

Antenatal corticosteroid

Forfattere:

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

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Lars Henning Pedersen, LHP@clin.au.dk

Status

Første udkast: december 2017
Diskuteret af Sandbjerg dato: 19. januar 2018
Korrigeret udkast dato: 8. juni 2018
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato: 2021

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side	2
English summary	side	3
Indledning	side	4
ACS før uge 24	side	6
ACS uge 24 til 33+6	side	8
Rescue ACS	side	14
ACS uge 34 til 36+6	side	17
ACS før elektivt sectio efter uge 34	side	19
Appendiks 1: COI for forfattere	side	22
Appendiks 2: Biologisk baggrund	side	23
Appendiks 3: Evidenstabeller	side	26
Appendiks 4: Internationale anbefalinger	side	29
Appendiks 5: Referencer	side	32
Appendiks 6: Forslag til patientinformation	side	35

Resume af kliniske rekommandationer

<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> <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
<i>RESCUE STEROID</i> <i>Overvej at behandle med rescue ACS* ved truende for tidlig fødsel før 34+0 forudsat:</i> <i>1) at der er givet ACS* 1 gang tidligere mindst 14 dage før og inden uge 30+0</i> <i>2) at fødslen ikke er umiddelbart forestående og ikke forventes inden for 24 timer</i> <i>3) herunder specifikt at orificium er <3 cm dilateret</i> <i>4) at der ikke er mistanke om chorioamnionitis</i>	1b A
<i>UGE 34+0 til 36+6</i> <i>Ved truende for tidlig fødsel uge 34+0 til 36+6 kan ACS ikke generelt anbefales.</i>	1b B

<p>SECTIO <i>Ved elektivt sectio efter uge 33+6 kan ACS ikke generelt anbefales.</i></p>	<p>2b B</p>
<p>DOBBELT DOSIS <i>Man bør ikke give dobbelt dosis betametason (dvs. 24 mg) på en gang.</i></p>	<p>2c B</p>
<p>TIMING <i>Man bør ikke gentage dosis af betametason allerede efter 12 timer.</i></p> <p><i>ACS gives optimalt 1-7 dage før fødsel.</i></p>	<p>1b A</p> <p>2a B</p>

**to doser 12 mg betametason med 24 timers interval.*

Forkortelser

Antenatal corticosteroid (ACS)
 Bronkopulmonal dysplasi (BPD)
 Intraventrikulær hæmoragi (IVH)
 Nekrotiserende enterocolitis (NEC)
 Number needed to treat (NNT)
 Respiratorisk distress syndrom (RDS)
 Transitorisk takypnø neonalt (TTN)

English summary

<p>BEFORE WEEK 24 0/7</p> <p><i>Antenatal corticosteroid* (ACS) may be considered from GA 23 0/7. Consultation with tertiary department is recommended (statement).</i></p>	<p>1b A</p>
<p>WEEK 23 5/7 to 33 6/7</p> <p><i>Treatment with ACS* is recommended from week 23 5/0 to 33 6/7.</i></p> <p><i>Consider ACS* also in pregnancies in which delivery is so imminent that it may only be possible to give one dose (12 mg) of ACS</i></p>	<p>1a A</p> <p>2a B</p>

<p>RESCUE STEROID <i>Rescue ACS* may be considered before week 34 0/7 if:</i> <i>1) One prior course of ACS* has been administered at least 14 days previously AND before week 30 0/7</i> <i>2) delivery is not expected within 24 hours</i> <i>3) specifically that the orificium is <3 cm dilated</i> <i>4) there are no signs of chorioamnionitis</i></p>	<p>1b A</p>
<p>WEEK 34 0/7 to 36 6/7 <i>ACS is not recommended in general between week 34 0/7 and 36 6/7 (late preterm).</i></p>	<p>1b B</p>
<p>CESAREAN SECTION <i>ACS is not recommended in general after week 33 6/7.</i></p>	<p>2b B</p>
<p>DOUBLE DOSE <i>A double dose of ACS (i.e. 24 mg) given as one single injection is not recommended.</i></p>	<p>2c B</p>
<p>TIMING <i>A repeated dose given after 12 hours is not recommended.</i> <i>Treatment with ACS has best effect if it is given 1 to 7 days prior to delivery.</i></p>	<p>1b A 2a B</p>

