

Aus der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und
Reproduktionsmedizin der Medizinischen Fakultät der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vergleich von Langzeit- und Kurzzeit-Effekten antenataler
Betamethason-Gaben auf das neonatale Outcome Später
Frühgeborener

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg

vorgelegt von Thomas Brückner
geboren in Saarbrücken
Magdeburg 2025

Bibliographische Beschreibung

Brückner, Thomas:

Vergleich von Langzeit- und Kurzzeit-Effekten antenataler Betamethason-Gaben auf das neonatale Outcome Später Frühgeborener. - 2025. - 56 Bl. - 1 Abb. - 15 Tab., 3 Anl.

Kurzreferat

Zielsetzung: Nutzen und Risiken wiederholter Lungenreifeinduktionen in der Späten Frühgeborenenperiode wurden bislang nicht untersucht. Wir untersuchten den Bedarf weiterer randomisierter, kontrollierter Studien zu diesem Thema. Dazu verglichen wir Kurzzeit-Effekte einer Lungenreifeinduktion mit Betamethason mit Langzeit-Effekten einer früheren Lungenreifeinduktion und prüften den Nutzen eines risiko-adaptierten Ansatzes.

Methodik: Wir beobachteten das neonatale Outcome später Frühgeborener (34/0–36/0 Schwangerschaftswochen) mit antenataler Corticosteroid-Exposition bis zu 10 Tage vor der Geburt (n=8) oder früher (n=89) und verglichen beide Kohorten. Wir untersuchten eine reale Population, die vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2018 am Perinatalzentrum Level 1 der Universitätsklinik Magdeburg behandelt wurde und eine simulierte Hochrisiko-Population, ausgehend von der ursprünglichen Studienpopulation.

Ergebnisse: In der unselektierten Population unterschieden sich die Indikatoren für relevante Komplikationen nicht signifikant zwischen beiden Kohorten. In der simulierten Hochrisiko-Population führte eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason bis zu 10 Tage vor der Geburt, verglichen mit einer länger zurückliegenden Lungenreifeinduktion, zu einer signifikanten Reduktion relevanter kardiorespiratorischer Komplikationen (Odds-Ratio 0.00, p=0.008) bei gleichzeitiger Reduktion der Number-Needed-to-Treat von 3.7 auf 1.5.

Fazit: Die Überlegenheit von Kurzzeit-Effekten gegenüber Langzeit-Effekten einer Lungenreifeinduktion mit Betamethason in der Späten Frühgeborenenperiode hängt maßgeblich von der Prävalenz kardiorespiratorischer Komplikationen in der behandelten Population ab. Bevor randomisierte, kontrollierte Studien zur wiederholten Anwendung antenataler Corticosteroide in der Späten Frühgeborenenperiode geplant werden, braucht es ein antenatales Vorhersage-Tool zur Risikostratifizierung für kardiorespiratorische Komplikationen beim Späten Frühgeborenen.

Schlüsselwörter

antenatale Corticosteroide, Betamethason, Frühgeburt, späte Frühgeborene, neonatales Atemnotsyndrom

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Antenatale Corticosteroide
ACTORDS	Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids
ADHS	Aufmerksamkeits Defizit und Hyperaktivitäts Syndrom
ALPS	Antenatal Late Preterm Steroid Trial
AST	Auckland Steroid Trial
ASTECS	Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ECMO	Extracorporale Membranoxygenierung
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GMFCS	Gross Motor Function Classification Scale
HFNC	High Flow Nasal Cannula
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
LGA	Large for Gestational Age (Geburtsgewicht >90. Perzentile)
MACS	Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study
nANS	Neonatales Atemnotsyndrom
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit (Neugeborenen-Intensivstation)
n.s.	nicht signifikant
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PPHN	Persistierende Pulmonale Hypertension des Neugeborenen
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
SGA	Small for Gestational Age (Geburtsgewicht <10. Perzentile)
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very Low Birth Weight
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik antenataler Corticosteroide . .	5
1.2	Die Anwendung der Lungenreifeinduktion ist derzeit auf drohende Früh- geburten bis zur maximal 34. Schwangerschaftswoche begrenzt	5
1.3	Im Vergleich mit Reifgeborenen haben späte Frühgeborene eine höhere neonatale Kurzzeit- und neurologische Langzeit-Morbidität	6
1.4	Effekte der Lungenreifeinduktion auf die neonatale Kurzzeit-Morbidität bei Späten Frühgeborenen sind umstritten	6
1.5	Effekte der Lungenreifeinduktion auf das neurologische Langzeit-Outcome bei Späten Frühgeborenen sind umstritten	7
1.6	Internationale Empfehlungen, gängige Praxis und offene Fragen	9
1.7	Der optimale Abstand zwischen Lungenreifeinduktion und Geburt reicht von 2-7 bzw. 2-14 Tagen	9
1.8	Die Langzeit-Effekte einer Lungenreifeinduktion vor der 34. SSW auf das neonatale Outcome später Frühgeborener sind nicht gut untersucht . . .	10
2	Ziele der Studie	12
2.1	Zielsetzung	12
2.2	Fragestellung	12
3	Material und Methodik	13
3.1	Übersicht	13
3.2	Selektion der Studienpopulation	14
3.3	Definition der Kohorten	15
3.4	Simulation einer Hochrisiko-Gruppe	16
3.5	Auswahl der einzelnen Parameter	17
3.6	Definition der kombinierten Outcome-Parameter	17
3.7	Statistische Methoden	18
4	Ergebnisse	20
4.1	Vergleich der mütterlichen Risikofaktoren	20
4.2	Neonatales Outcome - Neonatale Charakteristika	21
4.3	Neonatale Mortalität	22
4.4	Neonatales kardiorespiratorisches Outcome	22
4.5	Neonatale Infektionen	23
4.6	Neonatales Neurologisches Outcome	24
4.7	Neonatales Outcome: Glukosemetabolismus	24
4.8	Neonatales Outcome: Ikterus	25
4.9	Neonatales Outcome: Ernährung	26
4.10	Neonatales Outcome: Temperaturregulation	26
4.11	Neonatales Outcome: Hospitalisation	27
4.12	Kombinierte Outcome-Parameter	28
4.13	Bias-Risiko	28
4.14	Subgruppenanalyse: Kardiorespiratorisches Outcome in einer simulierten Hochrisiko-Population	29
4.15	Vergleich der Hochrisiko-Population mit der Gesamtpopulation	31

5	Diskussion	32
5.1	Interpretation des Gesamt-Outcome	32
5.2	Interpretation der neonatalen Biometrie im Kontext der Literatur	33
5.3	Interpretation der neonatalen Mortalität im Kontext der Literatur	34
5.4	Interpretation des respiratorischen Outcome im Kontext der Literatur . .	34
5.5	Interpretation des infektiologischen Outcome im Kontext der Literatur .	36
5.6	Interpretation des neurologischen Outcome im Kontext der Literatur . .	36
5.7	Interpretation des metabolischen Outcome im Kontext der Literatur . . .	37
5.8	Interpretation des Outcome Ikterus im Kontext der Literatur	38
5.9	Interpretation des neonatalen Outcome Ernährung im Kontext der Literatur	38
5.10	Interpretation des neonatalen Outcome Temperaturregulation im Kontext der Literatur	38
5.11	Interpretation des neonatalen Outcome Hospitalisation im Kontext der Literatur	39
5.12	Stärken und Limitationen der Studie	40
5.13	Beantwortung der Studienfragen	41
5.14	Schlussfolgerung	42
6	Zusammenfassung	43
7	Danksagungen	52
8	Ehrenerklärung	53
9	Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung	54
10	Darstellung des Bildungsweges	55
11	Anlagen	56

1 Einleitung

Im Folgenden werden die Grundlagen zum Verständnis der Problemstellung dargestellt.

1.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik antenataler Corticosteroide

Mütterliche Glukokortikoide induzieren gegen Ende der Schwangerschaft die Bildung von Surfactant in Typ 2 Pneumozyten[2]. Die vorzeitige Exposition des Fetus gegenüber mütterlichen Glukokortikoiden wird verhindert durch die 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, die insbesondere in der Plazenta, aber auch im fetalen Gehirn verstärkt exprimiert wird und Glukokortikoide abbaut[3]. Gegen Ende der Schwangerschaft lässt die Aktivität der 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase nach[4] und die Bildung von Surfactant in der fetalen Lunge nimmt in Vorbereitung auf die Geburt zu. Für die Lungenreifeinduktion mit antenatalen Corticosteroiden eignen sich somit nur Substanzen, die gegen den Abbau durch die 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase resistent sind. 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-resistente Corticosteroide sind Betamethason und Dexamethason. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass andere Corticosteroide (z.B. Hydrocortison, Prednisolon) in der Schwangerschaft zur medikamentösen Behandlung der Schwangeren verwendet werden können, ohne dass ein Einfluss auf den Fetus zu erwarten ist.

1.2 Die Anwendung der Lungenreifeinduktion ist derzeit auf drohende Frühgeburten bis zur maximal 34. Schwangerschaftswoche begrenzt

Lungenreifeinduktionen werden in Deutschland standardmäßig bei drohender Frühgeburt zwischen der 24/0 und 33/6 SSW durchgeführt und sind bei entsprechender Indikation bereits ab der 22/0 SSW möglich[5]. Die Gabe von Antenatalen Corticosteroiden (ACS) ist ein etablierter Standard bei der Behandlung einer drohenden Frühgeburt vom Beginn der Lebensfähigkeit des Feten ab der 23/0 Schwangerschaftswoche (SSW) bis zur 34. SSW und wird von allen internationalen Fachgesellschaften empfohlen[5–11]. In diesem Zeitraum gibt es ausreichend belastbare Evidenz für die Reduktion der neonatalen Mortalität, des neonatalen Atemnotsyndroms (nANS), schwerer intraventrikulärer Blutungen beim Frühgeborenen und nachfolgender neurologischer Entwicklungsstörungen[12–14].

Die Anwendung nach der 34. SSW wird derzeit kontrovers diskutiert. Die aktuelle Obergrenze bei 34 SSW geht auf den Beschluss der National Institute of Health (NIH) Consensus Conference in 1985 zurück. Die damalige Vorstellung war, dass die neonatale Mortalität und die Inzidenzen des neonatalen Atemnotsyndroms und intraventrikulärer Blutungen zu gering ist, als dass antenatale Corticosteroide einen signifikanten Nutzen hätten. Die Evidenz für positive Effekte jenseits der 34. SSW wurde als zu gering bewertet und die Anwendung jenseits der 34. SSW nicht mehr empfohlen[15]. Die Formulierung wurde

im englischen Sprachraum klassischerweise bis zur 34/6 SSW interpretiert, wohingegen im deutschen Sprachraum das Ende der 34. SSW bei 33/6 SSW definiert wurde[5, 8, 11], was die internationale Vergleichbarkeit klinischer Studien bis ca. 2016 erschwerte. Soweit möglich, geben wir in dieser Arbeit die Schwangerschaftsdauern detailliert im Format *< Woche >/< Tag >* an, oder nur in Tagen. Uneindeutigkeiten in den Originalquellen werden übernommen, ohne einen Versuch der Interpretation.

1.3 Im Vergleich mit Reifgeborenen haben späte Frühgeborene eine höhere neonatale Kurzzeit- und neurologische Langzeit-Morbidität

Seit der Einführung der Lungenreifeinduktion häufen sich allerdings die Hinweise, dass die Gruppe später Frühgeborener (34/0–36/6 SSW) ein schlechteres neonatales Kurzzeit-Outcome sowie ein schlechteres neurologisches Langzeit-Outcome hat, als die Gruppe der reifgeborenen Kinder ($\geq 37/0$ SSW). Bei Späten Frühgeborenen wurden höhere Raten für die Mortalität, ein neonatales Atemnotsyndrom, transitorische Tachypnoe des Neugeborenen, erst- und zweitgradige intraventrikuläre Blutungen, Sepsis, Phototherapie gegen Neugeborenenikterus, Intubation im Kreißsaal, Pneumonie und respiratorische Insuffizienz gefunden[16, 17]. In einer kombinierten Population aus moderaten und Späten Frühgeborenen (32 - 36 Schwangerschaftswochen) wurden zusätzlich höhere Bedarfe für parenterale Ernährung, Infusion und Sondenernährung sowie geringere Erfolgsraten für das Stillen gefunden[18]. In einer Studie von Chan et al. 2014 zeigten ehemalige späte Frühgeborene schlechtere schulische Leistungen als Reifgeborene[19]. Im Vergleich zu Reifgeborenen wurden von Mizakhani et al. 2020 bei Späten Frühgeborenen häufiger Entwicklungsstörungen der Motorik und Sprache sowie eingeschränkte Problemlösestrategien gefunden[20]. In einer Studie von Baron et al. 2009 waren kognitive, visuell-räumliche, visuomotorische und exekutive Fähigkeiten später Frühgeborener, die auf einer neonatalen Intensivstation (NICU) behandelt wurden geringer ausgeprägt als bei Reifgeborenen. In den Bereichen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, rezeptive und expressive Sprache, nonverbales Schlussfolgern und Feinmotorik gab es keine Unterschiede[21]. Zwischen Späten Frühgeborenen ohne NICU-Aufenthalt und Reifgeborenen konnten die gleichen Autoren 2011 keine Unterschiede in der kognitiven Entwicklung nachweisen[22].

1.4 Effekte der Lungenreifeinduktion auf die neonatale Kurzzeit-Morbidität bei Späten Frühgeborenen sind umstritten

Aus diesen Erkenntnissen leitete sich die Frage ab, ob auch späte Frühgeborene von einer Lungenreifeinduktion bezüglich des neonatalen Kurzzeit-Outcomes profitieren. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu der Fragestellung können überwiegend keine signifikanten Verbesserungen bezogen auf die respiratorische Morbidität nachweisen. Vereinzelt gibt es leicht geringere Raten bei der Neugeborenen-Reanimation[23–27]. Eine

methodisch sehr gute Studie aus Nigeria zeigte im Gegensatz dazu hoch-signifikante Effekte bezogen auf die Reduktion der respiratorischen Morbidität, ohne Zunahme anderer Komplikationen. In dieser Population wurden allerdings auch signifikante Einflüsse durch einen Gestationsdiabetes und Sectio-Entbindung gefunden, ohne dass die Gruppen auf Gleichverteilung dieser Risikofaktoren geprüft wurden. Es bestand zudem ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, sodass in der Placebogruppe deutlich häufiger ungeplante Entbindungen aufgetreten sind. Die Betamethason-Gruppe war signifikant häufiger zur geplanten Entbindung aufgenommen [28]. Eine besondere Bedeutung hat der "Antenatal Late Preterm Corticosteroid Trial" (ALPS-Trial) erlangt, dessen Ergebnisse 2016 im New England Journal of Medicine publiziert wurden. Gyamfi-Bannerman et al. zeigten erstmals signifikante, positive Effekte einer Lungenreifeinduktion auf die Reduktion der respiratorischen Morbidität bei Späten Frühgeborenen (34/0–36/6), bei gleichzeitig erhöhtem Hypoglykämierisiko[29]. Die externe Validität der Studie wurde allerdings angezweifelt, da die Gruppe der Frühgeborenen ab 36/0 SSW bewusst auf maximal 50% der gesamten Studienpopulation begrenzt wurde, damit diese Gruppe das Outcome der Gesamtpopulation nicht dominiert. In ebendieser Subpopulation ließen sich keine signifikanten Effekte auf die Reduktion der respiratorischen Morbidität nachweisen. Eine Re-Analyse des ALPS-Trials mit Wichtung nach dem Gestationsalter, entsprechend einer Realpopulation, führte auch in dieser Population dazu, dass die Effekte letztenendes als nicht-signifikant zu bewerten sind[30].

