

HORMONTHERAPIE

Einsatz von Gestagenen in der Schwangerschaft

Therapeutische und präventive Anwendungsmöglichkeiten

Adolf E. Schindler

Progesteron ist essentiell für die gesamte Schwangerschaft. Daher liegt es nahe, das natürliche Progesteron oder Gestagene mit vergleichbaren Wirkeigenschaften für die Therapie und Prävention von bestimmten klinischen Problemen während der Schwangerschaft einzusetzen. Neben den physiologischen Grundlagen eines solchen Vorgehens werden im Folgenden Daten zur Anwendung solcher Substanzen bei drohendem Spontanabort, habituellem Abort, Frühgeburtsneigung und schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck vorgestellt.

Gestagene, die während der Schwangerschaft der Frau für therapeutische Zwecke in Betracht gezogen werden können, müssen in ihrer Grundeigenschaft dem natürlichen Progesteron entsprechen. Dies trifft für folgende klinisch angewendete Gestagene zu:

- natürliches Progesteron,
- Dydrogesteron als Retroprogesteron (Duphaston®) und
- 17 α -Hydroxyprogesteronacproat (z.B. Progesteron-Depot Jena-pharm®).

Diese drei Gestagene haben keine für die Schwangerschaft negativen Partialwirkungen wie z.B. androgene oder antiandrogene Nebenwirkungen (1).

Für die klinische Anwendung kommen für die Schwangerschaft der Frau drei Problemkreise in Frage:

- Fehlgeburt bzw. wiederholte Fehlgeburt (sog. habitueller Abort),
- vorzeitige Wehen und Frühgeburt sowie
- schwangerschaftsbedingter Hochdruck (sog. EPH-Gestose).

Klinische Untersuchungen

Fehlgeburt und habitueller Abort

Progesteron ist essentiell für die Implantation und die Entwicklung der

Schwangerschaft. Dabei gibt es im ersten Trimenon zwei Quellen für die Biosynthese und Sekretion dieses Hormons:

- Corpus luteum und
- Plazenta.

Während des ersten Trimenons ergibt sich ein besonderes Muster für die Konzentration des Progesterons im Blut. Zunächst werden durch das plazentare HCG (Humanes Choriongonadotropin) die Progesteronbiosynthe-

se und -sekretion des Corpus luteum stimuliert. Trotz des kontinuierlichen steilen Anstiegs von HCG bis zur 10. Schwangerschaftswoche kommt es bei den Progesteronkonzentrationen im Blut zwischen der 8. und 10. Schwangerschaftswoche zu einer Plateaubildung oder sogar zu einer Konzentrationsverminderung (2). Dieses Phänomen ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

Der nachfolgende Wiederanstieg des Progesterons ist dann plazentabedingt und hält bis zum Ende der Schwangerschaft an. Den Übergang der Progesteronproduktion und -sekretion vom Corpus luteum zur Plazenta bezeichnet man als „luteoplazentaren Wechsel“. Er stellt endokrinologisch einen kritischen Bereich dar, der mit der Häufung von Fehlgeburten in diesem Zeitraum in Übereinstimmung steht (2).

Auch Östradiol wird vom Corpus luteum und von der Plazenta gebildet. Eine ausgeprägte Plateaubildung oder ein Abfall wurde bei diesem Hormon nicht beschrieben (3), das Einsetzen der plazentaren Östradiolsekretion manifestiert sich durch einen kurzzeitigen rascheren Anstieg in der 7. Schwangerschaftswoche (4).

