



# Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και  
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία  
No 52  
Ιούλιος 2021

## ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ & ΘΗΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

### ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποια είναι η ενδεδειγμένη ηλικία κύησης κατά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών;
- Ποιο είναι το κατάλληλο σχήμα προγεννητικής χορήγησης κορτικοστεροειδών;
- Πότε προτείνεται η χρήση επαναλαμβανόμενων σχημάτων;
- Τι προτείνεται σε ειδικές περιπτώσεις για τη χορήγηση κορτικοστεροειδών;

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|  |   |
|--|---|
| I. Εισαγωγή.....   | 2 |
| II. Χρόνος χορήγησης κορτικοστεροειδών.....                                      | 2 |
| III. Δραστική ουσία - σχήμα - αποτελεσματικότητα.....                            | 3 |
| IV. Επαναλαμβανόμενα σχήματα κορτικοστεροειδών.....                              | 4 |
| V. Ειδικές περιπτώσεις.....  | 5 |
| VII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ (No 8, 2013).. | 7 |
| VIII. Βιβλιογραφία.....  | 7 |

## I. Εισαγωγή

Ο πρόωρος τοκετός (ΠΤ) αφορά περίπου 15 εκατομμύρια κήσεις ανά έτος και αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (1, 2). Μελέτες κατέδειξαν σαφή συσχέτιση μεταξύ του ΠΤ με νεογνικές επιπλοκές όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), η εγκεφαλική αιμορραγία καθώς και μακροπρόθεσμα νευροαναπτυξιακά προβλήματα, η αντιμετώπιση των οποίων είναι δυσχερής και έχει σημαντικές κοινωνικοοικονομικές συνέπειες (3-5). Η χορήγηση κορτικοστεροειδών προγεννητικά, σε περιπτώσεις ΠΤ, είναι καθοριστικής σημασίας για τη βελτίωση της νεογνικής έκβασης (6-9).

Τα κορτικοστεροειδή επιταχύνουν την ανάπτυξη των πνευμονοκυττάρων τύπου 1 και 2, οδηγώντας σε δομικές και βιοχημικές αλλαγές που βελτιώνουν τη μηχανική των πνευμόνων καθώς και την ανταλλαγή των αερίων (10-15). Επιπρόσθετα, επάγουν τους β-υποδοχείς των πνευμόνων, που οδηγούν σε παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα, επάγουν πνευμονικά αντιοξειδωτικά ένζυμα και προκαλούν προς τα άνω ρύθμιση των γονιδίων για μεσολαβητές πνευμονικής επιθηλιακής απορρόφησης  $\text{Na}^+$  και υγρού, τα οποία είναι σημαντικά για την απορρόφηση του πνευμονικού υγρού μετά τη γέννηση (12, 16-18). Παρόλ' αυτά, δεν υπάρχουν δοκιμασίες με υψηλή ευαισθησία, που να τεκμηριώνουν την πνευμονική ωρίμανση στο έμβρυο με βάση τις μεταβολές στη συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού παράγοντα στο αμνιακό υγρό.

Με τα σημερινά δεδομένα, είναι σαφές ότι η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών μειώνει σημαντικά τη συχνότητα και βαρύτητα του ΣΑΔ, όπως και την ανάγκη μηχανικού αερισμού του νεογνού, χωρίς, ωστόσο, να μειώνει την επίπτωση της χρόνιας πνευμονικής νόσου (9). Στα πιθανά οφέλη των κορτικοστεροειδών περιλαμβάνεται η ελάττωση άλλων σημαντικών επιπλοκών της προωρότητας όπως της εγκεφαλικής αιμορραγίας, της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και των συστηματικών λοιμώξεων τις δύο πρώτες μέρες της ζωής, καθώς και της νεογνικής θνησιμότητας (9). Το αποτέλεσμα των κορτικοστεροειδών, σε περιπτώσεις ΠΤ, είναι ανεξάρτητο από τη φυλή και το φύλο του εμβρύου (9, 19).

## II. Χρόνος χορήγησης κορτικοστεροειδών

➤ Ποια είναι η ενδεδειγμένη ηλικία κύησης κατά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών;

