

Betamethason

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 9-fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (im Handel als Ester)

Summenformel: C₂₂H₂₉FO₅

Molekulargewicht: 392,46 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Glukokortikoid = Glukokortikosteroid mit geringer mineralokortikoider Wirkung.

Wirkungsweise

Die Wirkung von Betamethason beruht wie die aller Glukokortikoide auf der Anregung der Synthese spezifischer Proteine in der Zelle. Das Glukokortikoid Dexamethason wurde initial zur Weheninduktion in tierexperimentellen Studien eingesetzt [1]. Dabei zeigte sich erstmals, dass Glukokortikoide zu einer deutlichen Beschleunigung des Lungenreifungsprozesses beim Feten führen. Bereits 4 Jahre später konnte dies in einer klinischen Studie mit Betamethason demonstriert werden [2]. Die Metaanalyse von Crowley et al., deren Ergebnisse das Signet der Cochrane Library bildeten, bestätigte in 18 randomisierten Studien, dass Glukokortikoide (Betamethason, Dexamethason, Cortisol) bei der Prävention des akuten neonatalen Atemnotsyndroms (ANS) bzw. infant Respiratory Distress Syndrom (RDS) wirksam sind [3]. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Glukokortikoiden zeigen vorzeitige Reifungsprozesse der Typ I und II Pneumozyten in den Alveolen, eine Zunahme des Lungenvolumens und eine raschere Differenzierung der mesenchymalen Anteile der Lunge. Bei menschlichen Feten kommt es in Typ II Pneumozyten zu einer Stimulation der Phospholipidsynthese, zur Freisetzung von Surfactant, Produktion des Surfactant binding Proteins und Induktion antioxidativer Enzyme [4]. Die Wirkung der Lungenreifung ist unabhängig vom fetalen Geschlecht [5].

Pharmakokinetik

Betamethason-Natriumphosphat (als Ester von Betamethason))

Nichtschwangere

Absorption: Nach i.m. Injektion wird der Ester im Gewebe der Injektionsstelle zum pharmakologisch aktiven Betamethason hydrolysiert: Die maximale Blutkonzentration wird etwa 60 Minuten später erreicht. *Distribution:* Im therapeutischen Konzentrationsbereich ist Betamethason-Natriumphosphat zu etwa 60–70% an Plasmaproteine (vorwiegend Serumalbumin) gebunden, das Verteilungsvolumen beträgt 84 l/kg (1.4 \pm 0.3 l/kg). *Metabolismus und Elimination:* Die Plasmahalbwertszeit von oral oder parenteral verabreichtem Betamethason-Natriumphosphat beträgt \geq 5 Std., die renale Clearance wird mit 2.9 \pm 0.9 ml/min/kg angegeben. Betamethason wird wie andere Glukokortikoide auch in der Leber metabolisiert. Es wird als Glukuronsäurekonjugat vorwiegend biliär ausgeschieden [6].

Betamethason-Acetat (als Ester von Betamethason)

Im Unterschied zu Betamethason-Natriumphosphat sehr langsame Absorption und tagelange Wirkungsdauer.

Schwangerschaft

Kinetikuntersuchungen bei Schwangeren nach 1x i.m. Betamethason-Natriumphosphat 6 mg kombiniert mit Betamethasonacetat 6 mg zeigen einerseits ähnliche Werte für das Verteilungsvolumen, die Clearance und die Eliminationshalb-

wertszeit wie bei Nichtschwangeren unter Betamethason-Natriumphosphat [7,8]. Andererseits sind nach derselben Dosierung und Applikationsart bzw. -form (Betamethason-Natriumphosphat 6 mg kombiniert mit Betamethasonacetat 6 mg) in der Schwangerschaft auch deutlich niedrigere Werte für das Verteilungsvolumen beschrieben: Einlingsschwangerschaften vs. Mehrlingsschwangerschaften hatten ein Verteilungsvolumen von 67.5 ± 27.9 l vs. 70.9 ± 28.4 l; die Plasmahalbwertszeit bei den Einlingsschwangerschaften war signifikant länger als bei den Mehrlingsschwangerschaften (9.0 ± 2.7 Std. vs. 7.2 ± 2.4 Std.) [9].

Betamethason ist in seiner aktiven Form plazentagängig und wird nicht durch die 11- β -Hydroxysteroiddehydrogenase in der Plazenta abgebaut. Die Nabelschnurblutkonzentrationen entsprechen ca. 20-30% der mütterlichen Konzentration [10]; dieses Verhältnis variiert zwischen Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften und zwischen norm- und übergewichtigen Schwangeren nur wenig [11].

