

ANTENATALE KORTIKOSTEROIDE

# Lungenreifeinduktion – eine Erfolgsstory

Richard Berger, Christiane Blauert

***Nach intensiven experimentellen und klinischen Untersuchungen publizierte Sir Graham Liggins 1972 zusammen mit Ross Howie die erste Arbeit über den Einsatz von Glukokortikoiden zur Induktion der fetalen Lungenreife. Heute ist die einmalige Applikation eines Kortikoidzyklus bei Frauen mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt Konsensus in der Perinatalogie. Mittlerweile liegt eine Reihe von kontrollierten, randomisierten Studien zur wiederholten Induktion der fetalen Lungenreife vor. Die Vor- und Nachteile dieses Vorgehens werden unterschiedlich bewertet. Eine generelle Empfehlung kann derzeit nicht ausgesprochen werden. Über einen möglichen Einsatz von Glukokortikoiden bei Patientinnen unterhalb von 24+0 SSW, in der späten Phase der Frühgeburtlichkeit oder bei elektiver Sectio am Termin wird diskutiert.***

Was mit Sir Graham Liggins' Zufallsfund in den späten 1960er Jahren begann, sollte die Perinatalmedizin schon bald tiefgreifend verändern. Liggins erforschte Mechanismen, die für die Induktion der Lungenreife bei Schaffeten verantwortlich waren. In postmortalen Analysen fand er, dass die Lungen frühgeborener Lämmer, die mit Kortikosteroiden behandelt worden waren, strukturell ausgereifter waren als jene von nichtexponierten Lämmern des gleichen Schwangerschaftsalters. Auch waren therapierte Lämmer mit geringerem Geburtsalter lebensfähig und litten weniger häufig an schwerwiegendem respiratorischem Distress (1).

Zusammen mit seinem pädiatrischen Kollegen Ross Howie untersuchte Liggins das Phänomen und veröffentlichte 1972 eine wegweisende Arbeit zur präpartalen Applikation von Betamethason mit dem Ziel, die Lungenfunktion bei Frühgeborenen zu verbessern (2). Es zeigte sich eine signifikante Reduktion von RDS (respiratory distress syndrome) und neonataler Mortalität durch die Kortikoidbehandlung.

Aus Angst vor Nebenwirkungen und wegen unzureichender Evidenzlage fand der Einsatz von Glukokortikoiden jedoch nur langsam Einzug in die klinische Praxis. Auch Jahrzehnte nach der Veröffentlichung der Erkenntnisse von Liggins und Howie profitierten nur wenige Frühgeborene davon. Nach einer Reihe von Konsensustagungen ist allerdings die einmalige Gabe von Kortikosteroiden bei drohender Frühgeburtlichkeit heute ein Behandlungsstandard geworden.

## Lungenentwicklung und Kortikoideffekte

Die Lungenentwicklung beginnt in der Embryonalphase in den ersten sechs Schwangerschaftswochen mit der Anlage von Lungenknospen, bronchopulmonalen Segmenten und Zwerchfell. In der 7. bis 16. SSW, der sogenannten pseudoglandulären Phase, bilden sich kanalikuläre Luftwege aus, die frühe Differenzierung des respiratorischen Epithels beginnt und wird in der kanalikulären Phase (16. bis 26. SSW) fortgesetzt. Nun ist die Verzweigung der Luftwege abgeschlossen, das interstitielle Gewebe geht

zugunsten des Kapillarwachstums zurück. Am Ende dieser Phase finden sich Typ-I- und -II-Pneumozyten in den Alveolen. Sobald die Typ-II-Pneumozyten mit der Surfactant-Produktion beginnen, ist Luftatmung möglich. In der sakkulären Phase, beginnend etwa in der 26. SSW bis zum Partus, vermindert sich das interstitielle Gewebe zusehends. Mit abnehmender Wanddicke der Luftwege wird der Gasaustausch effektiver. Die Typ-II-Pneumozyten proliferieren, es resultiert eine ansteigende Surfactant-Produktion. Am Ende der Schwangerschaft beginnt die Alveolarphase und reicht bis in die ersten Lebensjahre hinein. In dieser letzten Phase findet eine Verdopplung der Alveolarzahl statt (3).

