

Lungenreifeinduktion – exaktes Timing essenziell

R. Berger¹, R. Rick¹, H. Maul²

Die Induktion der Lungenreife senkt die perinatale Morbidität im Falle einer Frühgeburt ≤ 34 SSW. Ihr Effekt hängt aber wesentlich von einem exakten Timing ab, das derzeit leider nur sehr eingeschränkt gegeben ist.

Es gilt als bewiesen, dass die einmalige Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt vor 34+0 SSW die perinatale Morbidität und Mortalität signifikant senkt. Alle nationalen und internationalen geburtshilflichen Fachgesellschaften empfehlen diese Maßnahme bei drohender Frühgeburt in ihren Leitlinien. Üblich sind heute zwei Dosen Betamethason (je 12 mg) im Abstand von 24 Stunden (entspricht einem „Zyklus“).

Allerdings ist der Effekt der Kortikosteroid-Applikation auf die Lungenreife erst 24 Stunden nach Gabe der ersten Dosis nachweisbar. Auf dieses Intervall zwischen Applikation und Wirkungseintritt wiesen bereits Ligons und Howie 1972 in ihrer Erstbeschreibung hin (7). Eine Cochrane-Analyse von 2006 bestätigte diese Aussage. Während <24 Stunden nach der ersten Applikation keine Wirkung auf das Respiratory Distress Syndrom (RDS) zu beobachten war, trat dieser Effekt bei <48 Stunden zu Tage. Darüber hinaus konnte 7 Tage nach Kortikosteroid-Applikation keine Reduktion des RDS mehr nachgewiesen werden (12) (s. Tab. 1).

Ganz im Gegenteil fanden Liebowitz und Clyman in einer retrospektiven Analyse, dass extrem frühgeborene

Kinder <28 SSW, die >10 Tage nach der ersten Kortikosteroidgabe zur Welt kamen, eine um mehr als das Zweifache höhere Hirnblutungsrate aufwiesen (17 % vs. 7 %; aOR 4,16; 95 % CI 1,59–10,87, P=0,004). Hatten die Mütter allerdings einen zweiten Zyklus Lungenreife erhalten, lag diese Rate nur bei 8 % und unterschied sich damit nicht von der bei Kindern, die <10 Tage nach der ersten Applikation geboren wurden (6) (s. Abb. 1 auf S. 813). Diese Untersuchungen belegen, wie wichtig offenbar das korrekte Timing bei der Applikation der Lungenreife ist.

Ein grundsätzliches Indikationsproblem

In einer retrospektiven Analyse untersuchten Levin und Mitarbeiter an der Columbia University in New York das Timing der Lungenreife bei verschiedensten Indikationen zur vor-

zeitigen Entbindung zwischen 24 und 34 SSW (5). Sie unterschieden dabei folgende Kategorien:

- vorzeitiger Blasensprung,
- Plazentalösung/vaginale Blutung,
- vorzeitige Wehentätigkeit mit/ohne Zervixveränderung,
- Bluthochdruck in der Schwangerschaft,
- Schwangerschaftserkrankung außer Bluthochdruck,
- fetale Erkrankungen, z. B. Oligohydramnion, Wachstumsretardierung,
- Patientinnen ohne Wehentätigkeit mit verkürzter Zervixlänge, Muttermundseröffnung oder positivem Fibronektintest.

In die Studie flossen die Daten von 630 Patientinnen ein. 589 der Frauen (93 %) hatten vor der Entbindung eine Lungenreife erhalten. Dies entspricht auch etwa unseren Zahlen aus der Perinatalerhebung. In der Untersuchung von Levin et al. lag allerdings lediglich in 40 % der Fälle das Zeitfenster im optimalen Bereich (24 Stunden – 7 Tage). Am besten gelang das Timing erwartungsgemäß bei Frauen mit Bluthochdruck (62,1 %), am schlechtesten schnitten die Patientinnen ohne Wehentätigkeit mit verkürzter Zervixlänge, Muttermundseröffnung oder positivem Fibronektintest ab (11,8 %) (5) (s. Abb. 2 auf S. 813).

