

# Lungenreifung: Ist die wiederholte Kortikosteroid-Gabe gerechtfertigt?

Richard Berger, Marcin Müller

**Das Respiratory-Distress-Syndrom (RDS) führt bei frühgeborenen Kindern zu einem erheblichen Anstieg der perinatalen Morbidität und Mortalität. Mittlerweile steht außer Frage, dass die Inzidenz des RDS und der intraventrikulären Hirnblutung sowie die neonatale Mortalität durch die antenatale Gabe von Kortikosteroiden gesenkt werden können. Doch bleibt die wiederholte Lungenreife-Induktion kritisch zu bewerten, wie die folgenden Ausführungen verdeutlichen.**

Da der Effekt von Kortikosteroiden auf das RDS sieben Tage nach Applikation statistisch nicht mehr nachweisbar ist, liegt es nahe, bei anhaltenden Frühgeburtsbestrebungen die Induktion der fetalen Lungenreife zu wiederholen. Allerdings gibt es bis heute keine Studien, die zeigen, dass die wiederholte Gabe von Kortikosteroiden der einmaligen Injektion bei der Senkung des RDS überlegen ist. Darüber hinaus weist eine ganze Reihe von retrospektiven Arbeiten und tierexperimentellen Untersuchungen auf gravierende Störungen der fetalen Entwicklung nach multipler Applikation von Kortikosteroiden hin. So wurden eine Reduktion des kindlichen Kopfumfangs und des Geburtsgewichts wie auch eine erhöhte neonatale Mortalität beobachtet. Neurologische Folgeerscheinungen sind damit nicht völlig auszuschließen. Endgültige Klarheit können nur die bereits angelaufenen prospektiven randomisierten Studien bringen. Bis dahin sollte eine mehr als zweimalige Induktion der fetalen Lungenreife gut begründet sein.

## Lungenreife-Induktion – eine Erfolgsgeschichte

Das Respiratory Distress Syndrom (RDS) führt bei frühgeborenen Kindern zu einem erheblichen Anstieg der perinatalen Morbidität und Mortalität. Die neonatalen Behandlungskosten sind um ein Vielfaches erhöht. Im

Jahr 1969 beobachtete Liggins (1), dass durch die Gabe von Kortikosteroiden die Ausreifung der fetalen Lunge bei Schafen akzeleriert wird. Drei Jahre später konnte er diesen Effekt auch in einer klinischen Studie nachweisen (2). In den nachfolgenden Dekaden wurden diese Ergebnisse in verschiedensten Untersuchungen bestätigt (3–6). Der ungeheure Nutzen, der aus der präpartalen Applikation von Kortikosteroiden zur Induktion der fetalen Lungenreife resultiert, steht heutzutage außer Frage.

Eine kürzlich in der Cochrane Database publizierte Meta-Analyse (7) von 18 klinischen Studien mit über 3.700 Kindern zeigt, dass die RDS-Inzidenz

durch die Gabe von Kortikosteroiden in nahezu allen Altersklassen frühgeborener Kinder gesenkt werden kann (siehe Abb. 1). Kein signifikanter Effekt konnte in dieser Meta-Analyse unterhalb von 28 vollendeten SSW beobachtet werden; die geringe Anzahl an Kindern in dieser Gruppe war für eine suffiziente statistische Analyse nicht ausreichend. Auch die Häufigkeit der neonatalen Mortalität und der intraventrikulären Hirnblutung waren nach Applikation von Kortikosteroiden signifikant reduziert (siehe Abb. 2). Keine Unterschiede wurden bei der nekrotisierenden Enterokolitis und der Inzidenz an chronischen Lungenerkrankungen beobachtet. Der Bedarf an Surfactant war nach Induktion der Lungenreife deutlich geringer (8).

