

# Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση κορτικοειδών σε κησείς με κίνδυνο πρόωρου τοκετού

Η παρακάτω ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ παρουσιάστηκε στο 1ο Συμπόσιο Αντιπαράθεσεων (Debates), 29 και 30 Μαρτίου 2014, Αθήνα.

**Στέφος Θεόδωρος**

Καθηγητής – Διευθυντής Μαιευτικής/Γυναικολογικής Κλινικής Παν/μίου Ιωαννίνων

## Εισαγωγή

Ο ρόλος της χορήγησης κορτικοειδών στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης προκειμένου να επαχθεί η ωρίμανση του αναπνευστικού συστήματος είναι αποδεδειγμένος. Συγκρινόμενη με την χορήγηση placebo, η χορήγηση κορτικοειδών ελάττωσε τον κίνδυνο για οξεία αναπνευστική δυσχέρεια των νεογνών, εγκεφαλική αιμορραγία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και σήψη<sup>1</sup>. Για το λόγο αυτό οι κατευθυντήριες οδηγίες όλων των επιστημονικών εταιρειών Μαιευτικής-Γυναικολογίας εμπεριέχουν σχετικές οδηγίες χορήγησης σε περίπτωση που επίκειται η έναρξη πρόωρου τοκετού. Τα θεραπευτικά σχήματα κορτικοειδών περιλαμβάνουν κυρίως τη βηταμεθαζόνη και τη δεξαμεθαζόνη ακολουθώντας την ενδομυϊκή οδό χορήγησης. Τα σχήματα ολοκληρώνονται είτε με εφ'απαξ δόση ή με μια επανάληψη της δόσης σε 12 ή 24 ώρες.

Η αποτελεσματικότητα των κορτικοειδών στην αναπνευστική ωρίμανση του εμβρύου – όπως αυτή αποτυπώθηκε στην ελάττωση των κλινικών δεικτών της επίπτωσης νοσηλείας σε μονάδα νεογνών, της επίπτωσης οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και της εντέλει νεογνικής θνησιμότητας – πυροδότησε έναν ενθουσιασμό στην επιστημονική κοινότητα και δημιούργησε την τακτική των πολλαπλών δόσεων κορτικοειδών, συνήθως σε εβδομαδιαία βάση. Η λογική της επαναλαμβανόμενης χορήγησης στηρίχθηκε στην παρατήρηση ότι το αποτέλεσμα των κορτικοειδών επί του επιφανειοδραστικού παράγοντα ήταν φθίνουσας ισχύος και πρακτικώς εξαφανίζονταν μετά

τις 7 ημέρες<sup>2</sup>. Επιπλέον αναφέρθηκε ότι η επαναλαμβανόμενη χορήγηση κορτικοειδών επάγει εκ νέου και εξίσου με την αρχική χορήγηση την αναπνευστική ωρίμανση. Μελέτες, τέλος, σε πειραματικά ζωικά μοντέλα κατέδειξαν ότι η επαναλαμβανόμενη χορήγηση κορτικοειδών έχει χαρακτηριστικές αθροιστικής δράσης, μεγιστοποιώντας το κλινικό αποτέλεσμα μετά από κάποιες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας<sup>3</sup>.

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν το επαναλαμβανόμενο σχήμα χορήγησης κορτικοειδών αντί του αντίστοιχου μονηρούς, προέρχονται τόσο από τυχαιοποιημένες μελέτες όσο και από πρόσφατες μεταanalύσεις. Και οι δυο τύποι προσέγγισης, περὶν της αποτελεσματικότητας προσπαθούν επίσης να εξάγουν συμπεράσματα για την πιθανή επίπτωση της ενδομήτριας επίδρασης των εξωγενώς χορηγούμενων κορτικοειδών στην μετέπειτα αναπτυξιακή πορεία.

