

Antenatal corticosteroid

Forfattere

2024

Heldarskarð, Gerda, læge, Nordsjællands Hospital

Huusom, Lene, overlæge, Herlev.

Hvidman, Lone, overlæge, AUH

Jespersen, Cecilie, 1. reservelæge, forskningsassistent, Cochrane Danmark

Kanstrup, Eva Köhler, læge, Horsens

Kirkeby, Anne (neonatolog) overlæge, AUH

Kolding, Line, afdelingslæge, AUH

Larsen, Mads Langager, postdoc, Rigshospitalet

Madsen, Katrine Elkjær, læge, Aalborg Universitetshospital

Miltoft, Caroline Borregaard, 1. reservelæge, Rigshospitalet

Ovesen, Per Glud, overlæge, AUH

Pedersen, Lars Henning, overlæge, AUH

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Forfattere til 2018 revision og 2016 udgaven: Se appendiks 5

Korrespondance

Lars Henning Pedersen, lh@clin.au.dk

Status

Første udkast: januar 2025

Diskuteret af Sandbjerg dato: januar 2025

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse

Resume af kliniske rekommandationer	side 2
Indledning	side 4
Senfølger	side 6
ACS før uge 23+5	side 9
ACS uge 23+5 til 33+6	side 13
Rescue ACS	side 20
ACS uge 34+0 til 36+6	side 24
ACS før elektivt sectio efter uge 34	side 26
Appendiks 1: COI for forfattere	side 30
Appendiks 2: Biologisk baggrund	side 31
Appendiks 3: Evidenstabeller	side 34
Appendiks 4: Internationale rekommandationer	side 36
Appendiks 5: Forfattere til tidligere udgaver	side 40
Appendiks 6: Søgestreng	side 41
Appendiks 7: Supplerende referencer 2018 revision	side 42

Resume af kliniske rekommandationer

FØR UGE 23+5 <i>Hvis den gravide efter grundig evidensbaseret information fra neonatologer og obstetrikere i højt specialiseret regi har ønske om aktiv behandling kan det overvejes at give ACS* mellem 22+0 og 23+5.</i> <i>Den meget høje mortalitet ved fødsel i GA intervallet skal vægtes i informationen.</i> <i>Behandling med ACS ikke er "bindende" for senere aktiv neonatologisk behandling.</i>	2b A Statement Statement
UGE 23+5 til 33+6 <i>Man bør behandle med ACS* ved truende for tidlig fødsel uge 23+5 til 33+6.</i> <i>Overvej at behandle med ACS* også hos kvinder hvor fødslen er nært forestående, herunder hvor det vurderes at kun en dosis kan gives.</i>	1a A 2a B

RESCUE (UGE 24 til 33+6) <i>Overvej rescue ACS* før uge 33+6 ved truende for tidlig fødsel, forudsat at der er givet primær ACS* før GA 30+0 samt mindst 14 dage tidligere.</i> <i>Rescue ACS* kan dog overvejes allerede efter 7 dage ud fra en klinisk vurdering.</i>	1b A Statement
UGE 34+0 til 36+6 <i>Ved truende for tidlig fødsel uge 34+0 til 36+6 kan ACS ikke generelt anbefales.</i>	1b B
SECTIO <i>Ved elektivt sectio efter uge 34+0 kan ACS ikke generelt anbefales.</i>	2b B
DOBBELT DOSIS <i>Man bør ikke give dobbelt dosis betametason (dvs. 24 mg) på en gang.</i>	2c B
TIMING <i>Man bør ikke gentage dosis af betametason allerede efter 12 timer.</i> <i>ACS gives optimalt 1-7 dage før fødsel.</i>	1b A 2a B
FLERFOLD <i>ACS* bør tilbydes ved flerfoldsgraviditeter i samme behandlingsregime som ved singleton-graviditeter.</i>	2b B

**To doser á 12 mg betametason med 24 timers interval*

Forkortelser

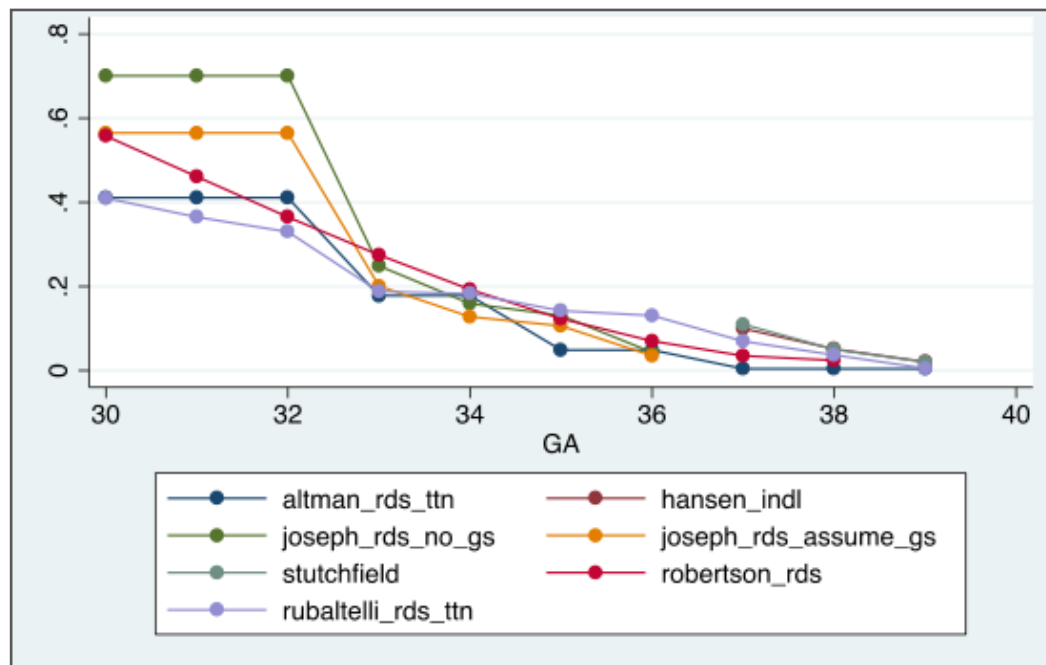
Antenatal corticosteroid (ACS)
Bronkopulmonal dysplasi (BPD)
Gestationsalder (GA)
Intraventrikulær hæmoragi (IVH)
Nekrotiserende enterocolitis (NEC)
Number needed to treat (NNT)
Periventrikulær leukomalaci (PVL)
Respiratorisk distress syndrom (RDS)
Retinopathy of prematurity (ROP)
Transitorisk takypnø neonatalt (TTN)

Indledning

BAGGRUND

Graham "Mont" Liggins fandt i 1972 i et randomiseret studie en reduktion i både forekomsten af RDS og dødelighed hos præterme efter antenatal corticosteroid (ACS)-behandling (Liggins and Howie 1972). Han havde i 1969 beskrevet lungeforandringer hos får efter ACS-eksponering (injiceret direkte i fosteret) og foreslog, at ændringen kunne skyldes forskelle i surfactant i alveolerne hos nyfødte (Liggins 1969). Administration af ACS ved truende for tidlig fødsel er standardbehandling internationalt. Dog varierer grænserne for primær behandling, brugen af rescue-behandling og administration af ACS ved sectio op til og med gestationsalder 38+6 (se "Internationale rekommandationer", appendiks 4).

Beslutningen om, hvorvidt man anvender ACS eller ej er en balance mellem den formodede effekt og den potentielle risiko for senfølger efter behandlingen (se nedenstående afsnit om senfølger).



Figur 1. Respiratoriske udfald afhængig af gestationsalder baseret på studier med blandet metodologi (Robertson, Sniderman et al. 1992, Rubaltelli, Dani et al. 1998, Stutchfield, Whitaker et al. 2005, Hansen, Wisborg et al. 2008, Joseph, Nette et al. 2009). Y-aksen angiver proportion med RDS og/ eller TTN.

DEFINITIONER

Farmakokinetik

I Danmark anvendes udelukkende betametason, hovedsageligt Celeston og Betapred. Celeston er en 1:1 blanding af betametason natrium-fosfat og betametason acetat, hvorimod Betapred kun indeholder betametason natrium-fosfat. De to typer af betametason har forskellige farmakokinetiske profiler; betametason natrium-fosfat absorberes hurtigt med en høj topkoncentration og en kort halveringstid, hvorimod betametason acetat opløses langsommere, med en lavere maksimal koncentration, forsinket topkoncentrationstid og længere halveringstid. Den potentielle effekt af de farmakokinetiske forskelle er ikke velundersøgt.

RDS, TTN

Definitionen af respiratorisk distress syndrom (RDS) og transitorisk takypnø neontalt (TTN) varierer fra studie til studie.

Evidensgradering

Oxford

Senfølger efter eksponering for ACS før GA 34

BAGGRUND

Eksponering for ACS har i dyrestudier vist at øge risikoen for hjerneskade med en dosis-respons-sammenhæng (Slotkin et al., 1998; Uno et al., 1990). Lignende fund er foreslået hos mennesker, hvor gentagne doser af ACS sammenlignet med en enkelt dosis er forbundet med bl.a. en øget risiko for væksthæmning (Jobe & Goldenberg 2018). Det er dog uklart, om gentagne doser også øger risikoen for neurokognitive senfølger (Asztalos 2013; Ninan 2024; Wapner 2007), men generelt anbefales det at udvise mere forsigtighed med gentagne doser.

De potentielle langtidsfølger ved standardbehandling hos mennesker er endnu ikke fuldt klarlagt, og der er en pågående debat om brugen af antenatal ACS og nødvendigheden af grundig og lang follow-up i fremtidige studier, ligesom visheden om mulige potentielle skadelige effekter i sig selv bør skærpe kravene til den minimale potentielle positive effekt af behandlingen man kan acceptere.

Imens nogle RCT-opfølgingsstudier ikke har fundet øget risiko for påvirkning af intelligens, syn eller hørelse (McGoldrick 2020), viser andre studier at ACS er forbundet med en øget risiko for forsinket udvikling og for at blive klassificeret som lavest scorende i skolen sammenlignet med kontroller (McGoldrick 2020 og Stutchfield 2013). Fælles for studierne er dog, at de er små og præget af betydelige lost to follow-up.

Der er tiltagende fokus på at undersøge om risikoen for senfølger afhænger af hvornår barnet fødes. Dette er relevant fordi, nyere opgørelser viser at andelen af præterm ACS-eksponerede, der først fødes sen præmaturot eller til termin udgør 40% (Yao 2023 og Ninan 2023) (hhv. 1.6 millioner og 2 millioner forsøgsparticipanter).

Risici for børn med præterm fødsel: Der er bred enighed om, at administration af ACS ved truende for tidlig fødsel før uge 34 markant reducerer risikoen for skader på CNS hos børn der fødes før uge 34, samtidig med det også øger overlevelsen (McGoldrick 2020; Ninan 2022; Sotiriadis 2015).

Risici for børn med sen præmaturot fødsel (GA 34+0 til 36+6): Et nyere amerikansk multicenter-RCT med knap 500 børn i hver arm fandt ingen forskel i den konceptuelle udvikling ved 7-års alderen blandt børn eksponeret for ACS vs. placebo i GA 34-36+6 der blev eksponeret for ACS efter GA 34+0 (Gyamfi-Bannerman 2024).

Risici for børn med fødsel til termin: Evidensen for CNS-påvirkning er mere usikker for gruppen af børn, der fødes sent præmaturot eller til termin. Flere store retrospektive kohortestudier har fundet en øget risiko for neuroudviklingsforstyrrelser (Melamed

2019; Räikkönen 2020; Wolford 2020) og hjerneskade (Räikkönen 2022) hos børn født til termin, hvor mødrene fik ACS før uge 34, sammenlignet med ikke-eksponerede børn. Disse studier har dog metodologiske svagheder og risici for bias (Dehaene, 2023; Gyamfi-Bannerman 2024; Hutcheon & Liauw, 2023). Omvendt fandt et kohortestudie med en anden metodisk tilgang ingen sammenhæng mellem præterm ACS-eksponering og risikoen for ADHD (Hutcheon 2022).

Langtidsrisiko for svære infektioner efter eksponering af ACS før GA 34: Flere studier har undersøgt risikoen for infektioner efter eksponering for ACS. Et finsk registerstudie fandt en øget risiko for indlæggelseskrævende infektioner i op til 4-års alderen for præterm eksponerede, der fødes til termin (Räikkönen 2023). Et Taiwanesisk populationsbaseret registerstudie (N = 2 millioner) fandt en øget risiko for infektioner op til 1 år efter eksponering for ACS for indlæggelseskrævende infektioner, sepsis, pneumoni og akut gastroenteritis i forhold til ueksponerede børn. Dette sås uagtet om børnene blev født præterm eller til termin (Yao 2023).

For påvirkning af øvrige organsystemer, se biologisk baggrund, appendiks 2.

Resume af evidens

Behandling med ACS ved truende præterm fødsel reducerer risikoen for neurologiske skader hos fostre, der fødes præmature.	1b
Der mangler evidens for både skadelige og beskyttende effekter hos eksponerede fostre, der fødes senpræmature og til termin.	2a

REFERENCER

Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S et al.; MACS-5 Collaborative Group (2013). 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.