Eine weitere Studie wies nach, dass durch die antenatale Applikation von Kortikosteroiden die neonatalen Behandlungskosten wie auch die Dauer der neonatalen Intensivtherapie erheblich gesenkt werden können (9). Kortikosteroide erhöhten nicht das

### Wirkung von Glukokortikoiden auf das RDS

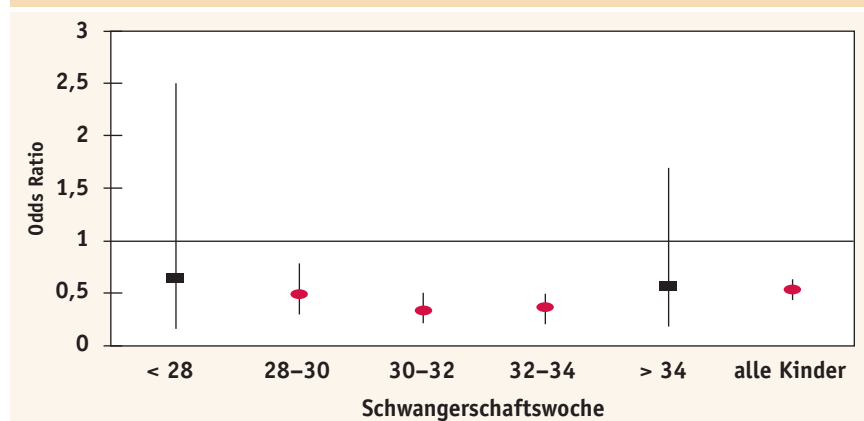


Abb. 1: Meta-Analyse über die Wirkung von Glukokortikoiden auf das RDS (modifiziert nach Crowley P, Cochrane Review 2002). Angegeben sind vollendete Schwangerschaftswochen.

Risiko einer fetalen oder neonatalen Infektion, auch nicht bei vorzeitigem Blasensprung (10, 11). Bei den Müttern war allerdings im Falle eines vorzeitigen Blasensprungs, der länger als 24 Stunden zurücklag, ein Anstieg in der Infektionsrate nachzuweisen (11). Das generelle maternale Infektionsrisiko wurde aber nicht von der antenatalen Applikation von Kortikosteroiden beeinflusst (Übersicht bei 7). Die somatische und psychomotorische Entwicklung von Kindern nach Gabe von Kortikosteroiden in der Schwangerschaft wurde in mehreren Studien untersucht (12–14). Ein Effekt auf diese Variablen konnte nicht nachgewiesen werden, obwohl die Verbesserung der Überlebensrate in der behandelten Gruppe einen solchen nahe gelegt hätte.

### Steroid-Effekt nach sieben Tagen verebbt

Da der Effekt von Kortikosteroiden auf das RDS bereits nach sieben Tagen statistisch nicht mehr nachweisbar ist, lag es nahe, die Applikation zu wiederholen. Allerdings konnte bis heute nicht belegt werden, dass ein solches Vorgehen die RDS-Inzidenz senkt. Darüber hinaus weist eine ganze Reihe von retrospektiven Arbeiten und tierexperimentellen Untersuchungen auf gravierende Störungen der fetalen Entwicklung nach multipler Applikation von Kortikosteroiden hin.