### α. 22<sup>+0</sup>-23<sup>+6</sup> εβδομάδες κύησης

Σε μία μετα-ανάλυση, που συμπεριέλαβε πάνω από 3.500 νεογνά, μελετήθηκε η επίδραση των κορτικοστεροειδών σε ηλικία κύησης <24<sup>+0</sup> εβδομάδες και διαπιστώθηκε 52% μείωση του κινδύνου νεογνικού θανάτου πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο στην ομάδα των κορτικοστεροειδών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo ή καμία θεραπεία) (aOR: 0.48; 95% CI: 0.38-0.61) (20). Επιπρόσθετα, μια άλλη πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε νεογνά που γεννήθηκαν μεταξύ 22 και 25 εβδομάδων κύησης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τόσο η συνολική όσο και η χωρίς σοβαρές νοσηρότητες επιβίωση, ήταν σημαντικά υψηλότερη στα νεογνά που εκτέθηκαν στα κορτικοστεροειδή (72.3%), συγκριτικά με εκείνα που δεν εκτέθηκαν (51.9%); (aRR: 2.11; 95% CI: 1.68-2.65), (aRR: 1.54; 95% CI: 1.40-1.70), (aRR: 1.18; 95% CI: 1.12-1.25) και (aRR: 1.11; 95% CI: 1.07-1.14) για τις 22, 23, 24 και 25 εβδομάδες κύησης αντίστοιχα (21). Τέλος, η χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν από τις 24<sup>+0</sup> εβδομάδες της κύησης μπορεί να μην έχει σημαντική επίδραση στην πνευμονική λειτουργία του εμβρύου, φαίνεται, ωστόσο, ότι μειώνει την επίπτωση της εγκεφαλικής αιμορραγίας και βελτιώνει τη συνολική επιβίωση (22).

### β. 24<sup>+0</sup>-33<sup>+6</sup> εβδομάδες κύησης

Σε μία ανασκόπηση της Cochrane (2017), συγκρίθηκε η χορήγηση κορτικοστεροειδών έναντι placebo ή καμίας θεραπείας, σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για ΠΤ (9). Στην πλειοψηφία των μελετών συμπεριλήφθηκαν κήσεις μέχρι τις 33<sup>+6</sup> εβδομάδες και παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ΣΑΔ (RR: 0.65; 95% CI: 0.58-0.73), του περιγεννητικού θανάτου (RR: 0.71; 95% CI: 0.58-0.87), του νεογνικού θανάτου (RR: 0.67; 95% CI: 0.57-0.79), όπως και της εγκεφαλικής αιμορραγίας (RR: 0.54; 95% CI: 0.42-0.68) (9). Επίσης, η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο χοριοαμνιονίτιδας (RR: 0.91; 95% CI: 0.70-1.19) ή ενδομήτριου θανάτου (RR: 0.94; 95% CI: 0.71-1.25) (9).

### γ. 34<sup>+0</sup>-36<sup>+6</sup> εβδομάδες κύησης

Η προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη “Antenatal Late Preterm Steroids” (ALPS) αξιολόγησε την επίδραση των κορτικοστεροειδών κατά την όψιμη περίοδο της προωρότητας (μεταξύ 34<sup>+0</sup> και 36<sup>+5</sup> εβδομάδες) (23). Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, στην ομάδα των κορτικοστεροειδών διαπιστώθηκε σημαντική μείωση στο σύνθετο δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα της μελέτης, που περιέλαβε την ανάγκη νεογνικής αναπνευστικής υποστήριξης τις πρώτες 72 ώρες της ζωής, τον ενδομήτριο θάνατο ή το νεογνικό θάνατο τις πρώτες 72 ώρες μετά τον τοκετό (RR: 0.80; 95% CI: 0.66 - 0.97; P= 0.02) (23). Η παροδική ταχύπνοια των νεογνών, η ανάγκη χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα και η βρογχοπνευμονική δυσπλασία παρατηρήθηκαν σπανιότερα στην ομάδα της βηταμεθαζόνης (23) ενώ δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη συχνότητα του ΣΑΔ (5.5% στην ομάδα της βηταμεθαζόνης έναντι 6.4% στο placebo), στην ανάγκη μηχανικού αερισμού (2.4% στην ομάδα της βηταμεθαζόνης έναντι 3.1% στο placebo), όπως και στην επίπτωση της χοριοαμνιονίτιδας ή της νεογνικής σήψης. Αντιθέτως, η νεογνική υπογλυκαιμία ήταν σημαντικά συχνότερη στην ομάδα της βηταμεθαζόνης, συγκριτικά με την ομάδα του placebo (24.0% έναντι 15.0%; RR: 1.60; 95% CI: 1.37 - 1.87; P<0.001) (23).

Συνολικά, αναφορικά με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών μετά τις 34<sup>+0</sup> εβδομάδες, τα επιστημονικά δεδομένα δεν είναι αρκετά ισχυρά για την καθολική υιοθέτηση της χορήγησης κορτικοστεροειδών σε περιπτώσεις επικείμενου όψιμου ΠΤ, δεδομένου ότι, ενώ μειώνεται η αναπνευστική νοσηρότητα στα νεογνά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας, η οποία αποτελεί παράγοντα δυσμενούς νευροαναπτυξιακής έκβασης (24).

