

Hannes Jakob Hudalla

Dr. med.

The Impact of Tocolysis with β 2-Sympathomimetics on the Development of Retinopathy of Prematurity

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. chem. Johannes Pöschl

Retinopathia praematurorum ist eine schwerwiegende vaskuloproliferative, VEGF-vermittelte, neonatale Komplikation der Frühgeburtlichkeit. Sie tritt vornehmlich in sehr unreifen Frühgeborenen (<32 Schwangerschaftswochen) auf und kann in maximaler Ausprägung zur Erblindung des Kindes führen. Neue Therapieansätze nutzen den anti-proliferativen Effekt von β -Blockern wie Propranolol, um der Entwicklung einer Retinopathie vorzubeugen oder diese zu mildern. Präklinische Studien zeigen, dass anti-adrenerge Mechanismen auf zellulärer Ebene die VEGF-Synthese hemmen, gleichzeitig jedoch eine Aktivierung des adrenergen Systems die VEGF-Synthese stimuliert. In der Geburtshilfe werden zur Tokolyse β -Mimetika wie Fenoterol eingesetzt - insbesondere in Hochrisikoschwangerschaften und sehr unreifen Frühgeborenen ist die präpartale Exposition hoch. Es wurde gezeigt, dass das β 2-mimetische Tokolytikum Hexoprenalin die Entstehung von vaskuloproliferativen Hämangiomen bei Frühgeborenen fördert. Es wurde bis dato jedoch nicht untersucht, ob eine pränatale Exposition mit β -Mimetika auch das Risiko eine Retinopathie zu entwickeln erhöht. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung einer möglichen Assoziation einer präpartalen Fenoterol-Exposition mit der postpartalen Entwicklung einer Retinopathie. Um diese Fragestellung aus retrospektiven Daten zu untersuchen, sollte zunächst eine belastbare Perinataldatenbank aus geburtshilflichen und neonatalen klinischen Daten erstellt werden.

Als Datenquelle dienten klinische Qualitätssicherungsdaten (Gemeinsamer Bundesausschuss) aus über zehn Jahren. Insgesamt wurden n=16.873 maternale Datensätze der Geburtshilfe aus dem Erfassungsprogramm *Perinat*, n=8.726 neonatale Datensätze aus dem Erfassungssystem *Neodat* und n=768 Datensätze des Sozialpädiatrischen Zentrums mit Langzeitoutcome extrahiert und pseudonymisiert. Für n=5.070 Datensätze konnten Mutter-Kind-Paare anhand gemeinsamer Fallnummern identifiziert werden. Über eine Harmonisierungstabelle wurde die Semantik des Datensatzes definiert und die Rohdaten anschließend mit dem Open Source Programm *i2b2* zusammengeführt. Anschließend wurde die Funktionalität der Datenbank mittels einer konfirmatorischen Machbarkeitsstudie zur Assoziation von Fenoterol mit Hämangiomen sichergestellt. Hierfür wurden n=158 Kinder mit einem Hämangiom mit n=554 Kindern ohne Hämangiom (Kontrollen) mittels multifaktoriellem Matching verglichen. In der multivariaten Analyse zeigte sich keine Assoziation zwischen pränataler Fenoterol-Exposition und Hämangiomentstehung. In die finale Analyse wurden n=722 Neonaten <32 Schwangerschaftswochen (n=341 ohne Retinopathie, n=381 mit Retinopathie) eingeschlossen. In der multivariaten Analyse zeigte sich keine Assoziation einer pränatalen Fenoterol-Exposition mit postnataler Retinopathieentwicklung. Auch fand sich weder eine Dosiswirkungsbeziehung, noch eine Assoziation in Bezug auf den Schweregrad der Retinopathie oder den Bedarf an therapeutischen Interventionen. Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung einer Retinopathie wie geringes Gestationsalter und Geburtsgewicht, Mehrlingsschwangerschaften und Beatmungsdauer, wurden mittels multivariater Analyse bestätigt. Beide Analysen wurden in Fachzeitschriften publiziert, beziehungsweise eingereicht. Zusammenfassend zeigt sich kein Einfluss einer Tokolyse mit Fenoterol auf die Entstehung vaskuloproliferativer Erkrankungen des Neugeborenen. Klinisch ist dieses Erkenntnis in der kontrovers geführten Debatte über den Nutzen und die Art der Tokolyse zur Prolongation der Schwangerschaft von Bedeutung. Einschränkend muss erwähnt werden, dass mögliche Einflussgrößen im Rahmen einer retrospektiven Analyse unentdeckt bleiben können. Auch

beziehen sich die erlangten Erkenntnisse ausschließlich auf Fenoterol. Für andere β -mimetische Tokolytika mag eine solche Assoziation weiterhin bestehen, wie zuvor für Hexoprenalin und die Entstehung von Hämangiomen gezeigt wurde. Über diese Arbeit hinaus soll die entstandene Perinataldatenbank mit relevanten Fallzahlen zur Untersuchung des Einflusses perinataler Interventionen auf neonatales Outcome genutzt werden.