So zeigten French und Mitarbeiter (15) in einer Kohortenstudie an 477

### Wirkung von Glukokortikoiden auf Mortalität/Morbidität

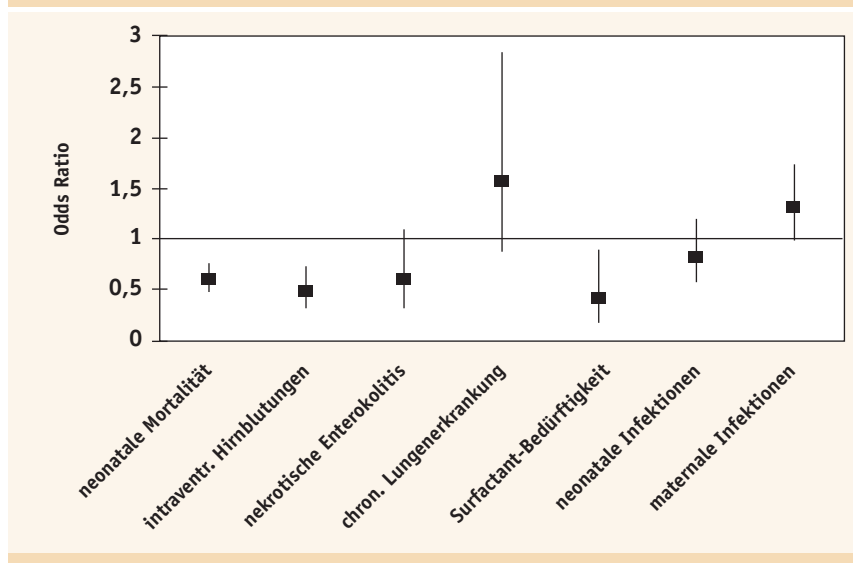


Abb. 2: Meta-Analyse über die Wirkung von Glukokortikoiden auf neonatale Mortalität und Morbidität sowie maternale Infektionen. Sowohl die maternalen als auch die neonatalen Infektionen beziehen sich auf alle Fälle unabhängig von der Zeit des Blasensprungs (modifiziert nach Crowley P, Cochrane Review 2002).

frühgeborenen Kindern, dass die mehrmalige Applikation von Kortikosteroiden zu einer signifikanten Reduktion des Geburtsgewichts um 9 % und einer Verminderung des Kopfumfanges von 4 % führte (siehe Abb. 3 auf S. 1266). Eine Reduktion des Kopfumfanges von 4 % entspricht in etwa einer Verringerung des kranialen Volumens um 11 %. Dies kann Auswirkungen auf die spätere psychomotorische Entwicklung der Kinder haben (16). Die Inzidenz einer fetalen Mangelentwicklung stieg in dieser Untersuchung nahezu linear mit der Anzahl der applizierten Lungenreifezyklen an.

Der Effekt multipler Gaben von Kortikosteroiden auf den Kopfumfang konnte in einer weiteren retrospektiven Studie an 713 Kindern bestätigt werden (17). Auch war die Inzidenz einer Endomyometritis in der Therapiegruppe signifikant erhöht, obwohl die Anzahl von Frauen mit vorzeitigem Blasensprung in diesem Kollektiv geringer war. Banks und Mitarbeiter (18) beschrieben im Rahmen des North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial eine gesteigerte neonatale Mortalität, falls drei und mehr Zyklen an Kortikosteroiden appliziert wurden. Möglicherweise induziert die wiederholte antenatale Gabe von Kortikosteroiden auch das Auftreten verschiedenster Erkrankungen im Erwachsenenalter, wie zum Beispiel Typ-II-Diabetes, arterielle Hypertonie oder auch Verhaltensstörungen (19).

### Hohe Steroidgaben schädigen das fetale Gehirn

Mittlerweile liegen zahlreiche tierexperimentelle Arbeiten vor, die unerwünschte Effekte von mehrfachen oder sehr hohen Kortikosteroidgaben

### Tierversuche zur Wirkung auf das ZNS

Studie	Tierart	Ergebnis
Huang et al. (24)	Schafe	Wachstum des fetalen Gehirns vermindert
Uno et al. (25)	Affen	verminderte Neuronenzahl
Uno et al. (25)	Affen	Degeneration von Neuronen
Dunlop et al. (20)	Schafe	Myelinisation der Sehnerven verzögert
Quinlivan et al. (21)	Schafe	Myelinisation des Gehirns verzögert
Quinlivan et al. (22)	Schafe	Ausreifung der Netzhaut verzögert

Tab. 1: Tierexperimentelle Studien, die die Wirkung von multiplen Glukokortikoidapplikationen auf das fetale Nervensystem untersucht haben.

