

Antenatal corticosteroid *revision*

Sandbjerg 2025

2025 gruppen

- 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 (neonatalog) 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, professor, overlæge, AUH
- Pedersen, Lars Henning, professor, overlæge, AUH

Baggrund og plan

Revision af 2018 guideline

Plan:

1. Gennemgang af fokusområder:

1. Langtidseffekter
2. Rescue
3. < uge 24

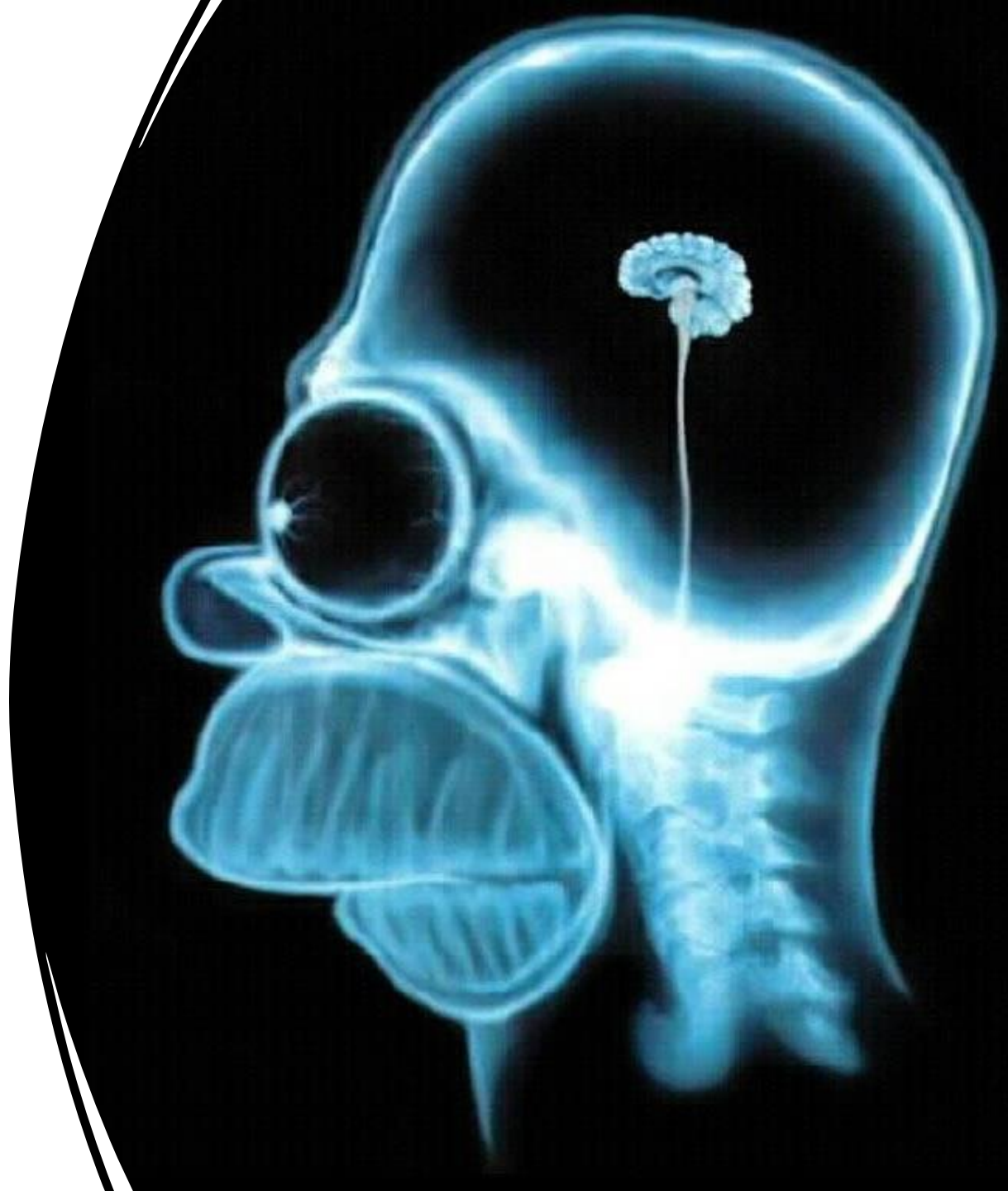
2. Diskussion

LANGTIDSEFFEKTER

Senfølger

- **CNS**
- HPA aksen
- Epigenetik
- Metabolisme
- ...

“Developmental origin of health and disease”