Surfactant vermindert die Oberflächenspannung an der Grenzfläche zwischen Luft und Flüssigkeit. Dieser Effekt verhindert einen endexpiratorischen Kollaps der Alveolen. Somit ist Surfactant für die Entfaltung der Alveolen in In- und Expiration verantwortlich, eine Grundbedingung für die effektive Luftatmung.

Eine weitere Voraussetzung für den Beginn der Luftatmung ist die rasche Resorption von Lungenflüssigkeit aus dem Alveolarraum nach Partus. Dieser Prozess wird in utero in der späten Schwangerschaft initialisiert. In der fetalen Lunge überwiegen Chlorid-Kanäle, die durch aktiven Transport Wasser in das Lungenlumen befördern, das für die normale Lungenreife notwendig ist. In der späten Schwangerschaftsphase wechselt das Lungenepithel von aktiver Chlorid-Sekretion zu aktiver Resorption von Natrium und Wasser. Diese Umstellung schafft die Voraussetzung für eine schnelle Reinigung des Alveolarraums von Lungenflüssigkeit post partum. Verantwortlich hierfür sind apikale epitheliale Natrium-Kanäle (ENaC) (4).

In diesen Prozessen unabdingbar sind endogene Kortikoide. Mit ansteigendem Lecithin/Sphingomyelin-Ver-

hältnis nimmt auch die Konzentration des Kortisons im Fruchtwasser zu, das vornehmlich durch den Feten produziert wird (5). Die präpartale Applikation von Glukokortikoiden beschleunigt den Effekt der endogenen Kortikosteroide. So findet zum Beispiel eine Induktion der Typ-II-Alveolarzellen zur Surfactant-Produktion und -Sekretion statt (s. Tab. 1). Des Weiteren stimulieren Kortikosteroide die strukturelle Ausreifung der Lunge mit daraus folgendem gesteigertem Gasaustausch und besserer neonataler respiratorischer Funktion. Auch das Ansprechen auf eine postpartale Sufactantgabe wird optimiert (6).

Das  $\beta$ -adrenerge System ist ebenfalls verantwortlich für eine normale Lungenentwicklung.  $\beta$ -Agonisten stimulieren die Surfactant-Sekretion und die Absorption der Alveolarflüssigkeit (7). Die Zahl pulmonaler  $\beta$ -Rezeptoren wächst während der Schwangerschaft parallel zum Anstieg der endogenen Glukokortikoide (8). Somit könnte ein Teil der positiven Effekte der präpartalen Applikation von Kortikosteroiden über das  $\beta$ -adrenerge System vermittelt werden. Glukokor-

### Kortikoideffekte beim Feten

- Steigerung von Surfactantproduktion und -sekretion → Senkung der Oberflächenspannung innerhalb der Alveolen
- Triggerung der Expression und Funktion von epithelialen Natriumkanälen (ENaC), Förderung der pulmonalen Flüssigkeitsclearance
- Förderung der strukturellen Lungenausreifung
- Verbesserung des Ansprechens auf postpartal verabreichtes Surfactant
- Effekte auf die Ausreifung verschiedener anderer Organsysteme des Frühgeborenen (Darm, Harntrakt)

Tab. 1: Die antenatale Gabe von Glukokortikoiden hat eine Reihe von Effekten beim Feten.

tikoide triggern darüber hinaus die Expression und Funktion der epithelialen Natrium-Kanäle (ENaC), stabilisieren diese und fördern damit die pulmonale Flüssigkeitsclearance (9) (s. Tab. 1). Dieser Effekt könnte im Besonderen für Kinder in der späten Phase der Frühgeburtlichkeit, aber auch für Neugeborene am Termin vorteilhaft sein und damit neue Einsatzgebiete in der Verabreichung von Glukokortikoiden eröffnen.