## Auswirkungen auf Geburtsgewicht und Kopfumfang

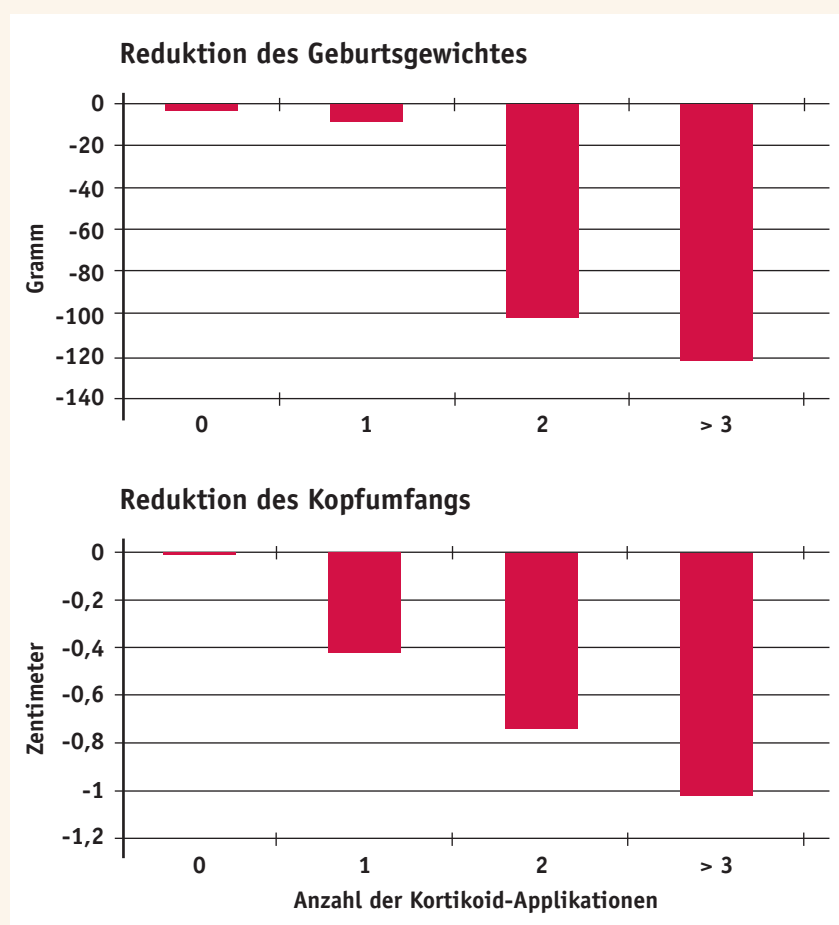


Abb. 3: Reduktion des Geburtsgewichtes und Kopfumfanges in Abhängigkeit von der Anzahl der applizierten Glukokortikoidzyklen. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder betrug 1.377 Gramm und der durchschnittliche Kopfumfang 27,3 cm (modifiziert nach French et al. 1999).

auf das unreife Gehirn belegen (siehe Tab. 1).

So wurden beschrieben

- eine verzögerte Myelinisation des Sehnerven,
- eine verzögerte Ausreifung der Netzhaut,
- eine verminderte Neuronenzahl,
- eine Degeneration von Neuronen wie auch
- eine Reduktion in der Myelinisation und im Wachstum des Gesamtgehirns (20–24).

Stellvertretend soll hier die Arbeit von Uno und Mitarbeitern (25) näher ausgeführt werden (siehe Abb. 4):

Rhesusaffen wurden am 132. und 133. Gestationstag 5 mg/kg Dexamethason intramuskulär injiziert. Die Trächtigkeitssdauer bei dieser Spezies beträgt 165 Tage. Am 162. Gestationstag wurden die Feten per Sectio entwickelt und die Gehirne histologisch untersucht. Hierbei zeigte sich, dass das Hippokampus-Areal, dem besondere Aufgaben in der Gedächtnisbildung zukommen, bei den behandelten Tieren deutlich kleiner war. Im Gyrus dentatus, einer Unter-einheit des Hippokampus, war die neuronale Ausreifung nach Dexamethason stark verzögert. In der hippocampalen CA3-Region wurden eine Reduktion der Neuronenzahl und eine

Störung in der Anordnung der Nervenfasern beobachtet. Diese Alterationen in der Entwicklung des Hippokampus können durchaus Folgen für die spätere neurologische Entwicklung haben.

Aber nicht nur die zerebrale, sondern auch die somatische Entwicklung von Feten wird durch Kortikosteroide alteriert. Es gibt inzwischen eine ganze Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen, die nach Applikation von Kortikosteroiden ein vermindertes Geburtsgewicht beschreiben (siehe Tab. 2).

### Erste Studie zur wiederholten Kortikosteroid-Gabe liegt vor

Vor kurzem wurde die erste klinische Studie publiziert, die den Effekt einer wiederholten gegenüber einer einmaligen Gabe von Kortikosteroiden bei Frauen mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt untersucht hat (26). 502 Frauen erhielten einen Zyklus Lungenreife mit Betamethason oder Dexamethason. Falls die Schwangerschaft noch sieben Tage oder länger andauerte, wurden die Patientinnen randomisiert. Die Interventionsgruppe erhielt wöchentlich Kortikosteroide, die Kontrollgruppe Placebo.