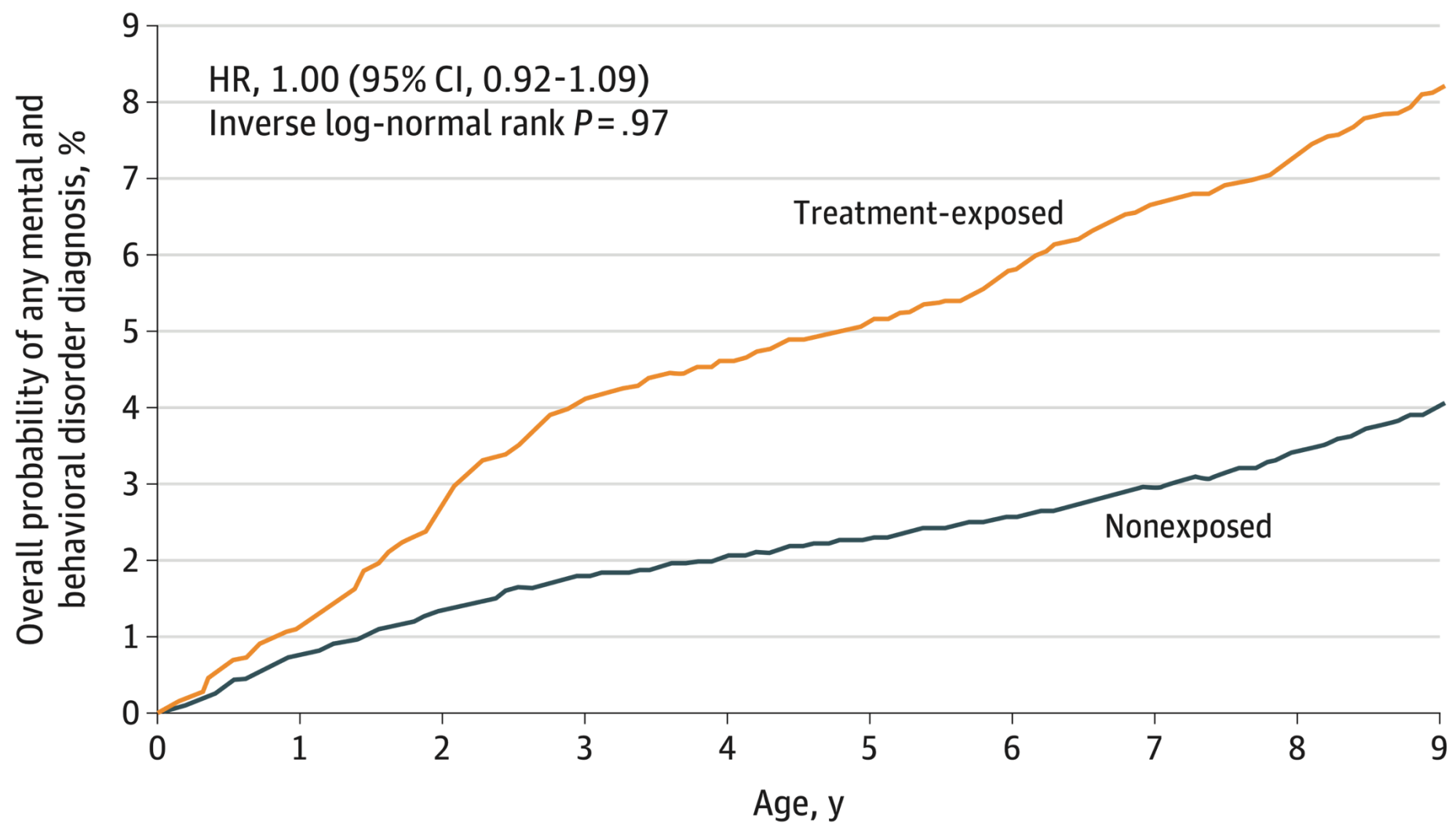


JAMA | Original Investigation

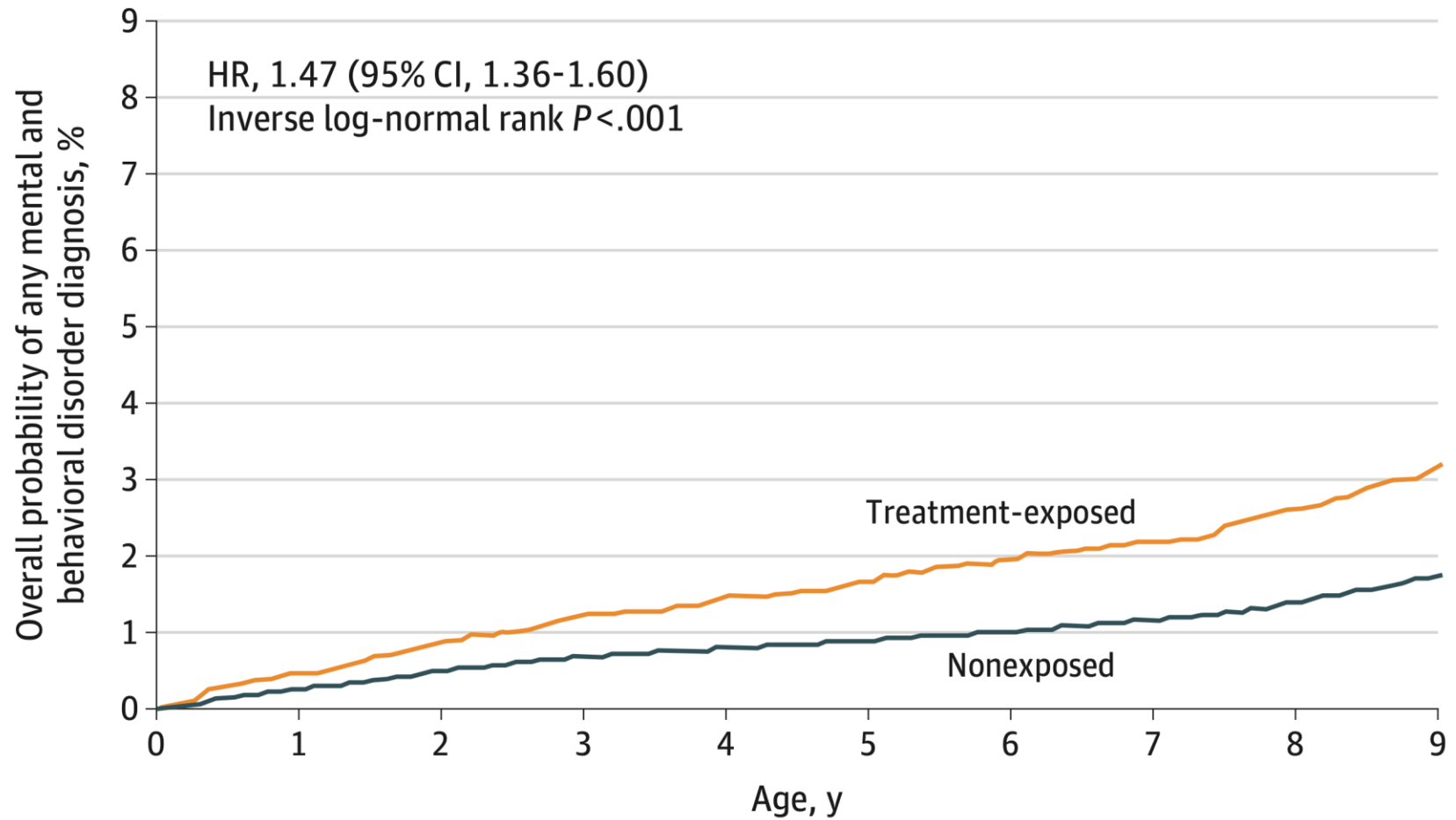
Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children

Katri Räikkönen, PhD; Mika Gissler, DrPhil; Eero Kajantie, MD, DMSc

C Preterm



B Term



No. at risk

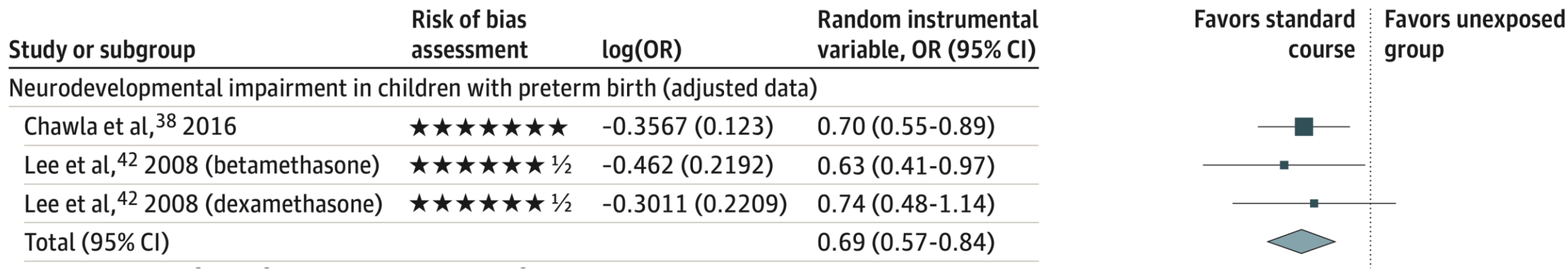
Treatment-exposed	6730	6698	6670	6646	6631	6616	6598	6583	6553	6516
Nonexposed	634757	632907	631463	630250	629525	628912	628170	627232	625738	623567

Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids

A Systematic Review and Meta-analysis

Kiran Ninan, BHSc; Sugree K. Liyanage, MSc, BHSc; Kellie E. Murphy, MD, MSc; Elizabeth V. Asztalos, MD, MSc; Sarah D. McDonald, MD, MSc

Figure 2. Primary and Adjusted Long-term Neurodevelopmental and Psychological Outcomes After Exposure to a Single Course of Antenatal Corticosteroids



Ninan et al. 2022

- ACS exposure:
 - Extremely preterm birth:
Neurodevelopmental impairment aOR 0.69 [95% CI, 0.57-0.84]
 - Late-preterm birth:
Investigation for neurocognitive disorders aHR 1.12 [95% CI, 1.05-1.20]
(n = 25 668 children)
 - Full-term birth:
Mental or behavioral disorders aHR, 1.47 [95% CI, 1.36-1.60]
(n = 641 487 children)

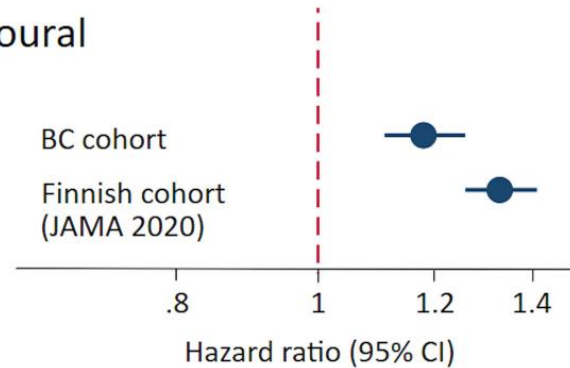
40% af de præterm eksponerede fødes til termin

Confounding (by indication)

Counterpoint: The value of benchmarking in observational studies of the longer term safety of antenatal corticosteroids

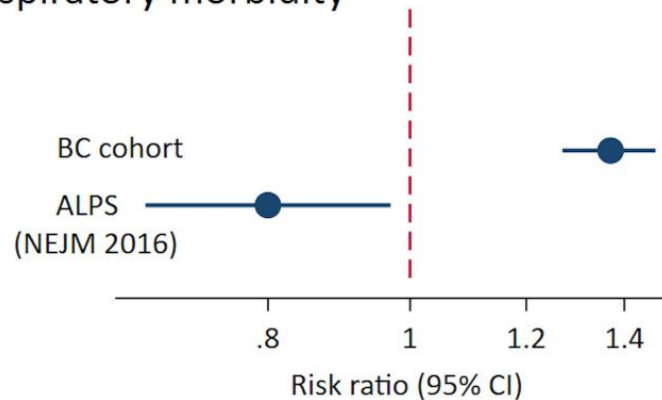
Jennifer A. Hutcheon  | Jessica Liauw

Any childhood
mental or behavioural
disorder



HR
1.18 (1.11, 1.26)
1.33 (1.26, 1.41)

Benchmarking:
Neonatal respiratory morbidity



RR
1.37 (1.27, 1.47)
0.80 (0.66, 0.97)

Antenatal corticosteroid administration and early school age child development: A regression discontinuity study in British Columbia, Canada

Jennifer A. Hutcheon^{1*}, Sam Harper², Jessica Liauw¹, M. Amanda Skoll¹, Myriam Srouf³, Erin C. Strumpf^{2,4}