1.5 Effekte der Lungenreifeinduktion auf das neurologische Langzeit-Outcome bei Späten Frühgeborenen sind umstritten

Bereits 2016 bestanden Bedenken, dass antenatale Corticosteroide selbst möglicherweise zu einem schlechteren neurologischen Langzeit-Outcome führen. Im Tiermodell führt eine antenatale Corticosteroid-Exposition zu reduziertem Körper- und Hirngewicht[31, 32], Störung der Neurogenese, Migration, synaptischen Plastizität und Neurotransmitteraktivität[33, 34], Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse[33] mit Auswirkungen auf zentrale dopaminerge, serotoninerge[34] und noradrenerge[35] Systeme sowie zu Verhaltensstörungen bezogen auf Ängstlichkeit, geschlechtsspezifisches Verhalten und Sozialverhalten, Störung des räumlichen Gedächtnisses, verzögerte Entwicklung und zur Störung der Feinmotorik[34]. Neben den direkten Effekten auf das sich entwickelnde Zentralnervensystem erhöhen antenatale Corticosteroide das Risiko für postnatale Hypoglykämien[29, 36–38], die im Vorschulalter zu Entwicklungsverzögerungen [39, 40] sowie Störungen der Exekutivfunktion und der visuomotorischen Fähigkeiten[40, 41] führen können. Hinweise auf mögliche negative Effekte auf die kognitive Entwicklung und Verhaltensstörungen beim Menschen resultieren überwiegend aus großen Populationsstudien, in denen mütterliche Risikofaktoren und das neonatale Outcome weitgehend

unberücksichtigt bleiben[42–45]. Diese Studien sind alle mit einem erheblichen Bias belastet[45] und lassen keine Unterscheidung zwischen Effekten von antenatalen Corticosteroiden und Effekten der prä- und perinatalen Morbidität zu. Hinzu kommt, dass in einer Meta-Analyse randomisierter, kontrollierter Studien und populationsbezogener Studien ca. 40% aller Feten, die in der Frühschwangerschaft antenatalen Corticosteroiden exponiert waren, als Reifgeborene auf die Welt gekommen sind und eine höhere neonatale Morbidität (Beatmungsbedarf, behandlungsbedürftige Hypoglykämien, Behandlung auf einer neonatologischen Intensivstation) und ein schlechteres neurologisches Langzeit-Outcome aufwiesen als nicht-exponierte bzw. Placebo-exponierte Feten[46]. Die Frage, welcher Anteil des schlechteren neurologischen Langzeit-Outcomes auf die prä- und perinatale Morbidität und welcher Anteil auf die Corticosteroid-Exposition zurückzuführen ist, lässt sich ohne Nachuntersuchungen aus randomisierten, kontrollierten Studien nicht zweifelsfrei beantworten. Nach Randomisierung von Schwangeren am Termin mit elektiver Kaiserschnittgeburt zu antenatalem Betamethason gegen Placebo (ASTECS-Trial) wurden reifgeborene Kinder aus der Betamethason-Gruppe von ihren Lehrern häufiger im unteren Quartil schulischer Leistungen eingeordnet[47]. Nach Randomisierung von Schwangeren mit anhaltendem Risiko für eine Frühgeburt und einem ersten Zyklus Betamethason zu wiederholten Betamethason-Gaben alle 14 Tage vs. Placebo alle 14 Tage (MACS-Trial) hatten mehrfach Corticosteroid-exponierte Reifgeborene häufiger sensorische Defizite wie Seh- und Hörstörungen. Bei Späten Frühgeborenen (hier 30–36 SSW) gab es keine Unterschiede[48]. In den 30-Jahres Nachuntersuchungen des Auckland Steroid Trial 1972 (AST) mit Randomisierung Betamethason gegen Placebo für Schwangere mit drohender Frühgeburt bis 36/6 SSW ergaben sich keine Gruppenunterschiede bezogen auf Kognition, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, psychiatrische Morbidität, Händigkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität[49]. Es wurde jedoch nicht nach Gestationsalter bei Geburt unterschieden. Die Nachuntersuchungen der Population des ALPS-Trials mit Randomisierung von Schwangeren mit drohender Frühgeburt in der Späten Frühgeborenenperiode (34/0–36/6 SSW) zu Betamethason vs. Placebo ergab keine Gruppenunterschiede bezogen auf die Kognition, den Schweregrad infantiler Cerebalparesen und die Häufigkeit von Autismus-Spektrum-Störungen und Verhaltensstörungen wie ADHS[50]. Zusammenfassend finden sich Hinweise darauf, dass antenatale Corticosteroide möglicherweise zu einem schlechteren neurologischen Langzeit-Outcome führen, zumindest in der Gruppe der reifgeborenen Kinder. Die Schwierigkeit dabei ist, dass sich nicht mit Sicherheit vorhersagen lässt, ob die drohende Frühgeburt tatsächlich in einer Frühgeburt endet, oder ob sich die Schwangerschaft bis in die 38. SSW verlängern lässt. Im ALPS-Trial kamen beispielsweise 16,4% aller Kinder nach Betamethason- oder Placebo-Exposition in der Späten Frühgeborenenperiode als Reifgeborene auf die Welt.

1.6 Internationale Empfehlungen, gängige Praxis und offene Fragen

Aufgrund von Sicherheitsbedenken bezüglich des neurologischen Langzeit-Outcomes wird die Anwendung antenataler Corticosteroide bei Späten Frühgeborenen von den internationalen Fachgesellschaften, mit Ausnahme des American College of Gynecologists and Obstetricians, bislang nicht empfohlen[5–11]. Trotzdem hat die Anwendung antenataler Corticosteroide zur Lungenreifeinduktion auch bei Späten Frühgeborenen im Anschluss an die Publikation der Ergebnisse des ALPS-Trials rapide zugenommen[51, 52]. Vor dem Hintergrund der schlechten Externalisierbarkeit der Ergebnisse aus dem ALPS-Trial besteht eine große Unsicherheit, welche Patientengruppen genau von einer Lungenreifeinduktion in der Späten Frühgeborenenperiode profitieren, insbesondere für Gruppen, die unter die Ausschlusskriterien des ALPS-Trials fallen. Dabei sind Feten mit wiederholter Gabe von antenatalen Corticosteroiden möglicherweise einem besonders großen Risiko für neurologische Langzeitschäden ausgesetzt. Randomisiert kontrollierte Studien mit Schwangeren, die bereits eine Lungenreifeinduktion in derselben Schwangerschaft hatten, sind daher aus ethischen Gründen nur möglich, wenn Hinweise auf einen möglichen Nutzen einer wiederholten Lungenreifeinduktion vorliegen. Dazu müssen wir wissen, wie sich Kurzzeit-Effekte antenataler Corticosteroidgaben von den Langzeit-Effekten in dieser Population unterscheiden. Dabei muss auch die abnehmende Morbidität mit zunehmendem Gestationsalter berücksichtigt werden. Auch wenn die Lungenreifeinduktion in der Späten Frühgeborenenperiode echte Effekte auf die neonatale Morbidität entfaltet, nimmt die Anzahl der Patienten, die von der Intervention profitieren, mit Zunahme des Gestationalters weiter ab. Möglicherweise ist das der Grund, warum die meisten randomisierten, kontrollierten Studien keine signifikanten Effekte nachweisen konnten, während der ALPS-Trial nach Begrenzung der Studien-Subpopulation $\geq 36/0$ SSW auf maximal 50% der gesamten Studienpopulation signifikante Effekte zeigen konnte. Die Number Needed to Treat steigt mit dem Gestationsalter entsprechend an und damit nimmt auch die Anzahl der Feten, die möglicherweise negative Langzeit-Effekte durch die Corticosteroid-Exposition erleiden, zu. Es stellt sich die Frage, ob ein risikoadaptierter Ansatz in der Lage wäre die Number Needed to Treat so weit abzusenken, dass die positiven Kurzzeit-Effekte signifikant werden und negative Langzeit-Effekte soweit wie möglich reduziert werden.

1.7 Der optimale Abstand zwischen Lungenreifeinduktion und Geburt reicht von 2-7 bzw. 2-14 Tagen

Als optimales Zeitintervall zwischen der Lungenreifeinduktion und der Entbindung gilt ein Intervall von 2-7 Tagen. Kinder, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Betamethason-Applikation geboren werden hatten in verschiedenen Studien eine höhere Mortalität, hatten häufiger ein neonatales Atemnotsyndrom, wurden häufiger bei Geburt reanimiert, benötigten häufiger und länger mechanische Beatmung, hatten häufiger eine Frühgebore-

nen-Retinopathie und litten häufiger unter Hypoglykämien[37, 53, 54]. Eine frühe Studie aus 2005 zeigte eine signifikante Risikoreduktion bei der Applikation von antenatalen Corticosteroiden bis zu 7 Tage vor der Geburt versus mehr als 7 Tage [55]. Statistisch signifikante Effekte sind allerdings auch beim Vergleich zwischen einem Zeitintervall von 14 Tagen versus mehr als 14 Tage noch nachgewiesen worden[56–58]. Biedermann et al. zeigten 2022, dass die Risikoreduktion für ein neonatales Atemnotsyndrom zwischen 2 bis 7 Tagen ein Plateau erreicht und das Risiko anschließend wieder um ca. 5% pro Tag linear ansteigt[59]. Die Frage ist, ab welchem Zeitpunkt das Risiko für das neonatale Atemnotsyndrom soweit wieder angestiegen ist, dass der Unterschied signifikant wird. Bislang sind die Aussagen der verschiedenen Studien abhängig davon, ob 7 oder 14 Tage als Grenze für den Gruppenvergleich gewählt worden sind. Battarbee et al. konnten 2020 keinen signifikanten Unterschied für die Zeitintervalle 2 bis 7 Tage und 7 bis 14 Tage nachweisen[57]. Eine Grenze länger als 14 Tage zwischen Lungenreifeinduktion und Geburt wurde bislang in keiner Studie gewählt. Der genaue Zeitpunkt, an dem die Risikoreduktion soweit abgeklungen ist, dass keine signifikanten Effekte mehr erwartet werden können, bleibt daher unklar. Der wirksame Zeitraum bei antenatalen Corticosteroidgaben in der Späten Frühgeborenenperiode (34/0–36/6 SSW) beginnt 2 Tage nach der Applikation. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gabe 2 bis 7 Tage vor Geburt und mehr als 7 Tage vor Geburt war nicht nachweisbar[37]. Positive Effekte auf Langzeit-Komplikationen wie z.B. die Risikoreduktion für schwere intraventrikuläre Blutungen und die Bronchopulmonale Dysplasie persistieren allerdings auch bei längeren Intervallen zwischen Lungenreifeinduktion und Geburt[55, 56, 58]. Bei Frühgeborenen vor der 28. SSW scheint es allerdings einen Wiederanstieg des Risikos für schwere intraventrikuläre Blutungen nach 10 Tagen zu geben, solange keine zweite Lungenreifeinduktion durchgeführt wird[60].

1.8 Die Langzeit-Effekte einer Lungenreifeinduktion vor der 34. SSW auf das neonatale Outcome später Frühgeborener sind nicht gut untersucht

Der Frage, wie sich antenatale Corticosteroidgaben vor der 34. SSW auf das neonatale Outcome später Frühgeborener (34/0–36/6 SSW) auswirken, haben sich bislang nur wenige Studien gewidmet. Gyamfi-Bannerman et al. zeigten 2013, dass späte Frühgeborene, nach Exposition mit antenatalen Corticosteroiden, häufiger respiratorische Komplikationen hatten als Frühgeborene ohne antenatale Corticosteroid-Exposition. Die Gruppen unterschieden sich allerdings deutlich in der mütterlichen Morbidität und nach Adjustierung der Odds ratio für die Gruppenunterschiede, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen exponierten und nicht-exponierten. Das Zeitintervall zwischen Lungenreifeinduktion und Geburt wurde nicht berichtet, ebenso wenig das Gestationsalter bei Lungenreifeinduktion[61]. Im Gegensatz dazu fanden Eriksson et al. 2012 eine reduzierte respiratorische Morbidität bei Späten Frühgeborenen mit antena-

taler Corticosteroid-Exposition. Die Gabe einer Lungenreifeinduktion wurde allerdings nicht individuell überprüft, sondern bei allen Kindern angenommen, deren Mütter in der gleichen Schwangerschaft vor der 34/0 SSW für mindestens 48 Stunden in einer geburtshilffichen Klinik hospitalisiert waren, die Lungenreifeinduktionen routinemäßig durchführt. Die genaue Schwangerschaftswoche und Latenz zwischen Lungenreifeinduktion und Geburt war auch hier nicht angegeben[62]. Ventolini et al. berichteten 2008 über geringere Raten des neonatalen Atemnotsyndroms und Invasiver Beatmung nach antenataler Corticosteroid-Exposition bei weiblichen Frühgeborenen der 34. SSW und bei männlichen Frühgeborenen der 34.-36. SSW[63]. Auch hier wurde der zeitliche Abstand zwischen Lungenreifeinduktion und Geburt sowie das Gestationsalter bei Corticosteroid-Exposition nicht berichtet. Zusammenfassend bleibt die Frage offen, ob die Wirkung einer Lungenreifeinduktion vor der 34. SSW in die späte Frühgeborenenperiode hinein reicht. Einerseits ist die stattgehabte Lungenreifeinduktion ein Surrogatparameter für eine Schwangerschaft, die durch eine höhere mütterliche Morbidität belastet ist und möglicherweise ein größeres Risiko für neonatale Komplikationen birgt[61]. Andererseits scheint eine antenatale Corticosteroidgabe vor der 34. SSW das neonatale Outcome in der Späten Frühgeborenenperiode immer noch positiv zu beeinflussen[62, 63]. Ob die positiven Effekte allein auf Kurzzeit-Effekte der antenatalen Corticosteroide zurückzuführen sind, oder ob sie auch durch Langzeit-Effekte verursacht werden, lässt die bisherige Literatur unbeantwortet.

2 Ziele der Studie

2.1 Zielsetzung

Das Ziel unserer Studie war es zu sondieren, ob klinische Studien zu einer wiederholten Lungenreifeinduktion in der Späten Frühgeborenenperiode benötigt werden, oder ob positive Langzeit-Effekte früherer Corticosteroidgaben in der gleichen Schwangerschaft bis in die späte Frühgeborenenperiode hinein ausreichend wirksam sind.

Dazu wollen wir prüfen, ob Kurzzeit-Effekte der antenatalen Lungenreifeinduktion mit Betamethason, bezogen auf das neonatale Gesamt-Outcome, den Langzeit-Effekten überlegen sind. Wir wollen außerdem prüfen, wie weit sich die Number Needed to Treat durch einen risikoadaptierten Ansatz theoretisch reduzieren lässt und wie das die Effektstärke der Intervention beeinflusst[1].

2.2 Fragestellung

1. Ist das neonatale Outcome, bezogen auf die Bereiche Biometrie, Mortalität, kardiorespiratorisch, Infektionen, Neurologie, Glukose-Metabolismus, Ikterus, Ernährung, Temperaturregulation und Hospitalisierungsdauer, in der Population später Frühgeborener mit antenataler Betamethason-Exposition nicht länger als 10 Tage vor der Geburt signifikant verändert, im Vergleich zum neonatalen Outcome später Frühgeborener mit einer Betamethason-Exposition, die länger als 10 Tage zurückliegt?
2. Wie stark ändert sich die Number Needed to Treat und die Effektstärke auf das kardiorespiratorische Outcome in einer simulierten Hochrisiko-Population im Vergleich zu der ungefilterten Gesamt-Population?

3 Material und Methodik

3.1 Übersicht

Um die kurzfristigen Effekte der Lungenreifeinduktion mit Betamethason auf das klinische Outcome später Frühgeborener mit den Effekten einer länger zurückliegenden Lungenreifeinduktion zu vergleichen, führten wir eine Kohortenstudie an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin Magdeburg durch, zusammen mit der Universitätskinderklinik Magdeburg. Dazu wurden die elektronisch archivierten Patientenakten aller Schwangeren, die vom 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2018 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin Magdeburg in der 34/0 bis zur 36/6 Schwangerschaftswoche entbunden haben, sowie die Patientenakten der zugehörigen Frühgeborenen retrospektiv ausgewertet. Anhand der Patientenakten wurden die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Ausgehend von der Geburt in dem oben definierten Zeitraum untersuchten wir in retrospektiver Richtung, ob und wann eine Lungenreifeinduktion durchgeführt wurde und führten anhand dessen die Kohortenzuordnung durch. Die Kohorte der Kürzlichen Betamethason Exposition (RB) umfasst alle Mutter-Kind Paare, die bis zu 10 Tage vor der Entbindung eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason erhalten haben. Die Kohorte der Vergangenen Betamethason Exposition (PB) umfasst alle Mutter-Kind Paare, bei denen die Lungenreifeinduktion mit Betamethason länger als 10 Tage zurückliegt. Eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason besteht aus einem Zyklus mit zwei intramuskulären Betamethason Applikationen zu je 12mg im Abstand von 24h, alternativ 12h (fast track). Entscheidend für die Bestimmung der Latenz war der Abstand zwischen der zweiten Dosis des Betamethason-Zyklus zur Entbindung. Nachdem die Kohortenzugehörigkeit vom Zeitpunkt der Geburt an retrospektiv ermittelt wurde, erfolgte die Betrachtung des neonatalen Outcomes in prospektiver Richtung. Um das neonatale Outcome möglichst umfassend abzubilden definierten wir neun Kategorien, denen bei der Betrachtung der neonatalen Gesundheit von besonderem Interesse sind. Die Kategorien im einzelnen sind Mortalität, kardiorespiratorisches Outcome, Infektionen, Neurologische Komplikationen, Glukose-Metabolismus, Ikterus, Ernährung, Temperaturregulation und Hospitalisationsdauer. Für diese neun Kategorien erarbeiteten wir jeweils verschiedene Parameter, die sich teilweise gegenseitig beeinflussen, um die gesundheitlichen Probleme der Frühgeborenen in der jeweiligen Kategorie abzubilden. In den Kategorien Mortalität, kardiorespiratorische Stabilität, Neurologische Komplikationen, Glukose-Metabolismus, Ernährung, Temperaturregulation und Hospitalisationsdauer fassten wir die einzelnen Parameter zu einem kombinierten Outcome-Parameter zusammen, der eine relevante Beeinträchtigung der Gesundheit repräsentieren soll[1].

