

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
Antenatalis corticosteroid prophylaxis a magzati tüdő érettségének elősegítéséről

Készítette: A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Bevezetés

Témakör és cél

A szülések 6-8%-a koraszülés (37. terhességi hét előtt bekövetkező szülés). Magyarországon évek óta 8% körüli, lassú emelkedést mutat. A respiratoricus distress szindróma (RDS) jelentős szerepet játszik ezeknek az újszülötteknek a morbiditásában és mortalitásában. A 32. hét előtt született koraszülöttek 40-50%-át érinti az RDS. 1972 óta bizonyított, hogy a szülés előtt adott corticosteroid prophylaxis csökkenti az RDS előfordulását valamint számos egyéb kedvező hatása van a kimenetelre.

Ennek a protokollnak az a célja, hogy korszerű információkat adjon a steroid prophylaxis pontos alkalmazásáról a neonatalis morbiditás és mortalitás csökkentése céljából. Áttekint más terápiás beavatkozásokat is, melyek csökkenthetik, ill. fokozhatják a steroid prophylaxis hatását (mint tocolysis, thyreotropin releasing hormon kezelés).

Nem foglalkozik a koraszülés előrejelzésére szolgáló mérési módszerekkel (cervixhossz mérés UH-gal, cervicalis fibronectin teszt, anyai baktérium szűrések) és nem foglalkozik egyéb, a koraszülés okozta morbiditás és mortalitás csökkentésére használható beavatkozásokkal (pl. antibiotikum profilaxis idő előtti burokrepedés esetén).

Táblázat: Neonatalis morbiditás és mortalitás terhességi kor szerint

Gest. hét	Túlélés	Respiratoricus distress syndroma	Intraventricularis vérzés	Sepsis	Necrotizáló enterocolitis	Intact
24	40%	70%	25%	25%	8%	5%
25	70%	90%	30%	29%	17%	50%
26	75%	93%	30%	30%	11%	60%
27	80%	84%	16%	36%	10%	70%
28	90%	65%	4%	25%	25%	80%
29	92%	53%	3%	25%	14%	85%
30	93%	55%	2%	11%	15%	90%
31	94%	37%	2%	14%	8%	93%
32	95%	28%	1%	3%	6%	95%
33	96%	34%	0%	5%	2%	96%
34	97%	14%	0%	4%	3%	97%

(Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2001 Jan;107(1):E1.)

A fenyegető koraszülés kezelésének lényege a fokozott kockázatú terhesek kiemelt követése, a corticosteroid prophylaxis hatékony alkalmazása és a terhes illetve szülő nő megfelelő, lehetőleg végleges ellátást biztosító intézetbe juttatása. A kórkép felismerése és megfelelő ellátása vagy ellátási szintre való szakszerű eljuttatása, - gyakoriságából eredően, - minden terhesgondozást végző orvos illetve szülészeti intézmény mindennapos feladata. Régióként illetve kórházként, a körülmények figyelembevételével szükséges meghatározni a gesztációs kor szerinti optimális ellátási szintet.

A protokollban foglaltak az ellátás minden szintjén dolgozónak követhető iránymutatást adnak.

Érintettek bevonása

A protokoll a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium tagjainak bevonásával készült.

Protokoll fejlesztésének folyamata

Mivel ez a protokoll nem egy kórképről hanem egy kezelési módszerről szól, szerkezete több ponton eltér a Minisztérium által előírt formai követelményektől. (EüM rendelet 23/2006 (V.18.) Eü Közlöny 2006/59. szám)

A protokoll alapvetően a Brit Királyi Nőorvos Kollégium (RCOG), a BMJ Clinical Evidence, az Amerikai Nőorvos Kollégium (ACOG) és a Kanadai Nőorvos Társaság (SCOG) aktuális ajánlásainak adaptálásával valamint a Cochrane adatbázis vonatkozó megállapításainak felhasználásával készült, a lehető legmagasabb szintű bizonyítékok felkutatásával, ugyanakkor a hazai viszonyok figyelembe vételével. Hangsúlyosan szerepelnek benne a 13 ország 213 szülészeti intézményének bevonásával készült EURAIL (Europe against immature lung) project ajánlásai. Jó minőségű ajánlás vagy bizonyíték hiányában a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium tagjainak konszenzussal kialakított véleménye szerint történt a fejlesztés. Az ajánlások, bizonyítékok forrásait valamint az ajánlások fokát a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján minden esetben feltüntettük.