Dehaene, I. (2023). Updating the balance between benefits and harms of antenatal corticosteroids requires appropriate causal inference. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 229(1), 80–81. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.02.004>

Gyamfi-Bannerman C, Clifton RG, Tita ATN, Blackwell SC, Longo M, de Voest JA et al. (2024). Neurodevelopmental Outcomes After Late Preterm Antenatal Corticosteroids. *JAMA*, 331(19), 1629. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.4303>

- Hutcheon JA, Liauw J. (2023). Counterpoint: The value of benchmarking in observational studies of the longer term safety of antenatal corticosteroids. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 37(1), 15–18. <https://doi.org/10.1111/ppe.12937>
- Hutcheon JA, Strumpf EC, Liauw J, Skoll MA, Socha P, Srouf M et al. (2022). Antenatal corticosteroid administration and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a regression discontinuity study. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 194(7), E235–E241. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211491>
- Jobe, AH, Goldenberg RL. (2018). Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(1), 62–74. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.007>
- McGoldrick E, Stewart F, Parker R, & Dalziel SR. (2020). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>
- Melamed N, Asztalos E, Murphy K, Zaltz A, Redelmeier D, Shah BR et al. (2019). Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open*, 9(9), e031197. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031197>
- Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, & McDonald SD. (2022). Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 176(6), e220483. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0483>
- Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, & McDonald SD. (2024). Long-Term Outcomes of Multiple versus a Single Course of Antenatal Steroids: A Systematic Review. *American Journal of Perinatology*, 41(04), 395–404. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1760386>
- Ninan K, Gojic A, Wang Y, Asztalos E V, Beltempo M, Murphy K E et al. (2023). The proportions of term or late preterm births after exposure to early antenatal corticosteroids, and outcomes: systematic review and meta-analysis of 1.6 million infants *BMJ* 2023; 382, e076035. doi: 10.1136/bmj-2023-076035
- Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. (2020). Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA*, 323(19), 1924. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3937>
- Räikkönen K, Gissler M, Tapiainen T, Kajantie E. (2022). Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Psychological Developmental and Neurosensory Disorders in Children. *JAMA Network Open*, 5(8), e2228518–e2228518. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.28518>
- Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E, Tapiainen T. (2023) Antenatal corticosteroid treatment and infectious diseases in children: a nationwide observational study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Oct 12;35:100750. doi: 10.1016/j.lanpe.2023.100750.
- Slotkin TA, Zhang J, McCook EC, Seidler FJ. (1998). Glucocorticoid administration alters nuclear transcription factors in fetal rat brain: implications for the use of antenatal steroids. *Developmental Brain Research*, 111(1), 11–24. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(98\)00115-1](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(98)00115-1)
- Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G. (2015). Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm. *Obstetrics & Gynecology*, 125(6), 1385–1396. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000748>
- Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJM. (2013). Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 98(3), F195–200. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303157>
- Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB et al. (1990). Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Developmental Brain Research*, 53(2), 157–167. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(90\)90002-G](https://doi.org/10.1016/0165-3806(90)90002-G)

Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY. et al. (2007). Long-Term Outcomes after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids. *New England Journal of Medicine*, 357(12), 1190–1198.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa071453>

Wolford E, Lahti-Pulkkinen M, Girchenko P, Lipsanen J, Tuovinen S, Lahti J et al. (2020). Associations of antenatal glucocorticoid exposure with mental health in children. *Psychological Medicine*, 50(2), 247–257.
<https://doi.org/10.1017/S0033291718004129>

Før uge 23+5

Vedrørende anvendelse af antenatal corticosteroid (ACS) uge 22+0 til 23+5.

Siden sidste revision af denne guideline i 2018 er der publiceret kohortestudier (Ehret, Travers, Tonismae, Chawla, Rossi) og et par reviews/metaanalyser (Desmukh, Backes), der undersøger effekten af ACS ved truende præterm fødsel i uge 22-23 (Tabel 1 og 2 nedenfor).

Det er i alle disse studier fundet, at ACS i uge 22+0 til 22+6 er associeret til reduceret mortalitet til udskrivelse (aRR/OR 0,6-0,9), men også at mortaliteten trods ACS fortsat er meget høj (60-80%) – se tabel 1 og 2. Nogle studier har også vist en mulig effekt på alvorlig neonatal morbiditet, mens der er meget begrænsede data for langtidsopfølgning af børnene (Carlo, Backes), og hvor disse foreligger, er de vurderet at have meget lav evidens (Backes et al).

Fra uge 23+0 til 23+6 er mortaliteten a priori reduceret sammenlignet med uge 22+0 til 22+6, men fortsat betydelig (Tabel 1 nedenfor). Behandling med ACS er også i uge 23 associeret til reduceret mortalitet og morbiditet (Deshmukh, Carlo, Ehret, Travers, Rossi).

Samtlige studier er observationelle med dertil hørende usikkerhed omkring confounding by indikation og selektionsbias. Fastsættelse af gestationsalder er desuden ikke ensartet

Af betydning for effekten af ACS og den absolutte risiko ved GA < 24+0 peger litteraturen på, at også fostervægten har betydning. Et enkelt af ovennævnte studier har undersøgt betydningen af fostervægt i GA 22 og 23 (Rossi). Her fandt man betydende forskel i den absolutte overlevelse mellem vægtgrupperne i GA 22 og at ACS ikke var sikkert associeret til en højere overlevelse ved fødselsvægt 400-499 g i GA 22 (17,5% vs. 16,8%), mens der ved fødselsvægt 463-570 g fandtes signifikant association mellem ACS og overlevelse (44,7% vs. 27,6%). I GA 23 gen fandt man ikke disse forskelle mellem vægtgrupper.

På grund af den meget høje mortalitet ved fødsel i uge 22+0 til uge 23+5 anbefales ACS ikke rutinemæssigt i denne periode. Såfremt den gravide ønsker aktiv behandling ved fødsel i uge 22 og 23, kan man vælge at afvige fra denne anbefaling og give behandling med ACS før uge 23+5 på forudsætning af:

- at den gravide har modtaget grundig information ved neonatolog og obstetrikere om forventet forløb omfattende den lave overlevelsesrate, høje risiko for alvorlig morbiditet samt efterfølgende risiko for alvorlige handicaps
- faglig vurdering ved multidisciplinær konference med deltagelse af speciallæger i neonatologi og obstetrik

Tabel 1. Overlevelse til udskrivelse - kortfattet oversigt af ovennævnte relevante studier

	GA 22 (+ ACS vs. -ACS)	GA 23 (+ ACS vs. -ACS)
Backes	39 % vs. 20 %	-
Deshmukh	33 % vs. 22 %	44 % vs. 28 %
Chawla	54 % vs. 35 %	
Tonismae	14 % vs. 4 %	44 % vs. 13 %
Travers	34 % vs. 18 %	52 % vs. 29 %
Carlo	27 % vs. 18 %	42 % vs. 27 %
Ehret	38 % vs. 17 %	55 % vs. 36 %
Rossi	45 % vs. 28 %	57 % vs. 29 %

Tabel 2. Detaljeret oversigt over relevante studier om GA 22 og 23

Studie, år	Type, N	Resultater	Bemærkninger
Ehret, 2018	Observationelt N = 29932 (GA 22 = 1058)	Overlevelse, der fører til udskrivelse GA 22: 38 % vs. 17 %, aRR = 2,11 (1,68-2,65) Overlevelse uden major morbiditet: 1 % vs 4 %, aRR 4,35 (1,84-10,2) GA 23: Overlevelse: 55% vs. 36%, aRR 1,54 (1,4-1,7) Overlevelse u. morbiditet: 5,9 % vs. 2,8 %, aRR 2,19 (1,48-3,25)	+ ACS vs % ACS Major morbiditet: IVH/PVL, NEC, ROP, sepsis, CLD
Travers, 2022	Observationelt N= 8967 (GA 22 = 898)	Død (absolut 70 %), aRR = 0,91 (0,77-1,08) Død < 12 h (absolut 30 %), aRR = 0,47 (0,30-0,73) Alvorlig IVH (absolut 41%), aRR = 0,55 (0,38-0,79) (GA 23: aRR 0,73/0,47/0,64)	"Potentially missed opportunity." Sammenligner dem, der fik ACS med dem der kunne have fået ACS
Carlo, 2011	Observationelt N= 10541 (GA 22 = 401)	Død: 73 % vs. 82 %, aOR 0,61 (0,34-1,07) Død or NDI: 91 % vs. 93 %, aOR 0,73 (0,33-1,59) (GA 23: aOR 0,49 og 0,63 – begge sign)	NDI (2003-2008): Bayley, <70 moderat/alv CP, blindhed, døvhed

Rossi, 2023 NICUII + III (hele USA)	Observationelt N=10627 (GA 22= 2635)	Overlevelse til 1 år[MOU4] : Samlet 45% vs. 28 %, aRR 1,6 (1,2-2,1), < 490 g: 16,8 % vs. 17,5 %, aRR 0,8 (0,4-1,6) (GA 23: 47% vs 57 %, aRR 1,4 (1,3-1,6) - uden betydning af stratificering på fødselsvægt som i GA 22)	Stratificerer på Fostervægt
Travers, 2018	Observationelt N= 11022 (GA 22= 173)	Død inden udskrivelse Komplet ACS 66%, partiel ACS 65 %, ingen ACS 82% Hjem med ilt: 58%, 58 % 47 % (GA 23 død: 48%, 53%, 71%. ilt: 46%, 43 %, 33%)	Komplet, partiel eller ingen ACS
Tonismae, 2018	Observationelt GA 22+: 95 født (143 indlagt) GA 23+:117 født (197 indlagt)	Overlevelse til udskrivelse GA 22+: 40 planlagt genoplivning, 36 levende født Udskrevet til hjem: + ACS: 2 af 14 (14%). -ACS:1 af 26 (3,8%) GA 23+: 117 planlagt genoplivning, 116 levende født. Udskrevet til hjem: + ACS: 37 af 84 (44%). -ACS: 5 af 38 (13%).	Min. 1 dosis ACS
Chawla, 2022	Observationelt N= 431 (GA 22 + 23)	Overlevelse til udskrivelse Komplet 54%, partiel 37%, ingen 35% Overlevelse uden morbiditet: 27% / 13% / 10% (*complete vs ingen: IVH aRR 0,41)	Komplet, partiel, ingen ACS Født i GA 22 el 23 (excl ACS i GA 23)
Deshmukh, 2018	Systematisk review N = 10109 GA 22 N= 587 GA 23 N=3438	ACS vs ingen GA 22: Mortalitet før udskrivelse: 668/1000 vs 776/1000, OR 0,58 (0,38-0,89) Morbiditet: IVH, CLD, NEC ikke sign men tendens for IVH GA 23: Mortalitet før udskrivelse: 558/1000 vs 721/1000, OR 0,49 (0,38-0,89) Morbiditet: IVH OR=0,77 (NEC og CLD den anden vej...)	Update på tidl review
Backes, 2020	Systematisk review + metaanalyse 31 studier N = 2226 (alle GA 22)	Samlet overlevelse til udskrivelse 29 % ACS vs ingen: 39% vs 20% p< 0,01 2000-2010 vs 2010-2020: 21 % vs 31 % (GRADE very low confidence) Overlevelse uden moderat/alvorlig Neuro- Developmental-Impairment: 37 % (kun muligt at vurdere 6 % af inkluderede (5 studier, 39 børn) (GRADE very low confidence)	Proaktiv neonatal behandling, artikler 2000-2020. Forff. Understreger meget varierende overlevelse mellem studier – og tager forbehold.

Resume af evidens

ACS er fra GA 22+0 og frem associeret til nedsat mortalitet og muligvis også morbiditet. Dog er det gældende at den absolutte mortalitet og neonatale morbiditet er betydelig i GA 22 og 23, mens der fortsat mangler evidens for langtidsfølger.	1b
Der er fortsat en meget høj mortalitet ved fødsel i GA 22 og 23.	1a

Kliniske rekommandationer

FØR UGE 23+5	
<i>Hvis den gravide efter grundig evidensbaseret information fra neonatologer og obstetrikere i højt specialiseret regi har ønske om aktiv behandling kan det overvejes at give ACS* mellem 22+0 og 23+5.</i>	B
<i>Den meget høje mortalitet ved fødsel i GA intervallet skal vægtes i informationen.</i>	Statement
<i>Behandling med ACS ikke er "bindende" for senere aktiv neonatologisk behandling.</i>	Statement

**To doser á 12 mg betametason med 24 timers interval*

REFERENCER

Proactive neonatal treatment at 22 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. Backes CH, Rivera BK, Pavlek L, Beer LJ, Ball MK, Zettler ET, Smith CV, Bridge JA, Bell EF, Frey HA. Am J Obstet Gynecol. 2021 Feb;224(2):158-174. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.051. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32745459

Association of Antenatal Steroid Exposure at 21 to 22 Weeks of Gestation With Neonatal Survival and Survival Without Morbidities. Chawla S, Wyckoff MH, Rysavy MA, Patel RM, Chowdhury D, Natarajan G, Laptook AR, Lakshminrusimha S, Bell EF, Shankaran S, Van Meurs KP, Ambalavanan N, Greenberg RG, Younge N, Werner EF, Das A, Carlo WA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. JAMA Netw Open. 2022 Sep 1;5(9):e2233331. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.33331. PMID: 36156145 Free PMC article.

Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN, Watterberg KL, Faix RG, Frantz ID 3rd, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. JAMA. 2011 Dec 7;306(21):2348-58. doi: 10.1001/jama.2011.1752. PMID: 22147379 Free PMC article.

Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 Weeks-A systematic review and meta-analysis.

Deshmukh M, Patole S. PLoS One. 2017 May 9;12(5):e0176090. doi: 10.1371/journal.pone.0176090. eCollection 2017. PMID: 28486556

Association of Antenatal Corticosteroid Exposure and Infant Survival at 22 and 23 Weeks.

Rossi RM, DeFranco EA, Hall ES.

Am J Perinatol. 2023 Dec;40(16):1789-1797. doi: 10.1055/s-0041-1740062. Epub 2021 Nov 28. PMID: 34839472

Intention to treat: obstetrical management at the threshold of viability.

Tonismae TR, Tucker Edmonds B, Bhamidipalli SS, Fadel WF, Carlos C, Andrews B, Fritz KA, Leuthner SR, Lawrence C, Laventhal N, Hayslett D, Coleman T, Famuyide M, Feltman D. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 May;2(2):100096. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100096. Epub 2020 Feb 27. PMID: 33345962

Potential missed opportunities for antenatal corticosteroid exposure and outcomes among periviable births: observational cohort study.

Travers CP, Hansen NI, Das A, Rysavy MA, Bell EF, Ambalavanan N, Peralta-Carcelen M, Tita AT, Van Meurs KP, Carlo WA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. BJOG. 2022 May 24;10.1111/1471-0528.17230. doi: 10.1111/1471-0528.17230. Online ahead of print. PMID: 35611472

Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids.

Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, Das A, Bell EF, Ambalavanan N, Jobe AH, Goldberg RN, D'Angio CT, Stoll BJ, Shankaran S, Laptook AR, Schmidt B, Walsh MC, Sánchez PJ, Ball MB, Hale EC, Newman NS, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.

Am J Obstet Gynecol. 2018 Jan;218(1):130.e1-130.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.554. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29138031

Uge 23+5 til 33+6

BAGGRUND

Behandling med ACS ved truende for tidlig fødsel anses for at være veldokumenteret. I et Cochrane review fra december 2020 finder man, at ACS sammenlignet med placebo eller ingen behandling ved forventet præterm fødsel nedsætter risikoen for:

- Perinatal død med 15%
- Neonatal død med 22%
- RDS (alle grader) med 29%
- Intraventrikulær hæmoragi (IVH) med 42%

Samme Cochrane review (27 studier, 11.272 kvinder og 11.925 børn) fandt, at ACS ikke øger risikoen for chorioamnionitis eller endometritis (hhv. RR 0.86 [0.69-1.08] og RR 1.14 [0.82-1.58]), og der var ingen øget risiko for maternal død (RR 1.19 [0.36-3.89] baseret på få udfald (N = hhv. 5 og 6 i hver gruppe)) (McGoldrick, Stewart et al. 2020).

STEROID TYPE OG DOSIS

Samme Cochrane review som ovenfor nævnt konkluderer, at der ikke er forskel på effekten af betametason og dexametason, som er de foretrukne steroider til gravide

(McGoldrick, Stewart et al. 2020). Betametason foretrækkes i de fleste lande, idet det kræver færre injektioner (12 mg intramuskulært x 2 med 24 timers interval mod dexametason som gives i 4 doser á 6 mg hver 12. time). Der foreligger flere studier på både kort- og langtidseffekt af betametason, få på dexametason.

Et fransk RCT-studie fra 2022 har undersøgt effekten af reduceret dosis betametason. Studiet undersøgte effekten af halveret dosis (11,4 mg) versus standarddosis (11,4 mg x 2) betametason på 3244 gravide før GA 32. Der kunne ikke påvises non-inferioritet af den reducerede dosis (Schmitz 2022). Der er derfor aktuelt ikke evidens for at bruge alternative doser.

TIMING SINGLETONS

Siden sidste guideline (2018) er der tilføjet enkelte studier som undersøger den mest optimale timing af ACS.

Det største er et kohortestudie af Battarbee et al. fra 2019. De inkluderede 2259 singletons født i GA 24+0 til 33+6, der modtog mindst en dosis ACS. De undersøgte 4 intervaller efter første ACS dosis: < 2 dage (28%), 2 til 6 dage (36%), 7 til 13 dage (18%) og 14 dage eller mere (18%). Det primære outcome var RDS, derudover havde de to sekundære outcomes, hvilket var severe neonatal morbidity bestående af død, IVH (grad 3/4), PVL, BPD eller NEC samt early childhood morbidity bestående af død, og svær eller moderat cerebral parese ved 2-årsalderen. Risikoen for RDS var lavest i gruppen, der blev født 2 til 6 dage efter ACS. Risikoen var 2.07 (95% CI 1.61-2.66) gange højere i gruppen der blev født < 2 dage efter ACS, og 2.34 (1.78-3.07) gange højere i gruppen der blev født 14 dage eller mere efter ACS og, til sidst, 1.40 (1.07-1.83) gange højere i gruppen der blev født 7-13 dage efter ACS. Det var kun gruppen der blev født 14 dage eller mere efter ACS, der havde øget risiko for de to sekundære outcomes, hvilket var henholdsvis 1.57 (1.12-2.19) og 1.74 (1.02-2.95) gange højere end gruppen der blev født 2-6 dage efter ACS.

Et narrativt review fra 2022, som gennemgår hele spektret af ACS, støtter ud fra nyeste litteratur, at optimale effekt opnås 1-7 døgn fra først givne steroiddosis (Wynne K et al. 2022).

Et stort tysk kohortestudie fra 2022 (Fortmann I et al. 2022) med 672 børn med fødselsvægt <1500 g og GA 22+0 til 29+6 uger fandt, at fødsel 1-7 dage efter første dosis ACS var signifikant associeret med reduceret risiko for IVH (OR 0,17; 95%CI 0,09-0,31). Median GA var 27+0 uger (25,3-28,4 uger) og median fødselsvægt var 900 g (690-1140 g). I kohorten var 29,4 % tvillinger. Fire subgrupper blev sammenlignet. 2 doser ACS og interval til fødsel hhv. >24 timer til 7 dage, eller >7 dage. 1 dosis og interval til fødsel 0-24 timer. Ingen ACS.

Et fransk studie fra 2023 inkluderede 2613 børn født ml. GA 24+0-34+6, hvor moder havde modtaget 2 doser ACS. Af de overlevende børn fik 1739 ved 5½ årsalderen udført

neurologisk og psykologisk undersøgelse. Der blev undersøgt for cerebral parese, synshandicap, hørehandicap, kognitiv funktion og neurologisk skade. Ved en multivariat analyse (justeret for GA ved fødsel, antal ACS-omgange givet, paritet og årsag til præmaturitet) fandtes der dårligere odds for at overleve uden 'moderate to severe disability' hvis ACS var givet >7 dage før partus (85,0%) end hvis ACS var givet i intervallet fra 3 til 7 dage før fødsel (87%): aOR 0,70 (95%CI 0,54-0,89).

Et studie med 343 amerikanske børn født før GA 32 sammenlignede ACS givet hhv. over og under 48 timer før fødsel. Ved ACS givet >48 timer sammenlignet med <48 timer før partus gjaldt det at: For mortalitet OR 0,17 (95%CI 0,05-0,59), retinopati (hvilken som helst) OR 0,36 (95%CI 0,16-0,82), retinopati (severe) OR 0,07 (95%CI 0,01-0,45) og intubation OR 0,39 (95%CI 0,20-0,75). Konklusionen blev, at mere end 48 timer fra ACS til fødsel havde signifikante helbredsgevinster sammenlignet med < 48 timer interval.

Et andet kohortestudie på svenske data fra 2018 af Frändberg et al, inkluderede 409 børn født mellem 23+0 til 33+6, og opdelte dem i tre grupper efter tid til fødsel efter første dosis ACS: < 24 t (26%), 1-6 dage (43%), og 7 dage eller mere (31%). De undersøgte flere outcomes: RDS, BPD, NEC, ROP, IVH og neonatal mortalitet. De havde også et severe neonatal composite outcome bestående af BPD, IVH, neonatal mortalitet, NEC eller ROP. Gruppen der blev født 7 dage efter ACS havde 2.00 (1.05-3.79) gange større odds for RDS og 2.78 (1.45-5.33) gange øget odds for mindre BPD sammenlignet med dem født 1-6 dage efter ACS. Gruppen født < 24 t efter ACS havde øget odds for RDS (OR 2.16 (1.11-4.22)). Der var ikke øget risiko for de andre outcomes.

KONKLUSION

Det ser fortsat i den nyeste litteratur ud til, at den bedste effekt er mellem 1-7 dage efter sidste dosis ACS, men der er muligvis effekt op til 14 dage.

LITTERATUR FØR 2017

Flere studier tyder på, at ACS optimalt skal gives 1 til 7 dage før fødsel (Norberg, Kowalski et al. 2017, Norman, Piedvache et al. 2017, Lau, Tung et al. 2017, Yasuhi, Myoga et al. 2017, Vaz, Malheiro et al. 2017, Melamed, Shah et al. 2015, Wilms, Vis et al. 2011, Waters, Mercer et al. 2009, Ring, Garland et al. 2007, Peaceman, Bajaj et al. 2005, Sehdev, Abbasi et al. 2004, Vermillon, Soper et al. 2001).

Et svensk prospektivt kohorte studie (EXPRESS) fra 2017 (Norberg, Kowalski et al.) med 591 singletons født i uge 22-26 viste en lavere neonatal overlevelse blandt børn som ikke var eksponerede til ACS (HR 0,26, (95%CI 0,15-0,43) og blandt børn født <24 timer

fra første ACS dosis (HR 0,53 (95%CI 0,33–0,87) samt ved fødsel >7 dage fra første ACS dosis (HR 0,56 (95%CI 0,32–0,97). Overlevelse uden større neonatal morbiditet var 14% i gruppen af børn, som ikke fik ACS, mens den var 30-39% blandt de ACS behandlede, uanset interval fra ACS til fødsel. Dette indikerer, at ACS behandling er vigtig uanset tid til fødsel.

Dette underbygges i et prospektivt kohorte studie fra 11 europæiske lande med 4594 singletons med gestationsalder 24-32 uger. Man inddelte ACS gruppen i 4 kategorier: Ingen ACS, første injektion hhv. <24 timer, 24 timer-7 dage og >7 dage før fødsel (Norman, Piedvache et al. 2017).

Studiet fandt effekt af ACS allerede efter 3 timer.

Man fandt en 50% nedsat risiko for neonatal mortalitet ved fødsel 1-7 dage fra ACS injektion sammenlignet med ingen ACS behandling (RR 0,50 (95%CI 0,40–0,60).

Hvis risiko for outcomes blev angivet som kontinuerlig i forhold til interval fra ACS til fødsel, så man et hurtigt fald i mortalitet allerede ved 18-36 timers interval fra ACS til fødsel (over 50%). Man fandt tilsvarende risiko reduktion ved et sammensat outcome af mortalitet eller svær neonatal morbiditet (intraventrikulær blødning $\geq$ grad 3, cystisk periventrikulær leukomalaci, kirurgisk nekrotiserende enterokolitis eller retinopati $\geq$ grad 3).

I forhold til svær neonatal hjerneskade (intraventrikulær blødning $\geq$ grad 3 eller cystisk periventrikulær leukomalaci) fandt man signifikant reduceret risiko ved ACS til fødsel-interval >48 timer til 1 uge (figur 1).

Der var øget risiko for alle outcomes ved interval over 1 uge, for mortalitet gjaldt at risikoen øgedes med 40% sammenlignet med interval 1-7 dage.

Der var i studiet 662 børn, som ikke fik ACS. I en simuleret model blev det beregnet, at hvis de havde fået ACS ville der være:

- 26% lavere mortalitet ved ACS mindst 3 timer før fødsel
- 37% lavere mortalitet ved ACS 3-5 timer før fødsel
- 51% lavere mortalitet ved ACS 6-12 timer før fødsel

De fleste kvinder i studiet (77,9%) fødte indenfor 24 timer fra første ACS behandling, og opnåede kun 1 injektion ACS. Man konkluderede derfor, at effekt af ACS opnås allerede efter 1 dosis og efter kun 3 timer.

I en observationel undersøgelse fra USA af 429 børn med gestations alder <28 uge, hvor primære outcome var svær intraventrikulær blødning (IVH) grad 3-4, fandt man højere risiko for svær IVH ved fødsel ≥ 10 dage fra 1. dosis ACS (7% fik IVH hvis <10 dage fra 1 dosis til fødsel versus 17% hvis ≥ 10 dage fra 1. dosis til fødsel).

Hvis rescue steroid var givet var risiko for IVH på højde med gruppen som fik 1. dosis indenfor 10 dage før fødsel. Dette tyder på gavnlig effekt af rescue steroid.