Die Gesamtmorbidität (schweres RDS, bronchopulmonale Dysplasie, schwere intraventrikuläre Hirnblutung, periventrikuläre Leukomalazie, Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis oder perinatale Mortalität) war in der Gruppe der sehr frühgeborenen Kinder (24–27 vollendete SSW) nach mehrmaliger Gabe von Kortikosteroiden signifikant reduziert (siehe Tab. 3). Wurden die einzelnen Variablen der Gesamtmorbidität analysiert, konnte lediglich beim schweren RDS ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Die Gesamtinzidenz des RDS sowie das Auftreten einer der bronchopulmonalen Dysplasie aber blieben unverändert.

Aus diesen Daten schlossen die Autoren, dass eine wöchentliche Gabe

## Tierversuche zur intrauterinen Wachstumsretardierung

Studie	Tierart	Ergebnis
Ikegami et al. (28)	Schafe	vermindertes Geburtsgewicht
Polk et al. (29)	Schafe	kein Einfluss auf Geburtsgewicht
Jobe et al. (30)	Schafe	vermindertes Geburtsgewicht
Quinlivan et al. (31)	Schafe	vermindertes Geburts- und Organgewicht
Dunlop et al. (20)	Schafe	kein Einfluss auf Geburtsgewicht
Newnham et al. (32)	Schafe	vermindertes Geburts- und Organgewicht
Engle et al. (33)	Affen	kein Einfluss auf Geburtsgewicht
Pratt et al. (34)	Kaninchen	vermindertes Geburts- und Lungengewicht
Sun et al. (35)	Kaninchen	vermindertes Geburtsgewicht
Stewart et al. (36)	Mäuse	vermindertes Geburts- und Lungengewicht

Tab. 2: Tierexperimentelle Studien, die die Wirkung von multiplen Kortikoidapplikationen auf das fetale Wachstum untersucht haben.

von Kortikosteroiden zur Induktion der fetalen Lungenreife nicht routinemäßig erfolgen sollte. Weitere Studien müssen hier abgewartet werden, um spezifische Empfehlungen für verschiedene Risikoprofile aussprechen zu können. Kliniken in Deutschland können sich an der kanadischen MACS-Studie ([www.utoronto.ca/macs](http://www.utoronto.ca/macs)) beteiligen. Die deutsche Studienleitung liegt bei Prof. Dr. Axel Feige und Dr. Michael Krause in Nürnberg.

### Nicht mehr als zwei Steroidzyklen ansetzen

Offen bleibt, wie wir mit einer mehrfachen Applikation von Kortikosteroiden in der täglichen klinischen Praxis bei drohender Frühgeburt verfahren sollten. Leider können aufgrund der gegenwärtigen Datenlage hierzu keine evidenzbasierten Empfehlungen ausgesprochen werden. Ein guter Vorschlag ist unseres Erachtens die von Caughey und Parer (27) im Jahre 2002 publizierte Arbeit. Hier wurden verschiedene Behandlungsstrategien zur Induktion der fetalen Lungenreife diskutiert. Eine mathematische Analyse, die auf Mortalitäts- und Morbiditätsraten sowie der Inzidenz an Frühgeburten basierte, kam zu dem Schluss, dass eine einmalige Applikation von Kortikosteroiden bei drohender Frühgeburt zwischen 24 und 34 vollendeten SSW gerechtfertigt ist. Bei anhaltendem

Frühgeburtsrisiko kann eine zweite Gabe zwei Wochen später erfolgen. Insgesamt sollten nicht mehr als zwei Lungenreifungszyklen durchgeführt werden.

### Literatur

1. Liggins GC: Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 45 (1969) 515–523.
2. Liggins GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50 (1972) 515–525.
3. Block MF, Kling OR, Crosby WM: Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Obstet Gynecol* 50 (1977) 186–190.
4. Doran TA, Swyer P, MacMurray B et al.: Results of a double blind controlled study on the use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 136 (1980) 313–320.
5. Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG et al.: A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 166 (1992) 646–651.
6. Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P et al.: Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 96 (1989) 401–410.
7. Crowley P: Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002.
8. Kari AM, Hallman M, Eronen M et al.: Prenatal dexamethasone in conjunction with rescue therapy of human surfactant – a randomized placebo controlled multicenter study. *Pediatrics* 93 (1994) 730–736.
9. Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ et al.: The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm

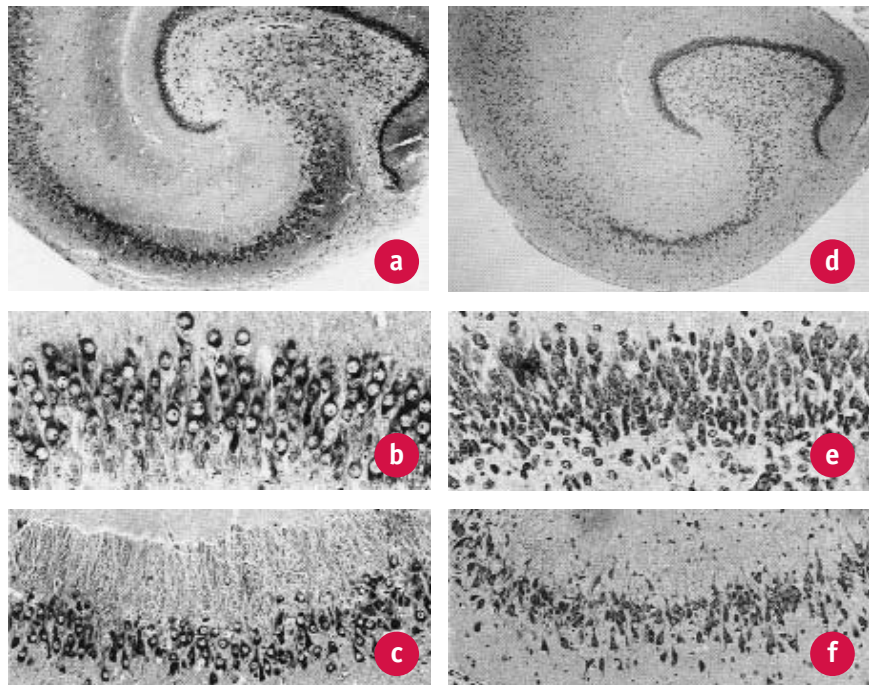


Abb. 4: Hippokampusareal von 162 Tage alten Affenfeten, die am 132. und 133. Gestationstag entweder mit Dexamethason (5 mg/kg) (d–f) oder mit Plazebo (a–c) behandelt wurden. In der Übersichtsvergrößerung wird eine Reduktion der Hippokampusgröße sowie eine Verminderung der Neuronenanzahl nach Dexamethason-Applikation erkennbar (d). Ebenso sind die Neuronen in Gyrus dentatus nur unzureichend entwickelt (e). Im CA3-Sektor der Hippokampusregion ist die Anzahl der Neuronen und der dendritischen Verzweigungen reduziert sowie die Anordnung der Moosfasern gestört (f) (modifiziert nach Uno et al. 1990).



## Mehrmalige vs. einmalige Kortikoid-Applikation

Morbidität/Mortalität	mehrmalige Gabe %	einmalige Gabe %	OR
Gesamtmorbidität (total)	22,5	28,0	0,80 (0,59–1,10)
24–27 SSW	77,4	96,4	0,80 (0,65–0,98)
28–31 SSW	35,5	49,0	0,72 (0,47–1,12)
32–34 SSW	12,5	16,9	0,74 (0,33–1,67)
> 35 SSW	1,2	3,3	0,36 (0,04–3,44)
RDS	27,8	29,4	0,95 (0,71–1,25)
schweres RDS	15,3	24,1	0,63(0,44–0,91)
bronchopulmonale Dysplasie	11,3	11,0	1,00 (0,61–1,68)
schwere Hirnblutungen	7,6	2,0	3,8 (0,85–17,45)
periventrikuläre Leukomalazie	2,0	3,0	0,60 (0,09–3,40)
nachgewiesene Sepsis	5,2	4,2	1,20 (0,55–2,80)
perinatale Mortalität	2,0	3,8	0,53 (0,18–1,55)

**Tab. 3: Einfluss mehrmaliger vs. einmaliger Kortikoidapplikationen auf die neonatale Morbidität (modifiziert nach Guinn et al. 2001). Angegeben sind vollendete Schwangerschaftswochen.**

gestations with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 154 (1986) 591–595.