Das ist gerade vor dem Hintergrund der Bemühungen, die Prädiktion der

Inzidenz des RDS in Abhängigkeit vom Zeitfenster nach Kortikosteroid-Applikation				
	Kortikosteroid	Kontrolle	Relatives Risiko	95 % CI
RDS bei Geburt <24 Std. nach der ersten Gabe	68/260	74/257	0,87	0,66–1,15
RDS bei Geburt <48 Std. nach der ersten Gabe	38/171	68/203	0,63	0,43–0,92
RDS bei Geburt 1–7 Tage nach der ersten Gabe	57/563	126/547	0,46	0,35–0,60
RDS bei Geburt >7 Tage nach ersten Gabe	32/498	37/490	0,82	0,53–1,28

Tab. 1: Kortikosteroide senken die Inzidenz des RDS nur in einem Zeitfenster von >24 Stunden <7 Tage nach erster Applikation (12).

¹ Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Neuwied

² Frauenkliniken Asklepios Barmbek und Asklepios Nord, Heidberg

Inzidenz der Hirnblutungsrate in Abhängigkeit von der ersten Kortikosteroidgabe

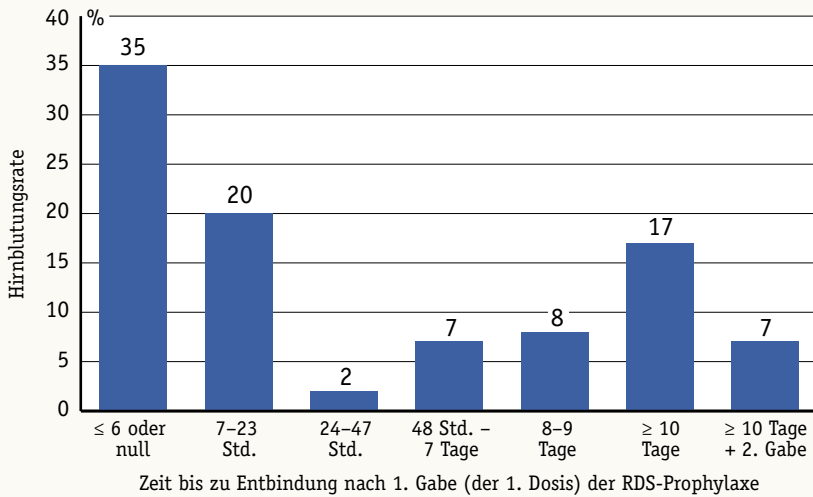


Abb. 1: Bei Geburt > 10 Tage nach der ersten Kortikosteroidgabe steigt die Hirnblutungsrate von Kindern < 28 SSW signifikant an. Haben die Frauen einen zweiten Zyklus erhalten, liegt sie im gleichen Bereich wie > 24 Stunden < 7 Tage nach der ersten Applikation (6).