I Melameds studie fra 2015 fandt man, at ACS givet mere end 7 dage før fødslen var associeret med en øget neonatal mortalitet OR 1,40 (95% CI 1,00–1,97) sammenlignet med ACS givet 1 til 7 dage før fødslen. Risikoen var endnu højere i gruppen der ikke fik ACS, OR 2,56 (95%CI 1,83–3,59). Resultatet taler for at gentage ACS efter et vist interval (Melamed, Shah et al. 2015).

Et finsk RCT fra 2007 (Peltoniemi, Kari et al. 2007) fandt overraskende øgede risici ved behandling med ACS tæt på fødselstidspunktet. Studiet omhandler dog rescue ACS, og af både metodemæssige og teoretiske grunde kan det være svært at sammenligne med ovenstående studier.

Kvinder i risiko for præterm fødsel under 34 uger, som allerede havde fået fuld betametason kur >7 dage før, blev randomiseret til en gentagen enkelt dosis (12 mg) ACS (159 kvinder) eller placebo (167 kvinder). Primære outcome var overlevelse uden RDS eller svær IVH grad 3 eller 4.

I en interim analyse fandt man højere incidens af RDS og øget behov for surfactant samt nedsat overlevelse i ACS gruppen sammenlignet med i placebo gruppen ved ACS givet <24 timer før fødsel. Projektet blev stoppet før tid.

Lignende fund er ikke gjort i andre undersøgelser.

TIMING GEMELLI

Flere studier tyder på at den effekt på man ser hos singeltons også gælder i gemelli graviditeter (Katarsyna, Szymusik et al. 2016, Kuk, An et al. 2013).

ACS givet 1-7 dage før fødslen i gemelli graviditeter er forbundet med en klinisk signifikant reduktion i neonatal dødelighed, respiratorisk morbiditet og neurologisk skade, som kan sammenlignes med den effekt, der observeres blandt singletons (Melamed, Shah et al. 2016).

Det gælder også for gemelli at der kun findes retrospektive kohorte studier.

Der er ingen nyere undersøgelser som ændrer på denne konklusion.

Resume af evidens

Behandling med ACS reducerer risikoen for alvorlige komplikationer, herunder RDS, TTN, IVH, NEC og neonatal død.	1a
--	-----------

Mange studier tyder på, at ACS optimalt skal gives 1 til 7 dage før fødsel. Studierne er overvejende retrospektive kohorte studier, få er prospektive kohorte studier, der foreligger ingen RCT. Flere af studierne finder, at ACS behandling er vigtig uanset tid til fødsel (Norman, Piedvache et al. 2017, Norberg, Kowalski et al 2017, Melamed, Shah et al. 2015). Et stort europæisk prospektivt kohorte studie (Norman, Piedvache et al. 2017) finder effekt af ACS allerede efter 1 injektion og effekt allerede efter 3 timer, sidstnævnte dog i en simuleret statistisk model.	2a
--	-----------

Kliniske rekommandationer

UGE 23+5 til 33+6 <i>Man bør behandle med ACS* ved truende for tidlig fødsel uge 23+5 til 33+6.</i> <i>Overvej at behandle med ACS* også hos kvinder hvor fødslen er nært forestående, herunder hvor det vurderes at kun en dosis kan gives.</i>	A B
TIMING AF FØDSEL <i>Man bør ikke gentage dosis af betametason allerede efter 12 timer.</i> <i>Man bør ikke give dobbelt dosis betametason (dvs. 24 mg) på en gang.</i> <i>ACS* gives optimalt 1-7 dage før fødsel.</i>	A B B

**To doser á 12 mg betametason med 24 timers interval*

REFERENCER

Battarbee, Ashley N. et al. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. 2019. 10.1016/j.ajogmf.2019.100077.

Wynne K, Rowe C, Delbridge M et al. Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation [version 1; peer review: 2 approved] F1000Research 2020, 9(F1000 Faculty Rev):219 <https://doi.org/10.12688/f1000research.20550>.

Fortmann I, Mertens L, Boeckel H, Grüttner B, Humberg A, Astiz M, Roll C, Rickleffs I, Rody A, Härtel C, Herting E, Göpel W and Bossung V. A Timely Administration of Antenatal Steroids Is Highly Protective Against Intraventricular Hemorrhage: An Observational Multicenter Cohort Study of Very Low Birth Weight Infants. Front. Pediatr. 10:721355. doi: 10.3389/fped.2022.721355.

Guerini C, Goffinet F, MarchandMartin L, et al. Timing of antenatal corticosteroids and survival without neurologic disabilities at 51 /2 years in children born before 35 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2023;229:675.e1-18.

Wang D, Ming L, Zhu Y (2023) Antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and neonatal outcomes in very preterm infants: A secondary analysis based on a prospective cohort study. *PLoS ONE* 18(2): e0281509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281509>.

Frändberg J, Sandblom J, Bruschetti M, Maršál K, Kristensen K. Antenatal corticosteroids: a retrospective cohort study on timing, indications and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018. <https://doi.org/10.1111/aogs.13301>

McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 12. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub4.

Schmitz T, Doret-Dion M, Sentilhes L, Parant O, Claris O, Renesme L et al; BETADOSE trial study group; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Neonatal outcomes for women at risk of preterm delivery given half dose versus full dose of antenatal betamethasone: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022 Aug 20;400(10352):592-604. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01535-5.

Norberg H, Kowalski J, Marsal K, Norman M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG* 2017 ;124:1567-1574.

Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA et al; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. 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;171:678-686.

Lau HCQ, Tung JSZ, Wong TTC, Tan PL, Tagore S. Timing of antenatal steroids exposure and its effects on neonates. *Arch Gynecol Obstet*. 2017. doi: 10.1007/s00404-017-4543-1.

Yasuhi I, Myoga M, Suga S, Sugimi S, Umezaki Y, Fukuda M, Yamashita H, Kusuda N. Influence of the interval between antenatal corticosteroid therapy and delivery on respiratory distress syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:486-491.

Vaz A, Malheiro MF, Severo M, Rodrigues T, Guimarães H, Montenegro N. Effect of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm singletons and twins. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 21:1-12.

Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, Murphy KE. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstetrics and gynecology* 2015;125:1377-84.

Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DA, Pattinaja DA, Kuin RA, Stam MC, Reuvers JM, Mol BW. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011;205:49 e1-7.

Waters TP, Mercer B. Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal outcomes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2009;22:311-4.

Ring AM, Garland JS, Stafeil BR, Carr MH, Peckman GS, Pircon RA. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery on outcomes in preterm neonates: a cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;196:457 e1-6.

Peaceman AM, Bajaj K, Kumar P, Grobman WA. The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005;193:1165-9.

Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, Robertson P, Fisher L, Marchiano DA, Gerdes JS, Ludmir J. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004;191:1409-13.

Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment? Obstetrics and gynecology 2001;97:491-3.

Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmäki E, Jouppila P, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone Study Group. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. Pediatrics. 2007;119(2):290-8.

Katarzyna Kosinska-Kaczynska, Szymusik I, Urban P, Zachara M, Wielgos M; Relation between time interval from antenatal corticosteroids administration to delivery and neonatal outcome in twins. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Jun;42(6):625-31

Kuk JY, An JJ, Cha HH, Choi SJ, Vargas JE, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Optimal time interval between a single course of antenatal corticosteroids and delivery for reduction of respiratory distress syndrome in preterm twins. American journal of obstetrics and gynecology 2013;209:256 e1-7.

Melamed N, Shah J, Yoon EW, Pelausa E, Lee SK, Shah PS, Murphy KE; Canadian Neonatal Network Investigators. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2016;215:482.e1-9.

Rescue ACS

BAGGRUND

Hvis en gravid har fået ACS (2 doser med 24 t interval) men der fortsat er risiko for truende for tidlig fødsel, kan rescue ACS blive relevant, dvs. en gentagelse af behandlingen med ACS (2 doser med 24t interval) efter 14 dage.

Der er fire randomiserede studier, som omhandler rescue ACS-behandling ved truende præterm fødsel før uge 34+0. Det ene af studierne, Peltoniemi et al 2007, adskiller sig dog fra de øvrige. Den afgørende forskel er inklusionskriterierne, idet deltagerne var i mere fremskreden fødsel end i de to øvrige studier og hovedparten fødte inden for 24 timer:

McEvoy 2010: USA: Multicenter RCT, 85 gravide i truende for tidlig fødsel, GA 26+0-33+6 med primær behandling omkring GA 27 uger og mindst 14 dage siden primær behandling.

Eksklusion: Chorioamnionitis, type 1 diabetes, første dosis før GA 24+0, betydelige kromosomfejl eller misdannelser.

Diagnose RDS: Iltbehov, klinisk RDS, røntgenologiske forandringer

Garite 2009: USA: Multicenter RCT, 437 gravide i truende for tidlig fødsel (fødsel forventet indenfor 7 dage) med intakte hinder i GA 25+0-32+6 med primær behandling før uge 30+0 og mindst 14 dage siden primær behandling.

Eksklusion: orificium ≥ 5 cm, PPRM, tegn på chorioamnionitis, betydelige misdannelser.

Diagnose RDS: Iltbehov, klinisk RDS, røntgenologiske forandringer

Peltoniemi 2007: Finland: Multicenter RCT, 249 gravide i GA<34+0 med primær behandling mindst 7 dage tidligere med truende for tidlig fødsel dvs: orificium ≥ 3 cm og regelmæssige kontraktioner med 5-10 minutters interval evt med PPROM eller planlagt elektiv fødsel indenfor 48 timer.

Eksklusion: chorioamnionitis. 79% fødte inden for 24 timer

Diagnose RDS: Radiologiske forandringer, behov for CPAP og ilt i >48 timer eller surfactantbehandling.

Studiet blev desuden stoppet før tid, da interim analysen viste tendens til dårligere udkomme for gruppen behandlet med rescue ACS.

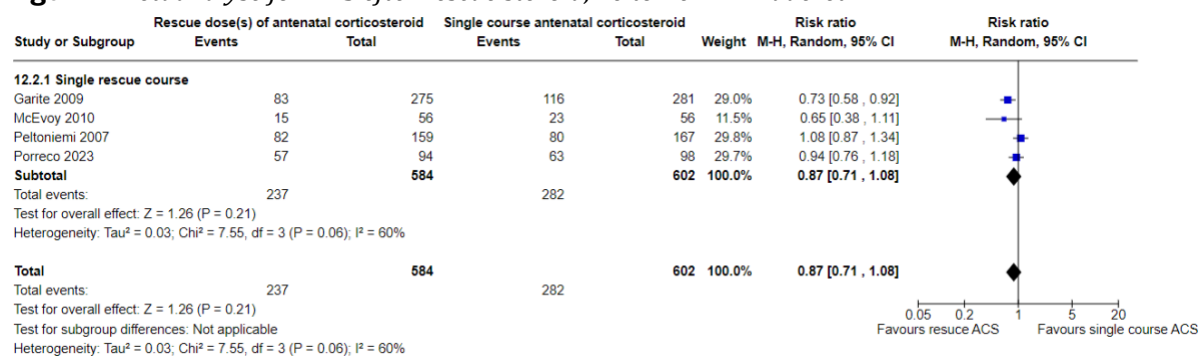
Porreco 2023: USA: Multicenter RCT, 194 gravide i truende for tidlig fødsel grundet PPROM i GA 24+0-32+6 med primær behandling mindst 7 dage tidligere.

Eksklusion: chorioamnionitis.

Diagnose RDS: Ikke nærmere defineret.

Forskellene imellem studierne afspejler sig i nedenstående metaanalyse vedrørende forekomsten af RDS, med en I-squared på 60% tydende på en stor grad af heterogenitet (Figur 2).

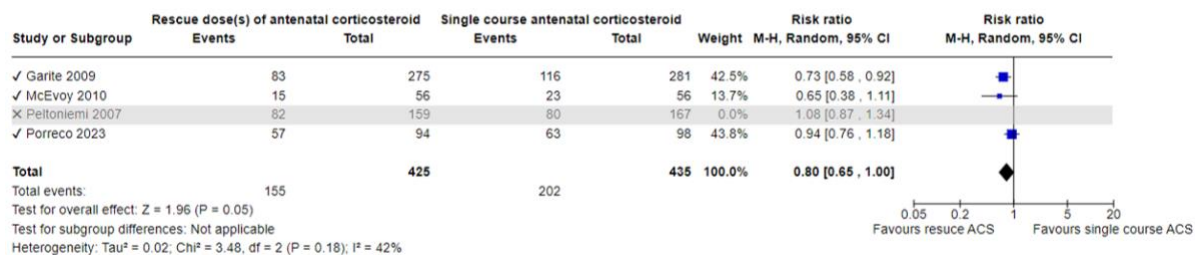
Figur 2. Metaanalyse for RDS efter rescue steroid, Peltoniemi inkluderet.



Det samlede estimat for hele populationen for RDS er på $\text{NNT} = 16.7$ (Figur 3).

Hvis Peltoniemi-studiet ekskluderes grundet de store forskelle mellem dét og de øvrige studier, er den samlede heterogenitet 42% (men altså kun tre studier).

Figur 3. Metaanalyse for RDS efter rescue steroid, Peltoniemi ekskluderet. $I^2 = 42\%$ (NB: kun 3 studier).



For andre udfald se Grade tabel, appendiks 3.