A protokoll érvényességi ideje három év, amennyiben addig nem történik jelentős változás a téma megítélésében. A követés és a frissítés a szerző Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium hatásköre.

Kiadói függetlenség

A protokoll fejlesztésénél külső támogatást, szponzort nem vettünk igénybe, a fejlesztőcsoport tagjai elfogulatlanul értékelték az információkat és alakították ki véleményüket.

II. Diagnózis - III. Kezelés

A corticosteroid prophylaxis hatékonysága

A 24. és a 34. terhességi hét között, azoknál a terheseknél, akiknél 7 napon belül koraszülés fenyeget, javasolt a rutinszerűen alkalmazott egyszeri antenatalis corticosteroid kezelés. Segítségével csökkenthető a respiratoricus distress syndroma előfordulása, az intenzív kezelés, légzéstámogatás mértéke valamint az intraventricularis vérzés, a nekrotizáló enterocolitis, a korai szisztémás infekciók és az újszülöttkori halálozás aránya. Növeli az újszülött surfactant kezelésének eredményességét is, ugyanakkor számottevő mellékhatása nincs. **(A)**

(Neilson JP. Cochrane Update: antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007 Jan;109(1):189-90.

Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3.)

Steroid prophylaxis követően csökken a neonatalis intenzív ellátás időtartama és költsége. **(B)**

Az összesített gazdasági hatást befolyásolja az igen kis súlyú koraszülöttek javuló túlélési aránya, illetve a surfactant kezelés.

(Simpson KN, Lynch SR. Cost savings from the use of antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome and related conditions in premature infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jul;173(1):316-21.)

A 28. terhességi hét előtt alkalmazva kevésbé egyértelmű a kezelés hatékonysága a tüdőbetegségek megelőzésében. (Légzéstámogatás gyakorisága, exogén surfactant igény, RDS gyakorisága: szignifikáns javulás nem igazolható.) **(B)**

(Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, Diedrich K, Ludwig M. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Jan;271(1):26-32.)

A megfelelő következtetések levonásához nagyobb esetszámú tanulmányok szükségesek.

A 35-36. terhességi héten egyéni elbírálás szerint adható corticosteroid prophylaxis, mivel a várható előnyök messze felülmúlják a lehetséges kockázatokat. **(A)**

Egy analízis szerint a 34. hét után 94 terhest kell kezelni, hogy megelőzzünk egy RDS-t, míg a 31 hét előtt csak ötöt.

(Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jul;173(1):335-44.)

Terminusban (37-39. terhességi héten) végzett elektív, a vajúadás kezdete előtt elvégzett császármetszést megelőzően alkalmazott steroid prophylaxissal mintegy 50 százalékkal csökkenthető a transiens tachypnoe illetve a respiratoricus distress syndroma kockázata. Megfelelő bizonyítékot szolgáltató vizsgálatok betamethasone-nal történtek. **(A)**

(Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ.* 2005 Sep 24;331(7518):662. Epub 2005 Aug 22.

Morrison JJ, Rennie JM, 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.)

A terminusban végzett, elektív császármetszés után fellépő transiens tachypnoe illetve a respiratoricus distress syndrome kockázatának csökkentésére javasolt a műtétet lehetőleg a 39. hét utánra időzíteni, illetve, - amennyiben nem ellenjavallt, - a műtét előtt legalább két órással, rendszeres fájástevékenységet kelteni az endogén steroid produkció serkentése céljából. **(J)**

Az optimális időtartam a steroid prophylaxis és a szülés között több mint 24 óra, de kevesebb mint hét nap. **(A)**

(Neilson JP. Cochrane Update: antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007 Jan;109(1):189-90.)

Mindamellett ennél rövidebb, illetve hosszabb idő után bekövetkező szülés esetén is érzékelhető a kezelés előnye.