Anwendung

Zur fetalen Lungenreifeinduktion bei Schwangeren mit einem eindeutig erhöhten Risiko für eine Frühgeburt (häufig, auch in der CH im off-label).

Das geeignete Gestationsalter für eine Lungenreifeinduktion bzw. deren grösster Benefit liegt zwischen **24+0 und 33+6** SSW [12-18]. In speziellen Situationen kann auch eine Lungenreifeinduktion **nach der abgeschlossenen 34. SSW** sinnvoll sein. Insbesondere sollen Feten von Schwangeren mit einer in den nächsten 7 Tagen drohenden Frühgeburt, einer unmittelbar bevorstehenden primären Sektio und ev. weiteren SS-Komplikationen (z.B. GDM) davon profitieren [19, 20].

Einmalige Lungenreifeinduktion

Aus Subgruppenanalysen wurde der grösste Effekt hinsichtlich Reduktion einer akuten respiratorischen Insuffizienz (Respiratory Distress Syndrome, RDS) bei Kindern beobachtet, die zwischen einem und sieben Tagen nach der ersten Behandlung geboren worden waren [21].

Vorteile [22]:

- Reduktion der neonatalen Mortalität um 31% (RR 0.69; 95%CI 0.59-0.81).
- Reduktion an RDS um 34% (RR 0.66; 95%CI 0.56-0.77).
- Reduktion intrakranieller Blutungen um 45% (RR 0.55; 95%CI 0.40-0.76).
- Reduktion nekrotisierender Enterokolitis (NEC) um 50% (RR 0.50; 95%CI 0.32-0.78).
- Reduktion mechanischer Beatmung um 32% (RR 0.68; 95%CI 0.56-0.84).
- Reduktion systemischer Infektionen in den ersten 48 Std. um 40% (RR 0.60; 95%CI 0.41-0.88).

Langzeitfolgen:

Glukokortikoide zur Lungenreifeinduktion zeigten bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500g in Nachbeobachtungsstudien bis zum Alter von 14 Jahren keine Anzeichen von Entwicklungsstörungen (Wachstum, neurologische und kognitive Störungen, Lungenfunktionsstörungen) [23]. Antenatal exponierte Erwachsene im Alter von 31 Jahren zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine leichte aber signifikant erhöhte Insulinresistenz, ansonsten keine Unterschiede in kardiovaskulären Risikofaktoren oder kognitiven Funktionen [24,25].

Repetitive Lungenreifeinduktion

Da der Effekt einer geringeren Rate an RDS nach 7 Tagen in den klinischen Studien nicht mehr vorhanden war und zumindest in der Zellkultur die Produktion des Surfactant reversibel ist, wurde die Frage eines Vorteils einer repetitiven Gabe (res-

cue dose) vs. Einfachapplikation in Beobachtungsstudien und in mehreren grossen RCT untersucht; die Rate an RDS und die Gesamtmorbidität konnten dabei teilweise gesenkt werden [26-33].

Vorteile [27,28]:

- Reduktion an RDS um 18% (RR 0.82; 95%CI 0.72-0.93) bzw. 40% (RR 0.60; 95%CI 0.48-0.75)
- Reduktion der Mortalität um 21% (RR 0.79%; 95%CI 0.67-0.93).

Nachteile [27-29]:

- Risiko ist erhöht, dass Neugeborene wachstumsretardiert (Kopfumfang, Länge, Gewicht) oder gemessen an der Schwangerschaftsdauer zu klein oder zu leicht (= Small for Gestational Age, SGA) sind.
- Erhöhte Rate an Sectiones (RR 1.11; 95%CI 1.01-1.22).

Drei Studien fanden keinen Einfluss auf das fetale Wachstum, das Geburtsgewicht und den Kopfumfang [30-32], sowie auf die Knochendichte [34].

Langzeitfolgen:

Nachuntersuchungen zeigten bei Kindern im Alter von 2 Jahren, die intrauterin Mehrfachgaben von Glukokortikoiden ausgesetzt waren im Vergleich zu Placebo-Kontrollen keinen Unterschied in neurokognitiven Untersuchungen oder Körpermassen [33,35,36].

