

WELCHE NACHKONTROLLEN BRAUCHEN FRÜHGEBURTEN UND NEUGEBORENE MIT INTRAUTERINER WACHSTUMSRETARDIERUNG NACH ENTLASSUNG VON DER NEONATOLOGIE?

Aurélie De Mul, Paloma Parvex, Hassib Chehade, Alexandra Wilhelm-Bals, Marie Saint-Faust

Übersetzer: Rudolf Schläpfer



Aurélie De Mul

Einführung

Frühgeburten (Geburt < 37 SSW) machen unverändert 5 bis 10 Prozent aller Geburten aus. Die langfristigen Folgen der Frühgeburtlichkeit (FG) und des intrauterinen Wachstumsrückstandes auf die neurologische Entwicklung sind bekannt und werden bei den Nachkontrollen in der Kinderarztpraxis berücksichtigt. Kontrollen hinsichtlich potentieller kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen mit den entsprechenden Langzeitfolgen sind jedoch bisher nicht etabliert.

1986 formulierte **Barker** die Hypothese des Konzepts *fetal programming* und beschreibt die Auswirkungen der intrauterinen Bedingungen auf das Auftreten von Pathologien im Erwachsenenalter¹⁾. Dabei wird ein Zusammenhang erwogen zwischen dem Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln oder eine Adipositas, und einem geringem Geburtsgewicht (Gewicht < 2500g: Frühgeburt und/oder SGA). Aufgrund dieses Modells formuliert Brenner die Hypothese, dass Frühgeburtlichkeit oder SGA das langfristige Risiko einer chronischen Nierenschädigung (CKD) erhöhen können²⁾. Tatsächlich haben Frühgeborene oder Kinder mit einem zu kleinem Geburtsgewicht infolge unvollständiger Nephrogenese eine Oligonephronie (Mangel an Nephronen). Die vorhandenen Nephronen hypertrophieren, um eine kompensatorische glomeruläre Hyperfiltration zu garantieren. Wird dieser kompensatorische Mechanismus überfordert, kann es zu glomerulären Schädigung kommen und in Folge zu einer arteriellen Hypertonie, pathologischen Proteinurie und Glomerulosklerose, die schliesslich zur chronischen Niereninsuffizienz (CKD) führt.

Frühgeburten sind aufgrund der Oligonephronie auch einem erhöhten Risiko neonataler Komplikationen (nephrotoxische Medikamente, neonatale Asphyxie, Sepsis, offener Ductus Botalli) und einer akuten Niereninsuffizienz (ANI) ausgesetzt³⁾.

Daten aus der Literatur weisen zunehmend darauf hin, dass bei FG und SGA langfristig das Risiko für eine Hypertonie, eine kardiovaskuläre Erkrankung oder chronische Niereninsuffizienz erhöht ist, sowie auch