Többes terhességben is javasolt a steroid prophylaxis, bár az RDS előfordulásának csökkenése nem olyan mértékű, mint egyes terhességben. **(J)**

A többes terhességeket feldolgozó randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise ugyanis az RDS incidenciájának csökkenésében tapasztalható trendet látszik igazolni, bár ez nem ér el szignifikáns szintet: az antenatális steroidok kedvező hatásai mérsékeltek.

(Neilson JP. Cochrane Update: antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007 Jan;109(1):189-90.)

Quist-Therson EC, Myhr TL, Ohlsson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 May;78(5):388-92.)

Többes terhességeknél nem igazolható a **prophylacticus steroid kezelés** alkalmazásának létjogosultsága, ezért ennek rutinszerű alkalmazása nem javasolt. **(J)**

Többes terheseken elvégzett vizsgálatok szerint ugyanis a 24. és 32. hetek között kéthetente alkalmazott steroidkezelés nem járt az RDS szignifikáns csökkenésével, ugyanakkor a terminusban születettek átlagosan 129 g-mal kisebb súllyal jöttek világra.

(Murphy DJ, Caukwell S, Joels LA, Wardle P. Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Aug;187(2):483-8.)

Fenyegető koraszülés esetén a tokolízis fő célja az eredményes corticosteroid prophylaxis alkalmazása valamint a terhes szállítása a koraszülés szempontjából ideális intézetbe. Akkor is javasolt a corticosteroid prophylaxis alkalmazása, ha a szülésig előreláthatóan kevesebb, mint 24 óra fog eltelni, mert a kedvező hatások ekkor is érzékelhetőek.

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium „Fenyegető koraszülés” című protokollja fogalmaz meg részletes ajánlásokat a kérdéssel kapcsolatban.

Biztonság, mellékhatások, szövődményes terhességek

Egyszeri antenatális corticosteroid kezelés esetén nem tapasztalhatóak jelentős anyai vagy magzati mellékhatások. Az eredményeket több mint húsz éves utánkövetéses vizsgálatok igazolják. **(A)**

(Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics.* 2000 Jun;105(6):E77)

Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, McCarthy D, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331: 665-8.)

A kezelés mellett nem növekszik az anyai vagy magzati fertőzés előfordulási gyakorisága, idő előtti burokrepedés esetén sem.

Systémás **anyai fertőzés** (beleértve a tuberculosist is) esetén viszont ellenjavallt a corticosteroid prophylaxis.

Chorioamnionitis klinikai jelei esetén szintén megfontolandó az alkalmazása, mivel a szülés késleltetése - a prophylaxis hatásának kialakulása érdekében - ronthatja a magzat állapotát (periventricularis leukomalacia és agyi bénulás). **(J)**

(Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(1):25-9.)

Az antenatális corticosteroid kezelés hatékony a terminus előtt bekövetkező **idő előtti burokrepedés** illetve a **hypertoniával szövődött terhességek esetén** is. **(A)**

(Pattinson RC. A meta-analysis of the use of corticosteroids in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *South African Medical Journal* 1999;89:870-873)

Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):925-9.

Piazzè JJ, Maranghi L, Nigro G, Rizzo G, Cosmi EV, Anceschi MM. The effect of glucocorticoid therapy on fetal lung maturity indices in hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1998 Aug;92(2):220-5.)

Az esetleges chorioamnionitis illetve a hipertenzív kórképek kezelésénél egyéni megítélést igényel, hogy előnyös-e a szülés késleltetése a corticosteroid prophylaxis hatásának kialakulása céljából.

Anyai diabetes mellitusszal járó terhességekben is ajánlott az antenatális steroidkezelés alkalmazása, bár megfelelő vizsgálatok hiányában nem igazolt az RDS gyakoriságának szignifikáns csökkenése. Megkezdésekor tapasztalt diabetológus/szülész team ellenőrzése szükséges, kórházi felvétellel. **(J)**

(Neilson JP. Cochrane Update: antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007 Jan;109(1):189-90.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetes: A National Clinical Guideline. No.55. Edinburgh: SIGN Executive; 2001.)