#### Συστάσεις καλής πρακτικής

Στις κύσεις μεταξύ 22<sup>+0</sup> και 23<sup>+6</sup> εβδομάδων, που επίκειται τοκετός τις επόμενες 7 ημέρες, μπορεί να συζητηθεί η χορήγηση κορτικοστεροειδών, μετά από ενδελεχή ενημέρωση των γονέων, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του περιγεννητικού κέντρου.

Ένα σχήμα κορτικοστεροειδών συστήνεται να χορηγηθεί σε κύσεις 24<sup>+0</sup>-33<sup>+6</sup> εβδομάδων μόνο όταν επίκειται τοκετός τις επόμενες 7 ημέρες.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών θα μπορούσε να δικαιολογηθεί στις 34<sup>+0</sup>-36<sup>+6</sup> εβδομάδες κύησης μόνο όταν επίκειται τοκετός τις επόμενες 7 ημέρες και συνεκτιμώντας την εβδομάδα κύησης και το πρωτόκολλο του περιγεννητικού κέντρου.

### III. Δραστική ουσία-σχήμα-αποτελεσματικότητα

➤ Ποιο είναι το κατάλληλο σχήμα προγεννητικής χορήγησης κορτικοστεροειδών;

Διάφορες μετα-αναλύσεις ανέφεραν στατιστικά μη σημαντικές διαφορές στην επίτευξη πνευμονικής ωριμότητας μεταξύ βηταμεθαζόνης και δεξαμεθαζόνης (9, 25). Ωστόσο, στην ανασκόπηση των Roberts και συν., η βηταμεθαζόνη συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο χοριοαμνιονίτιδας (RR: 0.67; 95% CI: 0.50-0.90) και ΣΑΔ (RR:0.60; 95% CI: 0.50-0.73), σε σύγκριση με τη δεξαμεθαζόνη (RR: 1.35; 95% CI: 0.89-2.05 / RR: 0.77; 95% CI: 0.61-0.98, respectively) (9). Παράλληλα, οι Brownfoot και συν. διαπίστωσαν μικρότερο κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας (RR: 0.44; 95% CI: 0.21-0.92) και ελαττωμένη διάρκεια νοσηλείας σε μονάδα εντατικής φροντίδας των νεογνών (MD: -0.91 μέρες; 95% CI: -1.77 με -0.05) στην ομάδα της δεξαμεθαζόνης (25).

Συλλογικά, οι υπάρχουσες ενδείξεις δεν είναι αρκετά ισχυρές ώστε να υποστηρίζεται η χρήση του ενός έναντι του άλλου κορτικοστεροειδούς (25, 26). Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG), τόσο η δεξαμεθαζόνη όσο και η βηταμεθαζόνη είναι αποδεκτές για την επιτάχυνση της πνευμονικής ωρίμανσης του εμβρύου σε γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (27).

Σχετικά με τον χρόνο βέλτιστης αποτελεσματικότητας των κορτικοστεροειδών, το μέγιστο αποτέλεσμα από τη χορήγησή τους παρατηρείται όταν ο τοκετός λαμβάνει χώρα μεταξύ 48 ωρών και 7 ημερών από την έκθεση στην πρώτη δόση (28-30), ενώ η αποτελεσματικότητα θεωρείται μειωμένη νωρίτερα των 24 ωρών από τη χορήγηση, όπως και 7 ημέρες μετά (31-33). Αυτό επιβεβαιώθηκε και σε μία μετα-ανάλυση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της οποίας υπάρχει σημαντικό όφελος για τα νεογνά που γεννιούνται μεταξύ της 1<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> ημέρας από την πρώτη δόση (RR: 0.46;

95% CI: 0.35-0.60) (28). Αξίζει να αναφερθεί ότι τα πρόωρα νεογνά που έλαβαν μόνο μία δόση βηταμεθαζόνης κατά την κύηση είχαν καλύτερες εκβάσεις συγκριτικά με αυτά που δεν έλαβαν καμία δόση κορτικοστεροειδών (34, 35).

Μελέτες φαρμακοκινητικής έδειξαν ότι το δοσολογικό σχήμα βηταμεθαζόνης (δύο 12 mg δόσεις με μεσοδιάστημα 24 ωρών) παρέχει σχεδόν τη μέγιστη επαγωγή της μεσολαβούμενης από τους υποδοχείς κορτικοστεροειδών απόκρισης στους ιστούς-στόχους των εμβρύων (36). Βραχύτερο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων των κορτικοστεροειδών έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και συνεπώς θα πρέπει να αποφεύγεται (37).