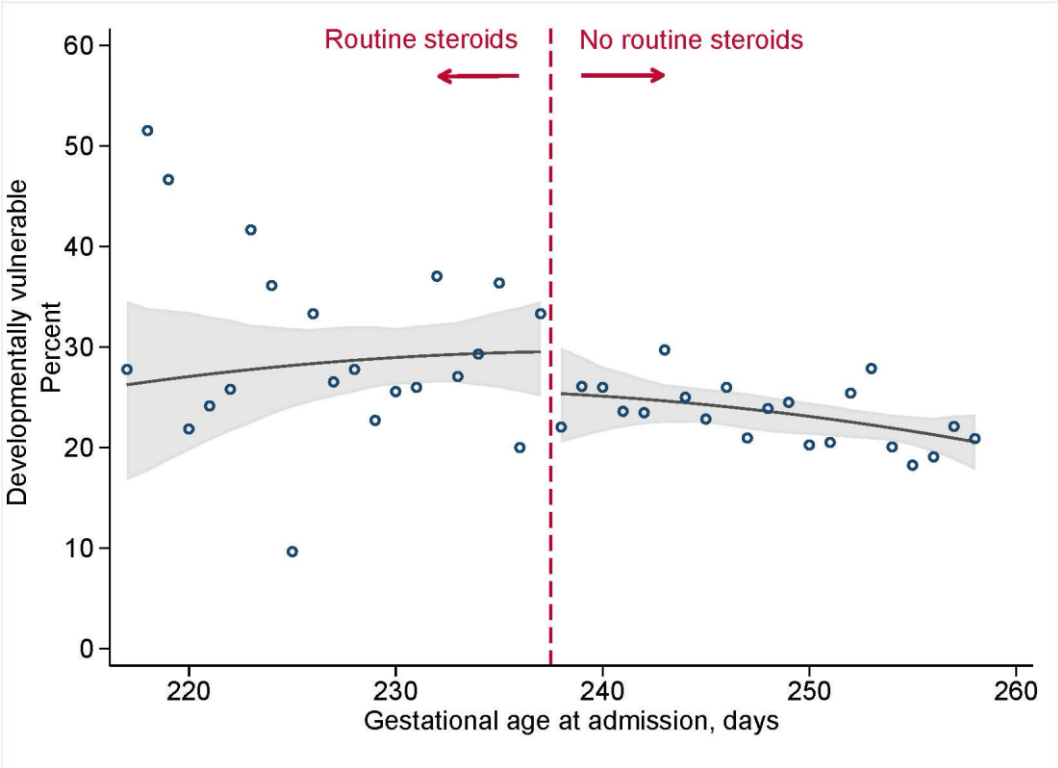
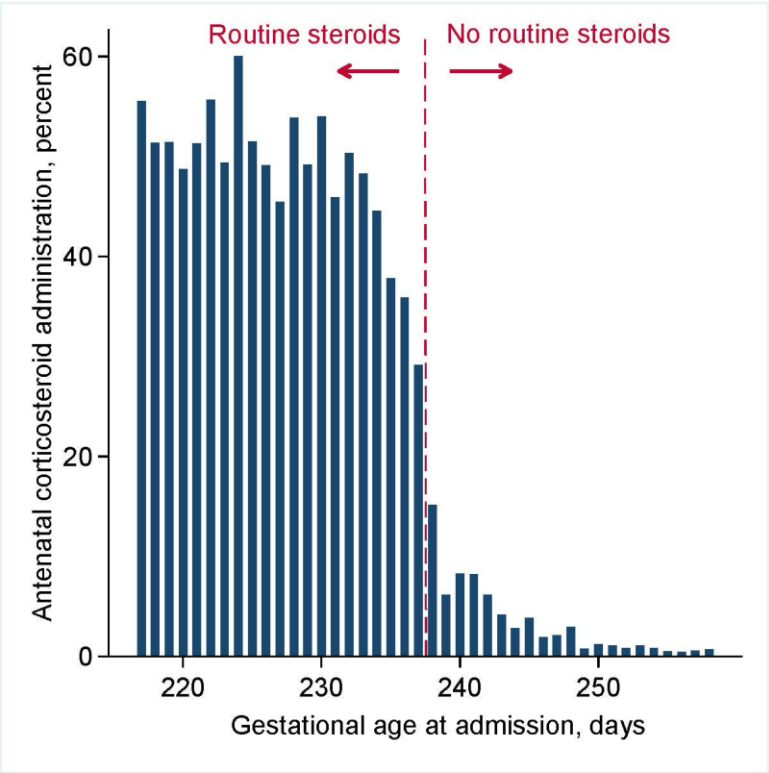
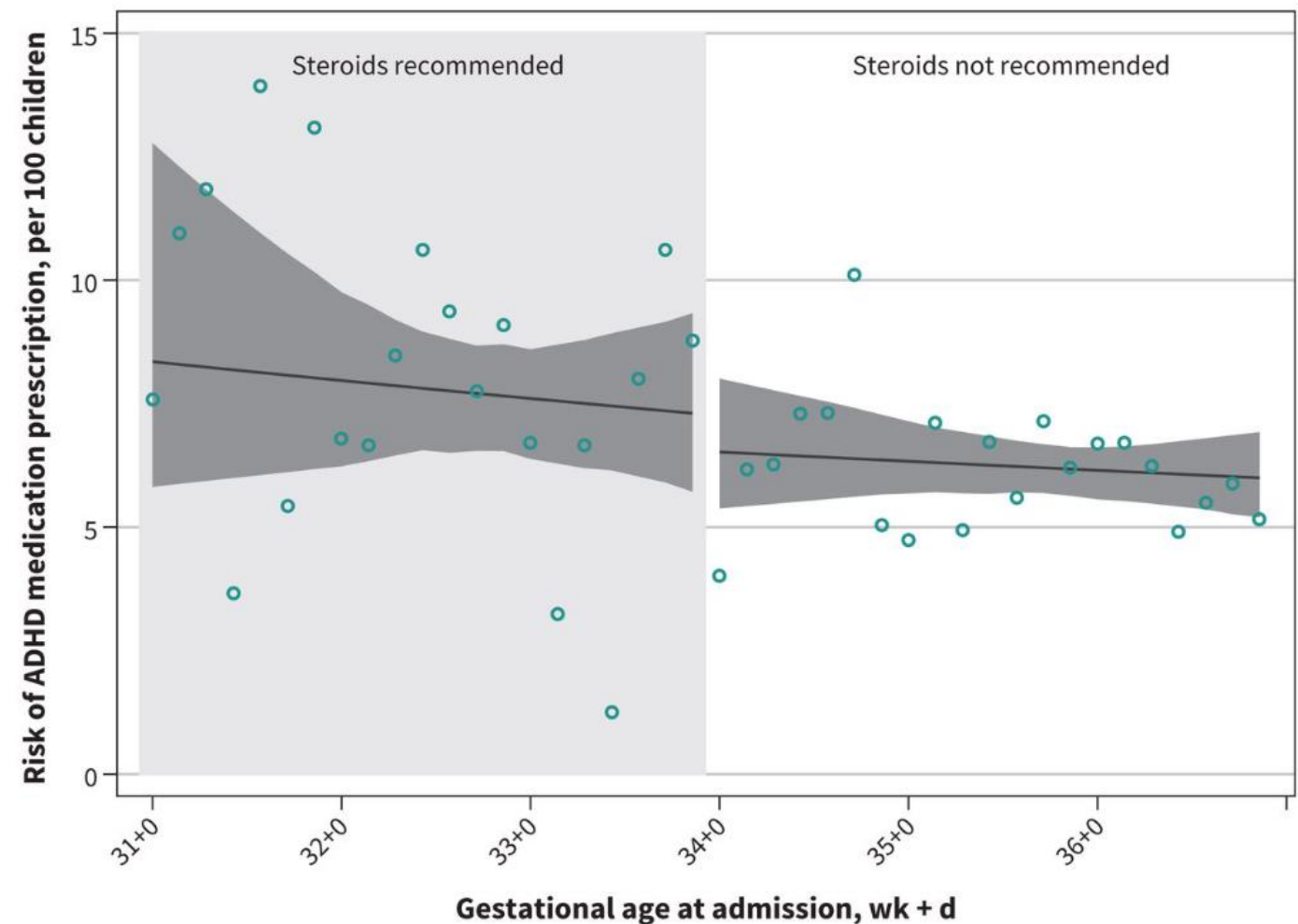
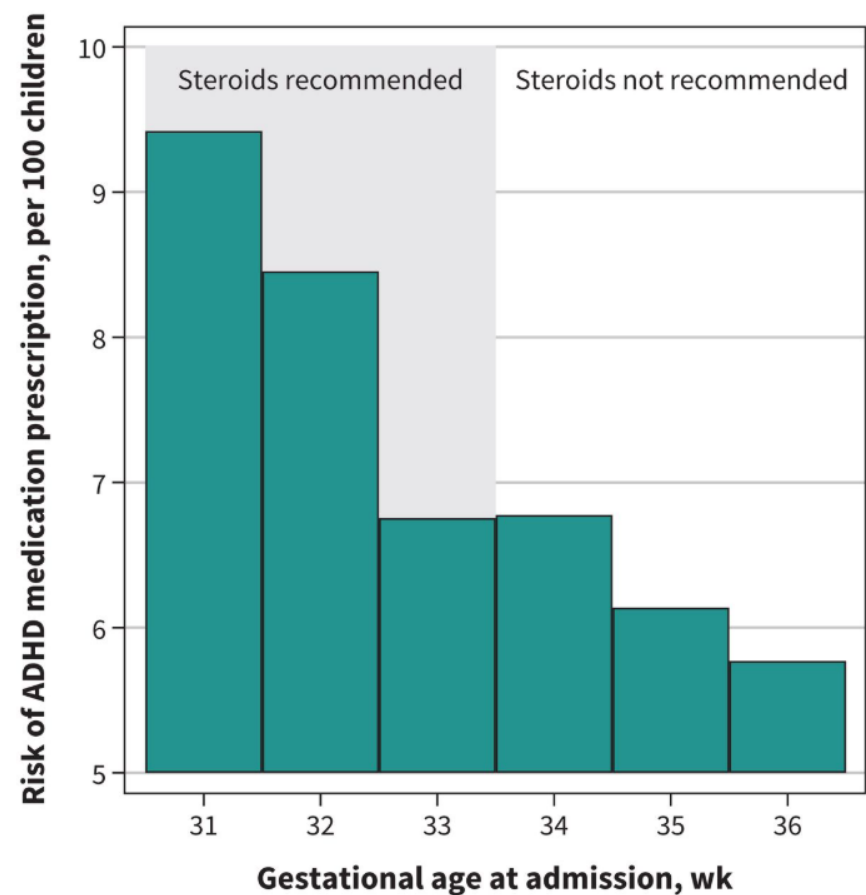