Az anyai diabetes elfogadott rizikófaktora az újszülöttkori RDS-nek. A teherbeesés előtt, ill. a terhesség alatt normál szinten tartott vércukorszint mellett kimutathatóan csökken az újszülöttkori RDS előfordulása.

Insulin függő cukorbeteg ill. gestációs diabeteses terhesek nem vettek részt a steroid profilaxissal foglalkozó prospektív, randomizált tanulmányokban, ezért nem bizonyítható, hogy náluk hatékony és biztonságos-e a kezelés. Ismerve az anyai hyperglycaemia előnytelen hatását a magzati tüdőérésre, lehetséges, hogy a steroid előnyös hatását csökkenti a steroid indukálta hyperglycaemia káros hatása.

Intrauterin retardatio esetén is, még ha a magzat rossz méhen belüli állapota miatt is kerül sor koraszülés indukcióra, javasolt a corticosteroid prophylaxis a 36. hét előtt, mert alkalmazásával csökkenthető a respiratoricus distress syndrome előfordulása. **(C)**

(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. RCOG Guidelines No.31. 2002)

Súlyos intrauterin retardatio esetén az anyának adott corticosteroid prophylaxist követően megfigyelhető a magzat méhen belüli állapotának átmeneti romlása (magzati szívfrekvencia variabilitás csökkenése, kevesebb magzatmozgás, légzőmozgás). Rendkívül rossz flowmetriás lelet (végdiastolés stop vagy reverse flow) esetén mérlegelendő a koraszülés megindítása corticosteroid prophylaxis nélkül. A kérdéssel kapcsolatban megfelelő bizonyítékok nem állnak rendelkezésre.

(Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, Kingdom J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Feb;190(2):296-304.)

Az EURAIL project ajánlása alapján 34-37. terhességi héten, intrauterin retardatio esetén tüdőérettségi vizsgálat elvégzése javasolt a tervezett corticosteroid prophylaxis megadása előtt.

(Valls i Soler A, Paramo Andres S, Fernandez-Ruanova B, Morcillo Sopena F, Monleon Alegre FJ, Carretero Diaz V, Marin Herrero J; Grupo colaborativo Espanol EURAIL. [The Europe against immature lung (EURAIL) project. Strategies for the prevention and treatment of lung immaturity in neonates] *An Pediatr (Barc).* 2003 Jan;58(1):45-51.)

Dózis és az adagolás módja

A leggyakrabban alkalmazott kezelés: 2x12 mg betamethasone 24 óra alatt vagy 4x6 mg dexamethasone 48 óra alatt, intramuscularis injekció formájában. Egyéb adagolási formák nem kellően vizsgáltak. **(A)**

(Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Apr;190(4):878-81)

Hydrocortisone alkalmazásával nem csökkenthető a respiratoricus distress. A neonatalis mortalitás csökkenése csak betamethasone esetében figyelhető meg.

A betamethasone alkalmazása esetén csökken a periventricularis cystás leucomalacia előfordulása a 24-31. hét között született koraszülötteknél. **(B)**

(Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, *et al.* Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190-6.)

Kortikoszteroid kezelés esetén átmeneti magzati szívfrekvencia anomáliák léphetnek fel (rövid idejű variabilitás illetve magzatmozgás csökkenés), ezek fokozottabban jelentkeznek betamethasone alkalmazásakor.

(Multon O, Senat MV, Minoui S, Hue MV, Frydman R, Ville Y Effect of antenatal betamethasone and dexamethasone administration on fetal heart rate variability in growth-retarded fetuses. *Fetal Diagn Ther.* 1997 May-Jun;12(3):170-7)

Más hatásban nem találtak különbséget a két szer között.

Az EURAIL project ajánlása alapján a betamethasone hatékonyabbnak tűnik mint a dexamethasone a perinatalis mortalitás és morbiditás szempontjából.