Σχετικά με την επίδραση του μητρικού δείκτη μάζας σώματος, σε σχετική μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα κορτικοστεροειδών στον ορό των μητέρων και στον ομφάλιο λώρο των νεογνών τους ήταν συγκρίσιμα μεταξύ παχύσαρκων και εγκύων με φυσιολογικό σωματικό βάρος (38). Πολύ πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα παραδοσιακά σχήματα κορτικοστεροειδών ενδεχομένως εκθέτουν τη μητέρα και το έμβρυο σε μη απαραίτητα για την πνευμονική ωρίμανση υψηλά επίπεδα βηταμεθαζόνης ή δεξαμεθαζόνης που δυνητικά ενέχουν τον κίνδυνο τοξικότητας. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη νέων μελετών, ενδεχόμενα με στρατηγικές χαμηλότερων δόσεων κορτικοστεροειδών, έτσι ώστε να βελτιωθούν οι εκβάσεις από τη χρήση τους (39).

#### Σύσταση καλής πρακτικής

Όταν ενδείκνυται η χορήγηση κορτικοστεροειδών στην κύηση, οι έγκυοι συστήνεται να λάβουν είτε 2 δόσεις βηταμεθαζόνης 12mg IM με μεσοδιάστημα 24 ωρών, είτε 4 δόσεις δεξαμεθαζόνης 6mg IM σε μεσοδιαστήματα 12 ωρών.

## IV. Επαναλαμβανόμενα σχήματα κορτικοστεροειδών

➤ Πότε προτείνεται η χρήση επαναλαμβανόμενων σχημάτων;

Σε ανασκόπηση της Cochrane από τους Crowther και διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση εβδομαδιαίων σχημάτων κορτικοστεροειδών συσχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας, ΣΑΔ και εγκεφαλικής αιμορραγίας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (καμία παρέμβαση ή placebo) (40). Επιπλέον, η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των

επαναλαμβανόμενων έναντι ενός σχήματος έδειξε σημαντικά μικρότερη συχνότητα ΣΑΔ (RR: 0.83; 95% CI: 0.75-0.91) και σοβαρών ανεπιθύμητων νεογνικών εκβάσεων (RR: 0.84; 95% CI: 0.75 - 0.94) στην ομάδα των επαναλαμβανόμενων σχημάτων (40). Ωστόσο, τα επαναλαμβανόμενα σχήματα συσχετίστηκαν με μειωμένο βάρος γέννησης (MD: -75.79 g; 95% CI: -117.63 με -33.96) (40).

Πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση (n= 4.857 γυναίκες και 5.915 νεογνά) επιβεβαίωσε τα χαμηλότερα ποσοστά ανάγκης αναπνευστικής υποστήριξης σε νεογνά, οι μητέρες των οποίων έλαβαν επαναλαμβανόμενα σχήματα κορτικοστεροειδών στην κύηση, σε σύγκριση με αυτά που έλαβαν ένα σχήμα (RR: 0.91; 95% CI: 0.85 - 0.97), όμως, το βάρος γέννησης (z-scores) ήταν χαμηλότερο στην ομάδα των επαναλαμβανόμενων δόσεων (MD - 0.12; 95% CI: -0.18 με -0.06) (41). Σε προηγούμενη τυχαιοποιημένη μελέτη παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών στην ομάδα των επαναλαμβανόμενων σχημάτων ( $\geq 4$  σχήματα) (<10<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση: 19.3% στα επαναλαμβανόμενα έναντι 8.4% σε ένα σχήμα, <5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση 10.4% στα επαναλαμβανόμενα σχήματα έναντι 4.7% στο μονό σχήμα) (42). Αρνητική συσχέτιση μεταξύ του βάρους του πλακούντα και επαναλαμβανόμενων σχημάτων κορτικοστεροειδών φαίνεται να υπάρχει ακόμη και όταν αυτά χορηγούνται μετά τις 32 εβδομάδες κύησης (43).

Αξίζει να αναφερθεί ότι σε παιδιά που εκτέθηκαν προγεννητικά σε πολλαπλές δόσεις κορτικοστεροειδών έχει βρεθεί αυξημένος κίνδυνος νευροαισθητήριων διαταραχών (aOR: 3.70; 95% CI: 1.57 - 8.75) και μίας σύνθετης έκβασης, που περιέλαβε νευροκινητική, νευροαισθητήρια ή νευρογνωστική αναπηρία ή θάνατο (aOR: 1.69; 95% CI: 1.04 - 2.77) (44).

#### Σύσταση καλής πρακτικής

Εάν δεν επέλθει τοκετός μέσα σε 7 ημέρες από το πρώτο σχήμα κορτικοστεροειδών, δεν προτείνεται ως ρουτίνα η χορήγηση νέου σχήματος. Ωστόσο, ένα νέο σχήμα κορτικοστεροειδών θα μπορούσε να χορηγηθεί μετά από συζήτηση των κινδύνων και των οφελών μόνο εάν:

- το πρώτο σχήμα κορτικοστεροειδών χορηγήθηκε τουλάχιστον 14 μέρες πριν και,
  - η κύηση είναι <34<sup>+0</sup> εβδομάδων και,
  - επίκειται τοκετός εντός των επόμενων 7 ημερών
- Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερα των δύο σχημάτων σε όλη τη διάρκεια της κύησης.