Fig 3. Developmental vulnerability among 5,562 kindergarten-aged children in BC, Canada, admitted for the delivery admission between 31+0 and 36+6 weeks of gestation, 2000 to 2013. Vertical dashed line indicates the upper limited of recommended administration, 33+6 weeks (237 days). Circles indicate observed day-specific values, and solid line indicates the smoothed estimate of risk with 95% CI (shaded area). BC, British Columbia; CI, confidence interval.

Antenatal corticosteroid administration and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a regression discontinuity study

Jennifer A. Hutcheon PhD, Erin C. Strumpf PhD, Jessica Liauw MD, M. Amanda Skoll MD, Peter Socha BSc, Myriam Srouf MD, Joseph Y. Ting MBBS, Sam Harper PhD

Cite as: CMAJ 2022 February 22;194:E235-41. doi: 10.1503/cmaj.211491



- | **Associations of antenatal corticosteroids with neurodevelopment in children aged 27-30 months: a population based cohort study**-

Emily M Frier* ¹, Marius Lahti-Pulkkinen* ^{2,3,4}, Chun Lin ⁵, Fabienne Decrue ⁴, Helga Zoega^{%,12}, Karel Allegaert, Jasper V Been, Sohinee Bhattacharya, David Burgner, Kate Duhig, Kristjana Einarsdóttir^{12,13}, Lani Florian, Abigail Fraser, Lars Henning Pedersen, Stefan Kuhle, Jessica E Miller, Ben W Mol, Jane Norman, Devender Roberts, Rachael Wood, Aziz Sheikh, Rebecca M Reynolds^{1,4}, and Sarah J Stock⁵, on behalf of the Co-OPT Collaboration



- children born at 28-33 weeks who were exposed to ACS had significantly fewer developmental concerns at 27-30 months.
- potential associations of ACS exposure with adverse neurodevelopmental outcomes in children born at term and preterm appeared to be driven by differences in gestational age and associated confounding factors, rather than ACS exposure.

Resumé af evidens

Behandling med ACS ved truende præterm fødsel reducerer risikoen for neurologiske skader hos børn, der fødes præmature.

1b

Der mangler evidens for både skadelige og beskyttende effekter hos eksponerede børn, der fødes senpræmature og til termin.

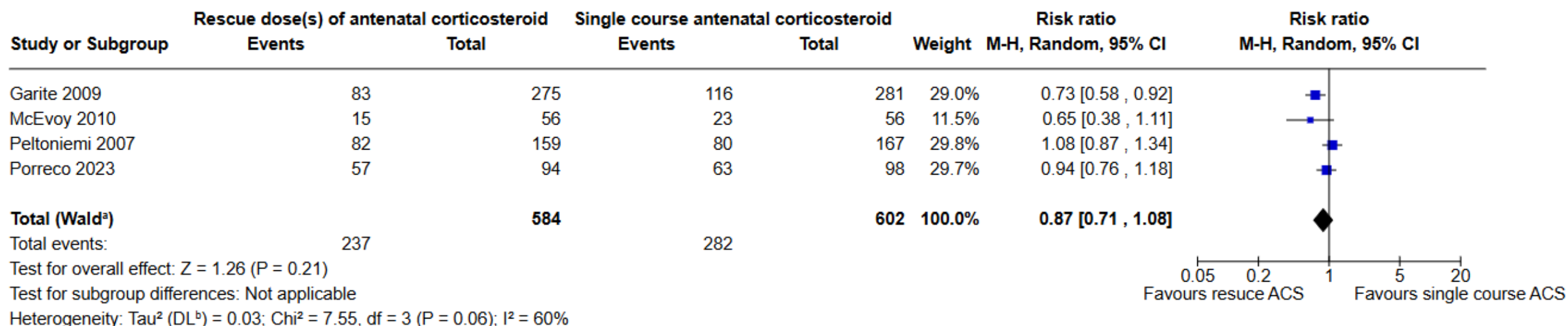
2a

RESCUE

	Population	N
McEvoy, 2010 RCT, USA	- GA 26+0 til 33+6 - primær behandling omkring GA 27 uger - mindst 14 dage siden primær behandling	85 gravide i truende for tidlig fødsel
Garite, 2009 RCT, USA	- GA 25+0 til 32+6 - primær behandling før uge 30+0 - mindst 14 dage siden primær behandling	437 gravide i truende for tidlig fødsel (fødsel forventet indenfor 7 dage) med intakte hinder
Peltoniemi, 2007 RCT, Finland	- GA < 34+0 - mindst 7 dage siden primær behandling	249 gravide i nærtstående truende for tidlig fødsel