(Valls i Soler A, Paramo Andres S, Fernandez-Ruanova B, Morcillo Sopena F, Monleon Alegre FJ, Carretero Diaz V, Marin Herrero J; Grupo colaborativo Espanol EURAIL. [The Europe against immature lung (EURAIL) project. Strategies for the prevention and treatment of lung immaturity in neonates] An Pediatr (Barc). 2003 Jan;58(1):45-51.)

Betamethasone oralis adagolása esetén a respiratoricus distress syndroma előfordulásában nincs különbség, de a neonatalis sepsis és az intraventricularis vérzés szignifikánsan gyakrabban fordul elő. Rutinszerűen oralis kezelés nem javasolt. **(B)**

(Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1120-3.)

A corticosteroid prophylaxis esetén a hatás kifejlődéséhez indokolt **24-48 órás tocolysis** a szülés késleltetéséhez. Az optimális hatás 24 órán túl de 7 napon belül észlelhető. 24 órán belüli adás esetén is szignifikánsan csökken a mortalitás, ezért ha várhatóan 24 órán belül lezajlik a szülés, akkor is javasolt a prophylaxis megadása.

7 napon túli hatásai nem egyértelműek a kezelésnek.

(National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Effects of corticosteroid for fetal maturation on perinatal outcomes, February 28-March 2, 1994. J Am Med Assoc 1995;273:413-7.)

A corticosteroid prophylaxis megtörténtét dokumentálni kell a terhesgondozási könyvben, hospitalizált terhes esetén a kórlapban illetve a lázlapon, áthelyezéskor közölni kell a fogadó intézménnyel. Fel kell jegyezni a prophylaxis időpontját (dátum, óra szerint), formáját, dózisát és a beadást elrendelő orvos/intézmény nevét. Tájékoztatni kell róla az újszülöttet ellátó Neonatológiai Intenzív Centrumot is.

Corticosteroid thyreotropin releasing hormonnal (TRH) való együttes adásával nem mérsékelhető a respiratoricus distress syndroma incidenciája, ugyanakkor számos mellékhatás gyakrabban figyelhető meg: alacsonyabb 5 perces Apgar pontszám, gyakoribb, elhúzódóbb lélegeztetési igény, gyakoribb csecsemőkori neurológiai rendellenességek, gyakoribb anyai émelygés, hányás, kipirulás. Ezek alapján TRH önálló vagy kombinációban való adása nem javasolható. **(A)**

(Crowther CA, Alfirovic Z, Haslam RR. Thyrotropin-releasing hormone added to corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD000019.)

Ismételt adagolás

A 24-32. terhességi héten, ha a koraszülés veszélye továbbra is fennáll, 7 napon túl mérlegelendő a corticosteroid prophylaxis egyszeri ismételt adása. A 32. hét után elégséges az egyszeri adás. **(J)**

A corticosteroid prophylaxis ismétlésével csökkenthető az újszülött tüdőbetegségének súlyossága (pneumothorax, bronchopulmonalis dysplasia, mechanikus lélegeztetés szükségessége), a szükséges surfactant mennyisége. Az előnyök és kockázatok pontos azonosításához nem áll rendelkezésre megfelelő bizonyíték, ezért a rutinszerűen ismételt prophylaxis nem javasolható. **(A)**

(Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS; 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 Jun 10;367(9526):1913-9.)

Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003935.

Empana JP, Anceschi MM, Szabo I, Cosmi EV, Breart G, Truffert P; EURAIL Study Group. Antenatal corticosteroids policies in 14 European countries: factors associated with multiple courses. The EURAIL survey. Acta Paediatr. 2004 Oct;93(10):1318-22.)

A rendelkezésre álló adatok alapján egyéb kimeneteli mutatókban (respiratoricus morbiditás, retardatio, perinatalis mortalitás, periventricularis vérzés, periventricularis leucomalacia, anyai infectio) nem igazolható különbség ismételt adás esetén. Egyes tanulmányok gyakoribbnak találták az anyai és újszülött infekció előfordulását, az anyai és újszülött mellékvese szupresszió előfordulását, a magzat és az újszülött testi és idegrendszeri fejlődésének elmaradását, illetve magasabbnak találták a perinatális mortalitást.