## V. Ειδικές περιπτώσεις

➤ *Τι προτείνεται σε ειδικές περιπτώσεις για τη χορήγηση κορτικοστεροειδών;*

### α. Προγραμματισμένη καισαρική τομή

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα της προφυλακτικής χορήγησης κορτικοστεροειδών πριν από προγραμματισμένη τελειόμηνη καισαρική τομή (45). Όπως διαπιστώθηκε, η χορήγησή τους ελαττώνει σημαντικά το ΣΑΔ (RR: 0.48; 95% CI: 0.27 - 0.87), την παροδική ταχύπνοια (RR: 0.43; 95% CI: 0.29 - 0.65), τη νοσηλεία σε μονάδα εντατικής φροντίδας νεογνών λόγω αναπνευστικής νοσηρότητας (RR: 0.42; 95% CI: 0.22 - 0.79) και τη νοσηλεία σε μονάδα αυξημένης φροντίδας λόγω αναπνευστικών επιπλοκών (RR: 0.45; 95% CI: 0.22 - 0.90). Επιπρόσθετα, η χορήγηση κορτικοστεροειδών μείωσε τη διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής φροντίδας νεογνών κατά 2.70 μέρες (MD: -2.70; 95% CI: -2.76 με -2.64). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε μείωση στην ανάγκη μηχανικού αερισμού (RR: 0.67; 95% CI: 0.27 - 1.68) και στη συχνότητα περιγεννητικού θανάτου (RR: 0.67; 95% CI: 0.11 - 4.10) ή νεογνικής σήψης (RR: 1.00; 95% CI: 0.06 - 15.95) (45).

Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη έκβαση των νεογνών που έλαβαν κορτικοστεροειδή πριν από προγραμματισμένη τελειόμηνη καισαρική τομή. Σε μία follow-up μελέτη ερευνήθηκε αν η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν από τελειόμηνη εκλεκτική καισαρική τομή επηρεάζει τις μακροπρόθεσμες εκβάσεις, όπως η συμπεριφορά, οι γνωστικές και αναπτυξιακές ικανότητες των παιδιών (46). Βρέθηκε ότι τα παιδιά στην ομάδα των κορτικοστεροειδών είχαν χαμηλότερες ακαδημαϊκές επιδόσεις στα 8-15 έτη της ζωής τους, σε σχέση με αυτά που δεν έλαβαν προγεννητικά κορτικοστεροειδή (46).

### β. Πολύδυμη κύηση

Υποθέτοντας ότι οι πολύδυμες κύσεις ίσως έχουν αυξημένες ανάγκες κορτικοστεροειδών, μία τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε πως τα επίπεδα των κορτικοστεροειδών στο αίμα του ομφαλίου λώρου σε δίδυμες κύσεις ήταν παρόμοια με αυτά των μονήρων κύσεων (38), γεγονός που επιβεβαιώθηκε από μία μελέτη φαρμακοκινητικής (47). Επιπρόσθετα, όπως διαπιστώθηκε στη

μετα-ανάλυση των Roberts και συν., δεν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση του ΣΑΔ (RR: 0.90; 95% CI: 0.67-1.22), του περιγεννητικού θανάτου (RR: 0.74; 95% CI: 0.37 - 1.47), της εγκεφαλικής αιμορραγίας (RR: 0.39; 95% CI: 0.07 - 2.06), της χοριοαμνιονίτιδας (RR: 0.43; 95% CI: 0.04 - 4.49) ή του βάρους γέννησης (MD: 82.36; 95% CI: -146.23 με 310.95) σε πολύδυμες κύσεις σε σχέση με τις μονήρεις (9).

### γ. Πρώιμη πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών μειώνει την επίπτωση του ΣΑΔ (RR: 0.56; 95% CI: 0.46-0.70), της εγκεφαλικής αιμορραγίας (RR: 0.47; 95% CI: 0.31-0.70) και της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (RR: 0.21; 95% CI: 0.05-0.82), σε περιπτώσεις πρώιμης πρόωρης ρήξης εμβρυικών υμένων χωρίς κλινικά ευρήματα χοριοαμνιονίτιδας (48, 49). Επίσης, μία μετα-ανάλυση συμπέρανε ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε εγκύους με χοριοαμνιονίτιδα μειώνει σημαντικά τη νεογνική θνησιμότητα (OR: 0.49; 95% CI: 0.34 - 0.73), το ΣΑΔ (OR: 0.58; 95% CI: 0.44 - 0.76), την εγκεφαλική αιμορραγία όλων των βαθμών (OR: 0.41; 95% CI: 0.24 - 0.69), όπως και τη σοβαρή εγκεφαλική αιμορραγία (OR: 0.40; 95% CI: 0.24 - 0.69) (50).

