

Auswirkung der wiederholten antenatalen Kortikosteroidbehandlung auf das intrauterine Wachstum und auf die Grössenentwicklung im Kleinkindesalter

U. Hasbargen^a A.K. Dadze^a D. Reber^b A. Strauss^a J. Musäus^a
P. Hillemanns^a A. Schulze^b

^aKlinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und ^bAbteilung für Neonatologie, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Grosshadern der Universität München, Deutschland

Schlüsselwörter

Drohende Frühgeburt · Intrauterine Wachstumsretardierung · Antenatale Kortikosteroidapplikation

Zusammenfassung

Fragestellung: Beeinflusst die wiederholte antepartale Gabe von Kortikosteroiden (KS) die Grösse des Kindes bei der Geburt und im Alter von 4 Jahren? **Methode:** Fall-Kontroll-Studie von Einlingschwangerschaften mit 82 Indexpatientinnen, welche zwischen der 26. und der 28. Schwangerschaftswoche zur Induktion der fetalen Lungenreife KS erhielten, und 82 Kontrollpatientinnen ohne KS-Gabe mit Feten im gleichem Gestationsalter und mit dem gleichen Geschlecht. **Ergebnisse:** Bei der Geburt und im Alter von 4 Jahren bestanden zwischen den Kindern beider Kollektive keine Unterschiede bei den untersuchten Parametern Gewicht, Kopfumfang und Körperlänge. **Schlussfolgerung:** Die Studie konnte keinen negativen Einfluss der wiederholten antenatalen KS-Gabe nachweisen.

Key Words

Preterm births · Intrauterine growth retardation · Prenatal corticosteroid treatment

Effect of Repetitive Prenatal Corticosteroid Medication on Intrauterine Growth and Growth in Early Childhood

Objective: The evaluation of the effects of repeated antenatal corticosteroid (CS) medication on birth size and size at the age of 4 years. **Methods:** 82 children exposed to CS initially between 26 and 28 weeks of gestation were matched with 82 controls of the same gestational age and sex. **Results:** No differences were observed between the CS and control groups with regard to weight, head cir-

cumference, and length at birth and at the age of 4 years. **Conclusions:** Our study failed to demonstrate that repetitive antenatal medication with CS in order to induce lung maturation has a negative impact on intrauterine growth and growth in early childhood.

Copyright © 2001 S. Karger AG, Basel

Effet de traitements anténataux répétés par les corticostéroïdes sur la croissance intra-utérine et la croissance staturo-pondérale chez le jeune enfant

Objectif: La présente étude avait comme objectif d'étudier si l'administration répétée de corticostéroïdes (CS) pendant la période anténatale influait sur la taille de l'enfant à la naissance et au cours des 4 premières années. **Méthodes:** Il s'agissait d'une étude comparative cas-témoins portant sur 82 cas ayant reçu des CS entre la 26e et la 28e semaine de grossesse dans le but de favoriser la maturation pulmonaire fœtale et 82 témoins de même sexe et de même âge gestationnel non traités par CS. **Résultats:** Il n'y avait de différence entre les deux collectifs ni à la naissance ni à l'âge de 4 ans pour les paramètres étudiés, à savoir: poids, périmètre crânien et taille. **Conclusion:** L'étude n'a pas permis d'objectiver aucune influence négative d'une corticothérapie anténatale répétée.

Einleitung

Das neonatale Atemnotsyndrom und seine Komplikationen sind Schlüsselfaktoren, welche die Mortalität sowie die kurz- und langfristige Morbidität frühgeborener Kinder entscheidend beeinflussen. Nachdem Liggins [1]

ein verlängertes Überleben von frühgeborenen Lämmern nach Gabe von Kortikosteroiden (KS) beobachtet hatte, wurde dieses Phänomen in einer prospektiv randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie an Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 32 Schwangerschaftswochen (SSW) bestätigt [2]. Der positive Effekt der antenatalen KS-Medikation wurde in der Folgezeit in zahlreichen Studien immer wieder überprüft und von Crowley [3] in einer Metaanalyse überzeugend bestätigt. Die möglichen negativen Auswirkungen der wiederholten Gabe von KS während der Schwangerschaft wurden allerdings bisher nicht in einer prospektiv randomisierten Studie untersucht. Somit ist die Sicherheit dieser häufigen Behandlungsstrategie nicht vollständig geklärt.