3.2 Selektion der Studienpopulation

Die Identifikation der Mütter erfolgte anhand des Geburtenregisters der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin Magdeburg. Die Schwangerschaftswoche bei Entbindung wurde anhand der Patientenakte überprüft. Details dazu finden sich im Studienprotokoll, das zusammen mit unseren Ergebnissen publiziert wurde[1]. Einschlusskriterien waren:

- Einlingsschwangerschaft
- Geburt zwischen 34/0 und 36/6 SSW
- Mindestens ein Zyklus mit 2 Dosen intramuskulärem Betamethason 12mg in derselben Schwangerschaft

Ausschlusskriterien waren:

- Terminunklarheit
- Unvorhersehbare Kortikosteroideffekte durch...
 - ... inkompletter Betamethason-Zyklus
 - ... Therapie mit Dexamethason während der Schwangerschaft
- Fehlbildung des Kindes, die den neonatalen Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflusst
- Innere Erkrankung des Kindes, die den neonatalen Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflusst

Mehrlingsschwangerschaften unterscheiden sich maßgeblich von Einlingsschwangerschaften hinsichtlich der pränatalen Risiken, des medizinischen Vorgehens während Schwangerschaft und Geburt, neonataler Komplikationen und biometrischer Normwerte. Um die Studienpopulation möglichst homogen zu halten, entschieden wir uns gezielt gegen den Einschluss von Mehrlingsschwangerschaften. Durch die Konzentration auf Einlingsschwangerschaften wird der Einfluss der Mehrlingsschwangerschaft auf das neonatale Outcome eliminiert und wir können die reinen Effekte der Frühgeburtlichkeit besser erfassen. Das gleiche gilt für die Einflüsse angeborener Fehlbildungen oder Erkrankungen beim Neugeborenen. Andere Schwangerschaftsrisiken (z.B. Gestationsdiabetes oder hypertensive Schwangerschaftserkrankungen) wurden nicht ausgeschlossen, da hier womöglich ein ätiologischer Zusammenhang mit der Frühgeburtlichkeit besteht. Ein Ausschluss dieser Patientinnen würde die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse reduzieren.

Die Behandlung mit 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-resistenten Corticosteroiden während der Schwangerschaft aus anderer Indikation, ebenso wie die inkomplette Gabe

eines Betamethason-Zyklus führen zu unkalkulierbaren Effekten auf die fetale Lungenreife, sodass diese Fälle mit einem erheblichen Confounder belastet sind. Aus diesem Grund erfolgte der Ausschluss von Schwangeren mit inkompletten Betamethason-Zyklen oder Therapie mit Dexamethason. Eine Behandlung mit anderen Corticosteroiden ist dagegen, aufgrund der fehlenden Plazentagängigkeit, für das neonatale Outcome unerheblich. Alle Einträge des Geburtenregisters der Universitätsfrauenklinik Magdeburg vom 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2018 wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Wir identifizierten 526 Geburten in der Späten Frühgeborenenperiode. Davon hatten 151 Schwangerschaften mindestens eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason. Neun Mutter-Kind Paare wurden ausgeschlossen aufgrund relevanter fetaler Fehlbildungen oder angeborener Erkrankungen, sieben wegen Terminunklarheit und eines wegen einem inkompletten Betamethason-Zyklus zum Zeitpunkt der Geburt. Insgesamt wurden 134 Mutter-Kind Paare vorläufig in die Studie aufgenommen und den einzelnen Kohorten zugewiesen. Alle Schwangeren hatten mindestens einen Zyklus Betamethason erhalten, bestehend aus 2 intramuskulären Gaben à 12mg. Vier Schwangere in der PB-Kohorte hatten je einen zweiten Zyklus Betamethason in der 25/0, 25/1, 25/6 und 27/3 SSW abgeschlossen. Keine Schwangere hatte mehr als 2 Gaben Betamethason, inkomplette Zyklen Betamethason oder eine Therapie mit Dexamethason.

3.3 Definition der Kohorten

Aus den Überlegungen unter 1.4 und 1.7 ergibt sich, dass Kurzzeit-Effekte antenataler Corticosteroidgaben von der 33/6 SSW an noch ca. 7 bis 14 Tage in die späte Frühgeborenenperiode hinein wirken können. Die Gegenüberstellung zu Späten Frühgeborenen, bei denen die Lungenreifeinduktion bereits länger zurück liegt, ermöglicht uns, die Kurzzeit-Effekte der Lungenreifeinduktion mit Betamethason auf die Population der Späten Frühgeborenen mit den Langzeit-Effekten zu vergleichen. Die Wahl der Grenze zwischen Kurzzeit- und Langzeit-Effekten kann nicht frei sein von Willkür, da nach der Plateauphase von 7 Tagen die Wirksamkeit linear abnimmt[59]. Aus den Ausführungen unter 1.7 geht hervor, dass grundsätzlich ein beliebiges Zeitintervall von Lungenreifeinduktion bis Geburt zwischen 7 und 14 Tagen als Grenze sinnvoll erscheint. Je kürzer das Zeitintervall gewählt wird, desto stärker ist der Corticosteroid-Effekt in der Kurzzeit-Effekt Gruppe, aber desto weniger Patienten lassen sich für diese Gruppe rekrutieren, was die statistische Power der Studie negativ beeinflusst. Je länger das Intervall gewählt wird, desto mehr Patienten lassen sich einschließen, aber desto schwächer ist der Corticosteroid-Effekt in der Gruppe. In Anlehnung an Liebowitz et al.[60], die nach 10 Tagen einen Wiederanstieg neurologischer Langzeit-Komplikationen gefunden haben, wählten wir 10 Tage als Grenze zwischen Kurzzeit-Effekten und Langzeit-Effekten.

Neugeborene, bei denen die letzte Betamethason-Applikation an die Mutter bis zu 10

Tage vor der Geburt stattfand, wurden der "Recent Betamethasone Application" (RB) Kohorte zugeordnet. Neugeborene, bei denen die letzte Betamethason-Applikation an die Mutter mehr als 10 Tage vor der Geburt erfolgt ist, wurden der "Past Betamethasone Application" (PB) Kohorte zugeordnet. Von den 134 vorläufig in die Studie aufgenommenen Mutter-Kind Paaren wurden acht der RB-Kohorte und 126 der PB-Kohorte zugewiesen.

Auch wenn aus klinischen Überlegungen heraus vereinzelt Lungenreifeinduktionen in jenseits der 33/6 SSW durchgeführt werden, mussten wir davon ausgehen, dass der Großteil der Patienten die Lungenreifeinduktion spätestens in der 33/6 SSW erhalten haben. Daraus ergibt sich, dass das höchste zu erwartende Gestationsalter bei Geburt in der RB-Kohorte bei 33/6 SSW + 10 Tage, also bei 35/2 SSW liegt. Um den intrinsischen Bias durch Gruppenunterschiede zu reduzieren, sollte die PB-Kohorte nach einer Voranalyse auf das maximale Gestationsalter der RB-Kohorte begrenzt werden. Die Voranalyse der Daten zeigte, dass zwei Mütter eine Lungenreifeinduktion in der 34/1 SSW erhalten haben und eine Mutter eine Lungenreifeinduktion in der 36/0 SSW. Die individuellen Überlegungen zur Indikationsstellung für die Lungenreifeinduktion nach der 33/6 SSW konnten der Dokumentation nachträglich leider nicht mehr entnommen werden. Die PB-Kohorte wurde daraufhin auf Neugeborene zwischen 34/0 und 36/0 SSW begrenzt, um die Vergleichbarkeit beider Kohorten herzustellen. Nach Restriktion der PB-Kohorte reduzierte sich die Gesamt-Population auf 97 Mutter-Kind Paare, von denen acht der RB-Kohorte und 89 der PB-Kohorte zugewiesen wurden.

3.4 Simulation einer Hochrisiko-Gruppe

Für die Simulation einer Hochrisiko-Gruppe wählten wir alle Fälle aus, bei denen retrospektiv bekannt war, dass die Frühgeborenen unter kardiorespiratorischen Komplikationen litten. Die Ergebnisse aus dieser Analyse lassen sich daher nicht auf eine reale Population übertragen, da eine prospektive Identifikation dieser Gruppe ein 100% sensitives und 100% spezifisches Vorhersageinstrument für respiratorische Komplikationen bei Späten Frühgeborenen erfordern würde. Andererseits erlaubt uns diese Analyse die maximal erreichbare Number Needed to Treat (NNT) zu errechnen, die mit einem solchen Vorhersageinstrument erreicht werden könnte. Aus dieser Perspektive liefert uns die Subgruppen-Analyse einen Eindruck, wie sich die Kurzzeit-Effekte antenataler Corticosteroide im Vergleich zu den Langzeit-Effekten auswirken, wenn sie um den Verdünnungseffekt einer gering-morbiden Gesamtpopulation bereinigt werden. Dadurch lässt sich der Stellenwert eines gezielten Einsatzes antenataler Corticosteroide in einer gut ausgewählten Hochrisiko-Population besser abschätzen.

In der simulierten Hochrisiko-Subpopulation gehörten 5 Mutter-Kind Paare der RB-Kohorte an und 34 Mutter-Kind Paare der PB-Kohorte.

3.5 Auswahl der einzelnen Parameter

Die detaillierte Methodik zur Erhebung der einzelnen Parameter kann dem Studienprotokoll entnommen werden, das als Zusatzmaterial gemeinsam mit unseren Ergebnissen vorab veröffentlicht wurde[1]. Wir definierten 43 Parameter zur Beschreibung der Schwangerschaften und der Geburt. Durch den Vergleich der pränatalen Morbidität sollen die beiden Kohorten auf signifikante Unterschiede im Risikoprofil untersucht werden. Bei signifikanten Gruppenunterschieden kann die PB Kohorte als Vergleichsgruppe durch eine entsprechende Wichtung der einzelnen Fälle an das Risikoprofil der RB-Kohorte angepasst werden um die Vergleichbarkeit beider Kohorten sicherzustellen. Zur Charakterisierung der neonatalen Population und ihres Outcomes definierten wir 92 Parameter, verteilt auf die Kategorien Mortalität, kardiorespiratorisches Outcome, Infektionen, Neurologische Komplikationen, Glukose-Metabolismus, Ikterus, Ernährung, Temperaturregulation und Hospitalisationsdauer. Die Parameter innerhalb der einzelnen Kategorien haben wir so gewählt, dass sie eine relevante Morbidität in der jeweiligen Kategorie abbilden. Die einzelnen Einflussfaktoren beeinflussen sich dabei teilweise gegenseitig. Beispielsweise erleidet ein Frühgeborenes mit einer Glukose-Infusion weniger Hypoglykämien, würde aber ohne ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko die Infusion gar nicht erst benötigen. Die reine Erfassung von Hypoglykämien ohne Berücksichtigung der Glukosezufuhr würde die Rate an Frühgeborenen mit gestörtem Glukosemetabolismus unterschätzen. Für die endgültige Bewertung, ob eine relevante Morbidität vorliegt, kombinierten wir die einzelnen Parameter der jeweiligen Kategorie durch logische Verknüpfung zu einem kombinierten Outcome-Parameter.

3.6 Definition der kombinierten Outcome-Parameter

Der kombinierte Outcome-Parameter Tod wurde definiert als Totgeburt oder Tod innerhalb der ersten 28 Lebenstage. Der kombinierte Outcome-Parameter kardiorespiratorisch wurde definiert als CPAP oder HighFlow $> 2h$, inspiratorische Sauerstofffraktion > 0.3 für $> 4h$, invasive Beatmung (egal welche Dauer), ECMO, Surfactant-Applikation, Pneumothorax, bronchopulmonale Dysplasie, oder arterielle Hypotension. Der kombinierte Outcome-Parameter Neurologisch wurde definiert als intrakranielle Blutung, Enzephalopathie oder epileptische Anfälle. Das kombinierte Outcome Metabolisch wurde definiert als schwere Hypoglykämie oder Glukosehaltige Infusion. Das kombinierte Outcome Ernährung wurde definiert als Abstillen, oder Zufütterung mit Formula-Nahrung bei Entlassung bzw. Transfer in eine heimatnahe Klinik. Das kombinierte Outcome Temperaturregulation wurde definiert als äußere Wärmezufuhr oder fehlendes Rooming-In am ersten Lebenstag, da beides den Aufbau der Mutter-Kind-Bindung stört. Das kombinierte Outcome Hospitalisation wurde definiert als Aufenthalt auf der Neugeborenen-Intensivstation (NICU), Hospitalisationsdauer > 21 Tage oder Transfer zu einem heimatnahen Kranken-

haus (lost-to-followup). Das kombinierte Gesamtoutcome wurde definiert als das Vorkommen eines beliebigen kombinierten Outcome-Parameters. Das kombinierte Outcome Bias wurde definiert als Verlegung in ein heimatnahes Krankenhaus, Entlassung gegen ärztlichen Rat oder relevante Dokumentationslücken (fehlende Dokumente). [1]

3.7 Statistische Methoden

Die einzelnen Parameter wurden für die statistische Analyse eingeteilt in kategoriale und numerische Parameter. Alle kategorialen Parameter sind boolsch konstruiert, sodass sie sich mit "Wahr", "Falsch" und "nicht verfügbar" beantworten lassen. Die numerischen Parameter sind rationalskaliert, mit Ausnahme der APGAR-Werte, die ordinalskaliert sind.

Für kategoriale Parameter werden die Anzahl der Patienten mit dem Wert "Wahr" und der Anteil aller "Wahr"-Fälle an der Gesamtzahl der Fälle mit verfügbaren Antworten in Prozent für beide Kohorten angegeben. Für jedes einzelne kategoriale Item wird eine 2x2 Kontingenztafel erstellt, in der "Wahr" und "Falsch" gegen "RB-Kohorte" (Exposition) und "PB-Kohorte" (keine Exposition) aufgetragen sind. Aus dieser 4-Felder-Tafel berechneten wir einerseits die Odds-Ratio zur Bestimmung der Effektstärke und prüfen mittels Fischer-Exakt-Test signifikante Gruppenunterschiede. Grundsätzlich kann ein signifikanter Gruppenunterschied auch angenommen werden, wenn das 95% Konfidenzintervall der Odds-Ratio die "1.0" nicht mit einschließt. Manche medizinische Journals fordern jedoch die Angabe eines p-Wertes zur Veranschaulichung der Signifikanz. Der Fischer-Exakt-Test liefert einen entsprechenden p-Wert und hat gegenüber dem χ -Quadrat-Test den Vorteil, dass er auch für erwartete Häufigkeiten <5 in einer der Zellen noch zuverlässige Ergebnisse ausgibt. Ein p-Wert <0.05 wurde als Signifikanzniveau gewählt.

Für numerische Parameter nehmen wir allgemein eine nicht-parametrische Verteilung an. Die Annahme einer parametrischen Verteilung für einzelne Parameter wurde diskutiert, aber letztendlich zugunsten der Stapelverarbeitung aller Parameter verworfen. Zur Prüfung der Gruppenunterschiede auf Signifikanz wählten wir den Brunner-Munzel-Test für nicht-verbundene, nicht-parametrische Stichproben mit unterschiedlichen Varianzen. Da die Gleichheit der Varianzen zwischen den beiden Kohorten nicht über alle Parameter hinweg gegeben war, konnte der Mann-Whitney-U-Test nicht verwendet werden. Ein p-Wert von <0.05 wurde als Signifikanzniveau gewählt. Für die Darstellung der Werte wählten wir Median und Range, jeweils gegenübergestellt für die einzelnen Kohorten. Die Effektstärke wird mit der Differenz des arithmetischen Mittels abgeschätzt.

Zuerst erfolgte die Prüfung der Gleichheit beider Kohorten bezüglich der mütterlichen Morbidiät und der geburtshilflichen Risikofaktoren sowie die geplante Restriktion der PB-Kohorte auf das maximale Gestationsalter der RB-Kohorte. Eine Wichtung der Kohorten zum Ausgleich von signifikanten Gruppenunterschieden war nicht erforderlich. Im zweiten

Schritt erfolgte die Analyse des neonatalen Outcomes für die einzelnen Kategorien und kombinierten Outcome-Parameter sowie die Analyse des respiratorischen Outcomes der simulierten Hochrisiko-Gruppe.

Alle Analysen wurden mit der R-Software Version 3.6.3 unter dem Linux Kernel 5.4.0-139-generic auf einem Intel Core i7 Prozessor durchgeführt[1].

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden tabellarisch und in englischer Sprache vorab publiziert[1].