### δ. Σακχαρώδης διαβήτης

Μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, ανιχνεύεται αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης για τουλάχιστον 48 ώρες μετά την πρώτη δόση, σε εγκύους με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (51). Αντίστοιχα, σε περιπτώσεις προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη, αυξημένες δόσεις ινσουλίνης μπορεί να χρειαστούν μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών (52). Συνεπώς, η δοκιμασία ανίχνευσης με καμπύλη σακχάρου συστήνεται να καθυστερήσει για μία εβδομάδα μετά τη χορήγησή τους.

#### Συστάσεις καλής πρακτικής

Οι προγραμματισμένες καισαρικές τομές πρέπει να λαμβάνουν χώρα σε ηλικία κύησης  $\geq 39^{+0}$  εβδομάδων. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά την κύηση δεν προτείνεται για τις περιπτώσεις τελειόμηνης καισαρικής τομής. Μπορεί να συζητηθεί η χορήγησή τους στις  $37^{+0}$ - $37^{+6}$  εβδομάδες ανάλογα με το πρωτόκολλο του περιγεννητικού κέντρου.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών στην κύηση σε περιπτώσεις πολύδυμων κύσεων πρέπει να γίνεται βάσει των ίδιων ενδείξεων και σε ίδια δοσολογία με τις μονήρεις κύσεις.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών συστήνεται σε περιπτώσεις πρώιμης πρόωρης ρήξης εμβρυικών υμένων πριν από τις 34<sup>+0</sup> εβδομάδες και όταν δεν υπάρχει κλινική εικόνα χοριοαμνιονιτίδας.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε εγκύους με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να γίνεται βάσει των ίδιων ενδείξεων και σε ίδια δοσολογία με τις μη-διαβητικές εγκύους. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη συγκέντρωση της γλυκόζης που συνήθως αυξάνεται μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

ωρίμανση και να μειώσει τη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να χορηγηθεί ένα σχήμα κορτικοστεροειδών από τις 24<sup>+0</sup> ως τις 33<sup>+6</sup> εβδομάδες της κύησης. Η βηταμεθαζόνη (2 δύο δόσεις των 12mg με μεσοδιάστημα 24 ώρες) και η δεξαμεθαζόνη (4 δόσεις των 6mg με μεσοδιάστημα 12 ώρες) είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή. Επιπρόσθετα, η χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν από τις 24<sup>+0</sup> ή μετά τις 33<sup>+6</sup> εβδομάδες δεν συστήνεται ως ρουτίνα. Η χορήγηση ενός επαναληπτικού σχήματος κορτικοστεροειδών ίσως θα είχε όφελος, μόνο υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Τέλος, σε περιπτώσεις προγραμματισμένης καισαρικής τομής μετά τις 37<sup>+0</sup> εβδομάδες, δεν προτείνεται η προφυλακτική χορήγηση κορτικοστεροειδών ως ρουτίνα.

## VI. Σύνοψη

Ο ΠΤ αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των νεογνών. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά την κύηση, σε περιπτώσεις επικείμενου ΠΤ, μπορεί να ενισχύσει την πνευμονική

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Σύνοψη των συστάσεων για τη χορήγηση κορτικοστεροειδών στην κύηση