**two doses of 12 mg betametason with 24 hours interval.*

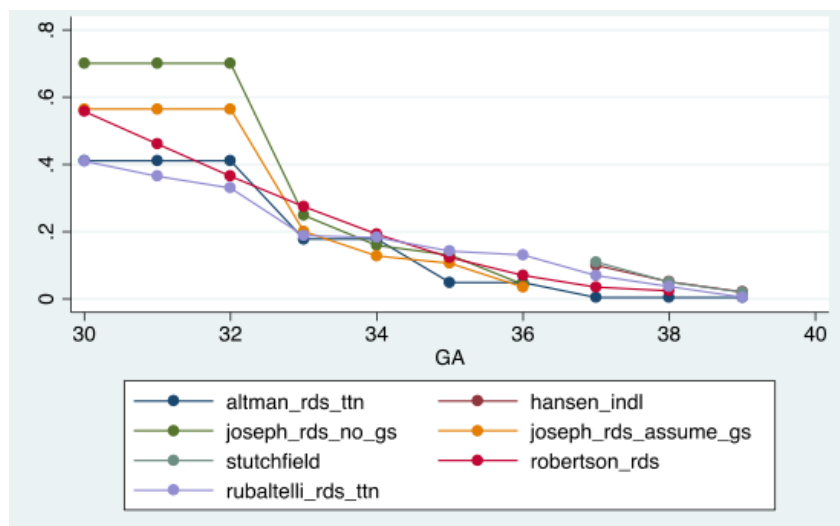
Indledning

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 ACNS 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 standard behandling 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 retningslinjer", appendiks).

Beslutningen om hvorvidt man anvender ACS eller ej er en balance mellem den formodede effekt og den potentielle risiko:

- Antenatal ACS er i dyreeksperimentelle studier vist at have indflydelse på dyrefosters hormon-akser, fosterhjernens - og lungernes udvikling, samt genomet (appendiks 2). Imidlertid har de heraf følgende potentielle langtidsfølger ved standard behandling hos mennesker endnu ikke sikkert kunnet observeres i større RCTs af antenatal ACS med follow-up af børn op til omkring skolealderen - og for nogle potentielle langtidsfølgers tilfælde op til tidlig voksenalder (appendiks 2).
Flere har i debatten omkring dette indvendt, at manglende styrke i RCTs på området kan forklare at fundene fra dyreeksperimentelle studier ikke har kunnet vises i RCTs, men under alle omstændigheder understreger det vigtigheden af en løbende debat omkring 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.
- På den anden side kan de respiratoriske komplikationer ved præterm fødsel og sectio på ikke-mature børn potentielt være alvorlige. Forekomsten og alvorlighedsgraden er dog i ud-talt grad afhængig af gestationsalderen (Figur 1) og om fødsel sker ved elektivt sectio.



Figur 1 Respiratoriske udfald afhængig af gestationsalder. Figuren er lavet til nærværende guideline 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

I Danmark anvendes udelukkende betametason (celeston).

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

Evidensgradering:

Oxford

Før uge 23+5

BAGGRUND

Den teoretisk nedre grænse for effekt af ACS er væsentligt lavere end viabilitetsgrænsen, f.eks. for effekt på surfactant produktion eller modning af hjerne og kredsløb

Resume af relevante undersøgelser

Carlo et al, 2011

Prospektivt kohortestudie, N=10.541, GA 22-25, år 1993-2009, 23 amerikanske akademiske centre. Resultater: ACS associeret med signifikant reduceret mortalitet i GA 23 med OR 0,49 (95 % CI 0,39-0,61), samt GA 24 med OR 0,65 (95 % CI 0,55-0,78) og GA 25 med OR 0,57 (95 % CI 0,44-0,62). ACS associeret med signifikant nedsat risiko for mortalitet eller neurodevelopmental impairment ved 18-22 måneders alder i GA 23 med OR 0,58 (95 % CI 0,42-0,80), samt i GA 24 (OR 0,62 (95 % CI 0,49-0,78) og GA 25 (OR 0,61 (95 % CI 0,50-0,74)). For kombinerede outcomes af mortalitet og alvorlig neonatal morbiditet henvises til litteraturskema i appendiks