4.1 Vergleich der mütterlichen Risikofaktoren

Die Charakteristika der Schwangerschaften und mütterlichen Risikofaktoren sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Der Vergleich der Schwangerschafts-Charakteristika und der mütterlichen Risikofaktoren ergab nach Restriktion der PB-Kohorte auf maximal 36/0 signifikant mehr Schwangerschaftsabbrüche in der Eigenanamnese bei Schwangeren der PB-Kohorte. (Tabelle 1)

Tabelle 1: Schwangerschafts-Charakteristika

	RB-Kohorte [n=8]	PB-Kohorte [n=89]	Δ Mittelwert	p-Wert
	Median (Range)	Median (Range)		
Mütterliches Alter [a]	28.5 (22 - 36)	30 (17 - 41)	-0.93	0.558
Body Mass Index [kg/m ²]	25.7 (15.1 - 29.4)	23.1 (17.9 - 42.3)	-0.86	0.798
Gestationsalter bei Geburt [d]	240.5 (239 - 252)	244 (238 - 252)	-1.98	0.303
Gravida [n]	2 (1 - 4)	2 (1 - 7)	0.00	0.652
Para [n]	1 (1 - 3)	1 (1 - 5)	-0.17	0.550
Fehlgeburten [n]	1 (0 - 1)	0 (0 - 2)	0.37	0.077
Schwangerschaftsabbrüche [n]	0 (0 - 0)	0 (0 - 3)	-0.17	<0.001
Totgeburten [n]	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	-0.01	0.320
Kaiserschnitte in Anamnese [n]	1 (0 - 3)	1 (0 - 4)	0.12	0.675
Latenz Lungenreife - Geburt [d]	7.5 (0 - 10)	34 (11 - 80)	-33.73	<0.001
Gestationsalter bei Lungenreife [d]	235.5 (230 - 252)	209 (170 - 236)	31.39	<0.001

Die Unterschiede in den übrigen Parametern waren nicht signifikant. Auffällig starke Trends waren mehr Kaiserschnitt-Entbindungen und medizinisch indizierte Geburten in der RB-Kohorte (Odds-Ratio 4.08 und 7.36) sowie mehr HELLP-Syndrome (Odds-Ratio 2.98), intrauterine Wachstumsretardierungen (Odds-Ratio 2.34), häufiger positiver Coombs-Test (Odds-Ratio 3.06) und häufigere B-Streptokokken-Kolonisationen (Odds-Ratio 6.87) in der RB-Kohorte. (Tabelle 2)

Tabelle 2: Mütterliche Risikofaktoren

	RB-Kohorte [n=8]		PB-Kohorte [n=89]		Odds-Ratio	p-Wert
	no.	(%)	no.	(%)		
Kaiserschnittentbindung	7	(87.5)	56	(62.9)	4.08	0.254
Assistierte Reproduktion	0	(0.0)	7	(7.9)	0.00	1.000
Nikotinkonsum	2	(25.0)	19	(21.3)	1.23	1.000
Schwangerschaftserkrankung in Anamnese	1	(12.5)	26	(29.2)	0.35	0.437
Geburtskomplikationen in Anamnese	1	(12.5)	22	(24.7)	0.44	0.676
Risikoschwangerschaft	8	(100.0)	86	(96.6)	Inf	1.000
Medizinisch indizierte Geburt	7	(87.5)	43	(48.3)	7.36	0.060
Gestationsdiabetes	0	(0.0)	15	(16.9)	0.00	0.351
Insulintherapie	0	(0.0)	7	(7.9)	0.00	1.000
Fetale Makrosomie	0	(0.0)	1	(1.1)	0.00	1.000
Geburtsstillstand	0	(0.0)	10	(11.2)	0.00	1.000
Schwangerschafts-Hypertonus	1	(12.5)	6	(6.7)	1.96	0.464
Präeklampsie	0	(0.0)	7	(7.9)	0.00	1.000
HELLP-Syndrom	1	(12.5)	4	(4.5)	2.98	0.356
Gestationshepatose	0	(0.0)	0	(0.0)	0.00	1.000
Intrauterine Wachstumsretardierung	3	(37.5)	18	(20.2)	2.34	0.365
Uterus-OP in Anamnese	1	(12.5)	26	(29.2)	0.35	0.437
Uterus-Fehlbildung	0	(0.0)	5	(5.6)	0.00	1.000
Chorionzottenbiopsie	0	(0.0)	1	(1.1)	0.00	1.000
Zerklage	0	(0.0)	3	(3.4)	0.00	1.000
Anämie in Schwangerschaft	5	(62.5)	50	(56.2)	1.30	1.000
Vaginale Blutung	0	(0.0)	25	(28.1)	0.00	0.108
Vaginale Blutung unmittelbar vor Geburt	0	(0.0)	1	(1.1)	0.00	1.000
Partielle Plazentalösung	0	(0.0)	4	(4.5)	0.00	1.000
Vorzeitige Plazentalösung	0	(0.0)	2	(2.2)	0.00	1.000
Rhesus-Konflikt	1	(12.5)	6	(6.7)	1.96	0.464
Positiver Coombs-Test	1	(33.3)	1	(12.5)	3.06	0.491
Amnioninfektionssyndrom	0	(0.0)	1	(1.1)	0.00	1.000
V.a. Triple I	0	(0.0)	0	(0.0)	0.00	1.000
Bestätigtes Triple I	0	(0.0)	0	(0.0)	0.00	1.000
STORCHL-Infektion	0	(0.0)	2	(2.2)	0.00	1.000
B-Streptokokken-Kolonisation	1	(50.0)	6	(12.0)	6.87	0.253

4.2 Neonatales Outcome - Neonatale Charakteristika

Die neonatalen Charakteristika sind in der Tabelle 3 dargestellt. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen der RB- und PB-Kohorte gab es bezogen auf den Kopfumfang der Frühgeborenen. Dieser war im Mittel 1.6cm kleiner in der RB-Kohorte. Der Unterschied in den zugehörigen z-Werten war allerdings nicht signifikant.

Es gab einen nicht-signifikanten Trend zu niedrigeren Geburtsgewichten. Im Durchschnitt waren Frühgeborene der RB-Kohorte 307g leichter als Frühgeborene der PB-Kohorte, und das Risiko für Untergewicht bei Geburt (SGA) war nicht-signifikant größer (Odds-Ratio 2.19, p=0.376).

Tabelle 3: Neonatale Charakteristika

	RB-Kohorte [n=8]	PB-Kohorte [n=89]		
	Median (Range)	Median (Range)	Δ Mittelwert	p-Wert
Geburtsgewicht [g]	2020 (1200 - 2720)	2320 (1390 - 3420)	-307.32	0.151
Geburtsgewicht z-Wert	-0.82 (-2.76 - 0.42)	-0.46 (-2.47 - 1.33)	-0.52	0.422
Geburtslänge [cm]	44 (29.5 - 50)	46.5 (38 - 51)	-2.89	0.257
Geburtslänge z-Wert	-0.83 (-5.9 - 0.96)	-0.45 (-3.39 - 1.32)	-0.87	0.464
Kopfumfang [cm]	30.25 (26.5 - 33)	32 (28 - 36)	-1.61	0.047
Kopfumfang z-Wert	-1.46 (-3.46 - 0.24)	-0.56 (-3.35 - 2.17)	-0.86	0.169
	no. (%)	no. (%)	Odds-Ratio	p-Wert
Zugewiesenes Geschlecht (m:w)	4:4 (50:50)	48:41 (54:46)	0.86	1.000
Small-for-Gestational-Age	3 (37.5)	19 (21.3)	2.19	0.376

4.3 Neonatale Mortalität

Die Daten zur neonatalen Mortalität sind in Tabelle 4 dargestellt. In unserer Studienpopulation traten keine Totgeburten oder Todesfälle auf, sodass die Mortalität in beiden Kohorten Null betrug.

Tabelle 4: Neonatale Mortalität

	RB-Kohorte [n=8]	PB-Kohorte [n=89]		
	no. (%)	no. (%)	Odds-Ratio	p-Wert
Totgeburt	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Tod innerhalb von 72h	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Tod in Neonatalperiode (28d)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Kombiniertes Outcome Mortalität	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000

4.4 Neonatales kardiorespiratorisches Outcome

Die Ergebnisse für das kardiorespiratorische Outcome sind in Tabelle 5 dargestellt. Der einzige Gruppenunterschied, der in der Gesamtpopulation das Signifikanzniveau erreichte, war die Dauer der Therapie mit Coffeincitrat. Frühgeborene der RB-Kohorte wurden im Durchschnitt 0.98 Tage kürzer behandelt ($p < 0.001$) als Frühgeborene in der PB-Kohorte. Einen Einfluss auf das kombinierte kardiorespiratorische Outcome ergab sich daraus nicht.

Interessant ist, dass Frühgeborene der RB-Kohorte ein nicht-signifikant höheres Risiko für Atemunterstützung jeder Form und Dauer hatten (Odds-Ratio 2.67), gleichzeitig aber kein einziger Fall davon lange genug eine Atemunterstützung benötigte, als dass er die Kriterien des kombinierten kardiorespiratorischen Outcomes erfüllt hätte. In der PB-Kohorte erfüllten immerhin 27% aller Frühgeborenen die Kriterien des kombinierten kardiorespiratorischen Outcome. Die Rate war in der PB-Kohorte allerdings zu gering, um

das vorab definierte Signifikanzniveau zu erreichen ($p=0.194$). Auch die mittlere Reduktion der Atemunterstützungsdauer von 10.97h in der RB-Kohorte blieb nicht signifikant ($p=0.693$).

Tabelle 5: Neonatales kardiorespiratorisches Outcome

	RB-Kohorte [n=8]		PB-Kohorte [n=89]		Odds-Ratio	p-Wert
	no.	(%)	no.	(%)		
Unterstützte neonatale Anpassung	4	(50)	27	(30.3)	2.27	0.263
Respiratorische Anpassungsstörung	5	(62.5)	40	(44.9)	2.03	0.466
Intubation	0	(0)	2	(2.2)	0.00	1.000
HFNC	0	(0)	3	(3.4)	0.00	1.000
CPAP	5	(62.5)	33	(37.1)	2.80	0.256
FiO ₂ >0.3	1	(12.5)	18	(20.2)	0.57	1.000
Atemunterstützung (jede Form)	5	(62.5)	34	(38.2)	2.67	0.261
CPAP/HFNC >2h	0	(0)	22	(24.7)	0.00	0.192
CPAP/HFNC >12h	0	(0)	16	(18)	0.00	0.346
FiO ₂ >0.3 mehr als 4h	0	(0)	3	(3.4)	0.00	1.000
FiO ₂ >0.3 mehr als 24h	0	(0)	0	(0)	0.00	1.000
ECMO	0	(0)	0	(0)	0.00	1.000
Surfactant	0	(0)	1	(1.1)	0.00	1.000
Apnoe	2	(25)	19	(21.3)	1.23	1.000
Pneumothorax	0	(0)	0	(0)	0.00	1.000
Mekoniumaspirationssyndrom	0	(0)	0	(0)	0.00	1.000
Bronchopulmonale Dysplasie	0	(0)	0	(0)	0.00	1.000
PPHN	0	(0)	0	(0)	0.00	1.000
Persistierende Fetale Zirkulation	0	(0)	0	(0)	0.00	1.000
Arterielle Hypotension	0	(0)	4	(4.5)	0.00	1.000
Hemodynamisch relevanter PDA	0	(0)	0	(0)	0.00	1.000
PDA: Ibuprofentherapie	0	(0)	0	(0)	0.00	1.000
Kombiniertes kardioresp. Outcome	0	(0)	24	(27)	0.00	0.194
	Median (Range)		Median (Range)		ΔMittelwert	p-Wert
Nabelarterien pH	7.34	(7.23 - 7.37)	7.32	(7.16 - 7.46)	0.00	0.898
Nabelvenen pH	7.38	(7.29 - 7.4)	7.38	(7.21 - 7.55)	-0.01	0.908
APGAR min. 1	8	(5 - 9)	9	(4 - 10)	-0.72	0.140
APGAR min. 5	9	(7 - 10)	10	(6 - 10)	-0.23	0.503
APGAR min. 10	10	(9 - 10)	10	(7 - 10)	0.21	0.451
Invasive Beatmung [h]	0	(0 - 0)	0	(0 - 92)	-1.07	0.158
HFNC [h]	0	(0 - 0)	0	(0 - 51)	-0.82	0.083
CPAP [h]	0.11	(0 - 0.2)	0	(0 - 95.5)	-9.08	0.613
Atemunterstützung gesamt [h]	0.11	(0 - 0.2)	0	(0 - 109.25)	-10.97	0.693
FiO ₂ >0.3 [h]	0	(0 - 0.02)	0	(0 - 22.75)	-0.58	0.375
Coffeintherapie [d]	0	(0 - 0)	0	(0 - 15)	-0.98	<0.001
Volumenbolus [n]	0	(0 - 0)	0	(0 - 1)	-0.03	0.083
Katecholamintherapie [d]	0	(0 - 0)	0	(0 - 4)	-0.04	0.320

4.5 Neonatale Infektionen

Die Ergebnisse für infektiöse Komplikationen sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Raten an infektiösen Komplikationen waren in beiden Gruppen niedrig. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied. Hinweise auf eine erhöhte Infektionsrate durch die kürzliche

Betamethason-Gabe liegen nicht vor.

Tabelle 6: Neonatale Infektionen

	RB-Kohorte [n=8]	PB-Kohorte [n=89]	Odds-Ratio	p-Wert
	no. (%)	no. (%)		
Antibiotikatherapie	1 (12.5)	11 (12.4)	1.01	1.000
Neonatale Infektion/Sepsis	0 (0.0)	4 (4.5)	0.00	1.000
Pneumonie	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Nekrotisierende Enterocolitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000

4.6 Neonatales Neurologisches Outcome

Die Ergebnisse des neonatalen neurologischen Outcome sind in Tabelle 7 dargestellt. Bei insgesamt niedrigen Komplikationsraten in beiden Kohorten gibt es keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 7: Neonatales Neurologisches Outcome

	RB-Kohorte [n=8]	PB-Kohorte [n=89]	Odds-Ratio	p-Wert
	no. (%)	no. (%)		
Asphyxie	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Therapeutische Hypothermie	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Neurologische Langzeitschäden	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Subependymale Hämorrhagie	0 (0.0)	2 (2.2)	0.00	1.000
Intraventrikuläre Hämorrhagie II°	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Intraventrikuläre Hämorrhagie III°	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Kombiniertes Neurologisches Outcome	0 (0.0)	2 (2.2)	0.00	1.000

4.7 Neonatales Outcome: Glukosemetabolismus

Die Ergebnisse des metabolischen Outcome sind in Tabelle 8 dargestellt. Signifikante Gruppenunterschiede bestanden in der Dauer Glukosehaltiger Infusionen. In der RB-Kohorte erhielten Frühgeborene im Mittel 2.29 Tage länger glukosehaltige Infusionen. Davon signifikant kürzer aus anderer Indikation als Hypoglykämie-Prävention oder -Therapie. Glukosehaltige Infusionen sind geeignet um Hypoglykämien zu vermeiden und maskieren womöglich die neonatale Hypoglykämieeigung. Andererseits können sie als Surrogatparameter des unreifen Glukosemetabolismus mit Hypoglykämieeigung betrachtet werden.

Das Risiko für Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien war in der RB-Kohorte nicht-signifikant größer als in der PB-Kohorte (Odds-Ratio 3.16 bzw. 4.00), aber auch die Rate an iatrogener Glukosezufuhr zur Prävention der Hypoglykämie war in der RB-Kohorte nicht-signifikant höher. Das kombinierte metabolische Outcome ist aufgrund der hohen

Rate an Hypoglykämie-Präventionsmaßnahmen in beiden Kohorten relativ hoch, sodass der Gruppenunterschied das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Tabelle 8: Neonataler Glukosemetabolismus

	RB-Kohorte [n=8]	PB-Kohorte [n=89]		
	no. (%)	no. (%)	Odds-Ratio	p-Wert
Frühfütterung	5 (71.4)	50 (58.1)	1.79	0.696
Hypoglykämie	3 (37.5)	14 (15.7)	3.16	0.143
Schwere Hypoglykämie	1 (12.5)	3 (3.4)	4.00	0.295
Glukose-Substitution (jede Form)	6 (75)	43 (48.3)	3.17	0.268
Glukosehaltige Infusion	6 (75)	43 (48.3)	3.17	0.268
Kombiniertes metabolisches Outcome	6 (75)	45 (50.6)	2.90	0.274
	Median (Range)	Median (Range)	Δ Mittelwert	p-Wert
Nabelschnurblut-Glukose [mmol/l]	3.4 (2.2 - 4.6)	3.8 (1.9 - 6.8)	-0.55	0.161
Niedrigste Blut-Glukose [mmol/l]	2.95 (1.5 - 4.2)	3.1 (1.3 - 5.7)	-0.21	0.663
Glukose-Infusion - Prophylaxe [d]	2 (0 - 3)	0 (0 - 1)	1.21	0.113
Glukose-Infusion - Therapie [d]	0 (0 - 6)	0 (0 - 1)	1.21	0.248
Glukose-Infusion - Andere Indikation [d]	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	-0.12	0.001
Glukose-Infusion - gesamt [d]	2.5 (0 - 9)	0 (0 - 2)	2.29	0.039

4.8 Neonatales Outcome: Ikterus

Die Ergebnisse bezüglich Neugeborenen-Ikterus sind in Tabelle 9 dargestellt. Trotz höherer Rate an Polyglobulie, Rhesus-Konflikten und positivem Coombs-Test (Tabellen 2 und 9) hatten Frühgeborene in der RB-Kohorte im Durchschnitt signifikant weniger Fototherapie-Zyklen gegen Hyperbilirubinämie. Der Trend zu niedrigeren durchschnittlichen Bilirubin-Spitzenwerten verfehlte knapp die Signifikanz ($p=0.079$). Austauschtransfusionen waren in keiner Kohorte erforderlich.