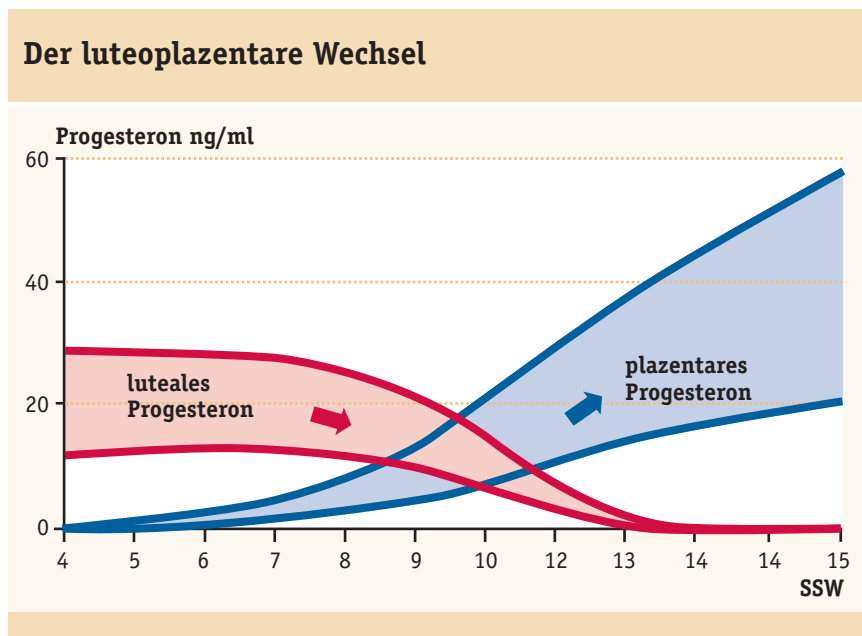


Abb. 1: Verlauf der Progesteronspiegel im ersten Trimenon der normalen Schwangerschaft (22).

Progesteronkonzentration und Schwangerschaftsverlauf

Progesteron ng/ml	Sensitivität %	Spezifität %	Wahrscheinlichkeit eines gestörten Schwangerschaftsverlaufs
			%
5	25	100	nicht berechnet
6	31	98	81
10	44	91	58
15	75	78	49
20	94	54	36
25	100	31	28

Tab. 1: Progesteronkonzentration im Serum als Indikation für den Schwangerschaftsverlauf (9).

Die begrenzte Dauer der Progesteronproduktion und -sekretion durch das Corpus luteum ist in unterschiedlichen Studienansätzen gezeigt worden. So zeigte sich, dass die Entfernung des Corpus luteum vor der 8. Schwangerschaftswoche eine Fehlgeburt zur Folge hat (5–7). Durch den Eingriff kommt es zu einem Progesteronmangel, der sich am Endometrium auswirkt und zu uterinen Kontraktionen sowie zur Auflockerung und Erweiterung der Zervix führt.

Progesteron spielt bei Implantation und Entwicklung der Schwangerschaft auf vielfältige Weise eine Rolle. Es ist wesentlich beteiligt an

- der Vorbereitung des Endometriums auf die Implantation (sekretorische Veränderung);
- der Dezidualisierung des Endometriums;
- der Anregung der Synthese von Proteinen für die Implantation und die Erhaltung der weiteren Schwangerschaft (z.B. Uteroglobin, PAPP und PP14);
- der Regulation der zellulären Immunität;
- der Stimulation der Lymphozytenproliferation an der fetomaternalen Grenzschicht;
- der Unterdrückung der durch Interleukin 2 erhöhten zellulären Zytotoxizität;
- der Unterdrückung der T-Zellen- und Killerzellenaktivität;

- der Stimulation der Prostaglandin-E₂-Produktion, die eine Reihe von T-Zell-Reaktionen unterdrückt;
- dem Wechsel von Th1- zu Th2-Zellen;
- der Synthese des progesteroninduzierten Hemmfaktors (progesterone induced blocking factor = PIBF);
- der Unterdrückung von Metalloproteinasen;
- der Kontrolle von uterinen Kontraktionen und Wehen sowie der therapeutischen Auflockerung der zervikalen Strukturen.

Progesteron oder Progesteronderivate wie Duphaston® und 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat Jenapharm® können im ersten Trimenon therapeutisch wirksam sein bei

- primärer Corpus-luteum-Insuffizienz (4/5 SSW);
- sekundärer Insuffizienz des Corpus luteum graviditatis (7–11 SSW);
- Zustand nach Follikelreifung und Ovulationsauslösung mit überstimulierten Ovarien – hier kann nach zunächst hohen Progesteron- und Östradiolwerten eine rasche Regression der Ovarien erfolgen mit starkem Abfall von Progesteron und Östradiol bis zur 11. Schwangerschaftswoche;
- pathologischer Plazentation und Plazentafunktion mit verzögertem plazentarem Progesteron- und Östradiolanstieg nach der 11. Schwangerschaftswoche.