Timing der Kortikosteroidgabe

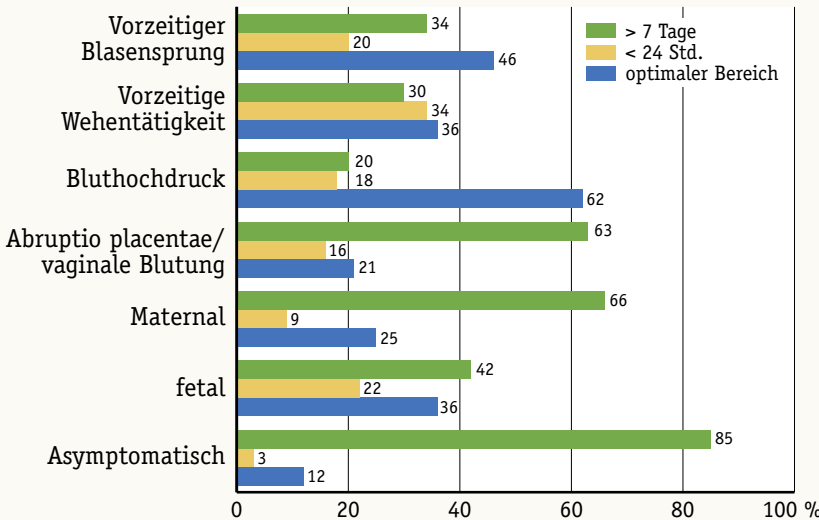


Abb. 2: Nur bei Bluthochdruck der Mutter werden über 60 % aller Feten im optimalen Zeitfenster > 24 Stunden < 7 Tage nach der ersten Kortikosteroid-Applikation geboren. Am schlechtesten ist das Timing bei asymptomatischen Frauen mit Zervixverkürzung oder positivem Fibronektintest (11,8 %) (5).

Frühgeburt zu verbessern, eine sehr ernüchternde Erkenntnis. Verwunderlich ist diese Beobachtung jedoch nicht, da in der niederländischen Kohortenstudie, die den prädiktiven Wert der Zervixlängenmessung und

des qualitativen Fibronektintests zur Vorhersage einer Frühgeburt untersuchte, selbst bei den Hochrisikopatientinnen (Zervixlänge 15 mm und positiver Fibronektintest) nur ein positiver Vorhersagewert von 50 %

erzielt werden konnte. Dieser sank bei einer Zervixlänge von 25 mm und positivem Fibronektintest auf gerade einmal 4 % ab. Ein exaktes Timing der Lungenreifeinduktion ist mit dieser Strategie also schlichtweg nicht möglich (16).

Umgekehrt wird aber übersehen, dass das Hauptproblem nicht die zu späte Verabreichung von Glukokortikoiden ist, sondern die zu frühe und zu großzügige, sodass die Wirkung dann, wenn die Frühgeburt eintritt, nicht mehr ausreichend ist.

Vor diesem Hintergrund einer insgesamt eher laxen und zu frühen Indikationsstellung zur Lungenreifeinduktion ist es bedauerlich, dass die hohen negativen prädiktiven Werte der geschilderten Testverfahren – unauffällige Zervixlänge, negativer biochemischer Test (z. B. fetales Fibronektin, PAMG = plazentares Alpha-Mikroglobulin 1, pHIGFBP-1 = phosphorylierte Form des Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1) – nicht wirklich in vollem Umfang ausgeschöpft werden. Bei negativen Testergebnissen sollte eben nicht oder erst später, wenn weitere Veränderungen auftreten, gereift werden, und nicht automatisch bei Aufnahme in die Klinik, es sei denn, es sprechen andere zwingende Argumente für die sofortige Durchführung einer Lungenreifeinduktion.

Die Beobachtung, dass in der Geburtshilfe ein grundsätzliches Indikationsproblem bei der Applikation der Lungenreife besteht, wird durch Ergebnisse weiterer Studien gestützt. So konnten Adams und Mitarbeiter in einer retrospektiven Untersuchung zeigen, dass bei einer frühzeitigen Entbindung < 37 SSW aufgrund einer fetalen Indikation ein optimales Timing der Lungenreife (24 Stunden – 7 Tage) deutlich schlechter gelingt als bei einer maternalen Indikation (fetal-optimal vs. nicht-optimal: 24 vs. 76 %; maternal-optimal vs. nicht-optimal: 60 vs. 40 %) (2). Eine epidemiologische Untersuchung in Ka-