Tabelle 9: Neonatales Outcome: Ikterus

	RB-Kohorte [n=8] no. (%)	PB-Kohorte [n=89] no. (%)	Odds-Ratio	p-Wert
Polyglobulie	1 (12.5)	5 (5.6)	2.37	0.412
Hyperbilirubinämie	0 (0)	12 (13.5)	0.00	0.590
	Median (Range)	Median (Range)	Δ Mittelwert	p-Wert
Höchstes Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	129 (93 - 231)	198.5 (34 - 345)	-43.36	0.079
Fototherapie [n]	0 (0 - 0)	0 (0 - 7)	-0.24	<0.001
Austauschtransfusion [n]	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0.00	NaN

4.9 Neonatales Outcome: Ernährung

Die Ergebnisse des neonatalen Outcome bezogen auf die Ernährung ist in Tabelle 10 dargestellt. Es zeigten sich schwache Trends dahingehend, dass Frühgeborene in der RB-Kohorte etwas mehr Zeit für den Nahrungsaufbau benötigen. Die Gruppenunterschiede sind allerdings nicht signifikant. Bis zur Entlassung aus der Klinik haben sich die Raten Muttermilch-ernährter Kinder in beiden Kohorten weitgehend angeglichen. Das kombinierte Outcome Ernährung unterscheidet sich nicht zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 10: Neonatales Outcome: Ernährung

	RB-Kohorte [n=8] Median (Range)	PB-Kohorte [n=89] Median (Range)	Δ Mittelwert	p-Wert
Latenz zu erster Mahlzeit [min]	30 (0 - 90)	42 (0 - 375)	-41.81	0.275
Latenz zu erster Muttermilch-Gabe [d]	2 (0 - 4)	1 (0 - 7)	0.46	0.228
Tage mit Zufütterung	7.5 (3 - 17)	5 (0 - 26)	0.18	0.527
Tage bis voll-enterale Ernährung	2.5 (0 - 9)	0 (0 - 12)	1.30	0.175
Sondenernährung [d]	4.5 (0 - 24)	1.5 (0 - 26)	3.80	0.240
Gastroesophagealer Reflux [d]	3 (1 - 11)	2 (0 - 20)	1.49	0.094
	no. (%)	no. (%)	Odds-Ratio	p-Wert
Abstillen	1 (12.5)	14 (15.7)	0.77	1.000
Zufütterung bei Entlassung	4 (57.1)	41 (54.7)	1.10	1.000
Kombiniertes Outcome Ernährung	5 (62.5)	55 (61.8)	1.03	1.000

4.10 Neonatales Outcome: Temperaturregulation

Das neonatale Outcome zur Temperaturregulation ist in Tabelle 11 dargestellt. Zwischen den Kohorten gab es keine signifikanten Unterschiede. Es gab einen nicht-signifikanten Trend zu einem höheren externen Temperaturbedarf in der RB-Kohorte.

Tabelle 11: Neonatales Outcome: Temperaturregulation

	RB-Kohorte [n=8]	PB-Kohorte [n=89]		
	no. (%)	no. (%)	Odds-Ratio	p-Wert
Temperaturregulationsstörung	8 (100)	77 (86.5)	Inf	0.590
Komb. Outcome Temperaturregulation	8 (100)	66 (74.2)	Inf	0.192
	Median (Range)	Median (Range)	Δ Mittelwert	p-Wert
Inkubatorpflege [d]	0 (0 - 7)	0 (0 - 14)	-0.15	0.864
Wärmebett/Wärmelampe [d]	10 (3 - 17)	6 (0 - 32)	2.81	0.071
Externer Wärmebedarf - gesamt [d]	10 (4 - 22)	8 (0 - 32)	2.88	0.129

4.11 Neonatales Outcome: Hospitalisation

Die Ergebnisse des neonatalen Outcomes zur Hospitalisationsdauer sind in Tabelle 12 dargestellt. Das Entlassungsgewicht der RB-Kohorte war im Mittel 271.2g leichter, als das Entlassungsgewicht der PB-Kohorte ($p=0.007$). Es gab nicht-signifikante Trends zu häufigeren NICU-Aufnahmen und längerer Hospitalisationsdauer in der RB-Kohorte. Interessant ist zudem, dass kein einziges Frühgeborenes in der RB-Kohorte am ersten Lebenstag bei der Mutter im Zimmer untergebracht werden konnte, wohingegen dies bei 25.8% aller Frühgeborenen in der PB-Kohorte gelang. Der Unterschied war, bei insgesamt niedrigen Raten in beiden Kohorten, nicht signifikant. Das kombinierte Outcome Hospitalisation unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten.

Tabelle 12: Neonatales Outcome: Hospitalisation

	RB-Kohorte [n=8] no. (%)	PB-Kohorte [n=89] no. (%)	Odds-Ratio	p-Wert
Rooming In am 1. Lebenstag	0 (0)	23 (25.8)	0.00	0.192
NICU-Aufnahme	4 (50)	27 (30.3)	2.27	0.263
Hospitalisationsdauer >21d	1 (12.5)	17 (19.1)	0.61	1.000
Gestationsalter bei Entlassung >40/0 SSW	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
Kombiniertes Outcome Hospitalisation	4 (50)	33 (37.1)	1.69	0.476
	Median (Range)	Median (Range)	Δ Mittelwert	p-Wert
NICU-Aufenthaltsdauer [d]	0.5 (0 - 8)	0 (0 - 23)	0.25	0.400
Hospitalisationsdauer [d]	13 (8 - 35)	12 (3 - 38)	3.25	0.197
Gestationsalter bei Entlassung [d]	257 (250 - 274)	255.5 (247 - 280)	1.44	0.919
Entlassungsgewicht [g]	2157.5 (1860 - 2440)	2400 (1410 - 3165)	-271.2	0.007

4.12 Kombinierte Outcome-Parameter

Die kombinierten Outcome Parameter als Ausdruck relevanter unerwünschter Ereignisse in der jeweiligen Kategorie sind in Tabelle 13 dargestellt. Insgesamt gibt es keine signifikanten Unterschiede im neonatalen Outcome beider Gruppen. Bei Betrachtung der nicht-signifikanten Unterschiede fällt auf, dass die RB-Kohorte allein im kombinierten kardiorespiratorischen Outcome besser war als die PB-Kohorte. In allen anderen Kategorien war die RB-Kohorte gleich oder schlechter als die PB-Kohorte. Die Rate von 100% kombiniertem Gesamt-Outcome in der RB-Kohorte wird maßgeblich durch das kombinierte Outcome Temperaturregulation getragen.

Tabelle 13: Kombinierte Outcome-Parameter

	RB-Kohorte [n=8] no. (%)	PB-Kohorte [n=89] no. (%)	Odds-Ratio	p-Wert
Kombiniertes Outcome Mortalität	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Kombiniertes kardioresp. Outcome	0 (0.0)	24 (27.0)	0.00	0.194
Kombiniertes Neurologisches Outcome	0 (0.0)	2 (2.2)	0.00	1.000
Kombiniertes Metabolisches Outcome	6 (75.0)	45 (50.6)	2.90	0.274
Kombiniertes Outcome Ernährung	5 (62.5)	55 (61.8)	1.03	1.000
Komb. Outcome Temperaturregulation	8 (100.0)	66 (74.2)	Inf	0.192
Kombiniertes Outcome Hospitalisation	4 (50.0)	33 (37.1)	1.69	0.476
Kombiniertes Gesamt-Outcome	8 (100.0)	79 (88.8)	Inf	1.000

4.13 Bias-Risiko

Die Risikofaktoren für einen intrinsischen Bias in den Kohorten sind in Tabelle 14 dargestellt. Insgesamt war nur eine geringe Anzahl von Fällen betroffen. Die inkomplette Dokumentation macht sich insbesondere in der RB-Kohorte bemerkbar, die ohnehin nur eine

geringe Patientenzahl aufweist. Betroffen waren fehlende Pflegedokumentationsbögen, so dass insbesondere bei den Parametern zum Nahrungsaufbau wichtige Daten fehlten. Alle übrigen Parameter konnten aus anderen Quellen ausreichend sicher erhoben werden. Die heimatnahe Rückverlegung eines Frühgeborenen in der PB-Kohorte macht es unmöglich, Entlassungsgewicht und Ernährungsform bei Entlassung sowie die gesamte Hospitalisationsdauer zu erfassen. Signifikante Gruppenunterschiede gab es keine.

Tabelle 14: Bias-Risiko

	RB-Kohorte [n=8]	PB-Kohorte [n=89]	Odds-Ratio	p-Wert
	no. (%)	no. (%)		
Heimatnahe Rückverlegung	0 (0.0)	1 (1.1)	0.00	1.000
Entlassung gegen ärztlichen Rat	0 (0.0)	0 (0.0)	0.00	1.000
Inkomplette Dokumentation	1 (12.5)	3 (3.4)	4.00	0.295
Kombiniertes Bias-Risiko	1 (12.5)	4 (4.5)	2.98	0.356

4.14 Subgruppenanalyse: Kardiorespiratorisches Outcome in einer simulierten Hochrisiko-Population

Die Analyse des kardiorespiratorischen Outcomes an der simulierten Hochrisikopopulation ist in Tabelle 15 dargestellt. Der Vergleich des kardiorespiratorischen Outcome zwischen allen Frühgeborenen, die irgendeine Art Atemunterstützung benötigten, soll zeigen, ob nicht-signifikante Gruppenunterschiede auf einen ausbleiden Corticosteroid-Effekt zurückzuführen sind, oder ob ein echter Corticosteroid-Effekt nur durch die hohe Rate nicht-betroffener Frühgeborener in der PB-Kohorte verdünnt wird. Damit soll der theoretisch erreichbare Effekt bei einer perfekten antenatalen Patientenselektion ermittelt werden. Der Leser muss sich bei der Beurteilung der Ergebnisse darüber im Klaren sein, dass sich hierbei die Betrachtungsrichtung in eine retrospektive Betrachtung umkehrt und eine antenatale Identifikation dieser simulierten Hochrisiko-Gruppe im klinischen Setting derzeit noch nicht möglich ist.

Es fällt auf, dass bei Lungenreifeinduktion innerhalb der letzten 10 Tage vor der Geburt kein einzelnes Frühgeborenes eine Atemunterstützung von >2h benötigte. Der maximale Bedarf an Atemunterstützung in der RB-Kohorte betrug 12 Minuten und war somit auf den Erstversorgungsplatz im Kreißsaal beschränkt. Im Gegensatz dazu benötigten 64.7% aller Frühgeborenen in der PB-Kohorte Atemunterstützung von mehr als 2h Dauer. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist signifikant ($p=0.011$) und beeinflusst maßgeblich das kombinierte kardiorespiratorische Outcome (Odds-Ratio 0.00, $p=0.008$). Die mittlere Atemunterstützungsdauer reduzierte sich durch die kürzlich erfolgte Lungenreifeinduktion im Mittel um 28.8h ($p<0.001$).

Tabelle 15: Kardiorespiratorisches Outcome in einer simulierten Hochrisiko-Population

	RB-Kohorte [n=5]	PB-Kohorte [n=34]		
	no. (%)	no. (%)	Odds-Ratio	p-Wert
Unterstützte neonatale Anpassung	4 (80)	27 (79.4)	1.04	1.000
Respiratorische Anpassungsstörung	5 (100)	32 (94.1)	Inf	1.000
Intubation	0 (0)	2 (5.9)	0.00	1.000
HFNC	0 (0)	3 (8.8)	0.00	1.000
CPAP	5 (100)	33 (97.1)	Inf	1.000
FiO ₂ >0.3	1 (20)	18 (52.9)	0.23	0.342
Atemunterstützung (jede Form)	5 (100)	34 (100)	0.00	1.000
CPAP/HFNC >2h	0 (0)	22 (64.7)	0.00	0.011
CPAP/HFNC >12h	0 (0)	16 (47.1)	0.00	0.066
FiO ₂ >0.3 mehr als 4h	0 (0)	3 (8.8)	0.00	1.000
FiO ₂ >0.3 mehr als 24h	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
ECMO	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
Surfactant	0 (0)	1 (2.9)	0.00	1.000
Apnoe	2 (40)	14 (41.2)	0.95	1.000
Pneumothorax	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
Mekoniumaspirationssyndrom	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
Bronchopulmonale Dysplasie	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
PPHN	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
Persistierende Fetale Zirkulation	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
Arterielle Hypotension	0 (0)	3 (8.8)	0.00	1.000
Hemodynamisch relevanter PDA	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
PDA: Ibuprofentherapie	0 (0)	0 (0)	0.00	1.000
Kombiniertes kardioresp. Outcome	0 (0)	23 (67.6)	0.00	0.008
	Median (Range)	Median (Range)	ΔMittelwert	p-Wert
Nabelarterien pH	7.34 (7.23 - 7.37)	7.32 (7.22 - 7.46)	-0.01	0.895
Nabelvenen pH	7.36 (7.29 - 7.4)	7.38 (7.27 - 7.55)	-0.03	0.372
APGAR min. 1	7 (5 - 8)	7 (4 - 10)	-0.55	0.429
APGAR min. 5	8 (7 - 9)	8 (6 - 10)	0.11	0.789
APGAR min. 10	10 (9 - 10)	9 (7 - 10)	0.66	0.057
Invasive Beatmung [h]	0 (0 - 0)	0 (0 - 92)	-2.80	0.160
HFNC [h]	0 (0 - 0)	0 (0 - 51)	-2.14	0.083
CPAP [h]	0.17 (0.08 - 0.2)	10.54 (0 - 95.5)	-23.86	<0.001
Atemunterstützung gesamt [h]	0.17 (0.08 - 0.2)	12.38 (0.07 - 109.25)	-28.80	<0.001
FiO ₂ >0.3 [h]	0 (0 - 0.02)	0.05 (0 - 22.75)	-1.53	0.007
Coffeintherapie [d]	0 (0 - 0)	0 (0 - 15)	-1.85	<0.001
Volumenbolus [n]	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	-0.06	0.160
Katecholamintherapie [d]	0 (0 - 0)	0 (0 - 4)	-0.12	0.325

In der graphischen Darstellung gibt es in der PB-Kohorte zwei Häufungsbereiche mit Atemunterstützung <0.5h und >4h (Abb. 1b), wohingegen in der RB-Kohorte nur der erste Häufungsbereich mit der kürzeren Atemunterstützungsdauer nachweisbar ist (Abb. 1a).

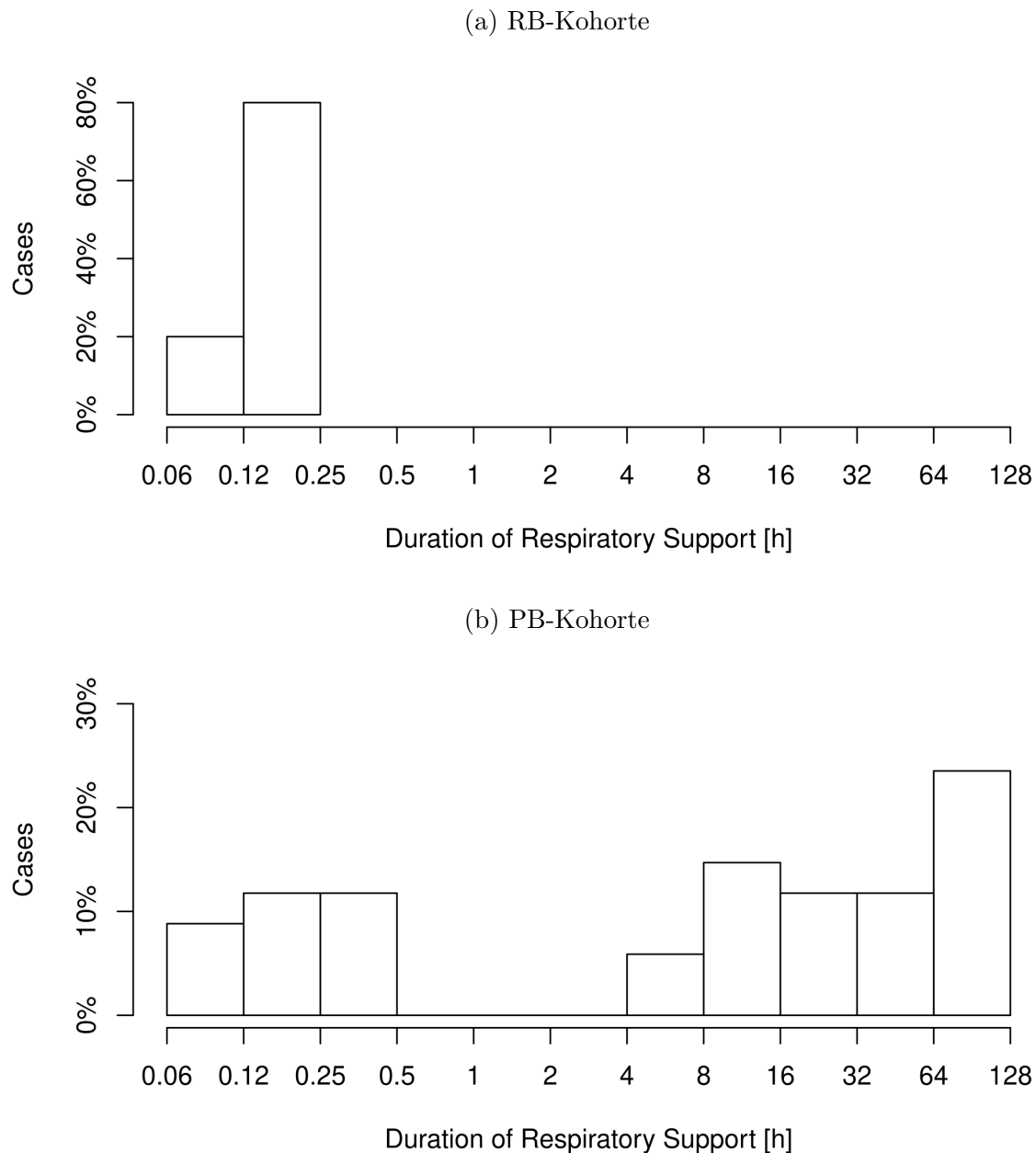


Abbildung 1: a) Dauer der Atemunterstützung nach Abschluss des letzten Betamethason-Zyklus bis zu 10 Tage vor Geburt. b) Dauer der Atemunterstützung nach Abschluss des letzten Betamethason-Zyklus mehr als 10 Tage vor Geburt. Der zweite Häufungsbereich >4h fehlt, wenn der Betamethason-Zyklus bis zu 10 Tage vor Geburt abgeschlossen wurde.