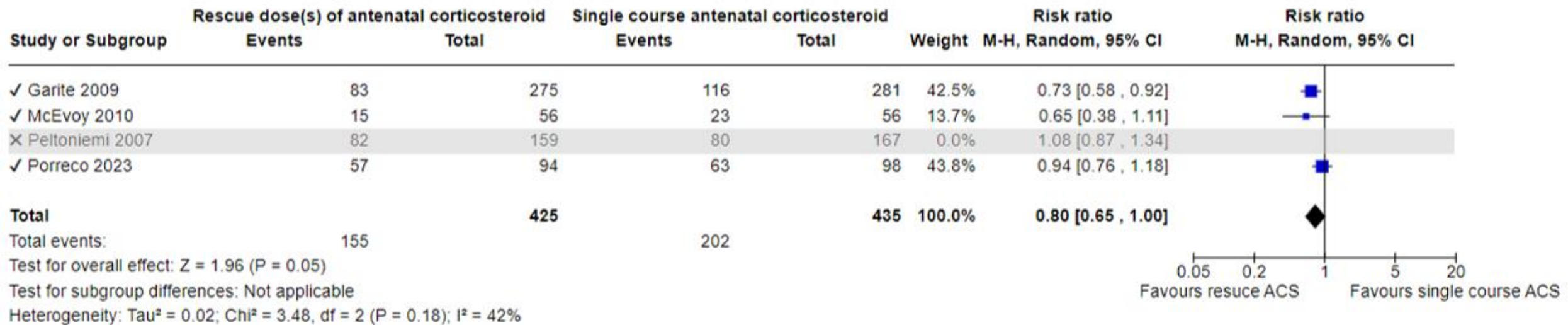
	Population	N	
McEvoy, 2010 RCT, USA	- GA 26+0 til 33+6 - primær behandling omkring GA 27 uger - mindst 14 dage siden primær behandling	85 gravide i truende for tidlig fødsel	
Garite, 2009 RCT, USA	- GA 25+0 til 32+6 - primær behandling før uge 30+0 - mindst 14 dage siden primær behandling	437 gravide i truende for tidlig fødsel (fødsel forventet indenfor 7 dage) med intakte hinder	
Peltoniemi, 2007 RCT, Finland	- GA < 34+0 - mindst 7 dage siden primær behandling	249 gravide i nærtstående truende for tidlig fødsel	79% fødte indenfor 24 t
Porecco, 2023 RCT, USA	- GA 24+0 til 32+6 - mindst 7 dage siden primær behandling	194 gravide i truende for tidlig fødsel grundet PPRM	Afsluttet før tid; interim-analysen viste dårligt udkomme for rescue gruppen

Rescue antenatal corticosteroid, RDS



Stor heterogenicitet (I^2 : 60%)

Rescue antenatal corticosteroid, RDS



Uden Peltoniemi: mindre heterogenicitet (I² 42%)