Rescue-Zyklus mit Kortikosteroiden zwischen 2006 und 2011

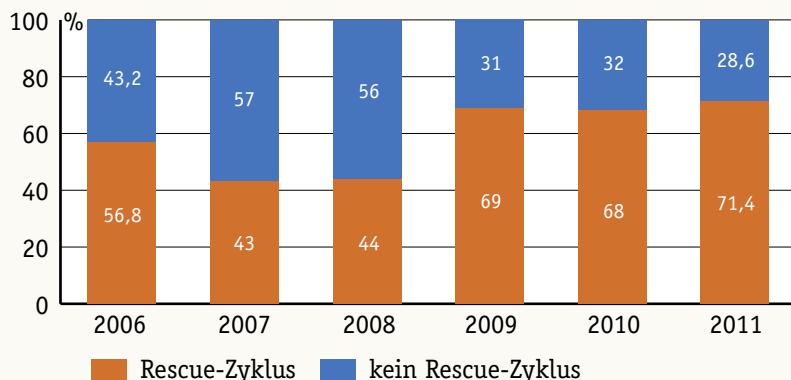


Abb. 3: Der Anteil an Patientinnen, die 14 Tage nach Gabe der ersten Lungenreife noch schwanger waren und einen Rescue-Zyklus erhielten, nahm im Laufe der Zeit signifikant zu und lag im Jahr 2011 bei 71,4 % (5).

nada zeigte, dass zwar der Anteil von Frauen mit Frühgeburt ≤ 34 SSW und optimal applizierter Lungenreife zwischen 1988 und 2012 signifikant anstieg (10 vs. 23 %), letztendlich jedoch unbefriedigend war und in den letzten 10 Jahren auch keine Verbesserung mehr erfahren hatte (11).

Ist der Rescue-Zyklus eine Lösung?

Eine mögliche Lösung für dieses Problem könnte die Applikation eines sogenannten Rescue-Zyklus sein. Levin und Mitarbeiter identifizierten in ihrer Studie 153 Patientinnen, die 14 Tage nach Applikation des ersten Zyklus noch schwanger waren. Von diesen erhielten 87 (56,8 %) Frauen eine

weitere Gabe an Kortikosteroiden. Der Anteil dieser Frauen nahm über die Jahre signifikant zu und lag zuletzt bei 71,4 %. Leider beschreiben die Autoren nicht den Effekt eines Rescue-Zyklus auf das Timing (5) (s. Abb. 3). Die Studie macht aber eben auch deutlich, dass in einem hohen Prozentsatz schon der erste Zyklus Lungenreife entweder zu früh oder zu großzügig indiziert war und ex post gar nicht erforderlich gewesen wäre.

Bereits 2009 wiesen Garite und Mitarbeiter im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Multizenterstudie nach, dass durch die Gabe eines Rescue-Zyklus die neonatale Morbidität bei Patientinnen signifikant verbessert werden kann, die vor 30 SSW

bereits eine Lungenreife erhalten hatten und die zudem mindestens 14 Tage zurücklag (s. Tab. 2). Wichtig an dieser Untersuchung war ebenso, dass die Rate an Kindern mit Wachstumsrestriktion sich zwischen den Gruppen nicht unterschied (4). Bei wiederholten Betamethason-Zyklen waren vermehrt wachstumsretardierte Kinder beschrieben worden (3). Da Crowther und Mitarbeiter in ihrer Studie zur wiederholten Induktion der Lungenreife pro Zyklus lediglich 12 mg Betamethason applizierten und eine ähnlich gute Reduktion des RDS nachweisen konnten wie bei 2×12 mg, ist sicherlich auch eine Rescue-Gabe von nur 12 mg Betamethason zu diskutieren (3).

Wie bei Langzeittokolyse vorgehen?

An dieser Stelle sollte auch nicht unerwähnt bleiben, dass der mögliche Einfluss einer Langzeittokolyse auf die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer in ausgewählten Fällen unterhalb von 28 SSW völlig unklar ist. Die Apostel-II-Studie konnte zwar keinen Effekt für die Gesamtgruppe zwischen 26 und 32 SSW nachweisen, war aber für die frühen SSW unterpowert (13).