### Therapiestandards

Die präpartale Applikation eines Glukokortikoidzyklus bei Frauen mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt ist heute therapeutischer Standard. In ihrer Ursprungsarbeit 1972 verabreichten Liggins und Howie zweimal 12 mg Betamethason i.m. im Abstand von 24 Stunden und beobachteten eine signifikante Reduktion von RDS-Inzidenz und Mortalität der Neugeborenen. Seit dieser Arbeit haben viele Studien die Effekte von Kortikosteroiden bei Frauen mit erhöhtem Frühgeburtlichkeitsrisiko eingehender untersucht. Crowley und Mitarbeiter veröffentlichten 1990 das erste Review über diese Studien (10). Die signifikante Reduktion von RDS wurde bestätigt, außerdem eine Reduktion der intraventrikulären Hirnblutung (IVH) und der neonatalen Mortalität bei der Gabe eines einzelnen Glukokortikoidzyklus. Nennenswerte unerwünschte Wirkungen traten nicht auf.

Daraufhin empfahlen die National Institutes of Health (NIH) der USA und das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) nach einer Konsensuskonferenz im Jahr 1994 die Applikation von Kortikosteroiden bei Frauen mit drohender Frühgeburtlichkeit zwischen 24+0 und 34+0 SSW (11).

Zwei Regime haben sich als effektiv zur Verbesserung der fetalen Lungenreife erwiesen:

- Betamethason in zwei i.m.-Gaben zu je 12 mg im Abstand von 24 Stunden,

■ Dexamethason in vier i.m.-Gaben zu je 6 mg im Abstand von 12 Stunden.

## Welche Stoffe?

Laut ACOG-Leitlinien sind Betamethason und Dexamethason gleichermaßen akzeptabel zur Induktion der Lungenreife. Beide Substanzen sind strukturell gleiche, fluorinierte Kortikosteroide, die in einer einzelnen Methyl-Gruppe variieren. Beide passieren die Plazenta in ihrer biologisch aktiven Form und sind im kindlichen Blut in etwa 30% der mütterlichen Blutkonzentration vorhanden. Ihnen ist eine geringe immunsuppressive und kaum vorhandene mineralokortikoide Aktivität gemein. Im Vergleich zu anderen Glukokortikoiden, wie Prednison oder Hydrocortison, werden geringere Mengen zur Induktion gleicher therapeutischer Effekte beim Feten benötigt. Der Grund hierfür sind Unterschiede in Albuminbindung, Plazentatransfer und Rezeptoraktivität. Betamethason hat eine längere Halbwertszeit und weist geringere Schwankungen im Serumspiegel auf als Dexamethason.

Dosierung und Applikationsregime wurden willkürlich gewählt. Das optimale Dosierungsregime ist unbekannt. Manche Autoren vertreten die Meinung, dass geringere Dosen den gleichen therapeutischen Effekt haben könnten. Andere Regime wurden bislang jedoch nicht in randomisiert-kontrollierten Studien geprüft (12). Von Experten wird Betamethason als das Medikament der Wahl geführt (12). Dieser Meinung liegt eine Reihe von retrospektiven Studien zugrunde. Man fand eine höhere Inzidenz an periventrikulärer Leukomalazie (PVL) nach Gabe von Dexamethason (13). Von Lee und Mitarbeitern wurde diese Beobachtung 2002 widerlegt (14). Diese Arbeitsgruppe fand ein gleich häufiges Auftreten von PVL und IVH bei Applikation der beiden Glukokortikosteroide. Allerdings stellte sie eine nach Betamethason im Vergleich zu Dexamethason verminderte Mortalitätsrate der Kinder fest sowie ei-

ne signifikant niedrigere Inzidenz an RDS und bronchopulmonaler Dysplasie (BPD). Diese Erkenntnisse wurden auch durch andere retrospektive Studien bestätigt (15, 16).