4.15 Vergleich der Hochrisiko-Population mit der Gesamtpopulation

Die Number Needed to Treat (NNT) für die Reduktion des kombinierten kardiorespiratorischen Outcome beträgt nach Auswahl der Hochrisiko-Gruppe nur noch 1.5, verglichen mit 3.7 in der unselektierten Gesamtpopulation.

5 Diskussion

5.1 Interpretation des Gesamt-Outcome

Bei Späten Frühgeborenen mit Lungenreifeinduktion innerhalb von 10 Tagen vor der Geburt konnten wir, verglichen mit Späten Frühgeborenen mit länger zurückliegender Lungenreifeinduktion, keine signifikanten Unterschiede im neonatalen Outcome nachweisen. Die positiven Kurzzeit-Effekte sind zu gering, als dass eine unselektierte Population später Frühgeborener signifikant profitiert. Eine signifikant höhere Komplikationsrate durch die kürzlich erfolgte Lungenreifeinduktion konnten wir allerdings auch nicht feststellen.

Die signifikanten Unterschiede waren ein im Durchschnitt 1.6cm kleinerer Kopfumfang bei nicht-signifikant veränderten z-Werten, 1 Tag kürzere Therapie mit Coffeincitrat, 2.3 Tage längere Infusion glukosehaltiger Lösungen, 0.24 Zyklen weniger Fototherapie und durchschnittlich 271g geringeres Entlassungsgewicht. Keiner dieser Parameter beeinflusste das kombinierte Outcome als Indikator für eine relevante gesundheitliche Einschränkung.

Betrachtet man die nicht-signifikanten Trends, so zeichnet sich nach kurzfristiger Lungenreifeinduktion ein besseres kardiorespiratorisches Outcome auf Kosten des metabolischen Outcomes, der Termperaturregulation und der Hospitalisationsparameter ab. Die fehlende Mortalität, das neurologische Outcome und die Ernährung waren in beiden Kohorten gleich.

Der Vergleich von Kurzzeit-Effekten einer Lungenreifeinduktion auf das Gesamt-Outcome bei Späten Frühgeborenen mit den fraglichen Langzeit-Effekten einer Lungenreifeinduktion aus früheren Schwangerschaftsperioden ist eine gänzlich neuartige Fragestellung und wurde so bislang noch nicht untersucht, sodass keine anderen Studien zum Vergleich herangezogen werden können.

Der Effekt der Lungenreifeinduktion in früheren Schwangerschaftsperioden auf das neonatale Atemnotsyndrom nimmt nach einer Woche mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Gabe linear ab[59]. Der genaue Zeitpunkt, ab dem eine Wiederholung der Lungenreife einen signifikanten zusätzlichen Effekt bringt, bleibt unklar. Die Wiederholung der Lungenreifeinduktion mit 2 x 12mg Betamethason alle 14 Tage konnte im MACS-Trial keinen signifikanten Vorteil zeigen[64], wohl aber die wiederholte Applikation von Betamethason Einzeldosen à 12mg alle 7 Tage im ACTORDS-Trial[65]. Im Vergleich zu Corticosteroid-naiven Patienten führen Corticosteroid-Effekte aus früheren Schwangerschaftsperioden in unterschiedlichen Studien zu diametral entgegengesetzten Effekten und reichen von einer deutlichen Verbesserung des neonatalen Outcome[62, 63] bis hin zu einer deutlichen Verschlechterung[61]. Bei Lungenreifeinduktion in der Späten Frühgeborenenperiode scheint es keinen Unterschied zwischen Kurzzeit- (2 bis 7 Tage) und Langzeit-Effekten (>7 Tage) zu geben, bis auf eine Reduktion der Hypoglykämie-Rate mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Betamethason-Applikation[37].

5.2 Interpretation der neonatalen Biometrie im Kontext der Literatur

Ein geringeres Geburtsgewicht, geringere Körperlänge und kleinerer Kopfumfang wurde vor allem nach wiederholter Lungenreifeinduktion[64, 65], insbesondere nach vier oder mehr Gaben[66] nachgewiesen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen der Prävention neonataler Komplikationen durch die Frühgeburtlichkeit und dem Auftreten einer intrauterinen Wachstumsretardierung nach multiplen antenatalen Corticosteroidgaben nimmt mit zunehmendem Gestationsalter ab und erreicht ein Äquilibrium bei 29 SSW, bevor das Risiko der intrauterinen Wachstumsretardierung überwiegt[67]. Die Gleichwertigkeit der beiden Outcome-Parameter bezogen auf das neurologische Langzeit-Outcome wurde jedoch nicht geprüft. Bei Einzelgaben ist der Effekt auf das Geburtsgewicht in der Regel gering und nicht-signifikant[14].

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns waren wir nicht in der Lage zu überprüfen, ob vor der Lungenreifeinduktion bereits ein niedrigeres Schätzwert vorlag, oder ob sich erst nach der Lungenreifeinduktion eine Wachstumsretardierung eingestellt hat. Die individuelle Indikationsstellung zur Lungenreifeinduktion war anhand der Aktenlage nicht mehr zweifelsfrei identifizierbar. Ein niedriges Schätzwert könnte die Indikationsstellung für eine Lungenreifeinduktion in dem ein oder anderen Fall begünstigt haben, insbesondere in den Fällen mit Lungenreifeinduktion nach der 34/0 SSW.

Vergleicht man die Unterschiede im Entlassungsgewicht (Δ Mittelwert -271g) mit dem Geburtsgewicht (Δ Mittelwert -307g), so haben die Späten Frühgeborenen der RB-Kohorte den Abstand zur PB-Kohorte zur Entlassung bereits um 36g verkleinert. Es hat also im postnatalen Verlauf ein Aufholwachstum stattgefunden, was gegen relevante Ernährungskomplikationen spricht. Allein die Reduktion der Varianz beim Entlassungsgewicht sorgt für die statistische Signifikanz, die beim Geburtsgewicht noch verpasst wurde. Dadurch liegt der Verdacht nahe, dass es sich bei den kleineren Körpermaßen bei Geburt in der RB-Kohorte um einen echten Gruppenunterschied handelt, der einen möglichen Confounder darstellt. Ein geringeres Körpergewicht gilt als Risikofaktor für Atemstörungen, Hypoglykämien und Temperaturregulationsstörungen, die allesamt nicht-signifikant häufiger in der RB-Kohorte aufgetreten sind. Da die niedrigeren Körpermaße aber womöglich auf einen echten Corticosteroid-Effekt mit Wachstumsretardierung zurückzuführen sind, hätte eine korrigierte Analyse zu einem intrinsischen Bias führen können, sodass wir auf eine korrigierte Analyse verzichteten.

Ein kleinerer Kopfumfang gilt im Allgemeinen als Risikofaktor für spätere neurokognitive Störungen. Bei nicht-signifikant niedrigerem z-Wert ist die Bedeutung des Befundes allerdings uneindeutig. Durch das fehlende Langzeit-Followup in unserem Studiendesign können wir keine Aussage zum neurokognitiven Langzeit-Outcome treffen.

5.3 Interpretation der neonatalen Mortalität im Kontext der Literatur

Die Mortalität in der Gruppe später Frühgeborener ist zu gering, um signifikante Gruppenunterschiede nachzuweisen. In unserer Studie trat kein einziger Todesfall auf. In keinem der RCTs zu antenatalen Corticosteroidgaben in der Späten Frühgeborenenperiode gab es diesbezüglich, bei insgesamt geringer Mortalität, keine statistisch signifikanten Effekte[23–29, 36].

5.4 Interpretation des respiratorischen Outcome im Kontext der Literatur

Die kürzere Behandlungsdauer mit Coffeincitrat bewerten wir als irrelevant, da die Effektgröße nur gering ist, keine Langzeit-Effekte anzunehmen sind und kein Einfluss auf andere Outcome-Parameter zu erwarten ist.

Betrachtet man späte Frühgeborene mit respiratorischen Komplikationen, so fallen zwei Häufungsbereiche bei der Dauer der Atemunterstützung auf. Dabei hat eine Gruppe maximal 2 Stunden Atemunterstützung und die andere Gruppe mindestens 4 Stunden Atemunterstützung, oder noch deutlich länger. Die beiden Häufungsbereiche entsprechen möglicherweise unterschiedlichen Krankheitsentitäten. Aus methodologischen Gründen konnten wir die genauen Ursachen der respiratorischen Störung nicht identifizieren. Es fällt aber auf, dass unter den Kurzzeit-Effekten der Lungenreifeinduktion kein Bedarf an Atemunterstützung >4 Stunden auftritt, während die Langzeit-Effekte den Bedarf an Atemunterstützung >4 Stunden nicht verhindern. Mutter-Kind-Paare mit vorausgegangener Lungenreifeinduktion profitieren also möglicherweise von einer wiederholten Lungenreifeinduktion. Die oben genannten Effekte werden allerdings nur in einer gut selektierten Patientinnengruppe mit entsprechend hohem Risiko für neonatale kardiorespiratorische Komplikationen signifikant. In einer unselektierten Gruppe später Frühgeborener ist die Prävalenz respiratorischer Komplikationen zu gering, als dass die Population als Ganzes von einer solchen Intervention profitieren würde. Eine gründliche Selektion später Frühgeborener mit einem entsprechend hohem Risiko für respiratorische Komplikationen wäre in der Lage, die NNT von 3.7 auf 1.5 Fälle abzusenken. Damit erhöht sich nicht nur die Effektivität der Lungenreifeinduktion, sondern es reduziert sich auch das Risiko für Corticosteroid-assoziierte Komplikationen.

Bekannte Risikofaktoren für ein schlechteres respiratorisches Outcome bei Späten Frühgeborenen sind:

- Niedrigeres Gestationsalter[68–70]
- Niedrigeres Geburtsgewicht[69, 71–73]
- Biologisch-männlicher Fetus[72, 74]
- Gestationsdiabetes und Large-For-Gestational-Age (LGA) Feten[69, 75, 76]

- Chorioamnionitis[76]
- Medizinisch indizierte Geburt (im Gegensatz zur Spontanfrühgeburt)[77]
- Kaiserschnittentbindung[69, 78–80]

Eine signifikante Ungleichverteilung dieser Risikofaktoren zwischen unseren beiden Kohorten konnten wir nicht nachweisen (vergleiche Tabellen 1 und 2). Betrachtet man die nicht-signifikanten Trends, so gibt es eine Häufung der oben genannten Risikofaktoren, mit Ausnahme des Gestationsdiabetes, in der RB-Kohorte. Damit wäre zu erwarten, dass wir den Effekt der Lungenreifeinduktion möglicherweise unterschätzen, was die Annahme eines positiven Effektes in der simulierten Hochrisiko-Population weiter unterstützt.

Die überwiegende Anzahl an RCTs zur Lungenreifeinduktion bei Späten Frühgeborenen konnte an unselektierten Populationen keine signifikante Verbesserung des kardiorespiratorischen Outcomes nachweisen[23–27]. Eine Ausnahme stellt die Studie von Shittu et al. dar, in der aber möglicherweise Betamethason- und Plazebogruppe nicht vergleichbar waren[28]. Dabei könnte die Betamethason-Gruppe allein durch die häufigere elektive Entbindung ein geringeres Risiko für kardiorespiratorische Komplikationen enthalten. Das erhöhte Risiko für respiratorische Komplikationen in der Plazebo-Gruppe könnte durch eine erhöhte Kaiserschnitttrate in dieser Gruppe vermittelt sein, da Geburten aus einer Notfallindikation heraus in der Regel per Kaiserschnitt erfolgen.

Eine signifikante Reduktion des kombinierten respiratorischen Outcome wurde im ALPS-Trial durch eine Begrenzung der Patientengruppe $>36/0$ SSW auf maximal 50% der gesamten Studienpopulation erreicht[29]. Berücksichtigt man, dass ein geringeres Gestationsalter innerhalb der Späten Frühgeborenenperiode ebenfalls einen unabhängigen Risikofaktor für respiratorische Komplikationen darstellt[68–70], so erfolgte bei der Patientenrekrutierung für den ALPS-Trial bereits eine gewisse Vorselektion nach dem Risiko für respiratorische Komplikationen, wie von uns vorgeschlagen. Die Ergebnisse des ALPS-Trial sind damit allerdings nicht mehr ohne weiteres auf eine unselektierte Population später Frühgeborener übertragbar. Nach entsprechender mathematischer Korrektur des Selektionsbias sind auch die Ergebnisse des ALPS-Trials nicht mehr signifikant[30]. Dieses Erkenntnis unterstützt unsere Hypothese, dass durchaus ein positiver Einfluss der Lungenreifeinduktion bei Späten Frühgeborenen existiert, dieser allerdings nur in einer entsprechenden Hochrisiko-Population signifikant messbar wird. Während Gyamfi-Bannerman et al. und Hutcheon et al. dies für Mutter-Kind-Paare ohne vorausgegangene Lungenreifeinduktion gezeigt haben, legen unsere Erkenntnisse nahe, dass auch Mutter-Kind-Paare mit vorausgegangener Lungenreifeinduktion bei einer entsprechenden Risikokonstellation von einer erneuten Lungenreifeinduktion in der Späten Frühgeborenenperiode profitieren könnten.

Gyamfi-Bannerman et al. konnten 2012 zeigen, dass eine vorausgegangene Lungenreifeinduktion das Risiko für respiratorische Komplikationen beim Späten Frühgeborenen sogar

steigert[61]. Unter der Vorstellung, dass die vorausgehende Lungenreifeinduktion einen Surrogatparameter für eine risikobehaftete Schwangerschaft darstellt, könnten Mutter-Kind-Paare mit vorheriger Lungenreifeinduktion sogar noch stärker von der Lungenreifeinduktion in der Späten Frühgeborenenperiode profitieren als Mutter-Kind-Paare mit bis dahin unauffälligem Schwangerschaftsverlauf.

Zum Beweis dieser Hypothesen sind weitere RCTs erforderlich. Unter Berücksichtigung der negativen Effekte wiederholter antenataler Corticosteroid-Gaben[48, 66], halten wir RCTs an unselektierten Populationen nicht mehr für vertretbar. Die Planung eines RCT zur wiederholten Lungenreifeinduktion in der Späten Frühgeborenenperiode erfordert zunächst die Entwicklung eines Risikoassessment-Tools, das Feten mit erhöhtem Risiko für respiratorische Komplikationen bereits antenatal sicher identifizieren kann. Unseres Wissens nach wurde bislang kein solches Tool entwickelt und evaluiert.

5.5 Interpretation des infektiologischen Outcome im Kontext der Literatur

In unserer Studie ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen in der Späten Frühgeborenenperiode durch Kurzzeit-Effekte einer Lungenreifeinduktion. Damit decken sich unsere Ergebnisse mit dem Kanon der Literatur

In einer Metaanalyse, mit gepoolter Betrachtung aller Frühgeborener <37 SSW, traten nach antenataler Corticosteroid-Gabe weniger systemische Infektionen in den ersten 2 Tagen nach Geburt, weniger nosokomiale Infektionen und weniger Nekrotisierende Enterokolitiden auf[14]. Auch die wiederholte Gabe antenataler Corticosteroide ergab kein Unterschied bezüglich infektiöser Komplikationen[64, 65]. Allein eine Verkürzung des Intervalls zwischen den beiden Betamethason-Gaben von 24h auf 12h war in einer Studie mit einem erhöhten Risiko für Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) verbunden[81]. Speziell bezogen auf späte Frühgeborene ergaben sich in den RCTs keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die neonatale Sepsis oder NEC[23, 25–29].

5.6 Interpretation des neurologischen Outcome im Kontext der Literatur

Bezogen auf das neurologische Outcome später Frühgeborener konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen Kurzzeit- und Langzeit-Effekten der Lungenreifeinduktion auf intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) nachweisen, bei insgesamt niedrigen Inzidenzen. Neonatale Anfälle mit und ohne Hypoglykämien wurden in unserem Studienkollektiv in keinem einzigen Fall beschrieben. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann eine hochqualitative Erkennung neonataler Anfälle in unserem Studienkollektiv nicht garantiert werden. Daher wurde der Parameter nicht gesondert erfasst und analysiert. Aussagen zum neurokognitiven Langzeit-Outcome können wir, aufgrund der fehlenden Followup-Untersuchungen, nicht treffen.

Das Risiko für IVH reduziert sich nach Lungenreifeinduktion in der gepoolten Analyse aller Frühgeborener <37 SSW, wobei jedoch anzunehmen ist, dass der Effekt maßgeblich durch die Lungenreifeinduktion in der Frühschwangerschaft getragen wird, wenn das Risiko für eine IVH besonders hoch ist. Bei VLBW-Frühgeborenen (Geburtsgewicht <1.500g) unter der 30. SSW reduzierte sich das IVH-Risiko innerhalb von 2 bis 7 Tagen nach Lungenreifeinduktion, verglichen mit 0 bis 2 Tagen. Die Risikoreduktion war aber auch nach >7 Tagen noch signifikant[58]. Bei Frühgeborenen zwischen 26 und 34 SSW gab es keinen Unterschied in der IVH-Rate >7 Tagen nach Lungenreifeinduktion, verglichen mit <7 Tagen[55]. >10 Tage nach Lungenreifeinduktion war das IVH-Risiko bei Frühgeborenen <28 SSW wieder signifikant erhöht[60]. Das IVH-Risiko bei Späten Frühgeborenen wurde nur im Rahmen des ALPS-Trial untersucht. Hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Betamethason und Placebo[29].