NNT for RDS = 16,7

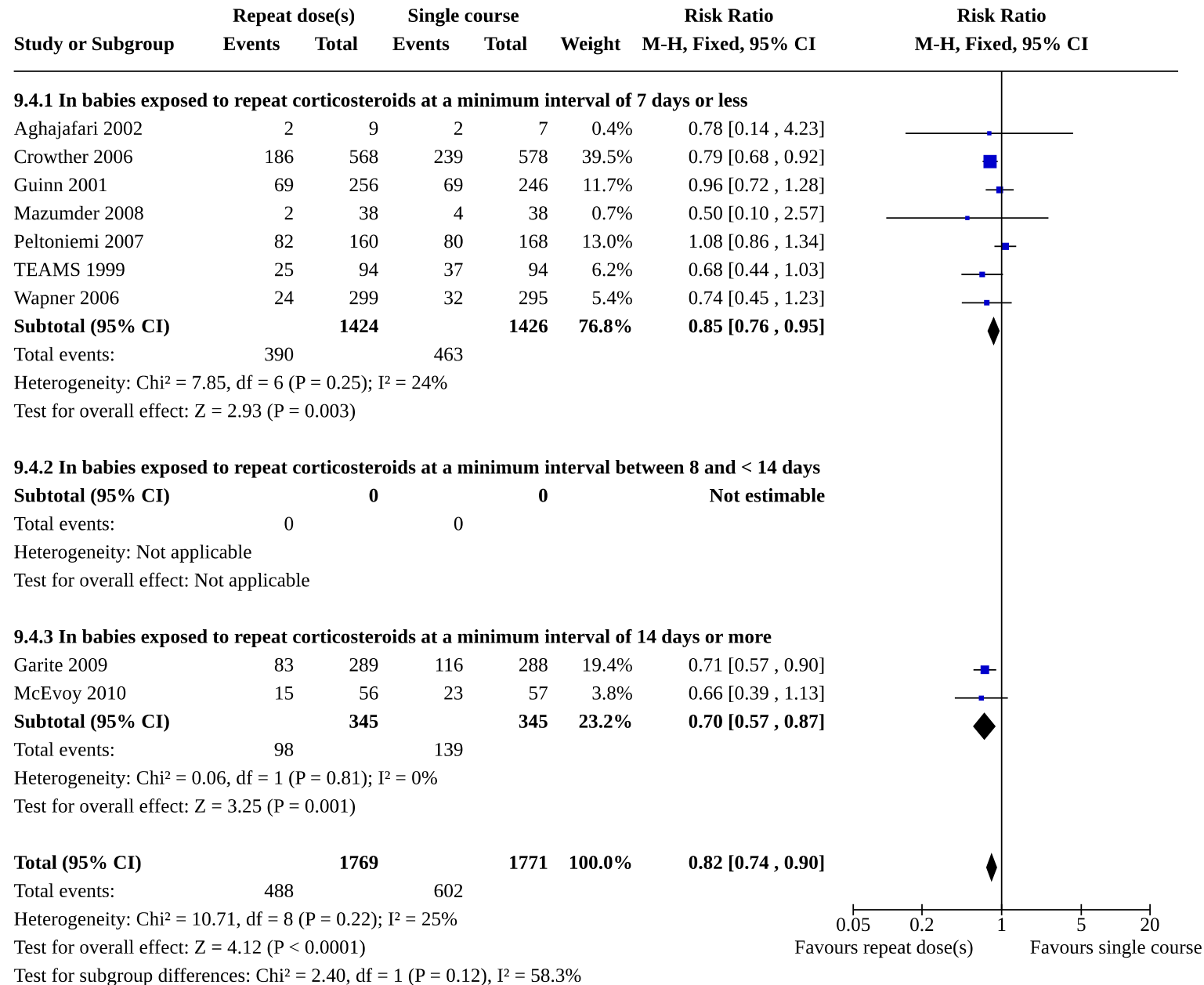
Rescue antenatal corticosteroid

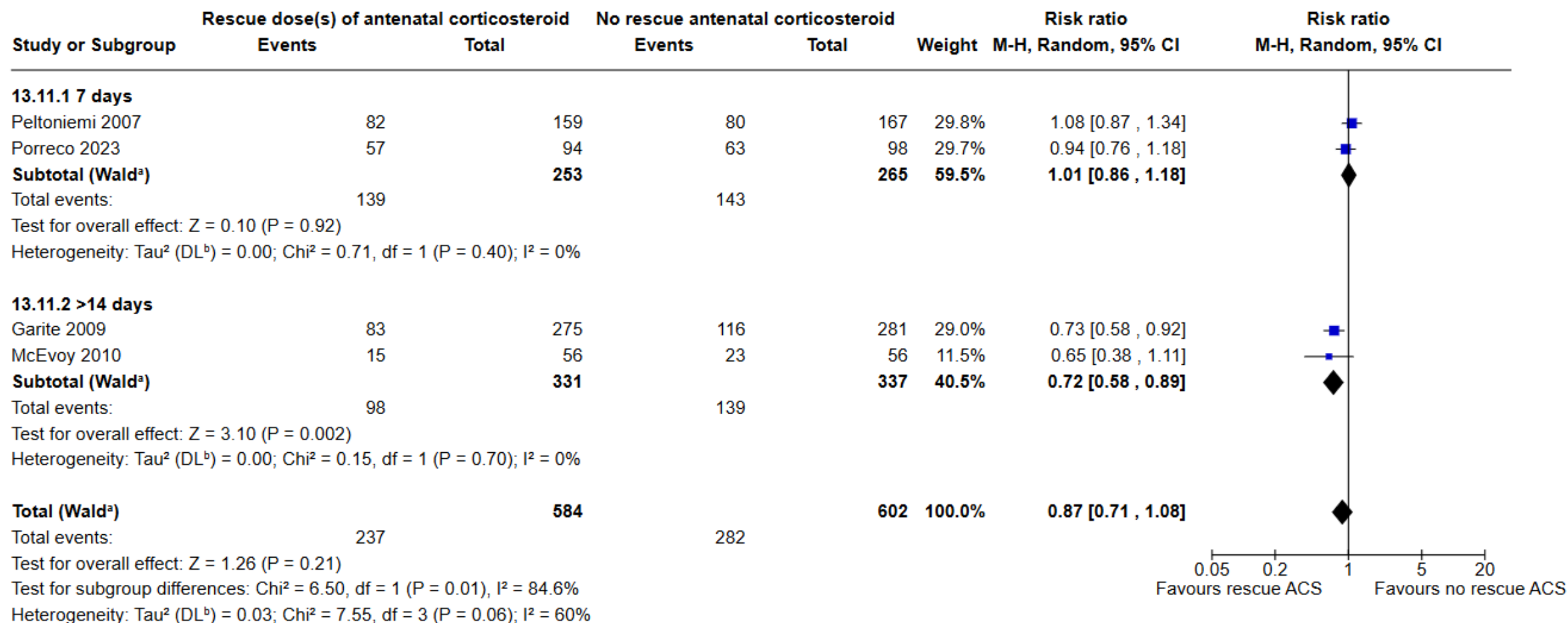
Outcomes	Benefits	Harms
Maternelle		Formentlig ingen effekt på risiko for maternel sepsis. RR 1.21 [0.55, 2.67]
Neonatale	Formentlig reduktion i RDS RR 0.87 [0.71, 1.08]	Ingen effekt på risiko for SGA RR 1.14 [0.86, 1.51]
	Formentlig ikke effekt på mortalitet, svær RDS, IVH, NEC, BPD, behov for surfactant	

Se Appendix 3

Tabel 4: Evidenstabel

Analysis 9.4. Comparison 9: Subgroup analysis for planned interval between corticosteroid treatments, Outcome 4: A5: Respiratory distress syndrome





Rescue antenatal corticosteroid - Timing

- Helst 14 dage siden primær behandling, men eventuelt 7 dage

	DSOG (DK)	RCOG (UK)	NICE (UK)	RANZOG (NZ)	ACOG (USA)	Norsk gynækologisk forening	WHO
Rescue course / repeat course							
Days after initial treatment	>14 d	>7 d (refer to WHO recomm endation s)	>7 d	>7 d	>14 d but could be provided as early as 7 days from the prior dose.	>7 d	7-14 d Repeat course should be administered between 7 and 14 days after first treatment dose.

RESCUE (UGE 24 til 33+6)

2018

Overvej at behandle med rescue ACS* ved truende for tidlig fødsel før 34+0 forudsat:

- 1) at der er givet ACS* 1 gang tidligere mindst 14 dage før og inden uge 30+0
- 2) at fødslen ikke er umiddelbart forestående og ikke forventes inden for 24 timer
- 3) herunder specifikt at orificium er <3 cm dilateret
- 4) at der ikke er mistanke om chorioamnionitis

2025

Overvej rescue ACS* før uge 34+0 ved truende for tidlig fødsel, forudsat at der er givet primær ACS* før GA 30+0 samt mindst 14 dage tidligere.

Rescue ACS* kan dog overvejes allerede efter 7 dage ud fra en klinisk vurdering.

FØR UGE 23+5

FØR UGE 23+5

2018

Overvej at behandle med antenatal corticosteroid* (ACS) ved truende for tidlig fødsel fra uge 23+0 efter konference med højt specialiseret afdeling.

2025

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.

Den meget høje mortalitet ved fødsel i GA intervallet skal vægtes i informationen.

Behandling med ACS ikke er "bindende" for senere aktiv neonatologisk behandling.

DPS og DSOG, gældende retningslinjer

	22+0 til 22+6	23+0 til 23+6	24+0 til 24+6
Transport til højtspecialiseret enhed	Ja (1)	Ja	Ja
Samtale med neonatolog (se afsnittet for detaljer)	Ja	Ja	Ja
Antenatal steroid	Nej	Ja (1)	Ja
Tocolyse	Nej	Ja (1)	Ja
Fosterovervågning	Doptone eller ultralydsskanning	Doptone eller ultralydsskanning	CTG (2)
Sectio på føtal indikation	Nej	Nej (3)	Ja (3)
Neonatolog tilstede ved fødslen	Ja (4)	Ja	Ja
Respiratorisk og cirkulatorisk støtte ved fødslen.	Nej	Individuel vurdering (5)	Ja

<i>FØR UGE 23+5</i> <i>Overvej at behandle med antenatal corticosteroid* (ACS) ved truende for tidlig fødsel fra uge 23+0 efter konference med højt specialiseret afdeling.</i>	1b	A
<i>UGE 23+5 til 33+6</i> <i>Man bør behandle med ACS* ved truende for tidlig fødsel uge 23+5 til 33+6.</i>	1a	A
<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>	2a	B

Internationale guidelines

	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
Year, last update	2018	2022	2022	2015 (2021)	2017 (2021)	2024	2022
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

Overlevelse til udskrivelse

	GA 22 (+ ACS vs. -ACS)	GA 23 (+ ACS vs. -ACS)
Backes (2226)	39 % vs. 20 %	-
Deshmukh (587)	33 % vs. 22 %	44 % vs. 28 %
Chawla (431)	54 % vs. 35 %	
Tonismae (95)	14 % vs. 4 %	44 % vs. 13 %
Travers (173)	34 % vs. 18 %	52 % vs. 29 %
Carlo (401)	27 % vs. 18 %	42 % vs. 27 %
Ehret (1058)	38 % vs. 17 %	55 % vs. 36 %
Rossi (2635)	45 % vs. 28 %	57 % vs. 29 %

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.