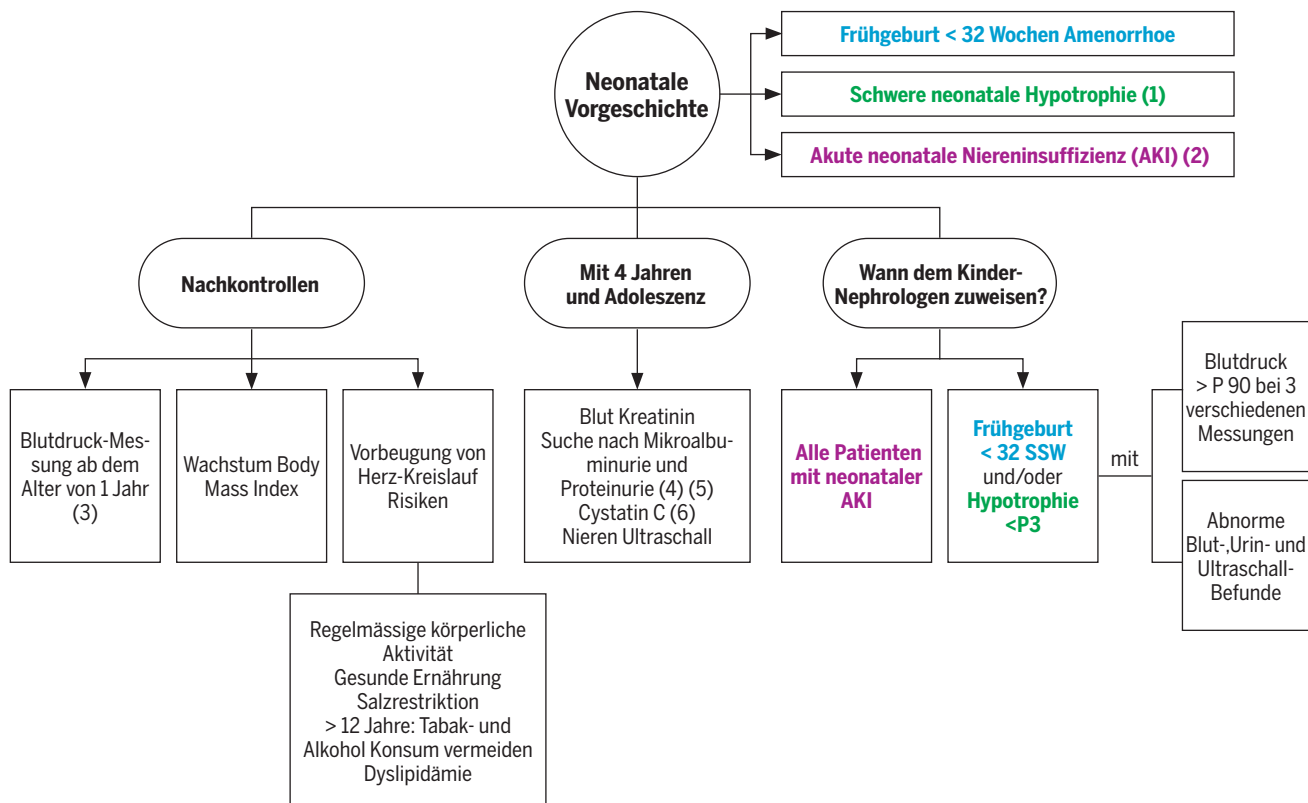
Folgen einer neonatalen akuten Niereninsuffizienz zu erwarten sind. Dieser Artikel beschreibt den aktuellen Kenntnisstand bezüglich Nierenschädigungen bei diesen Kindern.

Es besteht kein klarer Konsens betreffend Nachkontrollen hinsichtlich Nierenaffektion dieser Patienten. Die Vorschläge der «Unité Romande de néphrologie pédiatrique», in Anlehnung an die Referenzen²⁻⁴⁾, sind in Abbildung 1 ersichtlich.

Arterielle Hypertonie

Bei Kindern und Erwachsenen, die frühzeitig geboren wurden, besteht ein erhöhtes Hypertonie-Risiko. Die Oligonephronie und das progressive Auftreten einer Glomerulosklerose, die zunehmende Salzsensibilität, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems, die zunehmende Rigidität der Arterien und die endotheliale Funktionsstörung tragen zu diesem Risiko bei¹⁾. Eine 2019 durchgeführte Metaanalyse ergab, dass ehemals frühgeborene junge Erwachsene einen um 4.2 mmHg signifikant höheren mittleren systolischen Blutdruck (BD) und um 2.3 mmHg signifikant höheren mittleren diastolischen BD aufweisen verglichen mit einer Kontrollgruppe⁵⁾. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse wies ähnliche Resultate bei Erwachsenen mit einem sehr tiefen Geburtsgewicht (< 1500g) auf⁶⁾. BD-Messungen über 24 Stunden ergaben, dass frühgeborene Kinder ab dem Schulalter einen höheren diastolischen BD und eine Einschränkung der Tag-Nacht Variation des BD (Verlust des nächtlichen *Dipping*, d.h. Abnahme um mehr als 10% des nächtlichen BD) haben⁷⁾. Entsprechend dem *Tracking*-Phänomen korreliert eine Hypertonie im Kindesalter mit einer Hypertonie im Erwachsenenalter. Ausserdem ist bereits eine leichte BD-Erhöhung mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert und verdoppelt das Risiko eines Schlaganfalles. Es ist deshalb wichtig, Risikopatienten früh zu erkennen, um eine Schädigung der Zielorgane zu vermeiden. Die amerikanische Gesellschaft für Pädiatrie und die europäische Gesellschaft für Hypertonie empfehlen, den BD bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr zu messen, bei Frühgeborenen < 32 SSW oder SGA schon früher und wiederholt, bei jedem Arztbesuch gemäss den ge-