Hauptgrund für einen spontanen oder einen wiederholten (habituellen) Abort können also sein

- eine Corpus-luteum-Insuffizienz oder
- ein gestörter Wechsel der Progesteronproduktion von Corpus luteum zu Plazenta.

Der Erhalt der Schwangerschaft ist zu Beginn von adäquaten Mengen an Progesteron abhängig, was durch die enge Beziehung von Serumprogesteronspiegel und Schwangerschaftsverlauf dokumentiert ist (9; s. Tab. 1).

Ein weiterer Aspekt ist, dass bei Zyklen mit Clomiphenbehandlung der untere Normalbereich für Progesteron statt mit üblicherweise 10 ng/ml mit 30 ng/ml angesetzt werden muss (10). Dies deutet darauf hin, dass bei Schwangerschaften nach stimulierten Zyklen (z.B. Clomiphen) höhere Progesteronspiegel notwendig sind, um einen ungestörten Schwangerschaftsverlauf zu ermöglichen. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass Schwangerschaften nach stimulierten Zyklen ohne oder mit reproduktionsmedizinischen Maßnahmen (wie z.B. IVF, ICSI etc.) eine höhere Abortrate aufweisen (2). Eine Behandlung mit dem Retroprogesteron Duphaston® oder mit 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat hat einen signifikant günstigen Effekt gezeigt (2).

Vorzeitige Wehen und Frühgeburt

Basierend auf den eindrucksvollen Untersuchungen von Marthy et al. (5) und Csapo et al. (6) ist davon auszugehen, dass auch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft Progesteron und das Progesteron-/Östradiol-Verhältnis für die Kontrolle der uterinen Muskelkontraktionen und die strukturelle Integrität der Zervix eine wichtige Rolle spielen (11). Dies ist auch durch die Fähigkeit von Progesteronantagonisten (z.B. RU486) gezeigt worden, deren Anwendung zu Wehen und zur Geburt führt (12).

Die Frühgeburtsfrequenz ist trotz aller Fortschritte der modernen Neo-

Ergebnisse der Behandlung mit 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat

klinische Parameter	Studiengruppe (n = 310)		Plazebogruppe (n = 153)		RR einer Frühgeburt
	n	%	n	%	
Frühgeburt vor der 37. SSW	112	36,3	83	54,9	0,66
Frühgeburt vor der 35. SSW	63	20,6	47	30,7	0,67

Tab. 2: Plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit 250 mg 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat i.m. wöchentlich von der 16/22 SSW bis zur 36 SSW (15).

natologie ein eminentes klinisches Problem geblieben: Frühgeburtslichkeit ist weiterhin der Hauptgrund für die neonatale Morbidität und Mortalität, und die Frühgeburtsrate weist eine steigende Tendenz auf. Sie beträgt in den USA bis zu 12 % und ist in Deutschland auf über 8 % angestiegen (11).

Schätzungen zufolge steht ein Drittel der Frühgeburten in Zusammenhang mit zervikalen bzw. uterinen Infektionen. Mit entsprechenden Screeningprogrammen konnte ein Rückgang der Frühgeburtsrate erzielt werden (11). Die Antibiotikabehandlung von asymptomatischen bakteriellen Vaginosen hat dagegen die klinische Situation nicht signifikant gebessert (13).

Deshalb sind Progesteron bzw. andere Gestagene als mögliche Therapeutika zur Behandlung, aber vor allem zur Vermeidung von vorzeitigen Wehen in Betracht zu ziehen. Bisher sind 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat und Progesteron verwendet worden. Bereits 1990 zeigte Keirse in einer Metaanalyse (14), dass 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat in einer Dosierung von 250–1.000 mg wöchentlich das relative Risiko einer Frühgeburt senkt (RR 0,50; 95 KI 0,30–0,85). Dies wurde erneut mit einer prospektiven, randomisierten plazebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht. Dabei wurde mit 250 mg 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat i.m. wöchentlich behandelt (15). Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Rate der Entbin-

dungen vor der 37. Schwangerschaftswoche betrug in der Behandlungsgruppe 36,3 % und in der Kontrollgruppe 54,9 %. Diese Behandlung mit 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat führte nicht zu einer erhöhten Inzidenz von Chorioamnionitis oder neonataler Sepsis (15).