Schon früh wurden die maternalen und fetalen Nebenwirkungen der Therapie diskutiert [4, 5]. So ist bekannt, dass Hydrokortison das Wachstum reduziert, und dementsprechend konnten nach KS-Gabe im Tierversuch bei verschiedenen Spezies niedrigere Geburtsgewichte nachgewiesen werden. Dunlop et al. [6] berichteten über Myelinisierungsdefekte im Zentralnervensystem intrauterin exponierter Schaf-Feten, während Uno et al. [7] diesen Effekt im Rhesusaffenmodell durch wiederholte antepartale KS-Medikation induzierten. French et al. [8] konnten in einem australischen Kollektiv eine signifikante Reduktion des Geburtsgewichtes und des Kopfumfanges in Abhängigkeit von der Anzahl der antenatalen KS-Applikationen nachweisen.

Gegenstand unserer Analyse war die vergleichende Bestimmung der Körperlänge, des Gewichts und des Kopfumfanges zum Zeitpunkt der Geburt und im Alter von 4 Jahren bei 82 Kindern, deren Mütter während der 26. bis 28. SSW wegen drohender Frühgeburt mit KS behandelt worden waren, und bei 82 Kindern, deren Mütter keine KS erhielten.

Patientinnen und Methodik

Patientinnenkollektiv

Zwischen dem 1.1.1986 und dem 31.12.1995 wurden in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums Grosshadern der Universität München 2597 Frauen zwischen der 24. und der 36. SSW von 3158 Kindern entbunden, und es wurden kontinuierlich sämtliche relevanten geburtshilflichen Parameter erhoben. In einer retrospektiven Analyse wurden für alle Patientinnen sämtliche Medikamente, welche antepartal appliziert wurden, registriert. In diesem Kollektiv liessen sich 151 Einlingsschwangerschaften identifizieren, in deren Verlauf mehr als sechsmal Betamethason (Celestan Solubile, Essex Pharma, München, Deutschland) appliziert wurde und das Intervall zwischen der 26. und der 28. SSW eingeschlossen war.

Standardbehandlung bei drohender Frühgeburt (vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Zervixinsuffizienz) war 2×8 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 h mit einer Wiederholung alle 10 Tage bis zur abgeschlossenen 34. SSW bzw. bis zur Geburt.

Zur Auswertung kamen 82 Einlingsschwangerschaften ohne genetische Fehlbildungen oder angeborene Wachstumsstörungen. In einer Fall-Kontroll-Studie wurde jeder Indexpatientin (IP) die jeweils nächste Einlingsgeburt gleichen Geschlechts und gleicher Schwangerschaftswoche ohne KS-Gabe zugeordnet.

Das Gestationsalter wurde für alle Kinder individuell aus der Kombination der letzten Periode und einer frühen Ultraschalluntersuchung (<20. SSW) berechnet. Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang wurden aus der Datenbank generiert und mit dem Geburtenbuch und der Akte abgeglichen. Um innerhalb des Kollektivs von Gestationsalter und Lebensalter unabhängige Vergleiche anstellen zu können, wurde für das Geburtsgewicht, den Kopfumfang und die Körperlänge eine Ratio berechnet. Basierend auf den für Deutschland publizierten anthropometrischen Tabellen von Weller und Jorch [9] und korrigiert für Schwangerschafts-/Lebensalter und Geschlecht wurde der entsprechende Messwert durch den jeweils entsprechenden Normwert dividiert. Hieraus resultierte ein Quotient, der bei Normgewicht bzw. -grösse dem Wert 1,00 entsprach. Die 10. Perzentile dieser Normkurven entspricht einer Geburtsgewichtsration von ungefähr 0,85.

Die Eltern aller Kinder wurden telefonisch und brieflich kontaktiert und gebeten, uns die Unterlagen der in Deutschland angebotenen systematischen pädiatrischen Entwicklungsuntersuchungen, die sogenannten gelben Hefte, zur Verfügung zu stellen. Bei 47 IP und 42 Kontrollpatientinnen (KP) konnten wir diese Unterlagen auswerten. Für 37 Paare ergaben sich komplette Datensätze für Gewicht und Körperlänge im Alter von 4 Jahren. Bei 31 Paaren lagen die Angaben zum Kopfumfang vor.

Statistik

Unterschiede zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe wurden sowohl mit dem t-Test für unabhängige Stichproben als auch mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben (SPSS for Windows, Version 10.0.7; SPSS, Chicago, Ill., USA) analysiert. $p < 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

Ergebnisse

Aus einem 10-Jahres-Kollektiv konnten die Geburtsgewichte von 164 Kindern sowie Kopfumfang und Körperlänge von 160 Probanden ausgewertet werden. Die Hälfte ihrer Mütter, die IP, waren zwischen der 26. und der 28. SSW mit Betamethason behandelt worden. Die andere Hälfte waren KP mit Feten im gleichen Gestationsalter und mit dem gleichen Geschlecht, jedoch ohne Gabe von KS. Die beiden Gruppen wiesen in bezug auf die geburtshilflichen und die für die Studie relevanten Parameter keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Tab. 1). Die IP waren allerdings signifikant häufiger schwanger (2,45 vs. 2,07; $p = 0,016$) als die KP.

Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang waren in beiden Kollektiven sehr ähnlich. Das durchschnittliche Geburtsgewicht war bei den Kindern der IP 3,3% (62 g) höher als das der Kinder der KP (Tab. 2).

Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Auswertung im Alter von 4 Jahren (Tab. 3). Gewicht und Kopfumfang waren zwischen den Gruppen nahezu identisch (IP 16970 g/51,0 cm versus KP 16935 g/50,7 cm), wobei auch hier die Kinder, die KS ausgesetzt waren, gering-

Tabelle 1. Geburtshilfliche Parameter der IP und KP (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	IP (n = 82)	KP (n = 82)	p
Anzahl Einzeldosen (je 8 mg Betamethason)	7,66 \pm 1,51	0 \pm 0	<0,001*
Gestationsalter, Wochen	33,5 \pm 2,58	33,5 \pm 2,55	0,949
Gravidität	2,45 \pm 1,59	2,07 \pm 1,28	0,016*
Parität	1,63 \pm 0,85	1,54 \pm 0,080	0,343
Nabelarterien-pH	7,30 \pm 0,08	7,29 \pm 0,083	0,844
Schnittentbindungen	45	48	0,752
Vaginale Geburten	37	34	

* Signifikant.

Tabelle 2. Größenparameter von Kindern der IP und KP absolut und standardisiert bei der Geburt (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	IP (n = 82)	KP (n = 82)	p
Gewicht, g	1944 \pm 628	1882 \pm 631	0,185
Gewichtsratio	0,86 \pm 0,14 n = 80	0,83 \pm 0,15 n = 80	0,132
Kopfumfang, cm	30,7 \pm 2,9	30,3 \pm 3,0	0,062
Kopfumfangratio	0,97 \pm 0,05	0,96 \pm 0,07	0,069
Körperlänge, cm	43,8 \pm 4,8	43,6 \pm 4,8	0,485
Körperlängerratio	0,98 \pm 0,01	0,97 \pm 0,01	0,425

Tabelle 3. Größenparameter von Kindern der IP und KP absolut und standardisiert im Alter von 4 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	IP (n = 37)	KP (n = 37)	p
Gewicht, g	16 970 \pm 2611	16 935 \pm 1701	0,181
Gewichtsratio	1,035 \pm 0,15	1,022 \pm 0,11	0,267
Körperlänge, cm	105,3 \pm 4,0	103,3 \pm 3,3	0,050
Körperlängerratio	1,027 \pm 0,04 n = 31	1,014 \pm 0,03 n = 31	0,111
Kopfumfang, cm	51,0 \pm 1,8	50,7 \pm 1,5	0,385
Kopfumfangratio	0,999 \pm 0,03	0,993 \pm 0,03	0,747

fällig grösser waren. Bezogen auf die Normkollektive waren die Kinder beider Gruppen grösser (IP Gewicht +3,5%, Körperlänge +2,7%; KP Gewicht +2,2%, Körperlänge +1,4%). Bei der Körpergrösse war der Unterschied signifikant. Die Kinder der IP waren zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich 1,2 Monate älter (IP 49,2 Monate; KP 48,0 Monate) und zeigten einen Grössenunterschied von 2 cm.

Diskussion

Die tierexperimentell nach antepartaler KS-Gabe induzierbaren Schäden [6, 7] im Bereich des Zentralnervensystems stehen im Widerspruch zu den klinischen Beobachtungen der vergangenen 30 Jahre bei frühgeborenen Kindern nach antepartaler KS-Gabe [10, 11]. French et al. [8] weisen auf eine signifikante Beziehung zwischen der Anzahl der KS-Applikationen und der Abnahme des Geburtsgewichts hin. Die australischen Autoren konnten 20 Kinder, welche intrauterin drei oder mehr Zyklen Betamethason (je 2 \times 11,4 mg/Zyklus) ausgesetzt waren, nach der Geburt und im Alter von 4 Jahren untersuchen. Die Grösse der Kinder wurde anhand von nationalen australischen Standardtabellen für Wachstum beurteilt. Während beim Geburtsgewicht ein negativer Effekt bei mehr als zwei Zyklen KS postuliert wurde, liess sich dieser im Alter von 3 Jahren nicht mehr nachweisen. Wir waren in unserem deutlich grösseren Kollektiv (164 Kinder zur Zeit der Geburt und 74 Kinder im Alter von 4 Jahren) nicht in der Lage, diese Effekte zu reproduzieren.