Bislang liegt keine prospektive Studie vor, in der für eine der beiden Substanzen ein Vorteil bezüglich RDS gezeigt wurde. Nur in wenigen Studien wird ein direkter Vergleich von Betamethason mit Dexamethason vorgenommen. Eine von ihnen wurde kürzlich unter dem Namen „Betacode Trial“ veröffentlicht. Sie ist die einzige kontrollierte randomisierte Studie, in der die Behandlung von Betamethason mit Dexamethason verglichen wurde. Es wurden knapp 300 Frauen mit erhöhtem Frühgeburtlichkeitsrisiko eingeschlossen. Man fand keinen Unterschied in der Häufigkeit von RDS, PVL, Sepsis oder neonataler Mortalität. Allerdings fiel bei der Behandlung mit Betamethason eine signifikant höhere Rate von IVH (17% versus 5,7%) auf, eine Beobachtung, die in Konflikt mit Erkenntnissen aus vorangegangenen Studien steht (17). Zurzeit besteht eine ungenügende Evidenzlage, um eine Substanz der anderen vorzuziehen. Weitere randomisiert-kontrollierte Studien mit direktem Vergleich der Wirkstoffe sind nötig, um fundierte Aussagen treffen zu können.

## Wie viele Zyklen?

50% der Frauen, denen Kortikosteroide verabreicht werden, sind 7 bis 10 Tage später noch schwanger und stehen weiter unter einem erhöhten Frühgeburtlichkeitsrisiko (18). Die augenscheinliche Schwierigkeit, den Geburtstermin einzugrenzen, wirft Fragen über die Länge des steroidalen Effekts und die Notwendigkeit einer Therapiewiederholung auf.

In einem 2006 veröffentlichten Cochrane-Review (19), in dem 21 Studien zur präpartalen Applikation eines einzelnen Kortikoidzyklus gesichtet wurden, fand sich eine signifikante Reduktion von neonataler Mortalität, RDS und IVH. Anders als in vorher-

gehenden Berichten zeigte sich ein reduziertes Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und systemische Infektionen in den ersten 48 Lebensstunden. Diese Effekte waren auch bei einer Geburt vor Abschluss des 24-Stunden-Intervalls seit der letzten Kortisongabe nachweisbar. Es fanden sich keine langfristigen intellektuellen Beeinträchtigungen oder Lern- und Verhaltensauffälligkeiten.

Das Zeitintervall, in dem der ideale Nutzen der Kortisongabe liegen sollte, wurde bereits bei der NIC-Konsensuskonferenz 1994 beschrieben. Man nahm den größten Effekt in einem Zeitraum von 24 Stunden bis 7 Tage nach Applikation an, empfahl aber weitere Untersuchungen zum Thema. Die Festlegung eines Zeitraums mit maximalem Kortisonnutzen deckt sich mit der In-vitro-Beobachtung, dass die gesteigerte Surfactant-Produktion durch Kortison zeitlich begrenzt ist und nach etwa 6 Tagen wieder auf das Ursprungslevel zurückfällt (20). Dabei ist die Länge des steroidalen Effektes auch von der Schwangerschaftswoche bei Applikation abhängig.

Das Management bei Frauen, die 7 bis 14 Tage zuvor Kortikosteroide erhalten haben, aber immer noch schwanger sind und weiter in einem erhöhten Risiko der Frühgeburtlichkeit stehen, ist nach wie vor ungeklärt. Der Geburtshelfer muss sich zwischen einem eventuell erhöhten Risiko für das Frühgeborene infolge nachlassender Steroideffekte und möglichen Nebenwirkungen für den Feten in utero nach mehrfacher Kortikoidgabe entscheiden.

Die wiederholte Applikation von Glukokortikoiden wurde in den frühen 1990er Jahren weithin zur Praxis ohne genaue Kenntnis von deren Sicherheit und Wirksamkeit. Aus diesem Grund wurde dem Thema eine zweite Konsensuskonferenz der NIH gewidmet (21). Man befand, dass die Datenlage unzureichend sei und ran-