Auch mit täglich 100 mg Progesteron vaginal wurde eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Die Behandlung erfolgte von der 24. bis zur 34. Schwangerschaftswoche. Dabei wurden signifikante Unterschiede in der uterinen Aktivität festgestellt (s. Tab. 3), und zwar auch von der 28. bis zur 34. SSW (16). Dies führte zu

einem signifikant geringeren Anteil an Frühgeburten in der Behandlungsgruppe (s. Tab. 4).

Somit ergeben sich in der Prophylaxe der Frühgeburt folgende Anwendungsmöglichkeiten für Gestagene:

- 100 mg Progesteron intravaginal von der 24. bis zur 34. SSW. Eine höhere Dosierung und andere zeitliche Anwendungsschemata müssen noch untersucht werden.

- 250 mg 17 α -Hydroxyprogesteroncaproat i.m. wöchentlich von der 16. bis zur 36. SSW. Höhere Dosierungen (1.000 mg i.m. wöchentlich) sind empfohlen worden (17).

Bluthochdruck in der Schwangerschaft

Schwangerschaftsbedingter Hochdruck (EPH-Gestose, Präeklampsie) ist weiterhin eine klinisch relevante Schwangerschaftskomplikation, die sowohl die Schwangere als auch den Fötus gefährden kann. Davon ist die Gruppe von Frauen zu unterscheiden, die eine essentielle oder durch Nierenerkrankung bedingte Hypertonie haben und schwanger werden.

Uteruskontraktionen unter 100 mg Progesteron vaginal

Zahl der Kontraktionen	Plazebo (n=70)		Progesteron (n=72)		Signifikanz p
	n	%	n	%	
<4	32	45,7	55	76,4	<0,0001
4–5	12	17,1	3	4,1	<0,0018
6	26	37,2	14	19,4	<0,0190

Tab. 3: Frequenz uteriner Kontraktionen unter 100 mg Progesteron vaginal (16).

Frühgeburten bei Behandlung mit 100 mg Progesteron vaginal

Zeitpunkt der Geburt	Plazebo (n=70)		Progesteron (n=72)		Signifikanz p
	n	%	n	%	
<37 SSW	20	28,5	10	13,8	<0,03
<34 SSW	13	16,6	2	2,8	<0,002

Tab. 4: Häufigkeit von Frühgeburten bei Behandlung mit Progesteron 100 mg vaginal (16).

In welcher Weise könnten Progesteron oder Progesteronderivate für diese schwangeren Frauen von Nutzen sein? Es ist bekannt, dass renal bedingter Hochdruck sich in der Schwangerschaft bessert. Dies wurde auch im Experiment an Kaninchen und Ratten nachvollzogen (18). Höhere Progesteronspiegel in der frühen Schwangerschaft gingen mit einem niedrigeren systolischen Blutdruck einher (19). Ebenso wurde mit einer plazebokontrollierten, doppelblinden Überkreuzstudie bei Männern und postmenopausalen Frauen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie festgestellt, dass Progesteron bei beiden Geschlechtern den Blutdruck signifikant vermindert (20).

Für die gezielte therapeutische Anwendung von Progesteron in diesen Fällen gibt es bisher nur wenige Untersuchungen. In einer Studie konnte mit 4 x 50 mg Progesteron in Öl täglich i.m. bei 80 % der Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie eine Senkung von systolischem und diastolischem Blutdruck erreicht werden (18). Die Urinausscheidung stieg an und die Harnsäurespiegel sowie die Harnstoffclearance verbesserten sich (18). In der normotonen Kontrollgruppe führte eine solche Behandlung zu keiner Veränderung des Blutdrucks.