Travers et al, 2017

Prospektivt kohortestudie, N=117.94, GA 23-34 (for GA 23-25, N=4.696), 300 amerikanske centre. Resultater: ACS associeret med signifikant reduceret mortalitet i GA 23 med OR 0,47 (95% CI 0,36-0,62), samt GA 24 med OR 0,51 (95% CI 0,40-0,64) og GA25 med OR 0,52 (95% CI 0,42-0,67). ACS associeret med signifikant nedsat risiko for intraventrikulær blødning grad 3-4 i GA 23 med OR 0,75 (95% CI 0,57-0,98), samt GA 24 med OR 0,61 (95% CI 0,46-0,80) og GA 25 OR 0,60 (95% CI 0,45-0,81)

Parks et al, 2016

Systematisk review og metaanalyse inkluderende 17 observationelle studier, GA 22-23.

Resultater: ACS associeret med reduceret mortalitet i GA 23 med justeret pooled OR 0,45 (95% CI 0,33-0,60). For GA 22 fandtes ikke signifikant reduceret mortalitet (OR 0,66 (95% CI 0,40-1,07)). For alvorlig neonatal morbiditet som isoleret outcome fandtes ingen signifikant reduktion ved ACS.

For kohortestudierne gælder, at der er risiko for systematisk fejl pga. baseline forskelle mellem mødre, der får ACS og ikke får det. Således er etnicitet, forsikringsforhold, alder, indkomst, fødsel ved sectio og forekomsten af præeklamsi/hypertension ikke ligeligt fordelt i grupperne i de to store amerikanske kohortestudier. En anden risiko er muligheden for bias pga forskelle i behandling, idet man ikke sikkert kan antage, at alle børn ydes det samme behandlingsniveau. Dette har man forsøgt at belyse i de to store kohortestudier: Carlo et al laver analyser +/- de børn der dør < 12 timer og ikke modtager resuscitation og finder ingen forskel mellem +/- ACS-eksposition, mens Travers et al analyserer hvor mange der får behov for respiratorbehandling i 1, 2 og 3 levedøgn og ikke finder forskel mellem +/- ACS grupper.

KONKLUSION

Det anbefales at tilbyde ACS til gravide med truende for tidlig fødsel fra GA 23+0 og frem.

Der findes ikke undersøgelser som viser sikker effekt ved lavere gestationsalder (Park 2016, Carlo 2011)

Ved truende for tidlig fødsel før GA 24+0 anbefales administration af ACS forudgået af samtale med forældre ved pædiater på neonatalt ekspertniveau (om muligt) samt drøftelse med obstetriker på højt specialiseret afdeling [link til DPS guideline om ”truende for tidlig fødsel før uge 25”].

Anbefalingen er baseret på resultater fra især to større nyere amerikanske kohortestudier, der undersøger effekten af ACS for GA 22-25 (Carlo 2011, Travers 2017), samt flere mindre kohorte studier inkluderet i et systematisk review om ACS før GA 24 (Parks, 2016).

I de to store kohortestudier fra 2011 og 2017 fandtes for børn født af mødre der fik ACS signifikant reduceret mortalitet og nedsat risiko for varierende kombinerede outcomes (mortalitet og alvorlig neonatal morbiditet), samt i et enkelt studie også signifikant reduceret risiko for alvorlige intraventrikulære blødninger som isoleret outcome (Travers, 2017).

I Parks systematiske review og metaanalyse fra 2016 fandtes ligeledes for børn hvis mødre havde fået ACS signifikant reduceret mortalitet ved GA 23, mens der ikke fandtes signifikant reduceret risiko for alvorlig morbiditet som isoleret outcome.