Korrespondenz:
aureliedemul
@gmail.com



Referenzen und Normen:

- (1) Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile
- (2) Definition akute neonatale Niereninsuffizienz: Jetton JG et al, AWAKEN study Lancet Child Adolesc Health. 2017 Nov; 1(3): 184-94.
- (3) Altersabhängige Blutdruckkurven und Messmethoden im Kindesalter: Flynn JT et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017 Sep 1; 140(3): e20171904.
- (4) Mikroalbuminurie: Verhältnis Albumin/Kreatinin: <2 J.: <5 g/mol; >2 J.: <2.5 g/mol
- (5) Proteinurie: Verhältnis Protein/Kreatinin: <2 J.: <50 g/mol; >2 J.: <20 g/mol
- (6) Cystatin C: Frühgeborene: 1.34-2.57 mg/l; Termingeborene: 1.34-2.23 mg/l; 8 Tage – 1-jährig: 0.75-1.87 mg/l; 1-3 J.: 0.68-1.6 mg/l; 3-16 J.: 0.51-1.31 mg/l

Abbildung 1. Vorschlag für ambulante Nachkontrollen bezüglich Nieren(funktion) nach der Entlassung aus der Neugeborenenabteilung, angepasst nach ²⁻⁴⁾.

neuen Durchführungsrichtlinien in den erwähnten Empfehlungen^{8,9)}. Es ist zu bemerken, dass die Kinderärzte in der Praxis oft nicht über Blutdruckmessgeräte für Kinder unter drei Jahren verfügen. Auch ist die Compliance in diesem Alter oft schwierig, was die Umsetzung dieser Richtlinien erschwert.

Kardiovaskuläres Risiko und postnatale Ernährung

Ehemals frühgeborene Erwachsene haben ein zwei- bis dreifach höheres Risiko, eine Herz-Kreislauf-erkrankung wie einen cerebralen Infarkt oder eine ischämische Herzkrankheit zu erleiden¹⁰⁾. Man findet in dieser Population, wie auch bei SGA, vermehrt Komponenten des metabolischen Syndroms wie Glucoseintoleranz, Adipositas, vermindertes HDL-Cholesteroll, erhöhtes Gesamtcholesteroll oder Hypertriglyceridämie⁴⁾. Es werden verschiedenartige Veränderungen der Mikro- und Makrovaskularisierung beobachtet, wie z.B. eine Verdickung der Intima-Media, eine erhöhte Rigidität der Arterien, Funktionsstörung des Endothels oder Verarmung des Kapillarbettes sowie auch an den Herzventrikeln¹⁾.

Auch das *catch-up growth* (Aufholwachstum durch rasches Durchkreuzen der Perzentilenkurven) könnte bei früh- oder SGA-geborenen Kindern mit einem erhöhten Adipositas-, metabolischem Syndrom- und Hypertonierisiko einhergehen¹⁾. Andererseits versucht man bei diesen Patienten durch eine optimale Ernährung, eine extrauterine Wachstumsverzögerung vorzubeugen, welche die neurologische Entwicklung beeinträchtigen könnte.

Eine Strategie für eine optimale Ernährung wurde noch nicht erarbeitet und sollte das Ziel weiterer Studien werden. Ermutigt werden, müssen die Bemühungen zur Verhinderung der mütterlichen Mangelernährung vor der Konzeption und die Förderung des Stillens. Gewicht- und Längenwachstum müssen anhand geeigneter Perzentilenkurven besonders sorgfältig kontrolliert werden. Gesunde Lebensgewohnheiten wie regelmässige körperliche Aktivität sollen schon im jungen Alter gefördert werden; später sind Anstrengungen zur Bekämpfung von Rauchen, Adipositas, Diabetes mellitus und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren wichtig.