Εκ των τυχαιοποιημένων μελέτων, σημαντική είναι αυτή των Crowther και συν<sup>4</sup>. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 982 γυναίκες που κρίθηκαν υποψήφιες για πρόωρο τοκετό προ των 32 εβδομάδων κύησης. Οι γυναίκες αυτές αφού έλαβαν μια δόση κορτικοειδών όπως προέβλεπαν οι κατευθυντήριες οδηγίες τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εβδομαδιαίως είτε μια δόση κορτικοειδών είτε placebo. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ομάδα παρέμβασης διέφερε σημαντικά ως προς την ομάδα ελέγχου σε σειρά παραμέτρων νεογνικής υγείας όπως η επίπτωση της οξείας ανα-

πνευμονικής δυσχέρειας (33% vs 41%; relative risk 0,82, 95% CI 0,71–0,95,  $p=0,01$ ) και η σοβαρή πνευμονική νόσος (12% vs 20%; relative risk 0,60, 95% CI 0,46–0,79,  $p=0,0003$ )<sup>4</sup>. Ως αποτέλεσμα τα νεογνά που εκτέθηκαν σε επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοειδών υπερέχουν λόγω ελαττωμένου κινδύνου για οξυγονοθεραπεία ή μηχανικού αερισμού επί μακρόν. Σε αντιθεση με προηγούμενες αναφορές για επίπτωση των κορτικοειδών στην ανάπτυξη, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο βάρος, την περίμετρο κεφαλής και το ύψος. Η μελέτη αυτή διέφερε από μια ακόμη σημαντική μελέτη στο χώρο (τη μελέτη MACS) η οποία μελέτησε τη χορήγηση κορτικοειδών ανά 15 ημέρες έως την 33η εβδομάδα κύησης<sup>5</sup>. Η μελέτη δεν ανέφερε βελτίωση των παραμέτρων νεογνικής υγείας στην ομάδα της επαναλαμβανόμενης χορήγησης κορτικοειδών, πλην όμως εντόπισε ότι η επαναλαμβανόμενη χορήγηση σχετίστηκε με χαμηλότερο βάρος και ύψος γέννησης και μικρότερη περίμετρο κεφαλής<sup>5</sup>. Αυτές οι παρατηρήσεις συνδυαζόμενες με αναφορές που συσχετίζουν τα κορτικοειδή με αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικής παράλυσης καλλιέργησαν ένα κλίμα ανησυχίας για πιθανές επιπτώσεις στην μελλοντική νευρολογική ανάπτυξη των νεογνών.

Τα ερωτήματα αυτά προσέγγισε η ίδια ερευνητική ομάδα οργανώνοντας τη μελέτη MACS-2<sup>6</sup>. Η μελέτη είναι κατ'ουσίαν η συνέχιση της μελέτης MACS. Χρησιμοποιώντας το ήδη υπάρχον πρωτόκολλο τυχαιοποίησης, οι ερευνητές προχώρησαν σε παρακολούθηση (follow-up) των νεογνών που συμμετείχαν στη μελέτη MACS, αυτή τη φορά 2 έτη μετά τη γέννηση τους<sup>6</sup>. Μελετώντας ένα μεγάλο δείγμα νεογνών (1069 νεογνών που εκτέθηκαν σε πολλαπλή χορήγηση κορτικοειδών vs 1035 νεογνών της ομάδας ελέγχου) έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες σε ότι αφορά θανάτους ή την ύπαρξη σοβαρών νευρολογικών συμβάντων όπως η εγκεφαλική παράλυση ή νευρολογική καθυστέρηση της ωρίμανσης<sup>6</sup>.

Λίαν προσφάτως η ίδια ομάδα προχώρησε στη δημοσίευση της μελέτης MACS-5 παρουσιάζοντας τα αποτελέσματα της παρακολούθησης 5 έτη μετά τη γέννηση αυτών των νεογνών<sup>7</sup>. Ομοίως δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε ό, τι αφορά θανάτους ή νευροα-

ναπτυξιακή δυσλειτουργία (κινητικής, αισθητηριακής ή γνωσιακής/συμπεριφορικής σφαίρας).