In einer weiteren Untersuchung wurden nach Krankenhauseinweisung 400 mg Progesteron i.m. täglich bis zur Entbindung appliziert (21). Auch in dieser Studie ergaben sich eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie ein Anstieg des Urinvolumens, verbunden mit einem Rückgang der Ödeme und des Körpergewichts. Inwieweit andere Gestagene, die in der Schwangerschaft angewendet werden können, eine ähnlich günstige Wirkung wie das parenterale Progesteron hervorgerufen, muss noch untersucht werden.

Literatur

1. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al.: Classification and pharmacology

- of progestins. *Maturitas* 46 (2003) Suppl 1, S7-S16.
2. Schindler AE: First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure. *Gynecol Endocrinol* 18 (2004) 51-57.
 3. Mishell DR, Danajan V: Reproductive endocrinology, infertility and contraception. F.A. Davis, Philadelphia, 1999, 105-120.
 4. Brown JB: Urinary excretion of estrogens during pregnancy, lactation and re-establishment of menstruation. *Lancet* 1 (1956) 704-708.
 5. Marthy YS, Aronet GH, Barekh MC: Luteal phase inadequacy: Its significance in fertility. *Obstet Gynecol* 36 (1970) 758-761.
 6. Csapo AI, Pulkinen MO, Ruttner B et al.: The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Am J Obstet Gynecol* 112 (1972) 1061-1067.
 7. Christensen B, Schindler AE: Lutealdefekt in graviditate als Ursache für habituelle Aborte. *Zbl Gynäkol* 119 (1997) 462-467.
 8. Yen SSC: Endocrinology of pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal-fetal medicine. Principles and practice*. 3rd ed. Saunders, Philadelphia, 1994, 382-412.
 9. Daily CA, Laurent SL, Nunley WC: The prognostic value of serum progesterone and quantitative HCG in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 171 (1994) 380-384.
 10. Long CA, Lincoln SR, Whitworth NS et al.: Serum progesterone predicts abnormal gestations in clomiphene citrate conception cycles as well as in spontaneous conception cycles. *Fert Steril* 61 (1994) 838-842.
 11. Schindler AE: Prävention der Frühgeburtlichkeit durch Gestagene. *Z Geburtsh Neonatol* 208 (2004) 165-169.
 12. Chwalisz K., Stockemann K., Fuhrmann U. et al.: Mechanism of action of antiprogestins in the pregnant uterus. *Ann NY Acad Sci* 761 (1995) 202-223.
 13. Guaschino S, Ricci E, Franchi M et al.: Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomized trial. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 110 (2003) 164-168.
 14. Keirse MJNC: Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Brit J Obstet Gynecol* 97 (1990) 149-154.
 15. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al.: Prevention of recurrent pre-term delivery by 17 α -hydroxyprogesterone caproate. *N*

- Engl J Med* 348 (2003) 2379-2385.
16. da Fonseca EB, Bittar R, 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* 188 (2003) 419-424.
 17. Spätling L, Schneider H: Frühgeburt: Pränatale und intrapartale Aspekte. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg.): *Die Geburtshilfe*. 3. Aufl. Springer, Berlin, 2004, 453-477.
 18. Ragab MI, Sasmour MB, El-Kabarity H et al.: Progesterone a treatment for pre-eclamptic toxemia. *Ain-Shams Med J* 22 (1971) 9-24.
 19. Kristiansson P, Wang JX: Reproductive hormones and blood pressure during pregnancy. *Human Reprod* 16 (2001) 13-17.
 20. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K et al.: Natural progesterone and antihypertensive action. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290 (1985) 13-14.
 21. Sasmour MB, Makhzangy MN, Fawzy MN, Schindler AE: Progesterone therapy in pregnancy induced hypertension: Therapeutic value and hormonal profile. *Clin Exp Hypertens B* 1 (1982) 475-478.
 22. Roemmler A, Kreuzer E: Luteoplazentarer Shift und Progesteron Defizit: Wie kann das Abortrisiko bei Sterilitätspatienten vermindert werden? *Gyne* 19 (1998) 169-179.

Autor



Prof. Dr. Adolf E. Schindler
 Institut für Medizinische
 Forschung und Fortbildung
 Hufelandstraße 55
 D-45147 Essen
 Tel. +49 201 7991833
 Fax +49 201 7499533
 E-Mail schindler@uni-essen.de