preterm birth prevention. Am J Obstet Gynecol 2014; 210: 321.e1–321.e21

[31] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. SMFM Statement: Use of 17-alpha Hydroxyprogesterone Caproate for Prevention of Recurrent Preterm Birth. Am J Obstet Gynecol 2020; 223: B16–B18