Det seneste Cochrane review der undersøger effekten af rescue ACS under behandlingsregimer der er forskellige fra dem vi bruger i Danmark, finder overbevisende effekt af behandlingen på en række outcomes, inklusive RDS og svær RDS (Walters et al. 2022).

Samme review undersøger ligeledes evidensgrundlaget for timing i administration af rescue ACS, og finder at der allerede kan være effekt ved administration efter 7 dage (for RDS var RR 0.85 [0.76, 0.95] ved administration ved 7 dage) (Walters et al 2022).

Teoretisk set kunne den positive effekt ved rescue ACS forklares ved en mindre effektiv effekt af primær ACS på lungemodningen før uge 26 (Onland, de Laat et al. 2011), men det kan ikke udledes fra ovenstående randomiserede studier. Modsat ses ACS inducerede ændringer i surfactantproduktionen også før uge 26, endda før uge 24 (Liley 1989), og ACS reducerer mortaliteten før uge 30, bl.a. ved en reduktion i forekomsten af intraventrikulær blødning.

Et studie fra 2015 tyder på, at ACS optimalt skal gives 1 til 7 dage før fødsel (Melamed 2015). ACS givet mere end 7 dage før fødslen var muligvis associeret med en øget neonatal mortalitet OR 1,40 (95% CI 1,00–1,97) sml. med ACS givet 1 til 7 dage før fødslen. Til sammenligning var risikoen endnu højere i gruppen, der ikke fik ACS, OR 2,56 (95% CI 1,83–3,59). Resultatet taler for at gentage ACS efter et vist interval under hensyn til de potentielle risici (se biologisk baggrund, appendiks 2).

En individual-participant data meta-analyse, der analyserer evidensen for rescue ACS, finder en dosis-respons sammenhæng for risikoen for en række føtale bivirkninger: fødselsvægt, hovedomfang og længde, og neonatal blodtryk (Crowther 2019). Studiet fandt ikke en øget risiko for senfølger blandt eksponerede børn. Dette bør have in mente ved overvejelserne om at give rescue ACS.

Resume af evidens

Der er flere RCT, som omhandler rescue ACS behandling før uge 34+0. Et studie (Peltoniemi 2007) inkluderer kvinder i umiddelbar forestående fødsel, og finder kun negative effekter ved brug af rescue. Tre studier (Garite 2009, McEvoy 2010 og Porecco 2023) finder en mulig effekt af rescue behandling bl.a. på risikoen for RDS (NNT 16.7). Inklusionskriterierne er anderledes end Peltoniemi et al, specifikt blev kvinder i aktiv fødsel ekskluderet.	1b
--	-----------

Kliniske rekommandationer

RESCUE (UGE 24 til 33+6) <i>Overvej rescue ACS* før uge 33+6 ved truende for tidlig fødsel, forudsat at der er givet primær ACS* før GA 30+0 samt mindst 14 dage tidligere.</i> <i>Rescue ACS* kan dog overvejes allerede efter 7 dage ud fra en klinisk vurdering.</i>	A
---	----------

**to doser 12 mg steroid med 24 timers interval*

REFERENCER

- Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmäki E, et al. Randomized Trial of a Single Repeat Dose of Prenatal Betamethasone Treatment in Imminent Preterm Birth. *Pediatrics*. 2007 Feb 1;119(2):290–8.
- McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, et al. Respiratory Compliance in Preterm Infants after a Single Rescue Course of Antenatal Steroids: A Randomized Controlled Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):544.e1-544.e9.
- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2009 Mar 1;200(3):248.e1-248.e9.
- Porreco R, Garite TJ, Combs CA, Maurel K, Huls CK, Baker S, et al. Booster course of antenatal corticosteroids after preterm prelabor rupture of membranes: a double-blind randomized trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023 May;5(5):100896.
- Walters A, McKinlay C, Middleton P, Harding JE, Crowther CA. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Apr 4;4(4):CD003935.
- Onland W, de Laat MW, Mol BW, Offringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Perinatol*. 2011 Jan;28(1):33–44.

Liley HG, White RT, Warr RG, Benson BJ, Hawgood S, Ballard PL. Regulation of messenger RNAs for the hydrophobic surfactant proteins in human lung. J Clin Invest. 1989 Apr;83(4):1191–7.

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 Jun;125(6):1377–84.

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 Apr;16(4):e1002771.

Uge 34+0 til 36+6

BAGGRUND

Der er ikke teoretiske grunde til at antage, at ACS ikke skulle have en effekt på f.eks. lungemodning fra og med uge 34+0, men baggrundsrisikoen for barnet falder betydeligt, hvorfor de mulige bivirkninger vil veje tilsvarende tungere.

Et multicenter RCT studie fra USA fra 2016 sammenlignede udfald hos hhv. 1427 (eksponerede) og 1400 (placebo) børn af gravide, der havde høj risiko for fødsel i intervallet 34+0 til 36+6 (Gyamfi-Bannerman et al, 2016). Studiet udgår fra Maternal–Fetal Medicine Units Network, og de gravide kvinder blev inkluderet fra et af de 17 involverede centre.

Det primære endpoint var dødfødsel, neonatal død eller et af følgende udfald indenfor 72 timer: brug af CPAP eller high-flow nasal oxygen > 2 timer

eller ilt behov > 4 timer (iltfraktion >0,30)

eller extracorporeal membrane oxygenation

eller respiratorbehandling

Man fandt en reduktion i primære endpoint (11,6% vs. 14,4%, RR 0,80 [0,66-0,97]).

Forskellen var ikke drevet af mortalitet, der var kun to dødsfald, som begge var i betametason gruppen. Der var forskel på forekomst af TTN (6,7% vs. 9,9%), surfactant administration (1,8% vs. 3,1%) samt BPD (0,1% vs. 0,6%).

Neonatal hypoglykæmi var hyppigere i betametason gruppen (24% vs. 15%, RR 1,60 [1,37-1,87]). Hypoglykæmi er generelt associeret med en øget risiko for bl.a. motoriske og kognitive problemer senere i livet (Tam et al, 2012).

Et systematisk review fra 2016 (Saccone et al, 2016) omhandlende ACS til senpræmature og mature børn inkluderede seks RCT studier, herunder tre RCT studier omhandlende ACS i uge 34 til 36+6 (Gyamfi-Bannerman et al, 2016, Porto et al, 2011, Balci et al, 2010). Heraf er Gyamfi-Bannerman langt det største. Studiet fandt en uændret risiko for RDS (RR: 0.98 (0.77;1.24), men nedsat risiko for svær RDS (RR: 0.60

(0.33; 0.94)), TTN (RR: 0.72 (0.56;0.92)) og brug af surfaktant (RR: 0.61 (0.38; 0.99)) i ACS gruppen.

Der er andre, mindre studier om ACS i uge 34 til 36+6: Et RCT fra Indien (Yenuberi et al, 2024) med 825 inkluderede randomiseret til betamethason versus placebo fandt uændret risiko for et compound mål for respiratorisk distress defineret som brug af ilttilskud eller CPAP eller mekanisk ventilation i ≥ 2 timer (RR: 1.03 (0.57;1.84). Studiet fandt uændret risiko for hypoglykæmi (RR 0.97 (0.69;1.38)).

Et multicenter RCT fra Indien (WHO ACTION Trials Collaborators, 2022) med 782 inkluderede randomiseret til dexamethason versus placebo, fandt ikke forskel i risikoen for dødfødsel eller neonatal død (RR: 0.87 (0.45; 1.67)) , men der er tale om få events i hver gruppe (hhv. 16 og 19 dødsfald i interventions- og kontrolgruppen), og begrænset power til at detektere en sand forskel mellem grupperne. Studiet fandt ikke forskel i brug af CPAP og ilt. Studiet fandt uændret risiko for hypoglykæmi (RR 1.09 (0.65 - 1.81)).

Resume af evidens

Overordnet tyder det på en effekt af ACS på respiratoriske symptomer i intervallet 34+0 til 36+6. På grund af en a priori lav risiko for alvorlige komplikationer vil effekten primært ses på milde og forbigående symptomer. Et af studierne (Gyamfi-Bannerman et, 2016) al er så stort, at det vil dominere evidensen.	1b
I det eksisterende evidensgrundlag ses der ikke reduktion i mortalitet, men der er sparsomme data. Der er tegn på en øget risiko for hypoglykæmi efter eksponering for ACS.	1b
Der er insufficient opfølgingsdata på børnene efter eksponering for ACS i intervallet. Hypoglykæmi kan i sig selv øge risikoen for bl.a. kognitive og motoriske langtidseffekter.	

Kliniske rekommandationer

UGE 34+0 til 36+6	
Ved truende for tidlig fødsel uge 34+0 til 36+6 kan ACS ikke generelt anbefales.	B

BAGGRUND

GESTATIONSUGE 34+0 TIL 36+0

Porto et al publicerede i 2011 et blindet RCT, hvor effekten på respiratorisk morbiditet af antenatal steroid hos sene præmature blev undersøgt (Porto, Coutinho et al. 2011). 320 kvinder blev randomiseret (2 x 12 mg betametason med 24 t imellem vs. placebo).

Primære outcome var respiratorisk morbiditet delt på RDS og TTN. Sekundære neonatale outcomes var GA, fødselsvægt, Apgar scores, surfactant, ventilations støtte, indlæggelse, hypoglykæmi, ikterus, neonatal sepsis, persisterende ductus, samt varighed af indlæggelse. RDS forekomst på ca 1%, TTN forekomst på godt 20% i begge grupper. Der var ingen signifikant forskel på steroid og placebo gruppe. Forekomsten af ikterus var signifikant nedsat i steroidgruppen, øvrige sekundære outcomes uden forskel. Mht fødselsmåde skal det understreges at de fleste havde haft veer og kun ca. 30% (ligeligt fordelt) fødte ved sectio.

Generelt er anvendelse af ACS (blot enkelt dosis, men minimum 24 timer før fødsel) associeret med en reduktion i forekomsten af svær RDS (og i øvrigt dertil hørende indlæggelse på neonatal afsnit) reduceres betydeligt: Ved brug af steroid faldt forekomsten af svær RDS fra 16% til 2% i den samlede gruppe af præterme (GA 34+0 til 36+0), $p=0.046$ (Balci, Ozdemir et al. 2010). Der var ikke forskel på andelen af sectioner i de to grupper (40% versus 30%, NS).

GESTATIONSUGE 36+0 TIL 38+6

Der er ingen RCTer mellem GA 36+0 og 38+6. Der er i alt 1 pålideligt RCT af effekten af steroid før sectio ved termin. Studiet er fra England, og har inkluderet 942 mødre og børn ved elektivt sectio mellem GA 37+0 og 38+6. Man fandt en reduceret risiko for indlæggelse på neonatalafdeling pga. respiratoriske symptomer efter behandling med ACS (Stutchfield, Whitaker et al. 2005). Det er usikkert om ACS kan nedsætte risikoen for RDS eller TTN. Eftersom der kun er data fra ét studie, er tiltroen til evidensen moderat til lav.

Denne begrænsede ændring i absolut risiko skyldes formentlig en lav baggrundsrisiko for respiratoriske symptomer efter gestationsalder 37+0 og meget lille risiko for svær RDS (se appendiks 2 og figur 1). Da baggrundsrisikoen for svær RDS ved disse sene GA er lav, skal der et stort NNT til for at gøre et enkelt barn godt, og da skal den potentielle endnu ikke fuldt klarlagte bivirkningsprofil vægte højere.

Stutchfield et al har fulgt børnene op til 8-15 år (median 12,2), og konkluderede at der ikke var forskel i hverken adfærd eller helbred generelt bedømt (Stutchfield, Whitaker et al. 2013). Dog havde ACS eksponerede børn en dobbelt så stor risiko for at blive

klassificeret som lavest scorende i skolen sammenlignet med kontrollerne (33 ud af 186 [17.7%] sml. med 14 ud af 164 [8.5%], relativ risiko = 2,1 (95%CI = 1,1-3,7; p = 0,01) (Stutchfield, Whitaker et al. 2013, Aiken, Fowden et al. 2014). Resultatet tolker Stutchfield et al som et ”discordant finding” (Stutchfield, Whitaker et al. 2013), men tolkningen er kontroversiel, og Aiken et al (Aiken, Fowden et al. 2014) skriver i en kommentar til studiet:

“The question facing obstetricians and neonatologists is whether this degree of reduction in short-term respiratory morbidity justifies the risk that glucocorticoids may have an adverse effect on cognitive function of the child in later life. Given the present evidence, we do not believe the risk is warranted”

Uanset tolkningen er Stutchfield-opfølgningen for lille og børnene for små til at konkludere at ACS er sikkert.

Samlet, og i tråd med konklusionen fra f.eks. Aiken et al (Aiken 2014), vil der være tilfælde, hvor den respiratoriske risiko vurderes så høj, at den vil kunne overstige den potentielle risiko ved ACS. Men selv i teoretiske oplagte tilfælde som diafragma hernia er internationale anbefalinger forskellige. De europæiske guidelines om antenatal ACS ikke anbefaler ved højere gestationsalder (Reiss 2010) baseret på et mindre studie (Lally 2006), hvorimod enkelte amerikanske guidelines anbefaler steroid også efter uge 34.