Das Risiko für Zerebralparese war in einer Studie erhöht, allerdings statistisch nicht signifikant (RR 5.7; 95%CI 0.7-46.7) [33].

Dosierung / Applikationsform

Betamethason-Natriumphosphat: 2x 12 mg i.m. im Abstand von 24 Std., d.h. 12 mg und einmalige Wiederholung 12 mg nach 24 Std. (Wirkungseintritt 18 Std. nach Abschluss der letzten Gabe). Es ist keine Dosisanpassung bei Schwangeren mit BMI > 25 notwendig, da sich die Wirkung nicht vermindert [7,37]. Betamethason-Natriumphosphat wird in der Schweiz aus dem Ausland importiert.

Celestone Chronodose®: 2x 12 mg i.m. im Abstand von 24 Std., d.h. 12 mg und einmalige Wiederholung 12mg nach 24 Std. Celestone Chronodose® ist ein Gemisch aus zwei Betamethason-Ester, nämlich 3 mg Betamethason-Natriumphosphat, der löslichen Komponente mit einer raschen Absorption und 3 mg Betamethason-Acetat, der Kristallsuspension mit einer langsamen Resorption und einer Depotwirkung über mehrere Tage bis Wochen.

Eine Alternative zu den Betamethason ist Dexamethason [38]. Dexamethason hat eine höhere Clearance, ein kleineres Verteilungsvolumen und eine kürzere Halbwertszeit als Betamethason. Es wird deshalb anders dosiert als Betamethason, nämlich als Dexamethasonphosphat 4x 6mg i.m. im Abstand von je 12 Std. d.h. 6mg, dreimalige Wiederholung im Abstand von je 12 Std. Positive Auswirkungen auf das Lungenvolumen sind bereits 15 Std. nach der ersten Gabe zu beobachten [39]. Es bestehen aber keine Unterschiede zwischen den beiden Substanzen hinsichtlich perinataler Mortalität [40]. Unter Dexamethason zeigte sich eine reduzierte Anzahl intraventrikulärer Blutungen. Andererseits fanden sich in einer Kohortenstudie bei Kindern im Alter von 18 bis 22 Monaten nach intrauteriner Exposition von Betamethason weniger neurologische Auffälligkeiten als nach Exposition von Dexamethason [41]. Dexamethason ist kostengünstiger und einfacher zu erhalten als Betamethason. Die orale Applikation von Dexamethason scheint weniger wirksam zu sein als die i.m. Gabe [42,43]; zur i.v. Gabe liegen keine Daten vor.

Höhere Dosierungen oder kürzere Abstände verbessern nicht die Vorteile, sondern erhöhen die Wahrscheinlichkeit für ungünstige Nebenwirkungen. Insgesamt fehlen Studien zur optimalen Dosierung, Darreichungsform und Empfehlung für die Bevorzugung von Betamethason bzw. Dexamethason. Der relativen entzündungshemmenden Äquivalenzdosis von 1mg Betamethason entsprechen 40 mg Cortisol. Schwangere, die mit Hydrocortison in der Schwangerschaft aus anderen Gründen behandelt werden, sollten eine Standardtherapie mit Beta- oder Dexamethason erhalten, wenn ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko besteht. Hydrocortison wird in der Plazenta metabolisiert und nur geringe Mengen gehen zum Feten über [3].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangere

Die Behandlung erhöht das mütterliche Infektionsrisiko nicht. Unter Tokolyse mit Sympathomimetika bei gleichzeitig bestehender Chorioamnionitis, Flüssigkeitsüberlastung oder bei Mehrlingsschwangerschaften sind Fälle mit Lungenödem beschrieben [44].

Eine transiente Hyperglykämie kann nach ca. 12 Std. auftreten und 4–5 Tage andauern.

Die totale Leukozytenzahl steigt innerhalb 24 Std. um ca. 30% an und normalisiert sich nach ca. 3 Tagen [45]. Unter der repetitiven Gabe erhöht sich das Risiko für eine Nebennierensuppression und für mütterliche Infektionen [46].

Embryo/Fetus

Die Glukokortikoidgabe kann zu einer reversiblen reduzierten Variabilität der fetalen Herzfrequenz im CTG, einer reduzierten Atemtätigkeit und zu einer Abnahme der Kindsbewegungen während 4-7 Tagen führen [47,48]. Die kardiovaskuläre Reaktion bei schwer wachstumsretardierten Kindern ist nicht einheitlich und kann sowohl eine Verbesserung des enddiastolischen Flusses in der A. umbilicalis als auch eine Verschlechterung zeigen [49].