- Papageorgiou AN, Desgranges MF, Masson M et al.: The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: a controlled double-blind study. *63 (1979) 73–79.*
- Tausch HW, Frigoletto F, Kitzmiller J et al.: Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. *Pediatrics* 63 (1979) 64–72.
- (US Antenatal Steroid Trail) Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy: Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J Pediatr* 104 (1984) 259–267
- MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA et al.: School progress and cognitive development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 70 (1982) 99–105.
- Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B et al.: Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow up. *Pediatrics* 86 (1990) 65–70.
- French NP, Hagan R, Evans SF et al.: Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 180 (1999) 114–121.
- Hack M, Breslau N, Weissmann B et al.: Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 325 (1991) 231–237.
- Abbasi S, Hirsch D, Davis J et al.: Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 182 (2000) 1243–1249.
- Banks BA, Cnaan A, Morgan MA et al.: Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. Am J Obstet Gynecol* 181 (1999) 709–717.
- Newnham JP: Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? *Clin Expert Pharmacol Physiol* 28 (2001) 957–961.
- Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA et al.: Multiple prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *J Matern Fetal Med* 6 (1997) 309–313.
- Quinlivan JA, Dunlop SA, Newnham JP et al.: Repeated, but not single, maternal administration of corticosteroids delays myelination in the brain of fetal sheep. *Prenat Neonat Med* 4 (1999) 47–55.
- Quinlivan JA, Beazley LD, Evans SF et al.: Retinal maturation is delayed by repeated, but not single, maternal injections of betamethasone in sheep. *Eye* 14 (2000) 93–98.
- Quinlivan JA, Archer MA, Evans SF et al.: Fetal sciatic nerve growth is delayed following multiple maternal injections of corticosteroids in sheep. *J Perinat Med* 28 (2000) 26–33.
- Haug WL, Beazley LD, Quinlivan JA et al.: Effects of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol* 94 (1999) 213–218.
- Uno H, Lohmiller L, Thieme C et al.: Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques, I: hippocampus. *Dev Brain Res* 53 (1990) 157–167.
- Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L et al.: Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. *JAMA* 286 (2001) 1581–1587.
- Caughey AB, Paret JT: Recommendation for repeated courses of antenatal corticosteroids: A decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 186 (2002) 1221–1229.
- Ikegami M, Jobe AH, Newnham J et al.: Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 156 (1997) 178–184.
- Polk DH, Ikegami M, Jobe AH et al.: Preterm lung function after retreatment with antenatal betamethasone in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 176 (1997) 308–315.
- Jobe AH, Wada N, Berry LM et al.: Single and repetitive glucocorticoid exposure reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 178 (1998) 880–885.
- Quinlivan JA, Archer MA, Dunlop SA et al.: Fetal growth retardation, particularly within lymphoid organs, following repeated maternal injections of betamethasone in sheep. *J Obstet Gynecol Res* 24 (1998) 173–182.
- Newnham JP, Evans SF, Godfrey ME et al.: Maternal, but not fetal, administration of corticosteroids restricts fetal growth. *J Matern Fetal Med* 8 (1999) 81–87.
- Engle MJ, Kemnitz JW, Rao TJ et al.: Effects of maternal dexamethasone therapy on fetal lung development in the rhesus monkey. *Am J Perinatol* 13 (1996) 399–407.
- Pratt L, Magness RR, Phernetton T et al.: Multiple use of betamethasone in rabbits: effects of treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 180 (1999) 995–1005.
- Sun B, Jobe A, Rider E et al.: Single dose versus two doses of betamethasone for lung maturation in preterm rabbits. *Pediatr Res* 33 (1993) 257–260.
- Stewart JD, Sienko AE, Gonzalez CL et al.: Placebo-controlled comparison between a single dose and a multidose of betamethasone in accelerating lung maturation of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 179 (1998) 1241–1247.



### Für die Autoren

**Prof. Dr. Richard Berger**  
 Marienhaus-Klinikum  
 Klinik für Geburtshilfe  
 und Gynäkologie  
 Friedrich-Ebert-Straße 59  
 D-56564 Neuwied  
 Tel. +49 (0)26 31/82 12 13  
 Fax +49 (0)26 31/82 16 29  
 E-Mail r.berger@  
 nrh.st-elisabeth.de