Resume af evidens

Ved forløsning (både vaginalt og ved sectio) i de tidlige gestationsuger efter uge 34+0 er risiko for RDS ikke ubetydelig og ved administration af steroid minimum 24 timer forud for forløsning ses en effekt på forekomsten af RDS. Der er på nuværende tidspunkt dog ikke tilstrækkelig evidens til rutinemæssigt at kunne anbefale brug af steroid forud for forløsning fra uge 34+0, herunder elektivt sectio. Fra GA 36+0 vurderes risikoen for RDS så forholdsvis lav og en evt. gevinst ved administration af steroid forud for elektivt sectio så relativt beskeden, at risikoen for de endnu ikke afklarede potentielle langtidsbivirkninger generelt vejer tungere end ønsket om at minimere de potentielle respiratoriske kortids komplikationer.	2b
I visse tilfælde kan administration af steroid forud for forløsning overvejes, når risikoen for de umiddelbare kortsigtede respiratoriske komplikationer vurderes at veje væsentligt tungere end de potentielle uafklarede kognitive langtidsbivirkninger.	2b

Kliniske rekommandationer

SECTIO <i>Ved elektivt sectio efter uge 34+0 kan steroid ikke generelt anbefales.</i>	B
---	----------

Flerfold

BAGGRUND

I Danmark fødes ca. 6% af tvillinger (200 fødsler årligt) før 34+0 (tal fra esundhed.dk), hvilket gør det klinisk relevant at vurdere effekten af ACS ved flerfoldsgraviditeter. Evidensen for ACS til gemelli er begrænset, da kun et par RCT'er har undersøgt effekten på lungemodning ved truende præterm fødsel i flerfoldsgraviditeter. Disse studier var subanalyser af større RCT'er uden fokus på flerfold, hvilket medfører utilstrækkelig power til et sufficent svare. (Crowley, 1995; McGoldrick et al., 2020; Roberts et al., 2017) Sammenlagte data fra RCT'er viser en tendens mod effekt hos gemelli, (McGoldrick et al., 2020) og det vurderes generelt, at gemelli graviditeter har samme effekt af ACS som singleton graviditeter. (Gyamfi et al., 2010; Socha et al., 2024) Derfor er det internationalt anerkendt at der anbefales samme behandlingsregime som ved singletons. (Daskalakis et al., 2023; Norman et al., 2021) Retrospektive kohorte studier understøtter dette. (Lin et al., 2021; Socha et al., 2022) En meta-analyse fra 2022, der inkluderer 18 ikke-randomiserede studier (33,152 nyfødte), fandt en signifikant beskyttende effekt af ACS på neonatal mortalitet (aOR 0.59 (95% CI 0.43–0.80)) og RDS (aOR 0.70 (95% CI 0.57–0.86)), dog med forbehold for relativ høj heterogenitet mellem de forskellige inkluderede studier. (Socha et al., 2022)

Resume af evidens

ACS før GA 34+0 har sandsynligvis beskyttende effekt på morbiditeten ved truende tidlig fødsel før GA 34+0 i flerfolds graviditeter.	2b
--	-----------

Kliniske rekommandationer

FLERFOLD <i>ACS* bør tilbydes ved flerfold graviditeter i samme behandlingsregime som ved singleton-graviditeter.</i>	B
---	----------

**To doser á 12 mg betametason med 24 timers interval*

REFERENCER

- Crowley, P. A. (1995). Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173(1), 322–335. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90222-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90222-8)
- Daskalakis, G., Pergialiotis, V., Domellöf, M., Ehrhardt, H., Di Renzo, G. C., Koç, E., Malamitsi-Puchner, A., Kacerovsky, M., Modi, N., Shennan, A., Ayres-de-Campos, D., Gliozheni, E., Rull, K., Braun, T., Beke, A., Kosińska-Kaczyńska, K., Areia, A. L., Vladareanu, S., Sršen, T. P., ... Jacobsson, B. (2023). European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 36(1). <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2160628>
- Gyamfi, C., Mele, L., Wapner, R. J., Spong, C. Y., Peaceman, A., Sorokin, Y., Dudley, D. J., Johnson, F., Leveno, K. J., Caritis, S. N., Mercer, B. M., Thorp, J. M., O'Sullivan, M. J., Ramin, S. M., Carpenter, M., Rouse, D. J., Miodovnik, M., & Sibai, B. (2010). The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(3), 219.e1-219.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.047>
- Lin, D., Fan, D., Chen, G., Luo, C., Guo, X., & Liu, Z. (2021). Association of antenatal corticosteroids with morbidity and mortality among preterm multiple gestations: meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*, 11(9), e047651. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047651>
- McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., & Dalziel, S. R. (2020). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>
- Norman, J., Shennan, A., Jacobsson, B., & Stock, S. J. (2021). FIGO good practice recommendations on the use of prenatal corticosteroids to improve outcomes and minimize harm in babies born preterm. *Int J Gynaecol Obstet*, 155(1), 26–30. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13836>
- Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
- Socha, P. M., Harper, S., Strumpf, E., Murphy, K. E., & Hutcheon, J. A. (2024). Antenatal corticosteroids and newborn respiratory outcomes in twins: A regression discontinuity study. *BJOG*, 131(8), 1064–1071. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17754>
- Socha, P., McGee, A., Bhattacharya, S., Young, C., & Wang, R. (2022). Antenatal Corticosteroids and Neonatal Outcomes in Twins. *Obstetrics & Gynecology*, 140(1), 20–30. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004835>

Appendiks 1: Conflicts of interest ("COI"):

Heldarskarð, Gerda: Ingen COI
Huusom, Lene: Ingen COI
Hvidman, Lone: Ingen COI
Jespersen, Cecilie: Ingen COI
Kanstrup, Eva Köhler: Ingen COI
Kirkeby, Anne: Ingen COI
Kolding, Line: Ingen COI
Larsen, Mads Langager: Ingen COI
Madsen, Katrine Elkjær: Ingen COI
Milstoft, Caroline Borregaard: Ingen COI
Ovesen, Per Glud: Ingen COI
Pedersen, Lars Henning: Ingen COI

MEKANISMERNE BAG KLINISKE EFFEKTER AF ANTENATAL ACS

Succesen bag brugen af antenatal ACS kan tilskrives syntetisk ACS's evne til at accelerere en koordineret modning af organerne hos præmature svarende til den der normalt foregår ved højere GA som reaktion på øget føtal endogen ACS niveau. Øget niveau af ACS har en modnende effekt på mange organsystemer såsom lunger, tarm, thymus og hypofysen. Så selvom den lungemodnende effekt traditionelt har været tilskrevet den største betydning (via mindsket behov for respiratorisk støtte), har antenatal ACS også andre virkemåder som f.eks øget cirkulatorisk stabilitet og modning af mikrovaskulaturen i hjernen, hvilket i sig selv kan være medvirkende til klinisk gevinst i form af nedsat forekomst af intraventrikulære blødninger hos præmature (McKinlay, Dalziel et al. 2015). Effekten ses også i tilfælde af væksthæmning (Riskin-Mashiah, Riskin et al. 2015).

Effekt på respiratoriske symptomer

For megen af den litteratur der beskriver ACS's positive indvirken på respiratorisk morbiditet hos nyfødte gælder, at der ikke sikkert differentieres mellem RDS (set som surfactantmangel - potentielt alvorlig tilstand) og den lettere respiratoriske morbiditet kaldet TTN, der skyldes manglende resorption af væske i alveolerne og som oftest fører til et kortvarigt behov for respiratorisk støtte og indlæggelse (Edwards, Kotecha et al. 2013). Effekten af ACS på surfactantproduktionen hos immature og præmature er kendt og undersøgt, hvorimod ACS's effekt på risikoen for at udvikle TTN er mindre velundersøgt. Dog er der enkelte studier (Stutchfield, Whitaker et al. 2005) der peger på effekt af steroid ved aktivering af natrium kanaler og øget iontransport, hvilket dog ikke sikkert er konfirmeret i andre studier.

Dette besværliggør sammenligning og tolkning af litteraturen på området, og bør have in mente, når resultaterne skal tolkes; når potentielt alvorlige langtidsfølger (CNS og endokrinologisk) skal stilles over for risikoen for især lettere respiratorisk morbiditet der for langt de fleste sandsynligvis højest fører til kort indlæggelse med behov for CPAP (ved højere GA).

BIVIRKNINGER

1) Risiko for påvirkning af CNS:

Brugen af antenatal ACS i doser, der er ækvivalente til de doser, der bruges hos mennesker, påvirker hjerneudviklingen hos dyr, specielt udvikling af hippocampus og corpus callosum, både vurderet på cellulært niveau og ved MR-scanninger senere i

dyrenes barndom (Sapolsky, Uno et al. 1990, Uno, Eisele et al. 1994, Antonow-Schlorke, Schwab et al. 2003).

Selvom det kan være problematisk at ekstrapolere data fra dyreeksperimentelle studier til mennesker, er der også hos mennesker fundet tegn på CNS påvirkning ved brug af antenatal ACS. Således har man ved brugen af gentagne ACS doser fundet ændringer i hjernen hos nyfødte i form af nedsat overfladeareal samt ændringer i cortex strukturen ("whole cortex convolution index", et mål for kompleksiteten af foldningerne) (Modi, Lewis et al. 2001).

Potentielle følger af forandringer i hippocampusregionen er følelsesmæssige og adfærdsmæssige problemer, som derfor har været undersøgt hos børn udsat for gentagne doser af antenatal ACS med fund af øget forekomst af adfærdsmæssige problemer (French, Hagan et al. 2004) samt tegn på forsinket psykomotorisk udvikling efter eksponering for dexametason, men ikke betametason (Spinillo, Viazzi et al. 2004).

Antenatal ACS ved elektivt CS

Senest har dette været undersøgt i Stutchfield's follow-up studie på antenatal ACS ved elektivt sectio til termin. Konklusionen var at der ikke var tegn på negative CNS langtidsfølger hos denne gruppe af børn født til termin efter elektivt sectio. Denne konklusion har imidlertid været kritiseret, idet der faktisk var signifikant flere i gruppen af børn udsat for antenatal ACS som lå i den laveste del af spektret for formåen i skolen og flere børn i denne gruppe der havde brug for en eller anden form for støtte (om end dette fund ikke var statistisk signifikant).

Antenatal ACS som repeat eller rescue

Randomiserede undersøgelser af effekten af gentagne behandlinger med ACS har vist modstridende resultater. F.eks. fandt Murphy et al (MACS trial) en manglende positiv effekt af gentagne behandlinger af ACS men negativ effekt i form af mindre hovedomfang og mindre fødselsvægt (Murphy, Hannah et al. 2008), mens Crowther et al fandt nedsat forekomst af RDS ved gentagne behandlinger (Crowther, Haslam et al. 2006). Ved efterundersøgelse af deltagerne fra MACS studiet hvor børnene var henholdsvis 2 og 5 år gamle, var der dog ingen forskel mellem grupperne – men således heller ingen positiv effekt i gruppen med gentagne behandlinger (Asztalos, Murphy et al. 2010, Asztalos, Murphy et al. 2013). Et Cochrane review finder ingen forskel på hovedomfang korregeret for gestationsalder ved fødslen (Crowther, McKinlay et al. 2015), men i analysen ekskluderes bl.a. MACS studiet og Wapner et al (Wapner, Sorokin et al. 2006, Murphy, Hannah et al. 2008) som begge finder mindre hovedomfang efter eksponering.

2) Risiko for endokrinologiske langtidsfølger:

Brug af antenatal ACS kan teoretisk have andre negative effekter på fosteret. Således har antenatal ACS i adskillige dyreeksperimentelle studier været associeret til cardiometabolisk sygdom så som øget blodtryk, nedsat insulinfølsomhed og øget fedtdeponering (McKinlay, Dalziel et al. 2014).

Generelt har lignende langtidseffekter på mennesker eksponeret for antenatal ACS ikke entydigt kunne påvises i follow-up studier eller observationelle studier, f.eks. i et 50-års RCT follow-up studie (Walters 2024). Follow-up på RCTs om repeat ACS har hidtil ikke vist data om cardiometabolisk sygdom udover BT målinger, hvor man ikke har vist forskel på individer behandlet med een dosis og individer behandlet med repeat doser. Dog har en follow-up undersøgelse på børn i 6-8 års alderen undersøgt børnenes kropssammensætning, insulin følsomhed, BT og nyrefunktion uden at kunne påvise forskelle mellem individer udsat for henholdsvis én eller flere doser ACS (McKinlay, Cutfield et al. 2014).

Modsat har et andet studie med længere follow-up tid fundet tegn på øget insulinresistens hos voksne 30 år efter eksponering for ACS for truende for tidlig fødsel (Dalziel, Walker et al. 2005) og et dansk studie antyder en mulig sammenhæng med senere diabetes hos barnet (Greene, Pedersen et al. 2013).