Die repetitive Lungenreifung führt zu einem erhöhten Risiko für eine Suppression der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [50].

Kontraindikationen

Schwere Chorioamnionitis, Lungenödem, entgleister Diabetes mellitus [6].

Interaktionen

- Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID): Verstärkung der ulzerogenen Wirkung.
- Antibiotika/Antimykotika: Erythromycin kann die Wirkung von Betamethason erhöhen.
- Antihypertonika: Erhöhte hypertone Werte durch die mineralokortikoide Wirkung.
- Antikoagulantien: Antikoagulierender Effekt kann vermindert sein.
- Antikonvulsiva: Phenobarbital und Phenytoin können die Wirksamkeit von Betamethason erniedrigen.
- Sympathomimetika: Die Wirkung und die potentielle Toxizität von Salbutamol werden erhöht [6].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** Empfiehlt eine einmalige Lungenreifung mit Betamethason oder Dexamethason zwischen 24+0 – in gewissen Fällen auch bereits ab 23+0 - und 33+6 SSW. Bei innerhalb der nächsten 7 Tage drohender Frühgeburt kann eine Lungenreifung auch noch zwischen 34+0 und 36+6 SSW vorgenommen werden, sofern in den letzten 14 Tagen keine LRI erfolgt ist. Eine einmalige „rescue dose“ kann bei einem Intervall von mehr als 14 Tagen zwischen der ersten Lungenreifung und dem wiederholten Risiko für eine Frühgeburt und einem Gestationsalter vor 34+0 SSW angewendet werden [51].
- **Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) in Übereinstimmung mit der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie (SGN):** Empfiehlt eine Lungenreifung mit Glukokortikosteroiden (Betamethason i.m. oder Dexamethason i.m.) zwischen 24+0 und 33+6 SSW (in Einzelfällen auch bereits zwischen 23+0 und 23+6) mit der Option einer „rescue dose“ 4 – 6 Wochen nach einer ersten sehr frühen Lungenreifung (z.B. 24+0 SSW). Eine LRI zwischen 34+0 und 36+6 wird nur bei zusätzlichen Risikosituationen für ein Atemnotsyndrom empfohlen (Geburt < 7 Tage, keine vorausgegangene LRI und erwartetes erhöhtes neonatologisches respiratorisches Risiko zu erwarten z.B. elektive Sektio, D. mellitus) [20].

Fachorganisationen

- **National Institute for Care -and Health Excellence, UK (NICE):** Empfiehlt eine einmalige Lungenreifung zwischen 24+0 und 33+6 SSW für Schwangere mit hohem Risiko für eine Frühgeburt und in Spezialfällen auch bereits ab 23+0 SSW sowie zwischen 34+0 und 35+6 SSW [52].
- **National Institutes of Health, USA (NIH):** Empfiehlt eine einmalige Lungenreifung mit der bereits 1994 publizierten Dosierung und dem entsprechenden Intervall [13]. Bis Daten zu einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil für die repetitive Glukokortikoidgabe vorhanden sind, sollten wiederholte Gaben oder auch eine „rescue dose“ nur unter Studienbedingungen appliziert werden (Empfehlungen aus dem Jahre 2000) [53].

Empfehlung der SAPP

Die SAPP schliesst sich den Empfehlungen der SGGG an. Die Applikation von Betamethason zur Lungenreifeinduktion erfolgt in der Schweiz im „off-label use“.

Literatur

Cochrane Database Reviews

[3] Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2000(2): CD000065.

[12] Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2016;355:i5044.

[14] Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. Cochrane Database Syst Rev 2009(4):CD006614.

[17] 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 Feb 3;11(2):e0147604

[22] 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.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[28] 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 Jul 5;(7):CD003935.

[40] Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4):CD006764.

Metaanalysen

[5] Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.

[18] Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125::1385-96.

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)

[13] Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696.

[19] Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC et al. NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016;374:1311-20.

[24] Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;365(9474):1856-62.

[25] 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(7518):665.

[26] Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R; Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:248.e1-9.

[27] Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA; MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143-51.

[29] Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer B, Thorp JM, Moawad A, O'Sullivan MJ, Ramin S, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:633-42.

[30] 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;286:1581-7.

[33] Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1190-8.