| Κατηγορίες και ηλικία κύησης   | Διαχείριση   | Παρατηρήσεις   |
|--|--|--|
| Επικείμενος τοκετός 22 <sup>+0</sup> -23 <sup>+6</sup> εβδομάδες (Κολπικός τοκετός ή καισαρική τομή) | Συζήτηση   | Σύμφωνα με το πρωτόκολλο και τις οδηγίες του περιγεννητικού κέντρου και μετά από συζήτηση  |
| Επικείμενος τοκετός 24 <sup>+0</sup> -33 <sup>+6</sup> εβδομάδες (Κολπικός τοκετός ή καισαρική τομή) | Προτείνεται  |  |
| Επικείμενος τοκετός 34 <sup>+0</sup> -36 <sup>+6</sup> εβδομάδες (Κολπικός τοκετός ή καισαρική τομή) | Συζήτηση   | Στην απόφαση συνεκτιμώνται η εβδομάδα κύησης και το πρωτόκολλο του περιγεννητικού κέντρου, μόνο σε περιπτώσεις αναμενόμενου τοκετού εντός των επόμενων 7 ημερών *        |
| Τελειόμηνη εκλεκτική καισαρική τομή (≥37 <sup>+0</sup> εβδ.)   | Δεν συστήνεται   | 37 <sup>+0</sup> -37 <sup>+6</sup> ανάλογα με το πρωτόκολλο του περιγεννητικού κέντρου *   |
| Επαναλαμβανόμενο σχήμα   | Όχι περισσότερα των δύο σχημάτων σε όλη τη διάρκεια της κύησης | 1. Το πρώτο σχήμα κορτικοστεροειδών χορηγήθηκε τουλάχιστον 14 μέρες πριν και<br>2. Η κύηση είναι <34 εβδομάδων και<br>3. Προβλέπεται τοκετός εντός των επόμενων 7 ημερών |
| Πολύδυμη κύηση   | Ίδιες συστάσεις με τις μονήρεις κυήσεις                        | Δεν συστήνεται προφυλακτική χορήγηση.  |
| Πρώιμη πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων <34 <sup>+0</sup> εβδ.   | Προτείνεται  | Εκτός επί κλινικής εικόνας χοριοαμνιονιτίδας   |
| Σακχαρώδης διαβήτης  | Ίδιες συστάσεις με τις μη διαβητικές εγκύους                   |  |

\*Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της προγεννητικής χορήγησης κορτικοστεροειδών.

## VII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ (No 8, 2013)

- Στις κηύσεις μεταξύ 22<sup>+0</sup> και 23<sup>+6</sup> εβδομάδων, που επίκειται τοκετός τις επόμενες 7 ημέρες, μπορεί να συζητηθεί η χορήγηση κορτικοστεροειδών, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του περιγεννητικού κέντρου.
- Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε περίπτωση επικείμενου ΠΤ ενδείκνυται μέχρι τις 33<sup>+6</sup> εβδομάδες της κύησης. Η χορήγησή τους μέχρι τις 36<sup>+6</sup> εβδομάδες θα μπορούσε να συζητηθεί μόνο όταν προβλέπεται τοκετός τις επόμενες 7 ημέρες και συνεκτιμώντας την εβδομάδα κύησης και το πρωτόκολλο του περιγεννητικού κέντρου.
- Δεν συστήνεται πλέον η χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν από προγραμματισμένη τελειώμηνη καισαρική τομή μέχρι τις 38<sup>+6</sup> εβδομάδες. Οι προγραμματισμένες καισαρικές τομές πρέπει να λαμβάνουν χώρα σε ηλικία κύησης  $\geq 39^{+0}$  εβδομάδες. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν από καισαρική τομή μπορεί να συζητηθεί για κηύσεις 34<sup>+0</sup>-37<sup>+6</sup> εβδομάδες.
- Η προηγούμενη οδηγία ανέφερε ότι στις κηύσεις που επιπλέκονται από ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης συστήνεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών μεταξύ 24<sup>+0</sup>-35<sup>+6</sup> εβδομάδων. Η νέα οδηγία συστήνει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών χωρίς να γίνεται διάκριση βάσει συνυπάρχουσας παθολογίας της κύησης.
- Η προηγούμενη οδηγία ανέφερε ότι ένα επαναληπτικό σχήμα κορτικοστεροειδών θα μπορούσε να συζητηθεί μόνο αν το πρώτο είχε χορηγηθεί πριν από τις 26 εβδομάδες. Πλέον, ένα νέο σχήμα κορτικοστεροειδών θα μπορούσε να χορηγηθεί, μόνο αν το πρώτο χορηγήθηκε τουλάχιστον 14 μέρες πριν, η κύηση είναι  $< 34^{+0}$  εβδομάδων και επίκειται τοκετός εντός των επόμενων 7 ημερών.

### Ομάδα σύνταξης παρούσας οδηγίας

#### Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Ιωάννης Τσακίριδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Κοσμάς Σαραφίδης

Νεογνολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Νικολέτα Ιακωβίδου

Νεογνολόγος, Αθήνα

#### Αλέξανδρος Σωτηριάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Γεώργιος Μακρυδήμας

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Ιωάννινα

#### Γεώργιος Δασκαλάκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

#### Γαβριήλ Δημητρίου

Νεογνολόγος, Πάτρα

#### Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

### Ομάδα συντονισμού οδηγιών

#### Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

#### Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

#### Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

## VIII. Βιβλιογραφία

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
2. Kinney MV, Lawn JE, Howson CP, Belizan J. 15 Million preterm births annually: what has changed this year? *Reprod Health*. 2012;9:28.
3. Skromme K, Leversen KT, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Respiratory illness contributed significantly to morbidity in children born extremely premature or with extremely low birthweights in 1999-2000. *Acta Paediatr*. 2015;104(11):1189-98.
4. Caton JM, Scifres CM, Caritis SN, Bertolet M, Larkin J, Parks WT. Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):411 e1- e14.
5. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):305-14.
6. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011;306(21):2348-58.
7. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate for Improved Preterm Neonatal Outcomes: A Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2020;75(5):298-307.