Τα δεδομένα των προαναφερόμενων μελετών είναι ενδεικτικά και σαφώς δεν είναι τα μοναδικά. Σειρά τυχαιοποιημένων μελετών έχουν δημοσιευτεί δημιουργώντας την ανάγκη για μετα-ανάλυση προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα με επίδραση στην κλινική πράξη. Η πιο σύγχρονη μετα-ανάλυση κατάφερε να συνδυάσει 10 τυχαιοποιημένες μελέτες προκειμένου να αναλύσει την επίδραση της επαναλαμβανόμενης χορήγησης κορτικοειδών τόσο άμεσα όσο και σε μεταγενέστερο χρόνο<sup>8</sup>. Φαίνεται ότι όντως η πολλαπλή χορήγηση κορτικοειδών ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών (σχετικός κίνδυνος 0.83 με διάστημα εμπιστοσύνης (0.75–0.91)) και της σοβαρής αναπνευστικής νόσου (σχετικός κίνδυνος 0.83 με διάστημα εμπιστοσύνης (0.72–0.96))<sup>8</sup>. Τα επιπλέον οφέλη όμως που αναμένονταν δεν φάνηκαν να επιβεβαιώνονται: δεν υπήρχε σημαντική υπεροχή της επαναλαμβανόμενης χορήγησης έναντι της απλής χορήγησης σε ό, τι αφορά τον κίνδυνο νεογνικού θανάτου (σχετικός κίνδυνος 0.94 με διάστημα εμπιστοσύνης (0.71–1.23)) ή εγκεφαλικής αιμορραγίας (σχετικός κίνδυνος 0.94 με διάστημα εμπιστοσύνης (0.75–1.18)). Επεκτείνοντας την ανάλυση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας στην πρώιμη παιδική ηλικία, φαίνεται ότι επιβεβαιώνονται τουλάχιστον τα αποτελέσματα της MACS-2<sup>8</sup>. Δεν αναφέρθηκε επιβάρυνση των νεογνών από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση κορτικοειδών αναφορικά με θανάτους ή την εμφάνιση νευροαναπτυξιακής ανωμαλίας.

Τα δημοσιευμένα λοιπόν δεδομένα πάντα σε επίπεδο τυχαιοποιημένων μελετών και μετα-αναλύσεων υποστηρίζουν την πολλαπλή χορήγηση κορτικοειδών ως πρόληψη βαρέων αναπνευστικών συμβάντων του νεογνού χωρίς να επηρεάζεται η μετέπειτα αναπτυξιακή πορεία. Ασφαλώς υπάρχουν σημεία που απαιτούν διευκρίνιση<sup>9</sup>, όπως είναι η χρησιμότητα αυτής της πρακτικής σε δίδυμη κύηση<sup>10</sup> καθώς επίσης κατά πόσο μια τέτοια χορήγηση είναι εξίσου αποτελεσματική σε όλες τις φάσεις της κύησης που δυνητικά μπορούν να επιπλοκούν με πρόωρο τοκετό. Φαίνεται ότι το μέγιστο αποτέλεσμα προστασίας επιτυγχάνεται σε περιπτώσεις σοβαρής προωρότητας<sup>11</sup>. Προ-

ϊούσης της κύησης το μέγεθος της προστασίας αμβλύνεται. Μελλοντικές μελέτες με σωστό σχεδιασμό πιθανώς να δώσουν τις σχετικές απαντήσεις.

---

## Βιβλιογραφία

1. Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004454.
2. Ballard PL: Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal development. *Pediatr Rev* 2000, 1:E83-90.
3. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Kovar J, Sly PD: Lung morphometry after repetitive antenatal glucocorticoid treatment in preterm sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:1437-1443.
4. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS: Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006, 367:1913-1919.
5. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 372:2143-2151.
6. Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Kelly EN, Saigal S, Ross S, Delisle MF, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics* 2010, 126:e1045-1055.
7. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, Armson BA, Kelly EN, Delisle MF, Gafni A, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2014, 167:1102-1110.
8. McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE: Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 206:187-194.
9. Wapner R, Jobe AH: Controversy: antenatal steroids. *Clin Perinatol* 2011, 38:529-545.
10. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR: The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009, 49:173-179.
11. Zephyrin LC, Hong KN, Wapner RJ, Peaceman AM, Sorokin Y, Dudley DJ, Iams JD, Harper M, Caritis SN, Mercer BM, et al: Gestational age-specific risks vs benefits of multicourse antenatal corticosteroids for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013, 209:330 e331-337.