## Studien zur wiederholten Induktion der fetalen Lungenreife, Teil 1

Studie	Studienort	Einschluss-/Ausschlusskriterien	eingeschlossene Fälle			Intervention	Ergebnis
			Ge-samt	The-rapie	Pla-zebo		
Aghajafari et al. (32)	Toronto, Kanada; 2 Zentren	Einschluss: Patientinnen in der 24.–30. SSW mit hohem Risiko für Frühgeburtlichkeit $\geq 7$ Tage nach initialem Kortikosteroidzyklus. Ausschluss: Dauerhafte Glukokortikoideinnahme aufgrund von Vorerkrankungen, Kontraindikation für eine Steroideinnahme, V.a. Amnioninfektsyndrom, bekannte letale fetale Fehlbildungen.	12	6	6	Wöchentliche Applikation von Betamethason (2x12 mg i.m. im Abstand von 24 Stunden) bis zur 33. SSW oder Partus	Gleiche Plasmakortisol- und ACTH-Konzentration in Nabelschnur- und mütterlichem Blut direkt nach Partus in Therapie- und Placebogruppe. Eine randomisierte Multizenterstudie zur Klärung von Nutzen und Risiko wiederholter Kortikoidapplikationen wurde empfohlen.
Crowther et al. (25)	Australien und Neuseeland; 23 Zentren	Einschluss: Einzel-, Zwillings- und Tripletschwangerschaften unterhalb der 32. SSW, wenn eine initiale Applikation von Glukokortikoiden $\geq 7$ Tage zuvor stattgefunden hat und weiterhin ein erhöhtes Frühgeburtlichkeitsrisiko besteht. Ausschluss: Einsetzende Geburt, Amnioninfektsyndrom mit dringlichem Therapiebedarf, sonstiger therapeutischer Kortikosteroidbedarf.	982	489	493	Wöchentliche Applikation von 11,4 mg Betamethason bis zur 32. SSW oder Partus	Eine wiederholte Kortikoidapplikation senkt die Inzidenz von RDS und schweren Lungenerkrankungen. Die behandelten Kinder benötigen weniger O <sub>2</sub> -Therapie und mechanische Ventilation. Durchschnittliches Gewicht, Länge und Kopfumfang waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen, allerdings waren die Z-Scores für Gewicht und Kopfumfang bei den wiederholt therapierten Kinder bei Geburt geringer.
Guinn et al. (33)	USA; 13 Zentren	Einschluss: Patientinnen bis 32 + 6 SSW mit hohem Risiko für Frühgeburtlichkeit 1 Woche nach initialem Kortikosteroidzyklus. Ausschluss: Indikation zur sofortigen Entbindung, mit dem Leben unvereinbare fetale Anomalien, dokumentierte fetale Lungenreife, aktive Tuberkulose der Mutter, HIV-Infektion der Mutter.	502	256	246	Wöchentliche Applikation von Betamethason (2 Dosen zu 12 mg i.m. im Abstand von 24 h) bis zur 34. SSW oder Partus.	Keine Senkung der peripartalen Morbidität durch wiederholte Glukokortikoidgabe.
McEvoy et al. (34)	USA; 1 Zentrum	Einschluss: Patientinnen in der 25.–33. SSW mit hohem Risiko für Frühgeburtlichkeit 1 Woche nach initialem Kortikosteroidzyklus. Ausschluss: Insulinpflichtiger Gestationsdiabetes, Drogenabhängigkeit, bekannte letale kongenitale Fehlbildung.	37	18	19	Wöchentliche Applikation von Betamethason (2 Dosen zu 12 mg i.m. im Abstand von 24 h) bis zur 34. SSW oder Partus.	Kein signifikanter Unterschied in funktioneller Residualkapazität und respiratorischer Compliance. Kein signifikanter Unterschied in Kopfumfang und Geburtsgewicht zwischen den Gruppen.

Tab. 2: Macht es Sinn, die Kortikoidgabe zu wiederholen, und wenn ja in welchem Abstand? Zusammenstellung von Studien zur wiederholten Lungenreifeinduktion (Fortsetzung auf S. 53).