Das Auftreten epileptischer Anfälle bei Späten Frühgeborenen wurde durch Betamethason, im Vergleich zu Placebo, nicht beeinflusst[27].

5.7 Interpretation des metabolischen Outcome im Kontext der Literatur

Die 2.3 Tage länger andauernde Infusionstherapie mit glukosehaltigen Lösungen in der RB-Kohorte ist ein Indikator für einen instabileren Glukosemetabolismus in der RB-Kohorte und verschleiert möglicherweise die Hypoglykämie neigung dieser Gruppe. Es konnte gezeigt werden, dass die Neigung zu Hypoglykämien bei Späten Frühgeborenen in den ersten 1 bis 2 Tagen nach Lungenreifeinduktion besonders hoch ist und mit zunehmendem zeitlichen Abstand wieder abnimmt[37, 38]. Ein konsequentes Behandlungskonzept mit Screening, Prävention und Therapie der neonatalen Hypoglykämie ist aber in der Lage, die Rate an neurosensorischen und neurokognitiven Langzeitschäden neonataler Hypoglykämien zu verhindern[82].

Unsere Rate an Hypoglykämien in der RB-Kohorte (37.5%) ist vergleichbar mit der Hypoglykämierate bei Gulersen et al. in der Gruppe später Frühgeborener 2 bis 7 Tage nach Lungenreifeinduktion (36.3%)[37]. Die Hypoglykämierate in der PB-Kohorte (15.7%) ist vergleichbar mit der Hypoglykämierate in der Kontrollgruppe des ALPS-Trials (15.0%)[29] und der Hypoglykämierate in der Gruppe >7 Tage nach Lungenreifeinduktion bei Gulersen et al. (15.3%)[37]. Der Unterschied war in beiden Studien signifikant.

Dass wir die Signifikanz dieses Unterschieds in unserer Population nicht nachweisen konnten, liegt möglicherweise an der geringen statistischen Power durch die kleine Anzahl an Frühgeborenen in der RB-Kohorte. Andererseits traten auch in größeren RCTs keine signifikanten Unterschiede in der Hypoglykämie-Rate auf[23, 25–28].

5.8 Interpretation des Outcome Ikterus im Kontext der Literatur

In unserer Studie ergeben sich Hinweise, dass Betamethason möglicherweise die Häufigkeit fototherapiepflichtiger Hypoglykämien bei Späten Frühgeborenen reduziert.

Die Reduktion fototherapiepflichtiger Hyperbilirubinämien durch Betamethason, im Vergleich zu Placebo, wurde bereits von Porto et al. beschrieben[23]. Andere RCTs konnten diesen Effekt jedoch nicht reproduzieren[27–29].

Die klinische Relevanz dieses möglichen Effekts ist vernachlässigbar, da die Risikoreduktion der Hyperbilirubinämie keine Indikation zur Lungenreifeinduktion darstellt. Die Hyperbilirubinämie ist eine neonatale Komplikation, die postnatal gut behandelbar ist und bedarf daher keiner pränatalen Prävention mit Betamethason. Die wichtigste Erkenntnis ist, dass sich das Risiko einer fototherapiepflichtigen Hyperbilirubinämie wahrscheinlich nicht erhöht und die Hyperbilirubinämie damit nicht als relative Kontraindikation zur Lungenreifeinduktion in Betracht gezogen werden muss.

5.9 Interpretation des neonatalen Outcome Ernährung im Kontext der Literatur

In unserer Studie ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich Ernährungsschwierigkeiten bei Späten Frühgeborenen durch Kurzzeit-Effekte der Lungenreifeinduktion, im Vergleich zu Langzeit-Effekten.

Nicht-signifikante Trends lassen eine Neigung zu längerer Sondenernährung von durchschnittlich 3.8 Tagen in der RB-Kohorte vermuten ($p=0.240$). Einen Einfluss auf die Rate ausschließlicher Muttermilch-Ernährung bei Entlassung hatte dies keinen Einfluss.

Der ALPS-Trial ist die einzige Studie, die "feeding difficulties" berichtet. Hier wurden keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich Betamethason vs. Placebo gefunden[29]. Andere klinische Studien zum Einfluss von Betamethason auf die Ernährung später Frühgeborener sind uns nicht bekannt.

Bei VLBW-Frühgeborenen zwischen 28 und 32 SSW wurde in China retrospektiv eine raschere postnatale Gewichtszunahme nach wiederholter und einfacher antenataler Corticosteroid-Exposition im Vergleich zu keiner Exposition gezeigt[83] und in einer prospektiven Multicenter-Studie an Frühgeborenen <32 SSW bestätigt[84]. In diesen Studien war die respiratorische Morbidität nach Lungenreifeinduktion signifikant reduziert.

5.10 Interpretation des neonatalen Outcome Temperaturregulation im Kontext der Literatur

Temperaturregulationsstörungen sind bei Späten Frühgeborenen ein maßgeblicher Einflussfaktor auf den Sauerstoffbedarf und die Hospitalisationsdauer. Während sie bei Frühgeborenen vor der 34. SSW regelhaft zu erwarten sind, erfolgt an unserem Zentrum die Aufnahme auf die neonatologische Station zur Behandlung im Wärmebett routinemäßig

nur bei einem Geburtsgewicht $<2500\text{g}$.

In unserer Studie gab es einen nicht-signifikanten Trend zu einem höheren externen Wärmebedarf von durchschnittlich 2.9 Tagen in der RB-Kohorte. Dies steht mit großer Wahrscheinlichkeit in Verbindung mit den nicht-signifikant geringeren Geburtsgewichten in der RB-Kohorte. Ob diesbezüglich ein echter Kurzzeit-Effekt der Lungenreifeinduktion anzunehmen ist, wurde bereits im Abschnitt 5.2 ausführlich diskutiert.

Die Effekte von antenatalen Corticosteroiden auf die Temperaturregulation der Frühgeborenen wurde in der Literatur bisher kaum untersucht. Im ALPS-Trial gab es diesbezüglich keine Unterschiede zwischen Betamethason und Placebo[29]. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass im ALPS-Trial ca. 10% aller Kinder als Reifgeborene auf die Welt gekommen sind und das mittlere Geburtsgewicht mit 2637g bis 2654g im Gegensatz zu unserer Studie (2020g bis 2320g) deutlich höher und damit über 2500g lag.

5.11 Interpretation des neonatalen Outcome Hospitalisation im Kontext der Literatur

Im Vergleich der Kurzzeit-Effekte mit den Langzeit-Effekten der Lungenreifeinduktion konnten wir bei Späten Frühgeborenen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer feststellen. Es gab einen nicht-signifikanten Trend zu häufigeren Aufnahmen auf die Neugeborenen-Intensivstation (NICU) in der RB-Kohorte (50.0% vs. 30.3%, Odds-Ratio 2.27, $p=0.263$).

Der Vergleich mit RCTs ist im allgemeinen schwierig, da in diesen Studien auch Reifgeborene Kinder zu einem gewissen Anteil vertreten sind. Die mediane Hospitalisationsdauer in den RCTs beträgt in der Regel, sofern berichtet, 3 bis 7 Tage[25, 29], und unterscheidet sich nicht zwischen Betamethason und Placebo. Die Rate der NICU-Aufnahmen schwankt zwischen 4.1% und 44.9% [24, 26, 27, 29], je nach Studie, und unterscheidet sich nicht zwischen Betamethason und Placebo.

Die Population einer gematchten Kohortenstudie aus Vietnam von Ho et al. ist mit der unseren, zumindest bezogen auf das Gestationalalter bei Geburt, womöglich besser vergleichbar, wobei auch in dieser Studie der Anteil der Späten Frühgeborenen $>35/6$ SSW mehr als die Hälfte der Studienpopulation ausmachte[85], unsere Population dagegen auf maximal $36/0$ SSW begrenzt war. Auch in dieser Studie betrug die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer 5 Tage, und die Rate der NICU-Aufnahmen lag bei 30.8-41.0% ohne signifikante Unterschiede zwischen Betamethason und Placebo. Eine Fall-Kontroll Studie aus Indien von Upadhya et al. enthielt nur 14% späte Frühgeborene $>35/6$ SSW. In dieser Studie war die Häufigkeit der NICU-Aufnahmen durch Betamethason vs. Placebo signifikant niedriger (15% vs. 26%, $p=0.05$)[86]. Die Krankenhausaufenthaltsdauer wurde nicht berichtet.

Insgesamt beobachten wir eine deutlich längere Krankenhausaufenthaltsdauer in unserer

Studie und eine erhöhte Anzahl NICU-Aufnahmen in der RB-Kohorte, verglichen mit anderen Studien. Die Unterschiede im Vergleich zu anderen Studien sind möglicherweise auf regionale Unterschiede im neonatologischen Management und womöglich auch der Definition einer Intensivstation zurückzuführen. Andererseits resultiert die Begrenzung unserer Studienpopulation auf maximal 36/0 SSW wahrscheinlich in einer morbideren Population. Ein niedrigeres Gestationalalter innerhalb der Späten Frühgeborenenperiode wurde bereits als Risikofaktor beschrieben[68–70].

5.12 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Stärke unserer Studie liegt in der guten Vergleichbarkeit beider Kohorten. Nach Restriktion der PB-Kohorte auf 36/0 SSW sind beide Kohorten in ihrem Risikoprofil vergleichbar. Der einzig signifikante Unterschied war die Anzahl vorausgegangener Schwangerschaftsabbrüche ($p < 0.001$), was wir für das neonatale Outcome als irrelevant erachten. Die Häufung von Risikofaktoren auf Seiten der RB-Kohorte war nicht-signifikant und führt zu keiner Relevanten Verzerrung der Studienergebnisse.

Da wir eine reale Population untersuchen, wie sie an der Universitätsklinik Magdeburg zwischen Januar 2012 und Dezember 2018 beobachtet werden konnte, ist die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse relativ gut. Die Generalisierbarkeit gilt aus methodischen Gründen nur für späte Frühgeborene bis zur 36/0 SSW und ist durch den single-center Ansatz regional begrenzt.

Bei der Wahl des Studiendesigns wurde viel Wert auf die gute Reproduzierbarkeit der einzelnen Parameter gelegt. Durch die Definition der einzelnen Parameter im Studienprotokoll wurde der Spielraum für Spekulationen in den einzelnen Fällen möglichst gering gehalten und der intrinsische Bias soweit wie möglich reduziert.

Durch die manuelle Datenextraktion erfolgte eine kritische Reflexion mit Plausibilitätsprüfung, was Übertragungsfehler durch eine automatische Datenextraktion minimiert.

Widersprüche innerhalb der Patientenakte konnten dadurch in den meisten Fällen aufgeklärt werden, oder führten im Zweifel zum Ausschluss des Falls als Ganzes oder für die betroffenen Parameter. Die häufigsten unauflösbaren Widersprüche betrafen den errechneten Geburtstermin und führten zum Ausschluss der einzelnen Fälle bei Terminunklarheit ($n=7$). In 4 Fällen fehlten Teile der Pflegedokumentation, sodass insbesondere Daten zu Ernährungs-assoziierten Komplikationen nicht erhoben werden konnten, was zum fallweisen Ausschluss in den entsprechenden Item-Analysen führte. Insgesamt ist die Rate der nicht-verwertbaren Fälle bzw. Parameter, gemessen an der Gesamtpopulation, gering. Die verlässliche Qualität bei der Erhebung der Parameter und die geringe Ausfallrate sehen wir als eine große Stärke unserer Studie.

Eine wesentliche Limitation unserer Studie ist das retrospektive Studiendesign. Das retrospektive Design limitiert unsere Datenqualität und Datenverfügbarkeit. Für den BMI bei

Schwangerschaftsbeginn fehlten Daten für 44.3% aller Mütter. Darüber hinaus waren wir nicht in der Lage die sonographischen Schätzwerte vor den jeweiligen Betamethason-Zyklen und vor der Geburt zu erheben. Daher können wir keine Aussage darüber zu treffen, ob das niedrigere Geburtsgewicht in der RB-Kohorte eine präexistente Kondition war, oder ob es sich um eine direkte Folge der Lungenreifeinduktion handelt. Ersteres hätte das behandelnde Ärzteteam möglicherweise bei der Indikationsstellung für eine Lungenreifeinduktion beeinflusst. Letzteres könnte in Form einer intrauterinen Wachstumsretardierung als Nebenwirkung der Lungenreifeinduktion auftreten. Eine weitere wichtige Informationlücke stellt die Indikation zur Lungenreifeinduktion in den einzelnen Fällen dar. In der Patientenakte war die eindeutige Formulierung der Indikation zur Lungenreifeinduktion nicht standardisiert vorgegeben. Die individuelle Indikation zur Lungenreifeinduktion war daher ohne substantielle Spekulation unsererseits nicht extrahierbar.

Im Rahmen der retrospektiven Analyse konnten wir keine standardisierte Indikation zur Intervention vorgeben. 3 von 8 Mutter-Kind-Paaren in der RB-Kohorte erhielten Betamethason-Gaben in der 34/1, 34/1 und der 36/0 SSW auf Basis einer individuellen Entscheidung. Es ist anzunehmen, dass die individuelle Entscheidung durch den klinischen Eindruck eines erhöhten Risikos beim Behandler getragen wurde. Unsere Ergebnisse repräsentieren daher eher die Effekte der Lungenreifeinduktion, wie sie im klinischen Alltag gelebt wird, als wie sie durch das strikte befolgen standardisierter Vorgaben zu erwarten wären.

Die Gabe antenataler Corticosteroide wurde an unserem Zentrum eher restriktiv gehandhabt. Durch die fehlende Standardisierung der Indikation zur Lungenreifeinduktion wurde möglicherweise bei einer großen Anzahl der Mutter-Kind-Paare nahe der 34/0 SSW auf eine Lungenreifeinduktion verzichtet und der Spontanverlauf abgewartet. Die geringe Fallzahl in der RB-Kohorte beeinträchtigt die statistische Power unserer Studie und lässt uns womöglich echte Gruppenunterschiede übersehen. Aus diesem Grund sollten auch nicht-signifikante Trends kritisch betrachtet werden.

Da das Ziel dieser Studie war zu ergründen, ob eine randomisierte, kontrollierte Studie zur wiederholten Lungenreifeinduktion in der Späten Frühgeborenenperiode sinnvoll ist, lag unsere Priorität auf der Sammlung möglichst umfassender Informationen und der Identifikation relevanter Outcome-Parameter. Dafür nahmen wir bewusst das Risiko der Alpha-Fehler Akkumulation durch die hohe Anzahl der zu analysierenden Parameter in Kauf. Die Fokussierung auf die kombinierten Outcome-Parameter bei der endgültigen Bewertung des neonatalen Outcome soll die Alpha-Fehler-Akkumulation wieder abmildern.

5.13 Beantwortung der Studienfragen

Die unter Abschnitt 2.2 gestellten Studienfragen konnten mit den Ergebnissen unserer Untersuchung beantwortet werden:

1. Bei Späten Frühgeborenen von 34/0 bis 36/0 SSW führte eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason bis zu 10 Tage vor der Geburt, verglichen mit einer länger zurückliegenden Lungenreifeinduktion, zu keiner signifikanten Änderung des neonatalen Outcome bezogen auf die Bereiche Biometrie, Mortalität, kardiorespiratorisch, Infektionen, Neurologie, Glukose-Metabolismus, Ikterus, Ernährung, Temperaturregulation und Hospitalisierungsdauer.
2. In der simulierten Hochrisiko-Population führte eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason bis zu 10 Tage vor der Geburt, verglichen mit einer länger zurückliegenden Lungenreifeinduktion, zu einer signifikanten Reduktion relevanter kardiorespiratorischer Komplikationen (Odds-Ratio 0.00, $p=0.008$) bei gleichzeitiger Reduktion der NNT von 3.7 auf 1.5.

5.14 Schlussfolgerung

Die Überlegenheit von Kurzzeit-Effekten gegenüber Langzeit-Effekten einer Lungenreifeinduktion mit Betamethason in der Späten Frühgeborenenperiode hängt maßgeblich von der Prävalenz kardiorespiratorischer Komplikationen in der behandelten Population ab[1].

Auf Basis der aktuellen Studienlage können wir die wiederholte Anwendung antenataler Corticosteroide in der Späten Frühgeborenenperiode an einer unselektierten Population nicht unterstützen[1].

Randomisierte, kontrollierte Studien zur wiederholten Anwendung antenataler Corticosteroide in der Späten Frühgeborenenperiode sollten sich auf Hochrisiko-Populationen beschränken. Wir schlagen daher vor zunächst ein antenatales Vorhersage-Tool zur Risikostratifizierung für kardiorespiratorische Komplikationen zu entwickeln und dieses als Einschlusskriterium für weitere randomisierte, kontrollierte Studien mit zu verwenden[1].