Bei konsequentem Therapieabbruch 48 Stunden nach Beginn der Lungenreifeinduktion, wie es von der Mehrzahl der Geburtshelfer heute gefordert wird, ließe sich möglicherweise die Rate von Kindern steigern, die innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Lungenreife entbunden werden. Allerdings kann dies nicht unser Ziel sein. Denn die nicht nachweisbare Verbesserung in der perinatalen Morbidität nach Langzeittokolyse in der Apostel-II-Studie könnte auch damit erklärt werden, dass die Frauen aufgrund der schwangerschaftsverlängernden Therapie das optimale Zeitfenster von 7 Tagen nach Induktion der Lungenreife überschritten hatten. Das würde bedeuten: Der Effekt schwangerschaftserhaltender Maßnahmen wäre doch vorhanden und viel größer, wenn die Lungenreife

Neonatale Morbidität nach Applikation eines Rescue-Zyklus

	Kortikosteroid	Plazebo	OR	CI	P-Wert
Kombinierte Morbidität	43,9 %	63,6 %	0,45	0,27–0,75	0,002
Respiratory Distress Syndrom	41,4 %	61,6 %	0,45	0,27–0,75	0,002
Bronchopulmonale Dysplasie	16,9 %	12,3 %	1,53	0,77–3,07	0,228
Surfactantgabe	37,7 %	55,5 %	0,49	0,30–0,80	0,004
Beatmung	37,6 %	52,9 %	0,56	0,33–0,92	0,023
Perinataler Tod	3,1 %	4,2 %	0,61	0,17–2,21	0,451

Tab. 2: Neonatale Morbidität und Mortalität nach Applikation eines Rescue-Zyklus bei Patientinnen, die 14 Tage nach der ersten Lungenreife noch schwanger waren (4)

erst kurz vor der tatsächlich anstehenden Geburt zum Einsatz gebracht würde und nicht als Routinemaßnahme im Rahmen der Aufnahme bei „drohender Frühgeburt“.

Wie sich die Dinge aber tatsächlich verhalten, bleibt aufgrund fehlender Daten spekulativ. Dennoch sollte über eine grundsätzlich fachärztliche Indikationsstellung nachgedacht werden, bei frühen Wochen gegebenenfalls auch durch einen Facharzt mit der Zusatzbezeichnung Spezielle Geburtshilfe und Perinatologie.

Mögliche Nebenwirkungen zeigen sich erst später

Wie oben ausgeführt, nahm in den letzten Jahrzehnten mit dem Bewusstsein, die perinatale Morbidität durch Induktion der Lungenreife bei frühgeborenen Kindern senken zu können, auch die Anzahl derjenigen Schwangeren zu, die nach Kortikosteroid-Applikation erst jenseits von 37+0 SSW entbunden wurden. Ziel sollte aber aus den oben genannten Gründen sein, eine Lungenreife und erst recht eine wiederholte Lungenreife bei Frauen wenn irgend möglich zu vermeiden, die letzten Endes keine Frühgeburt erleiden. Die Nachsorgedaten des MACS-Trials demonstrieren eindrücklich, dass Kinder, die

nach einer wiederholten Lungenreifeinduktion nach 37+0 SSW geboren werden, signifikant häufiger neurosensorische Störungen aufweisen (1) (s. Tab. 3). Die Ergebnisse machen noch einmal deutlich, warum auch in der Geburtshilfe prospektiv randomisierte Studien wichtig sind: Retrospektive Analysen hätten jedenfalls entweder den Effekt nicht gezeigt, oder man hätte gute Gründe gehabt, an der Aussage zu zweifeln.

Kurzum: Es sollte uns immer bewusst sein, dass Kortikosteroide sehr wirkungsvolle Medikamente sind, die die Proliferation und Differenzierung von Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten und der Mikroglia in erheblichem Maße beeinflussen. Das fetale Gehirn ist übersät mit Rezeptoren für Kortikosteroide, die unzählige Signalkaskaden in Gang setzen (8–10), deren genaue Bedeutung für die weitere Entwicklung allenfalls ansatzweise verstanden sind.