## Studien zur wiederholten Induktion der fetalen Lungenreife, Teil 2

Studie	Studienort	Einschluss-/Ausschlusskriterien	Zahl von eingeschlossenen Fällen			Intervention	Ergebnis
			Gesamt	Therapie	Plazebo		
Wapner et al. (24)	USA; 18 Zentren	Einschluss: Patientinnen in der 23+0 bis 31+6 SSW, wenn ein erster vollständiger Glukokortikoidzyklus 7–10 Tage zuvor verabreicht worden war und weiterhin ein hohes Risiko für Frühgeburtslichkeit besteht. Ausschluss: Vorzeitiger Blasensprung vor Randomisierung, dokumentierte fetale Lungenreife, Amnioninfektionssyndrom, schwerwiegende fetale Fehlbildung, systemische Kortikosteroidtherapie während der aktuellen Schwangerschaft, insulinpflichtiger Gestationsdiabetes.	495	252	243	Wöchentliche Applikation von Betamethason (2 Dosen zu 12 mg i.m. im Abstand von 24 h) bis 33 + 6 SSW oder Partus. Nach Rekrutierung der ersten 67 Frauen wurde die Gesamtzahl der Zyklen auf 4 beschränkt.	Keine signifikante Reduktion der perinatalen Morbidität („composite primary morbidity“: RDS, IVH Grad III–IV, PVL, chronische Lungenerkrankung, Totgeburt oder neonatale Mortalität). Signifikante Reduktion des Bedarfs von Surfactant, maschineller Beatmung und Inzidenz an Pneumothorax. Kein Unterschied in mittlerem Geburtsgewicht und Kopfumfang zwischen den Gruppen. Die Inzidenz an Kindern mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile war nach wiederholter Gabe von Glukokortikoiden signifikant erhöht. Bei Applikation von $\geq 4$ Zyklen nahm das Geburtsgewicht signifikant ab.
Murphy et al. (22)	20 Länder; 80 Zentren	Einschluss: Patientinnen in der 25.–32. SSW, wenn ein erster vollständiger Glukokortikoidzyklus 14–21 Tage zuvor verabreicht worden war und weiterhin ein hohes Risiko für Frühgeburtslichkeit besteht. Ausschluss: Kontraindikationen für Kortikosteroide, Dauerhafte Glukokortikoidaufnahme aufgrund von Vorerkrankungen, V.a. Amnioninfektsyndrom, bekannte letale fetale Fehlbildungen, Applikation eines Lungenreifezyklus vor der 23. SSW, vormalige Teilnahme an MACS.	1.858	937	921	14-tägige Applikation von Betamethason (2 Dosen zu 12 mg i.m. im Abstand von 24 h) bis zur 33. SSW oder Partus.	Gleiche Morbidität und Mortalität in Therapie- und Plazebogruppe. Geringeres Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang bei Kinder nach Glukokortikoidapplikation.

Tab. 2: Fortsetzung von S. 52

domisierte Studien notwendig wären. Die wiederholte Glukokortikoidgabe wurde nur im Rahmen solcher Studien empfohlen. Seither wurde eine Reihe von großen Studien zu dieser Fragestellung initiiert.

Die Ergebnisse einer großen randomisiert-kontrollierten Studie, der

„Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for preterm birth Study“ (MACS), wurden kürzlich veröffentlicht (s. Tab. 2) (22). Den untersuchten Frauen war nach initialer Gabe ein Glukokortikoid oder Plazebo im 14-Tage-Abstand verabreicht worden. Es fanden sich gleiche Morbiditäts- und Mortalitätsraten in beiden

Gruppen. Bei den behandelten Kindern wurden ein signifikant geringeres Geburtsgewicht und ein kleinerer Kopfumfang beobachtet.

Ein Cochrane-Review zu diesem Thema wurde 2007 veröffentlicht (23). Es wurden fünf Studien mit ähnlichem Design aufgenommen (s. Tab. 2).

Zusammen wurden mehr als 2.000 Frauen untersucht. Da jeweils nur Betamethason getestet wurde, können die Ergebnisse lediglich auf diesen Wirkstoff angewandt werden. Man fand, dass die wiederholte Applikation von Betamethason mit einer reduzierten Inzidenz und einem geringeren Schweregrad an neonatalen Lungenerkrankungen assoziiert war. Die Therapie führte zu einer Reduktion der perinatalen Morbidität. Das mittlere Geburtsgewicht war in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, anders als in einigen der Einzelstudien gefunden (24, 25). Bei erkennbarem kurzfristigem Nutzen für das Neugeborene unterstützten die Autoren den wiederholten Einsatz von Glukokortikoiden, allerdings wurde eine ungenügende Kenntnis von Langzeitrisiken und -nutzen bemängelt.