2a

Der er fortsat en meget høj mortalitet ved fødsel i GA 22 og 23.

2a

Forslag til ny klinisk rekommandation

FØR UGE 23+5	
<i>Hvis den gravide efter grundig evidensbaseret information vejledt af 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>	2b A
<i>Den meget høje morbiditet og 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

Diskussion

1. Senfølger:

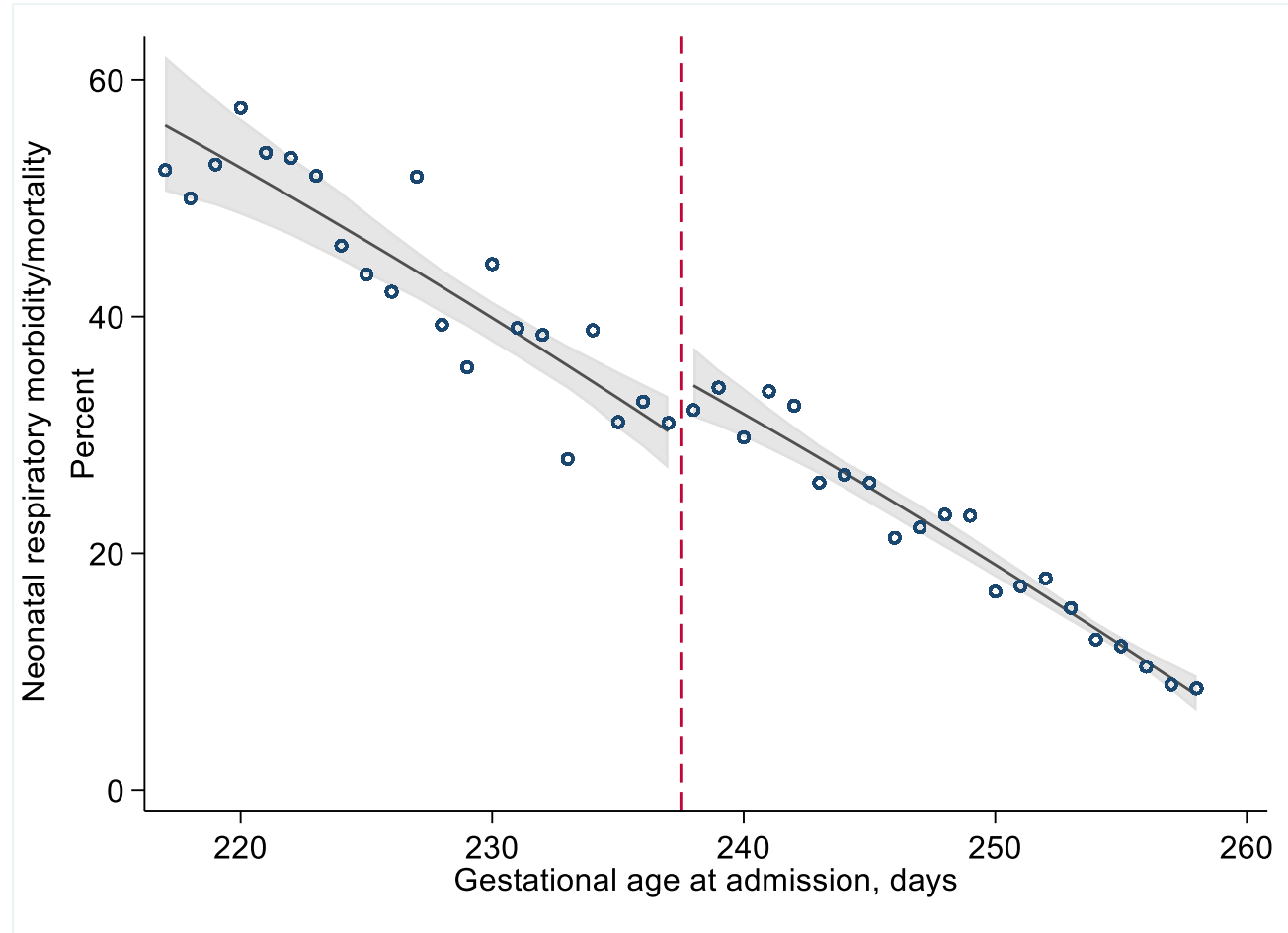
Diskutér om vi skal inkludere en konkret anbefaling, som f.eks.:

”Der bør kun behandles med ACS før GA 34+0 ved klare indikationer for truende for tidlig fødsel.”

2. Rescue:

Diskutér: Rescue kan overvejes efter 7 dage ud fra en klinisk vurdering.

3. Før uge 23+5



Jennifer A. Hutcheon^{1*}, Sam Harper², Jessica Liauw¹, M. Amanda Skoll¹,
Myriam Srour³, Erin C. Strumpf^{2,4}

Til diskussion: **Rescue**

RESCUE (UGE 24 til 33+6)

2018

Overvej at behandle med rescue ACS* ved truende for tidlig fødsel før 34+0 forudsat:

- 1) at der er givet ACS* 1 gang tidligere mindst 14 dage før og inden uge 30+0
- 2) at fødslen ikke er umiddelbart forestående og ikke forventes inden for 24 timer
- 3) herunder specifikt at orificium er <3 cm dilateret
- 4) at der ikke er mistanke om chorioamnionitis

2025

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.

Rescue ACS* kan dog overvejes allerede efter 7 dage ud fra en klinisk vurdering.

Til diskussion: **Rescue**

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.

Rescue ACS* kan dog overvejes allerede efter 7 dage ud fra en klinisk vurdering.

**Til diskussion: Før uge
23+5**

FØR UGE 23+5

2018

Overvej at behandle med antenatal corticosteroid* (ACS) ved truende for tidlig fødsel fra uge 23+0 efter konference med højt specialiseret afdeling.

2025

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.

Den meget høje mortalitet ved fødsel i GA intervallet skal vægtes i informationen.

Behandling med ACS ikke er "bindende" for senere aktiv neonatologisk behandling.

Til diskussion: **Før uge 23+5**

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.

Den meget høje mortalitet ved fødsel i GA intervallet skal vægtes i informationen.

Behandling med ACS ikke er "bindende" for senere aktiv neonatologisk behandling.