3) Risiko for påvirkning af epigenomet:

Mest bekymring er dog rejst på baggrund af undersøgelser, der har vist forandringer hos afkom af de individer, hvis mødre blev behandlet med ACS under graviditeten. Der er stigende evidens for at glucocorticoider har betydelig effekt på epigenomet, bl.a. på DNA methylering, og således kan influere på geners ekspression. Det kan muligvis udgøre en komponent i 'programmerings' processen, og således være delvist ansvarlig for en transgenerations effekt af antenatal glucocorticoid på neurologiske, kardiologiske og metaboliske funktioner (Moisiadis and Matthews 2014).

Appendiks 3: Evidenstabeller

Tabel 4. Evidenstabel for rescue behandling med steroid ved truende for tidlig fødsel

Rescue antenatal corticosteroid compared to No rescue antenatal corticosteroid for health problem or population						
Patient or population: health problem or population						
Setting:						
Intervention: Rescue antenatal corticosteroid						
Comparison: No rescue antenatal corticosteroid						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with No rescue antenatal corticosteroid	Risk with Rescue antenatal corticosteroid				
Mortality follow-up: 2 months	2 per 100	3 per 100 (1 to 6)	RR 1.14 (0.53 to 2.46)	1212 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^b	A single course of rescue antenatal corticosteroid likely does not increase mortality.
RDS	47 per 100	41 per 100 (33 to 51)	RR 0.87 (0.71 to 1.08)	1186 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^b	A single course of rescue antenatal corticosteroid likely does not reduce RDS
BPD	2 per 100	3 per 100 (1 to 6)	RR 1.14 (0.53 to 2.46)	1212 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^a	A single course of rescue antenatal corticosteroid probably results in little to no difference in BPD.
IVH grade III-IV	2 per 100	3 per 100 (1 to 7)	RR 1.5 (0.7 to 3.2)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^b	A single course of rescue antenatal corticosteroid likely results in little to no difference in IVH grade III-IV.
Surfactant	42 per 100	38 per 100 (28 to 51)	RR 0.91 (0.67 to 1.23)	1183 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A single course of rescue antenatal corticosteroid reduces surfactant slightly.
NEC	3 per 100	3 per 100 (1 to 5)	RR 0.77 (0.37 to 1.58)	1073 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ^b	A single course of rescue antenatal corticosteroid probably results in little to no difference in NEC.
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						
CI: confidence interval; RR: risk ratio						
GRADE Working Group grades of evidence						
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.						
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.						
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.						
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.						
See interactive version of this table: https://gdt.gradepro.org/presentations/#/isof/isof_question_revman_web_453901150651696338						

Tabel 5. Evidenstabel, Behandling med steroid før elektivt sectio gestationsuge 37-38+6.
Quality downgraded due to unblinding of staff and unknown randomization allocation.

Summary of findings 1. Effect of antenatal corticosteroids (betamethasone) compared to usual care prior to planned caesarean at term on maternal and neonatal outcomes

Antenatal corticosteroids compared to usual care prior to planned caesarean at term on maternal and neonatal outcomes						
Patient or population: women undergoing planned elective caesarean section at 37 weeks' gestation and beyond for singleton pregnancy						
Setting: obstetric units from 10 UK hospitals						
Intervention: two intramuscular doses of 12 mg of betamethasone administered 24 hours apart						
Comparison: usual care without antenatal steroids						
Outcomes	Anticipated absolute effects [*] (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with usual care	Risk with Antenatal corticosteroids				
Respiratory distress syndrome (RDS)	Study population		RR 0.34 (0.07 to 1.65)	942 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2}	It is uncertain if antenatal corticosteroids have any effect on risk of RDS compared with usual care.
	11 per 1000	4 per 1000 (1 to 17)				
Transient tachypnoea of the neonate (TTN)	Study population		RR 0.52 (0.25 to 1.11)	942 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2}	It is uncertain antenatal corticosteroids have any effect on risk of TTN compared with usual care.
	40 per 1000	21 per 1000 (10 to 44)				
Admission to neonatal special care (all levels) for respiratory morbidity	Study population		RR 0.45 (0.22 to 0.90)	942 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹	Antenatal corticosteroids probably reduce the risk of admission to neonatal special care for respiratory complications compared with usual care.
	51 per 1000	23 per 1000 (11 to 45)				
Need for mechanical ventilation	Study population		RR 4.07 (0.46 to 36.27)	942 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{1,3}	It is uncertain if antenatal steroids have any effect on the risk of needing mechanical ventilation compared with usual care.
	2 per 1000	9 per 1000 (1 to 76)				
Neonatal hypoglycaemia	Study population		Not estimable	0 studies	-	Outcome not reported in included trial
	0 per 1000	0 per 1000				

Appendiks 4: Internationale rekommandationer

International guidelines, recommendations for antenatal corticosteroid (ACS)							
	DSOG (DK) <i>To be adjusted...</i>	RCOG (UK) <i>Green-top Guideline No. 74</i>	NICE (UK)	RANZCOG (Australia & NZ)	ACOG (USA)	Norsk gynekologisk forening	WHO
	DK	GB	GB	AUNZ	US	NO	
Year, last update	2018	2022	2022	2015 (2021)	2017 (2021)	2024	2022
Titled	<i>“Antenatal corticosteroid”</i>	<i>“Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality”</i>	<i>“Preterm labour and birth”</i>	<i>“Antenatal corticosteroids Given to women prior to birth to improve Fetal, infant, child and adult health”</i>	<i>“Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation” ACOG Committee opinion</i>	<i>“Preterm Fødsel”</i>	<i>“WHO recommenda- tions on Antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes”</i>
Initial course [#]							
Define risk of preterm birth	Preterm birth expected within 7 days	Preterm birth expected within 7 days		Preterm birth expected within 7 days	Preterm birth expected within 7 days		Risk of preterm birth within 7 days
Early GA discussed	23+0/7 – 23+5 ACS may be considered from GA 23 0/7. Consultation with tertiary department is recommended (statement)..	22+0/7 – 23+6 From 22+0/7. When the woman, in discussion with the perinatal care team, has made an informed decision that active care is appropriate.	22+0/7 – 23+6 Discuss with the woman and the multidisciplinary team the use of ACS in context of her individual circumstances.	22+0/7 – 23+6 <i>*Queensland guideline 2021:</i> Counselling with multidisciplinary team, if life sustaining interventions are planned or may be a possibility.	≥ 22+0/7 Considered for pregnant women starting at 23+0/7 <i>**Updated recommendation 2021:</i> May be considered at 22+0/7 – 22+6/7 weeks of gestation if neonatal resuscitation is planned and after appropriate counselling.	22+5 – 23+0/7 Individual assessment after conference with obstetricians and neonatologists, active ex utero treatment is offered from 23+0.	The probability of survival without long-term residual morbidity (“intact survival”) at <24 weeks is low, even in high-resource settings, and therefore shared decision- making among women and health care professionals on the immediate and long- term risks of extreme prematurity even in the context of ACS is warranted.
Lower GA offered	23+5	24+0/7	24+0/7	24+0/7	24+0/7	23+0/7	24+0/7
Latest GA offered	33+6	34+6	33+6	34+6	33+6/7	33+6	33+6

Late GA discussed	34+0/7 – 36+6 Not generally recommended	≥ 35+0/7 – 36+6 Consider the balance of risks and benefits	34+0/7 – 35+6 Consider	≥ 35+0/7 <i>*Queensland guideline:</i> Consider if planned CS or fetal lung immaturity is likely/suspected	34+0/7 – 36+6/7 May be considered		34+0 days as the upper limit because of the uncertainties in the balance between benefits and harms that clearly exist in the ≥34 weeks
Type and dose, per course (intramuscularly)	<i>Recommended:</i> Betamethasone sodium phosphate/phosphate 12 mg +12 mg 24 hours apart.	<i>Recommended:</i> Dexamethasone phosphate 12 mg +12 mg 24 hours apart or 4 divided doses of 6 mg 12 hours apart. <i>Alternative:</i> Betamethasone sodium phosphate/acetate mixture 12 mg +12 mg 24 hours apart.	Not specified, off-label use of betamethasone and dexamethasone is mentioned.	<i>Recommended:</i> Either a single course of 24 mg of betamethasone in divided doses completed between 12 and 36 hours, or a single course of 24 mg of dexamethasone in divided doses completed between 24 and 40 hours.	<i>Recommended:</i> Betamethasone 12 mg +12 mg 24 hours apart <i>Alternative:</i> Dexamethasone 4 divided doses of 6 mg 12 hours apart.	<i>Recommended:</i> Betamethasone 12 mg +12 mg 24 hours apart.	<i>Recommended:</i> Either dexamethasone or betamethasone (total 24 mg in divided doses)
Other recommendations for multiple pregnancies	No	No		No	No		No
Rescue course / repeat course							
Rescue, if women remain at high risk of preterm birth	Consider treating, in cases before 34+0 provided: 1) that ACS* has been given at least 14 days before and before week 30+0 2) that the birth is not imminent and is not expected within 24 hours 3) including specifically that the orifice is <3 cm dilated 4) that chorioamnionitis is not suspected	Can be considered. (Refer to WHO recommendations)	Consider, if before 34+0/7, and had a course more than 7 days ago, and are <i>in very high risk</i> of giving birth in the next <u>48 hours</u>	Use repeat, if <32+6, and had a course more than 7 days ago, and are expected preterm birth within the next 7 days, even if birth is likely within 24 hours	Considered if less than 34+0/7 and at risk of preterm delivery within 7 days, and whose prior course of ACS was administered more than 14 days previously but could be provided as early as 7 days from the prior dose.	Consider, if before 34+0/7, and had a course more than 7 days ago, and are in risk of preterm birth	A single repeat course is recommended for women who have received a single course of antenatal corticosteroids at least 7 days prior and, on clinical assessment, have a high likelihood of giving birth preterm in the next 7 days.

Days after initial treatment	More than 14 days	More than 7 days (Refer to WHO recommendations)	More than 7 days	More than 7 days	More than 14 days but could be provided as early as 7 days from the prior dose.	More than 7 days	7-14 days Recommend s that the repeat course should be administered between 7 and 14 days after first treatment dose.
Doses	<i>Same as initial treatment</i>	<i>Same as initial treatment</i>	<i>Same as initial treatment</i>	>7 days after the initial course, either use betamethasone 12 mg +12 mg but 7-14 days apart , if still at risk of preterm birth within the next seven days. Or use a single repeat course of 24 mg betamethasone in divided doses completed within 24 hours.	<i>Same as initial treatment</i>	<i>Same as initial treatment</i>	<i>Same as initial treatment</i>
Maximum of courses	2 <i>(Initial course + a single repeat course)</i>	3 <i>(Authors expert opinion)</i>	2 <i>(Initial course + a single repeat course)</i>	2 <i>(Initial course + a single repeat course)</i>	2 <i>(Initial course + a single repeat course)</i>	2 <i>(Initial course + a single repeat course)</i>	2 <i>(Initial course + a single repeat course)</i>
Links	https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5b2c00e58a922dcc15584250/1529610473136/180621+Antenatalcorticosteroid_2018_final.pdf	https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/antenatal-corticosteroids-to-reduce-neonatal-morbidity-and-mortality-green-top-guideline-no-74/ https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.17027	https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resource/s/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645	https://ranzco.g.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Antenatal-Corticosteroids-Given-to-Women-Prior-to-Birth-to-Improve-Fetal-Infant-Child-and-Adult-Health.pdf *Queensland Clinical Guidelines, 2021: https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0016/11031/64/g-	https://www.acog.org/-/media/project/acog/acog.org/clinical/files/committees/opinion/articles/2017/08/antenatal-corticosteroid-therapy-for-fetal-maturation.pdf **Use of Antenatal Corticosteroids at 22 Weeks of Gestation https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-statement/2022/05/antenatal-corticosteroids-at-22-weeks-of-gestation	https://www.legeforeningen.no/contentassets/df214834847e41ac959da68dd2ae0282/preterm-fodsel_2024.pdf	https://www.who.int/publications/i/item/9789240057296 https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363131/9789240057296-eng.pdf?sequence=1

				antenatal-corticosteroids.pdf	ctice-advisory/articles/2021/09/use-of-antenatal-corticosteroids-at-22-weeks-of-gestation		

2018 Revision

Gustafson, Line Winther, hoveduddannelseslæge, Aalborg
Hansen, Anne Kirkeby (neonatolog), afdelingslæge, Aarhus
Huusom, Lene, overlæge, Hvidovre
Hvidman, Lone, overlæge, Aarhus
Kolding, Line, ph.d. studerende, Aarhus
Kruse, Anne Raabjerg, ph.d. studerende, Herning
Ludvigsen, Mette, afdelingslæge, Hvidovre
Pedersen, Lars Henning, overlæge, Aarhus
Renault, Kristina, overlæge, Rigshospitalet
Scheller, Nikolai Madrid, introlæge, Rigshospitalet

2016 (Celeston - rescue og før sectio)

Christensen, Jeanette Tranberg, overlæge, Kolding
Cramer, Christina, reservelæge, Horsens
Gustafson, Line Winther, reservelæge, Aalborg
Henningsen, Anna-Karina Aaris, reservelæge, Rigshospitalet
Hvidman, Lone Egly, klinisk lektor, overlæge, Aarhus
Kirkeby, Anne, afdelingslæge, Aarhus
Kolding, Line, reservelæge, Aarhus
Nykvist, Vilma Louise, reservelæge, Næstved
Pedersen, Lars Henning, overlæge, Aarhus
Renault, Kristina, afdelingslæge, Rigshospitalet