Daher ist eine strenge Indikationsstellung jeder einzelnen Lungenreifeinduktion unerlässlich, insbesondere auch mit dem Ziel, einen möglicherweise erforderlichen zweiten Lungenreifezyklus vermeiden zu können. Nur bei strenger Indikationsstellung werden die positiven Effekte dieser Intervention überwiegen. Mögliche Neben-

wirkungen werden bei den betroffenen Kindern leider erst in einem sehr viel späteren Lebensalter offenbar, wenn wir Geburtshelfer sie aus den Augen verloren haben. Und: Sie werden uns selbst bei genauem Hinsehen oft nicht deutlich. Nach den Ergebnissen des ASTECS-Trial, bei dem im Rahmen der geplanten Sectio in Terminnähe entweder ein Zyklus Glukokortikoide oder Plazebo gegeben wurden, war das neurologische Outcome im Alter von 8–15 Jahren identisch. Nur den (verblindeten) Lehrern dieser Kinder fiel auf, dass die Schulleistungen der Kinder, die Glukokortikoide erhalten haben, deutlich schlechter waren als die der Kinder der Plazebogruppe (14, 15). Insofern: Jeder Lungenreifezyklus muss gut überlegt und sollte streng indiziert sein.

Fazit

- Lediglich 20–40 % aller Frauen mit Frühgeburt ≤ 34 SSW erhalten die Lungenreife im optimalen Zeitfenster (24 Stunden – 7 Tage).
- Das Hauptproblem ist nicht die zu späte Verabreichung von Glukokortikoiden, sondern die zu frühe und zu großzügige, sodass die Wirkung dann, wenn die Frühgeburt eintritt, nicht mehr in optimalem Ausmaß vorhanden ist. Das bedeu-

Entwicklung von Kindern im Alter von 5 Jahren nach multipler Induktion der Lungenreife

	Unreife Neugeborene (< 37 SSW) N=1.257		Reife Neugeborene (≥ 37 SSW) N=462		P-Wert ¹
	OR (95 % CI)	P-Wert	OR (95 % CI)	P-Wert	
Tod oder neuronale Störung	0,87 (0,67–1,14)	0,32	1,69 (1,04–2,77)	0,04	0,02
Tod	0,92 (0,58–1,41)	0,66	0,58 (0,52–6,47)	0,65	0,72
Neuromotorische Störungen	keine Konvergenz	keine Konvergenz	keine Konvergenz	keine Konvergenz	keine Konvergenz
Neurosensorische Störungen	0,84 (0,55–1,29)	0,43	3,70 (1,57–8,75)	0,004	0,005
Neurokognitive Störungen	0,89 (0,62–1,28)	0,53	1,31 (0,75–2,29)	0,35	0,31

¹ P-Wert für die Hypothese, dass die OR für unreif geborene Kinder signifikant unterschiedlich ist von der reif geborener

Tab. 3: Kinder, die nach multipler Applikation von Kortikosteroiden reif ($\geq 37+0$ SSW) geboren werden, haben im Vergleich zu unreif geborenen (< 37+0 SSW) signifikant häufiger neurosensorische Entwicklungsstörungen (1).

tet: Entscheidend ist das optimale Timing des ersten Zyklus Lungenreife, der möglichst kurz vor der Geburt abgeschlossen sein sollte. Daher müssen übliche Automatismen der Klinikroutine vermieden werden, die zur Indikation führen.

■ Möglicherweise kann durch die Gabe eines Rescue-Zyklus die perinatale Morbidität gesenkt werden. Dieser sollte allerdings aufgrund der bekannten negativen Effekte einer wiederholten Lungenreife nicht mehr nach 29+0 SSW appliziert werden.

■ Kinder, die nach wiederholter Gabe von Kortikosteroiden reif geboren werden, leiden signifikant häufiger an neurosensorischen Störungen. Die Indikation zu einem Rescue-Zyklus ist daher sehr streng zu stellen.