Chronische Nierenkrankheiten

Nach FG oder SGA besteht ein erhöhtes Risiko für CKD mit Mikroalbuminurie, chronischer Niereninsuffizienz mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und vermindertem Nierenvolumen im Ultraschall. In einer 2019 publizierten Kohortenstudie, über 4 Millionen Geburten (1973-2014) umfassend, ist das Risiko einer chronischen Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter nach FG oder extremer FG (vor 28 SSW) 2-3 fach höher⁴⁾. In einer 5352 Jugendliche umfassenden Studie wurde bei SGA ebenfalls ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz festgestellt¹¹⁾. Ebenso wurden bei SGA-geborenen Schulkindern signifikant erhöhte Cystatin C-Werte beschrieben¹²⁾. Untergewichtig geborene Erwachsene haben ein signifikant kleineres im Ultraschall gemessenes Nierenvolumen. Das kleinere Nierenvolumen könnte mit der verminderten Anzahl Nephrone korrelieren⁷⁾. Das Vorhandensein einer Mikroalbuminurie gilt als ein für das Fortschreiten der CKD anerkannt verantwortlicher Faktor. Nun ist das Risiko, eine Mikroalbuminurie zu haben, bei SGA um 80% erhöht¹³⁾. Wird eine Mikroalbuminurie entdeckt, kann ein schrittweiser Einsatz mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Systems durch den Kindernephrologen das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz verlangsamen. Obwohl sich die Daten mehrten, die FG oder SGA mit dem CKD-Risiko in Zusammenhang bringen, besteht kein Konsens über die Optimierung erforderlicher renale Nachkontrollen. Die wichtigsten, in der aktuellen Literatur verfügbaren Vorschläge dazu, haben wir in *Abbildung 1* zusammengefasst.

Akute Niereninsuffizienz (ANI)

Die neonatale ANI ist häufig. Die 4273 Neugeborene umfassende Studie «Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates» (AWAKEN) berichtet über eine ANI-Inzidenz von 29.9%, gemäss der neonatalen Definition der Kidney Disease Improving Global Outcomes (neonatale KDIGO, die auf den Änderungen der basalen Kreatininämie und/oder der Verminderung der Diurese gründen)^{14),15)}. Die ANI wurde früher als eine, nach Normalisierung der Kreatininämie, reversible Läsion betrachtet. In Tat und Wahrheit werden Signalisierungswege (wie TGF β) aktiviert, die beim zellulären Wiederherstellungsprozess die Entwicklung einer progressiven Nierenfibrose begünstigen. Die Daten zum Verlauf nach neonataler ANI gründen vor allem auf Beobachtungsstudien¹⁶⁾. Im Schulalter wurde nach neonataler ANI bei 20% der Kinder eine GFR unter 60 ml/min/1.73m² festgestellt. Die Studie «Follow-up of Acute Kidney Injury in Neonates During Childhood Years» (FANCY), eine kontrollierte Studie über 54 Patienten, zeigt, dass die ANI mit einem 4.5-fach erhöhten Risiko assoziiert ist, im Schulalter eine chronische Nierenschädigung zu entwickeln¹⁷⁾. Es bedarf weiterer Studien, um diese Befunde zu bestätigen. Die ANI muss jedoch als ein zweiter Angriff während der Neugeborenenperiode aufgefasst werden und diese Patienten bedürfen, als gefährdete Untergruppe mit erhöhtem Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz, einer spezifischen Betreuung.