6 Zusammenfassung

Unser Ziel war es, den Stellenwert weiterer randomisierter, kontrollierter Studien zur wiederholten Lungenreifeinduktion in der Späten Frühgeborenenperiode zu evaluieren. Dazu prüften wir zunächst, ob die Kurzzeit-Effekte einer Lungenreifeinduktion mit Betamethason die Langzeit-Effekte einer früheren Lungenreifeinduktion überwiegen.

Da das Risiko für respiratorische Komplikationen bei Späten Frühgeborenen geringer ist, als in früheren Schwangerschaftswochen, untersuchten wir außerdem den Vorteil eines risiko-adaptierten Ansatzes gegenüber einem unselektierten Ansatz.

Wir führten eine Kohortenstudie an einer realen Population später Frühgeborener (34/0–36/6 Schwangerschaftswoche) durch, die vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2018 am Perinatalzentrum Level 1 der Universitätsklinik Magdeburg beobachtet werden konnte.

Dabei verglichen wir das neonatale Outcome später Frühgeborener, die innerhalb von 10 Tagen vor der Geburt einer Lungenreifeinduktion mit Betamethason ausgesetzt waren ($n=8$) mit dem neonatalen Outcome später Frühgeborener, bei denen die Lungenreifeinduktion mit Betamethason bei Geburt mehr als 10 Tage zurücklag ($n=89$).

Für die Untersuchung des risiko-adaptierten Ansatzes simulierten wir eine Hochrisiko-Population, ausgehend von der ursprünglichen Studienpopulation.

Bei Späten Frühgeborenen von 34/0 bis 36/0 Schwangerschaftswochen führte eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason bis zu 10 Tage vor der Geburt, verglichen mit einer länger zurückliegenden Lungenreifeinduktion, zu keiner signifikanten Änderung des neonatalen Outcome.

In der simulierten Hochrisiko-Population führte eine Lungenreifeinduktion mit Betamethason bis zu 10 Tage vor der Geburt, verglichen mit einer länger zurückliegenden Lungenreifeinduktion, zu einer signifikanten Reduktion relevanter kardiorespiratorischer Komplikationen (Odds-Ratio 0.00, $p=0.008$) bei gleichzeitiger Reduktion der Number-Needed-to-Treat von 3.7 auf 1.5.

Die Überlegenheit von Kurzzeit-Effekten gegenüber Langzeit-Effekten einer Lungenreifeinduktion mit Betamethason in der Späten Frühgeborenenperiode hängt maßgeblich von der Prävalenz kardiorespiratorischer Komplikationen in der behandelten Population ab.

Auf Basis der aktuellen Studienlage können wir die wiederholte Anwendung antenataler Corticosteroide in der Späten Frühgeborenenperiode an einer unselektierten Population nicht unterstützen.

Randomisierte, kontrollierte Studien zur wiederholten Anwendung antenataler Corticosteroide in der Späten Frühgeborenenperiode sollten sich auf Hochrisiko-Populationen beschränken. Wir schlagen daher vor, zunächst ein antenatales Vorhersage-Tool zur Risikostratifizierung für kardiorespiratorische Komplikationen zu entwickeln und dieses als Einschlusskriterium für weitere randomisierte, kontrollierte Studien mit zu verwenden.

Literatur

1. Brückner T und Redlich A. The influence of antenatal betamethasone timing on neonatal outcome in late preterm infants: a single-center cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2024.
2. Ballard PL, Ertsey R, Gonzales LW und Gonzales J. Transcriptional regulation of human pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C by glucocorticoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:599–607.
3. Brown RW, Diaz R, Robson AC u. a. The ontogeny of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and mineralocorticoid receptor gene expression reveal intricate control of glucocorticoid action in development. *Endocrinology* 1996;137:794–7.
4. Murphy VE und Clifton VL. Alterations in human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 with gestational age and labour. *Placenta* 2003;24:739–44.
5. AWMF. Prävention und Therapie der Frühgeburt. Registry No.015/025. DGKG, OEGGG und SGGG, 2022.
6. Obstetricians {and} Gynecologists AAC of. ACOG Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e102–e9.
7. Liggins Institute The University of Auckland ANZ. Antenatal corticosteroids given to women prior to birth to improve fetal, infant, child and adult health: Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guideline. Liggins Institute, The University of Auckland, Auckland. New Zealand.: Antenatal Corticosteroid Clinical Practice Guidelines Panel., 2015.
8. Skoll A, Boutin A, Bujold E u. a. SOGC Clinical Practice Guideline No. 364- Antenatal Corticosteroid Therapy for Improving Neonatal Outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40:1219–39.
9. Organization WH. WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization, 2022. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585366/> (besucht am 06.03.2023).
10. Health {and} Care Excellence NNI for. Preterm labour and birth. NICE Guideline [NG25]. Publisher: NICE. NICE. National Institute for Health und Care Excellence, 2022. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#mode-of-birth> (besucht am 06.03.2023).

11. Stock S, Thomson A, Papworth S und the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: Green-top Guideline No. 74. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2022;129. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1471-0528.17027>:e35–e60.
12. Roberts D und Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. Unter Mitarb. von The Cochrane Collaboration:CD004454.pub2.
13. Roberts D, Brown J, Medley N und Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;3:CD004454.
14. McGoldrick E, Stewart F, Parker R und Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. Publisher: John Wiley & Sons, Ltd.
15. NIH. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995;273:413–8.
16. McIntire DD und Leveno KJ. Neonatal Mortality and Morbidity Rates in Late Preterm Births Compared With Births at Term. *Obstetrics & Gynecology* 2008;111.
17. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L u. a. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 2010;304:419–25.
18. Boyle EM, Johnson S, Manktelow B u. a. Neonatal outcomes and delivery of care for infants born late preterm or moderately preterm: a prospective population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F479–485.
19. Chan E und Quigley MA. School performance at age 7 years in late preterm and early term birth: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F451–457.
20. Mirzakhani H, Kelly RS, Yadama AP u. a. Stability of developmental status and risk of impairment at 24 and 36 months in late preterm infants. *Infant Behav Dev* 2020;60:101462.
21. Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, Coulehan K, Baker R und Litman FR. Visuospatial and verbal fluency relative deficits in ‘complicated’ late-preterm preschool children. *Early Human Development* 2009;85:751–4.
22. Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, Baker R und Litman FR. Cognitive deficit in preschoolers born late-preterm. *Early Hum Dev* 2011;87:115–9.

23. Porto AMF, Coutinho IC, Correia JB und Amorim MMR. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696.
24. Ontela V, Dorairajan G, Bhat VB und Chinnakali P. Effect of Antenatal Steroids on Respiratory Morbidity of Late Preterm Newborns: A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr* 2018;64:531–8.
25. Collaborators WAT. Antenatal dexamethasone for late preterm birth: A multi-centre, two-arm, parallel, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *eClinicalMedicine* 2022;44. Publisher: Elsevier.
26. Yahya A, Sulayman HU, Abdulkadir I und Lawal BB. Effect of Antenatal Corticosteroids in Late Preterm Delivery on Neonatal Respiratory Morbidity: A Randomized Controlled Trial. *Niger Med J* 2023;64:532–44.
27. Yenuberi H, Ross B, Sasmita Tirkey R u. a. Late-Preterm Antenatal Steroids for Reduction of Neonatal Respiratory Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2024;143:468–74.
28. Shittu KA, Ahmed B, Rabiun KA, Akinlusi F und Akinola OI. Does the use of antenatal corticosteroids reduce respiratory morbidity in babies born in late preterm period? *BMC Pregnancy Childbirth* 2024;24:334.
29. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC u. a. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;374:1311–20.
30. Hutcheon JA und Liauw J. Improving the external validity of Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS) trial findings. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2023;37:1–8.
31. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M und Ervin MG. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:880–5.
32. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP und Dunlop SA. Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol* 1999;94:213–8.
33. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1073–86.
34. Merwe JL van der, Sacco A, Toelen J und Deprest J. Long-term neuropathological and/or neurobehavioral effects of antenatal corticosteroid therapy in animal models: a systematic review. *Pediatr Res* 2020;87:1157–70.
35. Rosen JB und Schulkin J. From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev* 1998;105:325–50.

36. Saccone G und Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2016;355:i5044.
37. Gulersen M, Gyamfi-Bannerman C, Greenman M, Lenchner E, Rochelson B und Bornstein E. Time interval from late preterm antenatal corticosteroid administration to delivery and the impact on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;3:100426.
38. McElwee ER, Wilkinson K, Crowe R u. a. Latency of late preterm steroid administration to delivery and risk of neonatal hypoglycemia. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4:100687.
39. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, Winter AF de, Reijneveld SA und Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012;130:e265–272.
40. Shah R, Harding J, Brown J und McKinlay C. Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2019;115:116–26.
41. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS u. a. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr* 2017;171:972–83.
42. Melamed N, Asztalos E, Murphy K u. a. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open* 2019;9:e031197.
43. Räikkönen K, Gissler M und Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA* 2020;323:1924–33.
44. Lin YH, Lin CH, Lin MC, Hsu YC und Hsu CT. Antenatal corticosteroid exposure is associated with childhood mental disorders in late preterm and term infants. *J Pediatr* 2022:S0022–3476(22)00872–1.
45. Sarid EB, Stoopler ML, Morency AM und Garfinkle J. Neurological implications of antenatal corticosteroids on late preterm and term infants: a scoping review. *Pediatr Res* 2022;92:1225–39.
46. Ninan K, Gojic A, Wang Y u. a. The proportions of term or late preterm births after exposure to early antenatal corticosteroids, and outcomes: systematic review and meta-analysis of 1.6 million infants. *BMJ* 2023;382:e076035.

47. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S und Doull IJM. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F195–F200.
48. Asztalos E, Willan A, Murphy K u. a. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:272.
49. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A u. a. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:665.
50. Gyamfi-Bannerman C, Clifton RG, Tita ATN u. a. Neurodevelopmental Outcomes After Late Preterm Antenatal Corticosteroids: The ALPS Follow-Up Study. *JAMA* 2024;331:1629–37.
51. Kearsey EOR, Been JV, Souter VL und Stock SJ. The impact of the Antenatal Late Preterm Steroids trial on the administration of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:280.e1–280.e15.
52. Razaz N, Allen VM, Fahey J und Joseph KS. Antenatal Corticosteroid Prophylaxis at Late Preterm Gestation: Clinical Guidelines Versus Clinical Practice. *JOGC* 2023;45. Publisher: Elsevier:319–26.
53. Sekhavat L, Firouzabadi RD und Karbasi SA. Comparison of interval duration between single course antenatal corticosteroid administration and delivery on neonatal outcomes. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011;12:86–9.
54. Wang D, Ming L und Zhu Y. Antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and neonatal outcomes in very preterm infants: A secondary analysis based on a prospective cohort study. *PLoS One* 2023;18:e0281509.
55. Peaceman AM, Bajaj K, Kumar P und Grobman WA. The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes. *AJOG* 2005;193:1165–9.
56. Ring AM, Garland JS, Stafeil BR, Carr MH, Peckman GS und Pircon RA. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery on outcomes in preterm neonates: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:457.e1–6.
57. Battarbee AN, Ros ST, Esplin MS u. a. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2:100077.

58. Fortmann I, Mertens L, Boeckel H u. a. A Timely Administration of Antenatal Steroids Is Highly Protective Against Intraventricular Hemorrhage: An Observational Multicenter Cohort Study of Very Low Birth Weight Infants. *Front Pediatr* 2022;10:721355.
59. Biedermann R, Schleussner E, Lauten A u. a. Inadequate Timing Limits the Benefit of Antenatal Corticosteroids on Neonatal Outcome: Retrospective Analysis of a High-Risk Cohort of Preterm Infants in a Tertiary Center in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022;82:317–25.
60. Liebowitz M und Clyman RI. Antenatal Betamethasone: A Prolonged Time Interval from Administration to Delivery Is Associated with an Increased Incidence of Severe Intraventricular Hemorrhage in Infants Born before 28 Weeks Gestation. *J Pediatr* 2016;177:114–120.e1.
61. Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB u. a. Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012;119:555–9.
62. Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V und Kieler H. Health consequences of prophylactic exposure to antenatal corticosteroids among children born late preterm or term. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2012;91:1415–21.
63. Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N und Belcastro M. Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 2008;25:79–83.
64. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR u. a. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143–51.
65. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS und Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913–9.
66. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P und Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Publisher: John Wiley & Sons, Ltd.
67. Zephyrin LC, Hong KN, Wapner RJ u. a. Gestational age-specific risks vs benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:330.e1–7.

68. Battarbee AN, Glover AV, Vladutiu CJ u. a. Risk factors associated with prolonged neonatal intensive care unit stay after threatened late preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2019;1–6.
69. Vignoles P, Gire C, Mancini J u. a. Gestational diabetes: a strong independent risk factor for severe neonatal respiratory failure after 34 weeks. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1099–104.
70. Schmidt EM, Powell JM, Garg B und Caughey AB. Association between Gestational Age and Perinatal Outcomes in Women with Late Preterm Premature Rupture of Membranes. *Am J Perinatol* 2024.
71. Fishel Bartal M, Chen HY, Blackwell SC, Chauhan SP und Sibai BM. Neonatal morbidity in late preterm small for gestational age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:3208–13.
72. Mekic N, Selimovic A, Cosickic A u. a. Predictors of adverse short-term outcomes in late preterm infants. *BMC Pediatr* 2023;23:298.
73. Triggs T, Crawford K, Hong J, Clifton V und Kumar S. The influence of birthweight on mortality and severe neonatal morbidity in late preterm and term infants: an Australian cohort study. *Lancet Reg Health West Pac* 2024;45:101054.
74. Battarbee AN, Glover AV, Vladutiu CJ u. a. Sex-Specific Differences in Late Preterm Neonatal Outcomes. *American Journal of Perinatology* 2019;36:1223–8.
75. Fung GPG, Chan LM, Ho YC, To WK, Chan HB und Lao TT. Does gestational diabetes mellitus affect respiratory outcome in late-preterm infants? *Early Hum Dev* 2014;90:527–30.
76. Yokoi K, Iwata O, Kobayashi S u. a. Intrauterine Inflammation, Excessive Fetal Growth and Respiratory Morbidities in Moderate-To-Late Preterm Neonates. *Neonatology* 2024;121:258–65.
77. Deshmukh US, Lundsberg LS, Pettker CM, Rouse DJ und Reddy UM. Neonatal outcomes by delivery indication after administration of antenatal late preterm corticosteroids. *AJOG Glob Rep* 2022;2:100097.
78. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N und Henriksen TB. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:389–94.
79. Morrison JJ, Rennie JM und Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:101–6.

80. Mitta K, Tsakiridis I, Kapetanios G u. a. Mode of Delivery and Neonatal Outcomes of Preterm Deliveries: A Retrospective Study in Greece. *Medicina (Kaunas)* 2023;60:10.
81. Khandelwal M, Chang E, Hansen C, Hunter K und Milcarek B. Betamethasone dosing interval: 12 or 24 hours apart? A randomized, noninferiority open trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:201.e1–11.
82. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM u. a. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med* 2015;373:1507–18.
83. Jing J, Dai Y, Li Y u. a. Single-course antenatal corticosteroids is related to faster growth in very-low-birth-weight infant. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21:50.
84. Li T, Shen W, Wu F u. a. Antenatal corticosteroids is associated with better postnatal growth outcomes of very preterm infants: A national multicenter cohort study in China. *Front Pediatr* 2022;10:1086920.
85. Ho TTH, Truong QV, Nguyen TKA, Le MT und Nguyen VQH. Antenatal dexamethasone use and respiratory distress in late preterm infants: results from first Vietnamese matched cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21:546.
86. Upadhy R, Bhavana S, Pai MV und Tahlan S. Elucidating the Effect of Antenatal Corticosteroids in the Late Preterm Period. *J Obstet Gynaecol India* 2023;73:107–12.

7 Danksagungen

Ich danke

Ralf Böttger für die neonatologisch-fachliche Beratung,

Juliane Brückner für die fachliche, emotionale und logistische Unterstützung und ihre unendliche Geduld,

Anke Redlich für die Inspiration zum Thema, die geburtshilflich-fachliche Beratung und Supervision,

Dirk Schomburg für die statistische Beratung und

Antje Wiede für die Beratung zum Projektmanagement.

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Vergleich von Langzeit- und Kurzzeit-Effekten antenataler Betamethason-Gaben auf das neonatale Outcome Später Frühgeborener

In der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Gliencke Nordbahn, den 12. Februar 2025

Unterschrift

9 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Gliencke Nordbahn, den 12. Februar 2025

Unterschrift

10 Darstellung des Bildungsweges

2007 **Abitur**

Gymnasum Ulricianum Aurich

2008–2015 **Studium der Humanmedizin**

Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

2022 **Fachartzanerkennung Kinder- und Jugendmedizin**

Ärztekammer Sachsen-Anhalt

Glienicke Nordbahn, den 12. Februar 2025

Unterschrift

11 Anlagen

- Publikation zur Arbeit: Brückner T und Redlich A. The influence of antenatal betamethasone timing on neonatal outcome in late preterm infants: a single-center cohort study. Arch Gynecol Obstet 2024.
- Archives of Gynecology and Obstetrics: The influence of antenatal betamethasone timing on neonatal outcome in late preterm infants. Supplemental Information: Study Protocol
- Beschluss der Ethikkommission No. 140/23 vom 24.11.2023