A 28. terhességi hét előtt, ha a koraszülés veszélye továbbra is fennáll, 7 napon túl előnyösnek tűnik a corticosteroid prophylaxis egyszeri ismételt adása, mivel ritkábban fordul elő a súlyos respiratoricus distress syndroma és a következményes morbiditás. **(C)**

(Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, Davies J, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. JAMA. 2001 Oct 3;286(13):1581-7)

A rendelkezésre álló állatkísérletes adatok ellentmondásosak az ismételt adás élettani hatásait illetően: fokozódik a tüdő működése, a gázcsere és a tüdő érettsége, viszont növekszik a tüdő, az agy és a testtömeg növekedési elmaradásának kockázata, az agyi mielinizáció megkésésének kockázata valamint a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely működésére is káros hatással lehet.

(Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. Obstet Gynecol. 2001 Sep;98(3):491-7.)

A káros mellékhatások fokozottabban jelentkeznek **háromszori vagy annál többszöri adásnál**, míg a kezelés előnyös hatásai nem erősödnek.

(Banks BA, Macones G, Cnaan A, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA Multiple courses of antenatal corticosteroids are associated with early severe lung disease in preterm neonates. J Perinatol. 2002 Mar;22(2):101-7)

Az eddigi vizsgálati eredmények alapján az ismételt kezelésnek nincs káros hatása a gyermek későbbi fejlődésére.

(French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. Am J Obstet Gynecol. 1999 Jan;180(1 Pt 1):114-21.)

Idő előtti burokrepedés esetén többször ismételt steroid prophylaxis növeli a korai újszülöttkori sepsis valamint a chorioamnionitis kockázatát. Rutinszerű alkalmazása nem javasolt. **(B)**

(Lee MJ, Davies J, Guinn D, Sullivan L, Atkinson MW, McGregor S, Parilla BV, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 2004 Feb;103(2):274-81

Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. Am J Obstet Gynecol. 2000 Oct;183(4):810-4)

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.

VII. Melléklet

Auditálás

Az antenatális kortikoszteroid terápia auditálható standardjai:

(Mivel a kortikoszteroid terápia egyértelműen előnyös a koraszülöttek perinatalis kimenetele szempontjából, annak minél magasabb arányú használatától várható a perinatalis kimenetel javulása. Ennek az aránynak a követése intézményenként alkalmas az elvárható gyakorlat megítélésére. A klinikai standardok elemzését az Országos Szakfelügyeleti Módszertani Központ hivatott végezni.)

- Azoknak a nőknek az aránya, akik 24. és 34. terhességi hét között szülnek, teljes kortikoszteroid terápiát követően
- Azoknak a nőknek az aránya, akik a 24. és 34. terhességi hét között szülnek, legalább egy steroid injekciót követően
- Azoknak a nőknek az aránya, akik i.e. burokrepedést követően szülnek, teljes kortikoszteroid terápia után.

Bizonyítékok és ajánlások szintjei

Az ajánlás foka	Bizonyíték
A	Közvetlenül I. szintű bizonyítékon alapul
B	Közvetlenül II. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. szintű bizonyítékból vezethető le.
C	Közvetlenül III. szintű bizonyítékon alapul, vagy I. vagy II. szintű bizonyítékból vezethető le.
D	Közvetlenül IV. szintű bizonyítékon alapul, vagy I., II. vagy III. szintű bizonyítékból vezethető le.
J (Tapasztalati jótanács)	Az irányelv fejlesztő csoport álláspontja
A bizonyíték foka	Forrás
I	A bizonyíték randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) metaanalíziséből (Ia), vagy legalább egy randomizált kontrollált tanulmányból (Ib) származik.
II	A bizonyíték legalább egy kontrollált, nem randomizált vizsgálatból (IIa) vagy legalább egy kísérletes vizsgálatból (IIb) származik.
III	A bizonyíték leíró jellegű tanulmányokból, - összehasonlító, eset-kontroll tanulmányokból származik.
IV	A bizonyíték szakértő bizottságok jelentésén, elismert szaktekintélyek véleményén, klinikai tapasztalatán alapszik.

(Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. Health Technology Assessment 5 (16) nyomán)