Aussichten

Es ist wichtig, die verschiedenen involvierten Ärzte (behandelnder Kinderarzt, Neonatologe, Allgemeinpraktiker) für die erwähnten Literaturdaten zu sensibilisieren, um Massnahmen für einfache Nachkontrollen und die Förderung gesunder Lebensgewohnheiten treffen zu können, diese möglichst in die bestehende Betreuung einzugliedern, um die ärztlichen Konsultationen nicht unnötig zu vermehren. Wichtig ist aber auch, die Ängste der Eltern nicht zu verstärken, dass die Bezeichnung Frühgeburt mit einer unausweichlichen und irreversiblen Entwicklung zu einem «kranken» Erwachsenen zusammenhängt.

Schlussfolgerung

Das Konzept des *fetal programming* und Literaturdaten weisen darauf hin, dass für Patienten, die als FG oder SGA geboren wurden oder eine neonatale ANI entwickelten, langfristig ein erhöhtes Risiko besteht, eine Hypertonie, kardiovaskuläre Probleme oder eine chronische Nierenerkrankung zu entwickeln. Im ambulanten Bereich sollten die Förderung gesunder Lebensgewohnheiten sowie die frühzeitige und regelmässige Kontrolle des Blutdruckes und Wachstums im Vordergrund stehen. Es ist hervorzuheben, dass kein klarer Konsens besteht bezüglich Nachkontrollen von Nierenfunktion und Blutdruck. Technische und persönliche Beschränkungen, sowie die bei Kleinkindern schwer zu erhaltende Compliance, erschweren die praktische Durchführung der Empfehlungen für frühzeitige Nachkontrollen. Zukünftige Studien, die den langfristigen Nutzen solcher präventiven Massnahmen und entsprechenden Therapien nachweisen, werden das Festlegen offizieller Empfehlungen zur Betreuung dieser Kinder ermöglichen.

Referenzen

- 1) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577-80.
- 2) *Nephron Clin Pract*.
- 3) Carmody JB, Charlton JR. (2013) Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*; 131(6):1168-79.
- 4) Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K (2019) Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*; 365:1346.
- 5) Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T (2019) Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*; 210:69-80.e5. h
- 6) Hovi P, Vohr B, Ment LR., Doyle LW., McGarvey L, Morrison K M. et al APIC Adults Born Preterm International Collaboration (2016) Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight. *Hypertension*.; 68(4):880-7.
- 7) Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, Backheden M, Legnevall L, Kaiser S et al (2019) Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*.; 34(10):1765-1776.
- 8) Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR et al.(2017) Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*; 140(3):e20171904.
- 9) Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*.; 34(10):1887-920.

Fortbildung

- 10) Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, Ingelsson E, Ludvigsson JF, Bonamy A-KE (2014) Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol.*; 29(4):253-60.
- 11) Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB. (2016) Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol.*; 31(9):1509-16.
- 12) Park B, Lee JW, Kim HS, Park EA, Cho SJ, Park H (2019) Effects of Prenatal Growth Status on Subsequent Childhood Renal Function Related to High Blood Pressure. *J Korean Med Sci.*; 34(25):e174.
- 13) Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ETM et al; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group (2005) Microalbuminuria and Lower Glomerular Filtration Rate at Young Adult Age in Subjects Born Very Premature and after Intrauterine Growth Retardation. *JASN.*; 16(9):2762-8.
- 14) Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE et al (2017) Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.*; 1(3):184-94.
- 15) Zappitelli M, Ambalavanan M, Askenazi DJ, Moxey-Mims MM et al (2017) Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res.* Oct;82(4):569-573.
- 16) Selewski DT, Hyatt DM, Bennett KM, Charlton JR (2018) Is acute kidney injury a harbinger for chronic kidney disease? *Curr Opin Pediatr.*; 30(2):236-40.
- 17) Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR (2017) Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* Jun;32(6):1067-1076.

Autoren

Aurélien De Mul, Unité Romande de néphrologie pédiatrique, Hôpitaux universitaires de Genève
Paloma Parvex, Unité romande de néphrologie pédiatrique, Hôpitaux universitaires de Genève
Hassib Chehade, Unité romande de néphrologie pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne
Alexandra Wilhelm-Bals, Unité romande de néphrologie pédiatrique, Hôpitaux universitaires de Genève
Marie Saint-Faust, Néonatalogie, Hôpitaux universitaires de Genève

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.