[34] McKinley CJD, Cutfield WS, Battin MR, Dalziel SR, Crowther CA, Harding JE, ACTORDS Follow-up Group. Mid-Childhood bone mass after exposure to repeat doses of antenatal glucocorticoids: A randomized trial. *Pediatrics* 2017;139.pii:e2064250.

[35] Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179-89.

[36] Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Kelly EN, Saigal S, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA, Sananes R, Tomat L. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Groups. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics* 2010;126:e1045-55.

[38] Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol* 2003;102:352-5.

[43] 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.

[47] Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. A prospective randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:493-500.

Clinical Trials (nicht verblindet, nicht Placebo-kontrolliert)

[2] Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.

[31] Pratt L, Waschbusch L, Ladd W, Gangnon R, Hendricks SK. Multiple vs. single betamethasone therapy. Neonatal and maternal effects. *J Reprod Med* 1999;44:257-64.

[39] Fanaroff AA, Hack M. Periventricular leukomalacia--prospects for prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1229-31.

[45] Vaisbuch E, Levy R, Hagay Z. The effect of betamethasone administration to pregnant women on maternal serum indicators of infection. *J Perinat Med* 2002;30:287-91.

[48] Rotmensch S, Lev S, Kovo M, Efrat Z, Zahavi Z, Lev N, Celentano C, Ben-Rafael Z. Effect of betamethasone administration on fetal heart rate tracing: a blinded longitudinal study. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:371-6.

Fall-Kontroll Studien

[44] Ogunyemi D. Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:143-7.

[46] McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:669-73.

[49] 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;190:296-304.

Retrospektive Kohortenstudien

[15] Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008;111:921-6.

[23] Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, Davis NM, Callanan C, Olinsky A. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics* 2000;106:E2.

[32] Shelton SD, Boggess KA, Murtha AP, Groff AO, Herbert WN. Repeated fetal betamethasone treatment and birth weight and head circumference. *Obstet Gynecol* 2001;97:301-4.

[37] Hashima JN, Lai Y, Wapner RJ, Sorokin Y, Dudley DJ, Peaceman A, Spong CY, Iams JD, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Varner M, Miodovnik M, Mercer BM, Thorp JM, O'Sullivan MJ, Ramin SM, Carpenter M, Rouse DJ, Sibai B; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The effect of maternal body mass index on neonatal outcome in women receiving a single course of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:263e1-5.

[41] Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics* 2008;121:289-96.

Fallbeispiel

[50] Kairalla AB. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in premature neonates after extensive prenatal treatment with betamethasone: a case history. *Am J Perinatol* 1992;9:428-30.

Pharmakokinetik

[7] 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;203:254e1-12.

[8] Petersen MC, Ashley JJ, McBride WG, Nation RL. Disposition of betamethasone in parturient women after intramuscular administration. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:383-92.

- [9] Ballabh P, Lo ES, Kumari J, Cooper TB, Zervoudakis I, Auld PA, Krauss AN. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:39-45.
- [10] Petersen MC, Nation RL, Ashley JJ, McBride WG. The placental transfer of betamethasone. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:245-7.
- [11] Gyamfi C, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Peaceman A, Sorokin Y, Dudley DJ, Johnson F, Leveno KJ, Caritis SN, Mercer BM, Thorp JM Jr, O'Sullivan MJ, Ramin SM, Carpenter M, Rouse DJ, Miodovnik M, Sibai B; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2010 203:219.e1-5.

Tierversuch

- [1] Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; 45:515-23.

Reviews

- [4] Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656119/>
- [21] Gates S, Brocklehurst P. Decline in effectiveness of antenatal corticosteroids with time to birth: real or artefact? *BMJ* 2007;335:77-9.
- [42] Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:878-81.

Fachinformationen

- [6] Arzneimittelinformation der Schweiz. <https://compendium.ch>; www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen

- [16] NIH: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement 1994;12:1-24.
- [20] SGGG: Surbek D, Drack G, Irion O, Nelle M, Hösli I. Lungenreifungsinduktion bei drohender Frühgeburt: Standardindikationen und Dosierung Expertenbrief Nr. 55, 2018.
- [51] ACOG: ACOG Committee Opinion No. 713: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):e102-e109.
- [52] NICE: Preterm labour and birth. NICE guideline [NG25] Published date: November 2015. 1.9 Maternal corticosteroids.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#maternal-corticosteroids>
- [53] NIH: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 2000. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-50.

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
<http://www.cebm.net/?o=1025>
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

13.09.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): IH,OL,AB,UM