

Antwortschreiben von Jörg Benzing, Irene Hösli und Olav Lapaire (für die SAPP)
auf den Artikel:

Gut für die Lunge - schlecht fürs Hirn??

Erschienen am 19.1.2009 in der Sonntagszeitung

Nik Walter bezieht sich in seinem Artikel auf eine in Cell Death & Differentiation 2008 (October;15(10):1582-1592) erschienene Publikation von Kevin Noguchi et al. („Acute neonatal glucocorticoid exposure produces selective and rapid neural progenitor cell apoptotic death“), in der ein postpartales neonatales selektives Fenster der Vulnerabilität bei Mäusen beschrieben wird, in dem eine einzige Glucocorticoidgabe einen rapiden und selektiven apoptotischen Zelltod der proliferativen neuronalen Vorläuferzellen im Kleinhirn und eine permanente Reduktion der neuronalen Zellen verursacht. Theoretisch entspricht das „window of vulnerability“ bei der Maus den Tagen 4 -10 und „analog“ beim Menschen einer Zeitspanne zwischen der 20. SSW und 6.5 Wochen postpartum. Neuromotorische und kognitive Dysfunktion bei Frühgeborenen könnten zum Teil damit erklärt werden, so die Aussage der Autoren.

Obwohl im Artikel (unter Zitierung der SAPP Präsidentin Ursula von Mandach) darauf hingewiesen wird, dass die in der Schweiz praktizierte Handhabung einer einmaligen antenatalen Steroidgabe gemäss aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand nicht mit den genannten Risiken einhergeht, haben die Aussagen bei Ärzten und Schwangeren zu Diskussionen bzw. Verunsicherung geführt. Die SAPP möchte daher etwas differenzierter den momentanen Wissensstand erläutern.

- Zwischen experimentellen Arbeiten am Tiermodell und klinischen, evidenzbasierten Daten beim Menschen muss streng unterschieden werden.
- Die Frage der Parallelität in der Hirnentwicklung bei Mäusen und beim humanen Feten ist nicht eindeutig belegt.
- In der Geburtshilfe werden Steroide antenatal eingesetzt. Auch in dieser Hinsicht ist ein direkter Vergleich mit den tierexperimentellen Daten von Kevin Noguchi et al. nicht möglich.
- Es gibt erfreulicherweise eine Anzahl randomisierter Placebo-kontrollierter Studien beim Menschen:

Antenatal (24 – 34 SSW) einmalig applizierte Corticosteroide reduzieren

(Roberts D et al., Cochrane Collaboration, 2006 Issue 3) :

- die neonatale Mortalität um 31% (RR 0.69; 95% CI 0.58-0.81)
- die respiratorischen Anpassungsstörungen um 34% (RR 0.66; 95% CI 0.59-0.73)
- intrakranielle Blutungen um 46% (RR 0.54; 95% CI 0.43-0.69)
- schwere Infektionen im Colon (nekrotisierende Enterokolitis) um 54% (RR 0.46; 95% CI 0.29-0.74)
- die Notwendigkeit einer Atemhilfe, Aufnahme auf die Intensivstation um 20% (RR 0.80; 95% CI 0.65-0.99)
- systemische Infektionen in den ersten 48 h um 44% (RR 0.56 95%CI 0.38-0.85).

Es wurden keine negativen Auswirkungen auf die Mutter festgestellt.

Antenatal mehrfach applizierte Corticosteroide reduzieren das Risiko für

(Crowther CA et al., Cochrane Collaboration, 2007, Issue 3; Murphey K et al., Lancet 2009)

- Auftreten bzw. Schweregrad respiratorischer Adaptationsstörungen um 18% (RR 0.82; 95% CI 0.72-0.93) bzw. 40% (RR 0.60; 95%CI 0.48-0.75)
- die Mortalität um 21% (RR 0.79%; 95%CI 0.67-0.93)

Antenatal mehrfach applizierte Corticosteroide **erhöhen** Crowther CA et al., Cochrane Collaboration, 2007, Issue 3; Murphey K et al., Lancet 2009)

- das Risiko für Wachstumsretardierung (Kopfumfang, Länge, Gewicht) nur in der Studie von Murphey.
- Die Rate an Sectiones (RR 1.11 95% CI 1.01-1.22)

Es existiert keine ausreichende Evidenz hinsichtlich unterschiedlicher schwerwiegender neurologischer Störungen (Cerebral Palsy in 6 children with > 4 repeated doses compared to 1 child in placebo group) (Wapner R et al., NEJM 2007;357:1190-8).

Folgende Metaanalysen zeigen die neonatologische Entwicklung nach postpartaler Steroidgabe:

Postpartal applizierte Corticosteroide ermöglichen (Halliday H et al., Cochrane Collaboration 2009, Issue 1)

- frühere Extubation

bzw. **reduzieren** das Risiko für:

- chronische Lungenerkrankung (im Alter von 28 Tagen postpartum und korrigiert nach Gestationsalter der Reife von 36 Schwangerschaftswochen entsprechend)
- neonatale Mortalität, offener ductus Botalli

Postpartal applizierte Corticosteroide haben **keinen Einfluss** auf

- schwere neurologische Störungen
- intrakranielle Blutungen, Infektionen
- das vermehrte Auftreten von gastrointestinalen Blutungen bei Applikation > 8d postpartum

Postpartal applizierte Corticosteroide **erhöhen** das Risiko für

- gastrointestinale Blutungen und Perforationen bei Applikation der Corticosteroide < 8d postpartum
- Hyperglykämie, Hypertonie, hypertrophe Kardiomyopathie,
- Wachstumsretardierung
- Entwicklungsverzögerung, CP

Aus den Metaanalysen geht eindeutig hervor, dass bei einem Risiko für eine Frühgeburt eine einmalige antenatal applizierte Corticosteroidgabe die neonatale Mortalität und Morbidität reduziert.

Dieser positiven Wirkung stehen bei einer Mehrfachgabe je nach Untersuchung divergierende Risiken entgegen. Aus Beobachtungsstudien beim Menschen sind nach Ausschluss von Störfaktoren (confounders) nach antenataler Steroidgabe zur Lungenreife aber keine schweren neurologischen Störungen bekannt. Die Evidenz durch RCT wird mit der Nachfolgeuntersuchung von MACS (Multiple antenatal courses of corticosteroids) bei Kindern im Alter von 5 Jahren beantwortet werden.

Für die SAPP

Jörg Benzing, Irene Hösli und Olav Lapaire
Lektoriert: Ursula von Mandach (Präsidentin SAPP)