In den 2007 veröffentlichten ersten Langzeituntersuchungen zweier großer randomisierter Studien (26, 27) fand sich kein Unterschied in neurosensorischer Entwicklung und Körpergröße zwischen den Kindern, die wiederholte Zyklen von Betamethason erhalten hatten, und solchen, die nur mit einem initialen Zyklus therapiert worden waren. Es zeigten sich auch keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Wiederholungshäufigkeit. Bei ausreichender Sicherheit gibt es laut diesen Untersuchungen keine Evidenz für einen Langzeitbenefit durch die wiederholte Gabe von Glukokortikoiden. Wöchentliche Zyklen von Steroiden verbessern also die akute Situation des Neugeborenen ohne ein langfristig besseres Outcome.

Der Stellenwert einer wiederholten Gabe von Kortikosteroiden im klinischen Alltag ist nach wie vor unklar. Eine Strategie, die in die Geburtskliniken ohne nennenswerten Datenhintergrund Einzug gehalten hat, ist die Verordnung eines sogenannten „Rescue“-Zyklus, eines einzelnen Zyklus von Betamethason oder Dexamethason, wenn 7 bis 14 Tage nach initialer Gabe kein Partus stattge-

funden hat und die Patientin weiter unter einem erhöhten Frühgeburtlichkeitsrisiko steht. Im März 2009 veröffentlichten Garite und Mitarbeiter eine erste prospektiv randomisiert-kontrollierte Multicenterstudie zum Thema (28). Die eingeschlossenen Frauen erhielten entweder einen „Rescue“-Zyklus oder Plazebo. Die Autoren fanden eine signifikante Reduktion der neonatalen Morbidität unterhalb der 35. SSW mit Reduktion von RDS, benötigter Atemhilfe und Häufigkeit der Surfactantgabe ohne erkennbare Kurzzeitrisiken. Ein Unterschied in der perinatalen Mortalität fand sich nicht.

### Neue Anwendungsgebiete

Als neues Anwendungsgebiet für Glukokortikoide über die drohende Frühgeburtlichkeit hinaus ist derzeit eine Gabe in der späten Frühgeburtphase und bei elektivem Kaiserschnitt am Termin in der Diskussion. In einer großen dänischen Kohortenstudie war eine erhöhte respiratorische Morbidität bei Kindern nach elektiver Sectio caesarea am Termin gefunden worden (29). Diese Beobachtung wirft die Frage auf, ob die präpartale Applikation von Kortikosteroiden in dieser Situation vorteilhaft sein könnte.

Mit dieser Fragestellung hat sich die Antenatal Steroids for Term Cesarean Section Study (ASTECS) beschäftigt (30). Knapp 1.000 Frauen, die mit elektiver Sectio am Termin entbunden wurden, erhielten randomisiert einen Zyklus Betamethason oder keine Therapie. Man fand, dass bei den therapierten Kindern eine Intensivbehandlung wegen RDS signifikant seltener war. Die verminderte Rate respiratorischer Komplikationen wurde auf eine erhöhte ENaC-Expression und -Funktion zurückgeführt mit schnellerer Umstellung der Lunge von aktiver Flüssigkeitssekretion auf Natrium- und Wasserresorption. Die fehlende Verblindung und Testung gegen Plazebo war Anlass von Kritik.

Wegen der sehr geringen Inzidenz an respiratorischer Morbidität bei Neugeborenen am Termin ist die „number needed to treat“ zur Vermeidung eines solchen RDS-Falles sehr hoch. Trotz des deutlich größeren RDS-Risikos bei Neugeborenen unterhalb der 34. SSW ist die Gesamtzahl von Kindern beträchtlich höher, die in der späten Phase der Frühgeburtlichkeit geboren werden und einer Intensivbehandlung wegen RDS bedürfen. Bei Neugeborenen in der 35. SSW ist dies zu 15% und in der 36. SSW zu 8% der Fall (31).