Betrachtet man die Gewichtsratio der Kinder der IP isoliert, fällt auf, dass unser Kollektiv mit einem Durchschnittswert von 0,86 deutlich (14%) unter der Norm liegt. Dies entspricht der 10. Perzentile des verwendeten Normkollektivs [9]. Interessanterweise gilt dies auch für das nicht mit Steroiden behandelte Kontrollkollektiv, welches tendenziell, wenn auch statistisch nicht signifikant, mit 0,83 (17% unter der Norm) noch niedriger liegt. Eine mögliche Erklärung könnte ein unterschiedlicher Bevölkerungsmix in zwei Regionen (Nordrhein-Westfalen versus Bayern) oder ein besonderes Kollektiv an unserer Klinik (höherer Anteil an Südeuropäern) sein. Die Unterschiede lassen sich beim Kopfumfang und bei der Körperlänge bezogen auf die gleichen Referenzstandards nicht nachweisen. Wurde die Studie von French et al. [8] unter ähnlichen Voraussetzungen durchgeführt, so könnten die dort gezogenen Schlüsse auch eine andere Ursache haben.

Indikation zur KS-Gabe war eine drohende Frühgeburt (vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz, Blasensprung), und deshalb erfolgte nahezu ohne Ausnahme die stationäre Behandlung. Im Vergleich waren die IP antepartal durchschnittlich 21,4 Tage hospitalisiert, während die Mütter der im Kontrollkollektiv geborenen Kinder durchschnittlich 2,1 Tage vor der Geburt stationär aufgenommen wurden. Da die IP mindestens sechs Einzelgaben Betamethason erhielten und ein Teil dieser Einzelgaben zwischen der 26. und 28. SSW erfolgte, also zu einer Zeit, da die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt am grössten war, vermuten wir, dass die Verbesserung der uterinen Durchblutung durch Bettruhe und tokolytische Massnahmen (Betamimetika, Magnesium) einen mögli-

cherweise negativen Effekt der Steroide kompensiert haben könnte.

Die antepartale KS-Medikation zur Induktion der fetalen Lungenreife ist eine Akutmassnahme bei drohender Frühgeburt und verbessert die postnatale Situation eines frühgeborenen Kindes 24 h nach Beginn der Behandlung bis 7 Tage danach. Die wiederholte KS-Gabe ist somit der retrospektive Beweis einer zu früh gestellten Indikation für diese Behandlung. Die maternalen Nebenwirkungen, besonders bei Mehrlingsschwangerschaft oder in Kombination mit Tokolyse, können jedoch zu relevanten geburtshilflichen Problemen führen. Die Strategie der gene-

rellen wiederholten KS-Gabe an alle Mütter mit Frühgeburtsbestrebungen sollte deshalb durch ein Konzept einer individuellen Therapie mit strenger Indikationsstellung ersetzt werden. Die wissenschaftliche Klärung dieser Frage soll jetzt durch eine prospektiv randomisierte multizentrische plazebokontrollierte Doppelblindstudie erfolgen, welche derzeit von einer kanadischen Arbeitsgruppe vorbereitet wird und deren erste Ergebnisse im Jahre 2005 zu erwarten sind.

Mit der vorgelegten Studie ist es uns nicht gelungen, einen negativen Effekt der wiederholten antepartalen KS-Medikation nachzuweisen.

Literatur

- 1 Liggins GC: Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;45:515–523.
- 2 Liggins GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515–525.
- 3 Crowley PA: Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322–335.
- 4 Noguchi A, Reynolds JW: Serum cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate responses to adrenocorticotropin stimulation in premature infants. *Pediatr Res* 1978;12:1057–1061.
- 5 Teramo K, Hallman M, Raivio KO: Maternal glucocorticoid in unplanned premature labor: Controlled study on the effects of betamethasone phosphate on the phospholipids of the gastric aspirate and on the adrenal cortical function of the newborn infant. *Pediatr Res* 1980;14:326–329.
- 6 Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA, Beazley LD, Newnham JP: Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *J Matern Fetal Med* 1997;6:309–313.
- 7 Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, Farrell PM: Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1990;53:157–167.
- 8 French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP: Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114–121.
- 9 Weller U, Jorch G: Current percentile curves for body weight, body length and head circumference of newborn infants after the 25th week of pregnancy (engl. Abstract). *Monatsschr Kinderheilkd* 1993;141:665–669.
- 10 Salokorpi T, Sajaniemi N, Hallback H, Kari A, Rita H, von Wendt L: Randomized study of the effect of antenatal dexamethasone on growth and development of premature children at the corrected age of 2 years. *Acta Paediatr* 1997;86:294–298.
- 11 Ballard PL, Ballard RA: Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254–262.