8. Dagklis T, Tsakiridis I, Papazisis G, Athanasiadis A. Efficacy and Safety of Corticosteroids' Administration for Pulmonary Immaturity in Anticipated Preterm Delivery. *Curr Pharm Des.* 2020.
9. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
10. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(4):448-57.
11. Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics.* 1990;86(1):65-70.
12. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):254-62.
13. Ballard PL. Hormonal regulation of surfactant in fetal life. *Mead Johnson Symp Perinat Dev Med.* 1978(14):25-39.
14. Walther FJ, David-Cu R, Mehta EI, Polk DH, Jobe AH, Ikegami M. Higher lung antioxidant enzyme activity persists after single dose of corticosteroids in preterm lambs. *Am J Physiol.* 1996;271(2 Pt 1):L187-91.
15. Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, Sly P, Kohan R, Newnham J. Preterm lung function after retreatment with antenatal betamethasone in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(2):308-15.
16. Grier DG, Halliday HL. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. *Treat Respir Med.* 2004;3(5):295-306.
17. Suvari L, Helve OM, Kari MA, Turpeinen LU, Palojarvi PA, Leskinen MJ, et al. Glucocorticoids, sodium transport mediators, and respiratory distress syndrome in preterm infants. *Pediatr Res.* 2021;89(5):1253-60.
18. O'Brodovich HM. Immature epithelial Na<sup>+</sup> channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome. *Proc Assoc Am Physicians.* 1996;108(5):345-55.
19. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):322-35.
20. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):715-25.
21. Ehret DEY, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of Antenatal Steroid Exposure With Survival Among Infants Receiving Postnatal Life Support at 22 to 25 Weeks' Gestation. *JAMA Netw Open.* 2018;1(6):e183235.
22. Kim SM, Sung JH, Kuk JY, Cha HH, Choi SJ, Oh SY, et al. Short- and long-term neonatal outcomes according to differential exposure to antenatal corticosteroid therapy in preterm births prior to 24 weeks of gestation. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198471.
23. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-20.
24. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):423-30.
25. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD006764.
26. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, Middleton PF, Tran T, Doyle LW, et al. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(11):769-80.
27. Committee on Obstetric P. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e102-e9.
28. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD004454.
29. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes Highlights and Key Messages from the World Health Organization's 2015 Global Recommendations [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/preterm-birth-highlights/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-highlights/en/).
30. Battarbee AN, Ros ST, Esplin MS, Biggio J, Bukowski R, Parry S, et al. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(1).
31. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1377-84.
32. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DA, Kuin RA, Stam MC, Reuvers JM, et al. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):49 e1-7.
33. Waters TP, Mercer B. Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(4):311-4.



34. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):352-5.
35. Norman M, Piedvache A, Borch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):678-86.
36. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 1975;56(6):1548-54.
37. Khandelwal M, Chang E, Hansen C, Hunter K, Milcarek B. Betamethasone dosing interval: 12 or 24 hours apart? A randomized, noninferiority open trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):201 e1-11.
38. Gyamfi C, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Peaceman A, Sorokin Y, et al. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):219 e1-5.
39. Jobe AH, Kemp M, Schmidt A, Takahashi T, Newnham J, Milad M. Antenatal corticosteroids: a reappraisal of the drug formulation and dose. *Pediatr Res.* 2021;89(2):318-25.
40. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7):CD003935.
41. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Zhang S, Martlow TK, et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(4):e1002771.
42. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):633-42.
43. Sawady J, Mercer BM, Wapner RJ, Zhao Y, Sorokin Y, Johnson F, et al. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network Beneficial Effects of Antenatal Repeated Steroids study: impact of repeated doses of antenatal corticosteroids on placental growth and histologic findings. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):281 e1-8.
44. Asztalos E, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, et al. 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.
45. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD006614.
46. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJ. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(3):F195-200.
47. Della Torre M, Hibbard JU, Jeong H, Fischer JH. Betamethasone in pregnancy: influence of maternal body weight and multiple gestation on pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):254 e1-12.
48. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):131-9.
49. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Chalkia-Prapa EM, Athanasiadis A, Dagklis T. Preterm Premature Rupture of Membranes: A Review of 3 National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(6):368-75.
50. Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(2):e0147604.
51. Jolley JA, Rajan PV, Petersen R, Fong A, Wing DA. Effect of antenatal betamethasone on blood glucose levels in women with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;118:98-104.
52. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Kourtis A, Dagklis T. Management of pregestational diabetes mellitus: a comparison of guidelines. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-10.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.