Neben der Gabe von Glukokortikoiden in der späten Schwangerschaft hält die Applikation unterhalb von 24+0 SSW im Rahmen zunehmender intensivmedizinischer Möglichkeiten in den klinischen Alltag Einzug. Dies geschieht zurzeit noch ohne ausreichende Evidenz. Es wird eine genaue Abwägung stattfinden müssen, in der Gestationsalter und Risikostruktur des entsprechenden Falles Beachtung finden. Weitere prospektive Studien, in denen auch neue Anwendungsbereiche betrachtet werden, sind nötig und werden zukünftig mehr Wissen über Nutzen und Risiken der Lungenreifung induktion generieren.

### 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 (1970) 515-525.
3. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN et al.: Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 32 (2001) 76-91.
4. O' Brodovich HM: Immature epithelial Na<sup>+</sup> channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome. *Proc Assoc Am Physicians* 108(2001) 345-355.
5. Schmid W, Cole TJ, Blendy JA et al.: Molecular genetic analysis of glucocorticoid signalling in development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53(1995) 33-35.
6. Ballard PL, Ballard RA: Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 173 (1995) 254-262.
7. Roberts JM, Jacobs MM, Cheng JB et al.: Fetal pulmonary beta-adrenergic recep-

- tors: characterization in the human and in vitro modulation by glucocorticoids in the rabbit. *Pediatr Pumonol* 1 (1985) 569–76.
8. Ewing CK, Duffy DM, Roberts JM: Characterization of the beta-adrenergic receptor in isolated human fetal lung type II cells. *Pediatr Res* 32 (1992) 350–355.
  9. Smith DE, Otulakowski G, Yeager H et al.: Epithelial Na(+) channel (ENaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. *Am J Respir Crit Care Med* 161 (2000) 3122–3131.
  10. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ: The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG* 97 (1990) 11–25.
  11. ACOG committee opinion: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Int J Gynaecol Obstet* 48 (1995) 340–342.
  12. Jobe AH, Soll RF: Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 878–881.
  13. Baud O, Foix-L' Helias L, Kaminski M et al.: Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 341 (1999) 1190–1196.
  14. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA et al.: Adverse neonatal outcomes associates with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 117 (2006) 1503–1510.
  15. Crowley PA: Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 173 (1995) 322–335.
  16. Feldman DM, Carbone J, Belden L et al.: Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birth-weight neonates. *Am J Obstet Gynecol* 197 (2007) 284.e1–4.
  17. Elimian A, Garry D, Figueroa R et al.: Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 110 (2007) 26–30.
  18. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N et al.: The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res* 50 (2001) 581–585.
  19. Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2006) CD004454.
  20. Shedev HM, Abbasi S, Robertson P et al.: The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 191 (2004) 1409–1413.
  21. NIH consensus development conference statement: Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *Obstet Gynecol* 98 (2001) 144–150.
  22. Murphy K, for the MACS collaborative group: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study. *Am J Obstet Gynecol* 197 (2007) S2.
  23. Crowther CA, Harding JE: Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2007) CD003935.
  24. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA et al.: Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 195 (2006) 633–642.
  25. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE et al.: Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Lancet* 367 (2006) 1913–1919.
  26. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR et al.: Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 357 (2007) 1179–1189.
  27. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L et al.: Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 357 (2007) 1190–1198.
  28. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K et al.: Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 200 (2009) 248.e1–248.e9.
  29. Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N et al.: Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 336 (2008) 85–87.
  30. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I: Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomized trial. *BMJ* 331 (2005) 662.
  31. Dudell GG, Jain L: Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinat* 33 (2006) 803–830.
  32. Aghajafari F, Murphy K, Ohlsson A et al.: Multiple versus single courses of antenatal corticosteroids for preterm birth: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Can* 24 (2002) 321–329.
  33. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L et al.: Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 286 (2001) 1581–1587.
  34. McEvoy C, Bowling S, Williamson R et al.: The effect of a single remote course versus weekly courses of antenatal corticosteroids on functional residual capacity in preterm infants: a randomized trial. *Pediatrics* 110 (2002) 280–284.



#### Für die Autoren

**Prof. Dr. med.  
Richard Berger**  
Klinik für Gynäkologie und  
Geburtshilfe  
Marienhausklinikum St. Elisabeth  
Friedrich-Ebert-Str. 59  
56564 Neuwied  
r.berger@  
mhk.marienhaus-gmbh.de