■ Die positive Prädiktion der Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen ist trotz aller uns zur Verfügung ste-

henden Methoden (Zervixlänge, biochemischer Test) unzureichend und bedarf der dringenden Verbesserung, um eine optimale Applikation der Lungenreife zu ermöglichen. Umgekehrt sollte bei negativem Testergebnis (Zervix > 25 mm oder biochemische Tests negativ) aufgrund hoher negativer Vorhersagewerte wenn möglich auf eine Lungenreifeinduktion verzichtet werden, falls nicht andere Gründe dafür sprechen. Ziel muss die Vermeidung jeder einzelnen unnötigen Lungenreifeinduktion sein.

■ Vor diesem Hintergrund ist die Einführung des planungsrelevanten Qualitätsindikators „Antenatale Kortikosteroidtherapie bei Frühgeburten mit einem präpartalen stationären Aufenthalt von mindestens zwei Kalendertagen“ (Ziel $\geq 95,00\%$) Anfang 2017 als in höchstem Maße kritisch, vielleicht sogar als gefährlich zu sehen, weil dadurch die niederschwellige Indikationsstellung gefördert wird.

Literatur

Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de.

Interessenkonflikt

R.B. gibt an, dass Interessenkonflikte in dem Bereich Fortbildung und Kongresse vorliegen. R.R. gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. H.M. gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Für die Autoren



Prof. Dr. med. Richard Berger

Marienhäus Klinikum
St. Elisabeth
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universitäten Mainz und
Maastricht
Klinik für Gynäkologie und
Geburtshilfe
Friedrich-Ebert-Straße 59
56564 Neuwied
richard.berger@marienhäus.de

Literatur

zum Beitrag „Lungenreifeinduktion – exaktes Timing essenziell“, FRAUENARZT 10/2017

1. Aszталos EV et al.; MACS-5 Collaborative Group: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr.* 2013 Dec; 167(12): 1102-10. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2764.
2. Adams TM et al.: The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May; 212(5): 645.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.021. Epub 2014 Nov 25.
3. Crowther CA et al.; ACTORDS Study Group: Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007 Sep 20; 357(12): 1179-89.
4. Garite TJ et al.; Obstetrix Collaborative Research Network: Impact of a ‚rescue course‘ of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar; 200(3): 248.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2009.01.021.
5. Levin HI et al.: Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single centre. *BJOG.* 2016 Feb; 123(3): 409-14. doi: 10.1111/1471-0528.13730. Epub 2015 Oct 20.
6. Liebowitz M, Clyman RI: Antenatal betamethasone: A prolonged time interval from administration to delivery is associated with an increased incidence of severe intraventricular hemorrhage in infants born before 28 weeks gestation. *J Pediatr.* 2016 Oct; 177: 114-120.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.002. Epub 2016 Aug 8.
7. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972 Oct; 50(4): 515-25.
8. Moisiadis VG, Matthews SG: Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jul; 10(7): 391-402. doi: 10.1038/nrendo.2014.73. Epub 2014 May 27.
9. Moisiadis VG, Matthews SG: Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jul; 10(7): 403-11. doi: 10.1038/nrendo.2014.74. Epub 2014 May 27.
10. Quinn TA et al.: Ontogenetic change in the regional distribution of dehydroepiandrosterone-synthesizing enzyme and the glucocorticoid receptor in the brain of the spiny mouse (*Acomys cahirinus*). *Dev Neurosci.* 2016; 38(1): 54-73. doi: 10.1159/000438986. Epub 2015 Oct 27.
11. Razaz N et al.: Trends in optimal, suboptimal, and questionably appropriate receipt of antenatal corticosteroid prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2015 Feb; 125(2): 288-96. doi: 10.1097/AOG.0000000000000629.
12. 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): CD004454.
13. Roos C et al.; APOSTEL-II Study Group: Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Jan 2; 309(1): 41-7. doi: 10.1001/jama.2012.153817.
14. 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.
15. Stutchfield PR et al.: Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 May; 98(3): F195-200. doi: 10.1136/archdischild-2012-303157. Epub 2013 Feb 19.
16. van Baaren GJ et al.: Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun; 123(6): 1185-92. doi: 10.1097/AOG.0000000000000229.