Appendiks 6: Søgestreng

("infant, newborn"[MeSH Terms] OR "infant, premature"[MeSH Terms] OR "premature birth"[MeSH Terms] OR "premature birth"[MeSH Terms] OR "obstetric labor, premature"[MeSH Terms]) AND (2016/1/1:3000/12/12[ptat]) OR ("preterm singleton"[Title/Abstract] OR "premature singleton"[Title/Abstract] OR "preterm infant"[Title/Abstract] OR "premature infant"[Title/Abstract] OR "premature birth"[Title/Abstract] OR "preterm birth"[Title/Abstract] OR "preterm lab"[Title/Abstract] OR "premature lab"[Title/Abstract]) AND (2016/1/1:3000/12/12[ptat]) AND ("adrenal cortex hormones/administration and dosage"[MeSH Terms] OR ("betamethason"[All Fields] OR "betamethasone"[MeSH Terms] OR "betamethasone"[All Fields]) AND ("administrable"[All Fields] OR "administrate"[All Fields] OR "administrated"[All Fields] OR "administrating"[All Fields] OR "administrations"[All Fields] OR "administred"[All Fields] OR "administrered"[All Fields] OR "organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "administration"[All Fields]) AND ("dosage"[All Fields] OR "dosages"[All Fields])) OR ("dexamethason"[All Fields] OR "dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields] OR "dexamethasone s"[All Fields] OR "dexamethasones"[All Fields]) AND ("administrable"[All Fields] OR "administrate"[All Fields] OR "administrated"[All Fields] OR "administrating"[All Fields] OR "administrations"[All Fields] OR "administred"[All Fields] OR "administrered"[All Fields] OR "organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "administration"[All Fields]) AND ("dosage"[All Fields] OR "dosages"[All Fields])) OR "glucocorticoids/administration and dosage"[MeSH Terms])) AND (2016/1/1:3000/12/12[ptat]) OR (Antenatal corticosteroid[Title/Abstract]) OR (Betameason[Title/Abstract]) OR (Dexameason[Title/Abstract]) OR (Antenatal steroid*[Title/Abstract]))

Mellemgruppen og senpræmature:

(((((infant, newborn[MeSH Terms]) OR (infant, premature[MeSH Terms])) OR (premature birth[MeSH Terms])) OR (pregnancy[MeSH Terms])) OR ((preterm*[Title/Abstract]) OR (premature*[Title/Abstract]))) AND (("Adrenal Cortex Hormones/administration and dosage"[Mesh] OR "Glucocorticoids/administration and dosage"[Mesh] OR "Betamethasone/administration and dosage"[Mesh] OR "Dexamethasone/administration and dosage"[Mesh]) OR ("Antenatal corticosteroid"[Title/Abstract] OR Betame*ason*[Title/Abstract] OR Dexame*ason*[Title/Abstract]))

Sectio:

("Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR "Cesarean Section"[Mesh] OR "Gestational Age"[Mesh]) OR ("Caesaren section*[Title/Abstract] OR C-section*[Title/Abstract] OR "Abdominal Deliver*[Title/Abstract] OR "Cesarean section*[Title/Abstract]) AND ("Adrenal Cortex Hormones/administration and dosage"[Mesh] OR "Glucocorticoids/administration and dosage"[Mesh] OR "Betamethasone/administration and dosage"[Mesh] OR "Dexamethasone/administration and dosage"[Mesh]) OR ("Antenatal corticosteroid"[Title/Abstract] OR Betameason[Title/Abstract] OR Dexameason[Title/Abstract])

Appendiks 7: Supplerende referencer 2018 revision

Ahmed, M. R., W. A. Sayed Ahmed and T. Y. Mohammed (2015). "Antenatal steroids at 37 weeks, does it reduce neonatal respiratory morbidity? A randomized trial." *J Matern Fetal Neonatal Med* **28**(12): 1486-1490.

Aiken, C. M., A. L. Fowden and G. S. Smith (2014). "Antenatal glucocorticoids prior to cesarean delivery at term." *JAMA Pediatrics* **168**(6): 507-508.

Antonow-Schlorke, I., M. Schwab, C. Li and P. W. Nathanielsz (2003). "Glucocorticoid exposure at the dose used clinically alters cytoskeletal proteins and presynaptic terminals in the fetal baboon brain." *J Physiol* **547**(Pt 1): 117-123.

Asztalos, E. V., K. E. Murphy, M. E. Hannah, A. R. Willan, S. G. Matthews, A. Ohlsson, E. N. Kelly, S. Saigal, S. Ross, M. F. Delisle, K. Amankwah, P. Guselle, A. Gafni, S. K. Lee, B. A. Armson, R. Sananes, L. Tomat and G. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative (2010). "Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes." *Pediatrics* **126**(5): e1045-1055.

Asztalos, E. V., K. E. Murphy, A. R. Willan, S. G. Matthews, A. Ohlsson, S. Saigal, B. A. Armson, E. N. Kelly, M. F. Delisle, A. Gafni, S. K. Lee, R. Sananes, J. Rovet, P. Guselle, K. Amankwah, M. Saleem, J. Sanchez and M.-C. Group (2013). "Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5)." *JAMA Pediatr* **167**(12): 1102-1110.

Balci, O., S. Ozdemir, A. S. Mahmoud, A. Acar and M. C. Colakoglu (2010). "The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy." *Gynecol Obstet Invest* **70**(2): 95-99.

Crowther, C. A., R. R. Haslam, J. E. Hiller, L. W. Doyle, J. S. Robinson and G. Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids Study (2006). "Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial." *Lancet* **367**(9526): 1913-1919.

Crowther, C. A., C. J. McKinlay, P. Middleton and J. E. Harding (2015). "Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes." *Cochrane Database Syst Rev* **7**: CD003935.

Dalziel, S. R., N. K. Walker, V. Parag, C. Mantell, H. H. Rea, A. Rodgers and J. E. Harding (2005). "Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial." *Lancet* **365**(9474): 1856-1862.

Edwards, M. O., S. J. Kotecha and S. Kotecha (2013). "Respiratory distress of the term newborn infant." *Paediatr Respir Rev* **14**(1): 29-36; quiz 36-27.

French, N. P., R. Hagan, S. F. Evans, A. Mullan and J. P. Newnham (2004). "Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior." *Am J Obstet Gynecol* **190**(3): 588-595.

Garite, T. J., J. Kurtzman, K. Maurel, R. Clark and N. Obstetrix Collaborative Research (2009). "Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial." *Am J Obstet Gynecol* **200**(3): 248 e241-249.

Greene, N. H., L. H. Pedersen, S. Liu and J. Olsen (2013). "Prenatal prescription corticosteroids and offspring diabetes: A national cohort study." *Int J Epidemiol* **42**(1): 186-193.

Hansen, A. K., K. Wisborg, N. Uldbjerg and T. B. Henriksen (2008). "Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study." *Bmj* **336**(7635): 85-87.

Joseph, K. S., F. Nette, H. Scott and M. J. Vincer (2009). "Prenatal corticosteroid prophylaxis for women delivering at late preterm gestation." *Pediatrics* **124**(5): e835-843.

Lally, K. P., P. Bagolan, S. Hosie, P. A. Lally, M. Stewart, C. M. Cotten, K. P. Van Meurs and G. Alexander (2006). "Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit?" *J Pediatr Surg* **41**(4): 668-674; discussion 668-674.

- Liggins, G. C. (1969). "Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids." *J Endocrinol* **45**(4): 515-523.
- Liggins, G. C. and R. N. Howie (1972). "A CONTROLLED TRIAL OF ANTEPARTUM GLUCOCORTICOID TREATMENT FOR PREVENTION OF THE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE INFANTS." *Pediatrics* **50**(4): 515-525.
- Liley, H. G., R. T. White, R. G. Warr, B. J. Benson, S. Hawgood and P. L. Ballard (1989). "Regulation of messenger RNAs for the hydrophobic surfactant proteins in human lung." *J Clin Invest* **83**(4): 1191-1197.
- McEvoy, C., D. Schilling, D. Peters, C. Tillotson, P. Spitale, L. Wallen, S. Segel, S. Bowling, M. Gravett and M. Durand (2010). "Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial." *Am J Obstet Gynecol* **202**(6): 544 e541-549.
- McKinlay, C. J., S. R. Dalziel and J. E. Harding (2015). "Antenatal glucocorticoids: where are we after forty years?" *J Dev Orig Health Dis* **6**(2): 127-142.
- Melamed, N., J. Shah, A. Soraisham, E. W. Yoon, S. K. Lee, P. S. Shah and K. E. Murphy (2015). "Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates." *Obstet Gynecol* **125**(6): 1377-1384.
- Modi, N., H. Lewis, N. Al-Naqeeb, M. Ajayi-Obe, C. J. Dore and M. Rutherford (2001). "The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain." *Pediatr Res* **50**(5): 581-585.
- Moisiadis, V. G. and S. G. Matthews (2014). "Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes." *Nat Rev Endocrinol* **10**(7): 391-402.
- Moisiadis, V. G. and S. G. Matthews (2014). "Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms." *Nat Rev Endocrinol* **10**(7): 403-411.
- Murphy, K. E., M. E. Hannah, A. R. Willan, S. A. Hewson, A. Ohlsson, E. N. Kelly, S. G. Matthews, S. Saigal, E. Asztalos, S. Ross, M. F. Delisle, K. Amankwah, P. Guselle, A. Gafni, S. K. Lee, B. A. Armson and M. C. Group (2008). "Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial." *Lancet* **372**(9656): 2143-2151.
- Onland, W., M. W. de Laat, B. W. Mol and M. Offringa (2011). "Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials." *Am J Perinatol* **28**(1): 33-44.
- Peltoniemi, O. M., M. A. Kari, O. Tammela, L. Lehtonen, R. Marttila, E. Halmesmaki, P. Jouppila, M. Hallman and G. Repeat Antenatal Betamethasone Study (2007). "Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth." *Pediatrics* **119**(2): 290-298.
- Porto, A. M., I. C. Coutinho, J. B. Correia and M. M. Amorim (2011). "Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial." *BMJ* **342**: d1696.
- Reiss, I., T. Schaible, L. van den Hout, I. Capolupo, K. Allegaert, A. van Heijst, M. Goretti Silva, A. Greenough, D. Tibboel and C. E. Consortium (2010). "Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus." *Neonatology* **98**(4): 354-364.
- Riskin-Mashiah, S., A. Riskin, D. Bader, A. Kugelman, V. Boyko, L. Lerner-Geva, B. Reichman and N. Israel Neonatal (2015). "Antenatal corticosteroid treatment in singleton, small-for-gestational-age infants born at 24-31 weeks' gestation: a population-based study." *BJOG*.
- Robertson, P. A., S. H. Sniderman, R. K. Laros, Jr., R. Cowan, D. Heilbron, R. L. Goldenberg, J. D. Iams and R. K. Creasy (1992). "Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986." *Am J Obstet Gynecol* **166**(6 Pt 1): 1629-1641; discussion 1641-1625.
- Rubaltelli, F. F., C. Dani, M. F. Reali, G. Bertini, L. Wiechmann, M. Tangucci and A. Spagnolo (1998). "Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. Italian Group of Neonatal Pneumology." *Acta Paediatr* **87**(12): 1261-1268.

Sapolsky, R. M., H. Uno, C. S. Rebert and C. E. Finch (1990). "Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates." *J Neurosci* **10**(9): 2897-2902.

Sotiriadis, A., G. Makrydimas, S. Papatheodorou and J. P. Ioannidis (2009). "Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD006614.

Spinillo, A., F. Viazzi, R. Colleoni, A. Chiara, R. Maria Cerbo and E. Fazzi (2004). "Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity." *Am J Obstet Gynecol* **191**(1): 217-224.

Stutchfield, P., R. Whitaker, I. Russell and T. Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section Research (2005). "Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial." *BMJ* **331**(7518): 662.

Stutchfield, P. R., R. Whitaker, A. E. Gliddon, L. Hobson, S. Kotecha and I. J. Doull (2013). "Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial)." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **98**(3): F195-200.

Uno, H., S. Eisele, A. Sakai, S. Shelton, E. Baker, O. DeJesus and J. Holden (1994). "Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain." *Horm Behav* **28**(4): 336-348.

Walters AGB, Gamble GD, Crowther CA, Dalziel SR, Eagleton CL, McKinlay CJD, Milne BJ, Harding JE. Cardiovascular outcomes 50 years after antenatal exposure to betamethasone: Follow-up of a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2024 Apr 1;21(4):e1004378. doi: 10.1371/journal.pmed.1004378

Wapner, R. J., Y. Sorokin, E. A. Thom, F. Johnson, D. J. Dudley, C. Y. Spong, A. M. Peaceman, K. J. Leveno, M. Harper, S. N. Caritis, M. Miodovnik, B. Mercer, J. M. Thorp, A. Moawad, M. J. O'Sullivan, S. Ramin, M. W. Carpenter, D. J. Rouse, B. Sibai, S. G. Gabbe, H. National Institute of Child and Human Development Maternal Fetal Medicine Units (2006). "Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy." *Am J Obstet Gynecol* **195**(3): 633-642.