Der findes ingen relevante resultater fra RCT'er eller metaanalyser af disse, idet den ene metaanalyse der findes med resultater ved lav GA (< 26 uger) ikke indeholder resultater for de enkelte gestationsuger (Onland, 2010)

Resume af evidens

<p>Der ses en beskyttende effekt af ACS fra 23+0 bl.a. på risikoen for død eller alvorlig neurologiske skader samt for andre alvorlige udfald (RDS, BPD, NEC).</p>	<p>1b</p>
<p>Der findes ikke undersøgelser som viser sikker effekt ved lavere gestationsalder (Park 2016, Carlo 2011). Data ml. 22+0 og 22+6 bygger på få eksponerede med en a priori meget høj mortalitet. Her er der mindre eller ingen effekt på f.eks. overlevelse uden neurologiske skader, f.eks. i Carlo et al 9,8% vs. 6,9% hhv. eksponerede og placebo (statistisk ikke-signifikant baseret på få observationer).</p>	<p>1b</p>

Kliniske rekommandationer

<p><i>Overvej at behandle med ACS ved truende for tidlig fødsel fra uge 23+0.</i></p>	<p>A</p>
---	-----------------

REFERENCER

- Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. JAMA 2011 Dec 7;306(21):2348-2358.
- 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.
- Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol 2016 Apr;127(4):715-725.
- Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. BMJ 2017 Mar 28;356:j1039.

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 marts 2017 finder man, at ACS sammenlignet med placebo eller ingen behandling ved forventet præterm fødsel nedsætter risikoen for:

- Perinatal død med 28%
- Neonatal død med 31%
- Moderat/svær respiratorisk distress syndrom (RDS) med 41%
- RDS alle grader med 34%

- Intraventrikulær hæmoragi (IVH) med 45%
- Nekrotiserende enterocolitis (NEC) med 50%
- Behov for mekanisk ventilation med 32%
- Sepsis i barnets første 48 timer efter fødslen med 40%

Samme Cochrane review (30 studier, 7774 kvinder og 8158 børn) fandt, at ACS ikke øger risikoen for chorioamnionitis eller endometritis (hhv. RR 0,83 [0,66-1,06] og 1,20 [0,87-1,63]), og der var ingen øget risiko for maternel død (RR 0,98 baseret på meget få udfald (N=1 i hver gruppe)) (Roberts, Brown et al. 2017).

Steroid type og dosis:

Samme Cochrane review som overfor nævnt konkluderer, at der ikke er forskel i effekt af betametason og dexametason, som er de foretrukne steroider til gravide (Roberts, Brown et al. 2017). Beta-metason 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 a 6 mg hver 12. time). Der foreligger flere studier på både kort- og langtidseffekt af betametason, få på dexametason.

Der er ikke evidens for at bruge alternative doser til de ovenfor nævnte.

Timing singletons

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 %) (figur 1). 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-1 uge.

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 (tabel 1):

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 interimanalyse 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.

Resume af evidens

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

1a

<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>	<p>2a</p>
---	------------------

Resume af rekommendationer

<p><i>UGE 23+5 til 33+6</i> <i>Man bør behandle med antenatal corticosteroid ved truende for tidlig fødsel uge 23+5 til 33+6.</i></p> <p><i>Overvej at behandle med antenatal steroid også hos kvinder hvor fødslen er nært forestående, herunder hvor det vurderes at kun en dosis kan gives.</i></p>	<p>A</p> <p>B</p>
<p>ACS gives optimalt 1-7 dage før fødsel.</p> <p>Overvej at behandle med ACS også hos kvinder hvor kun 1 dosis kan nås.</p>	<p>B</p>

REFERENCER

Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 21;3:CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3. Review.

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, Jarreau PH, Maier RF, Pryds O, Toome L, Varendi H, Weber T, Wilson E, Van Heijst A, Cuttini M, Mazela J, Barros H, Van Reempts P, Draper ES, Zeitlin J; 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.

Yasui 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.

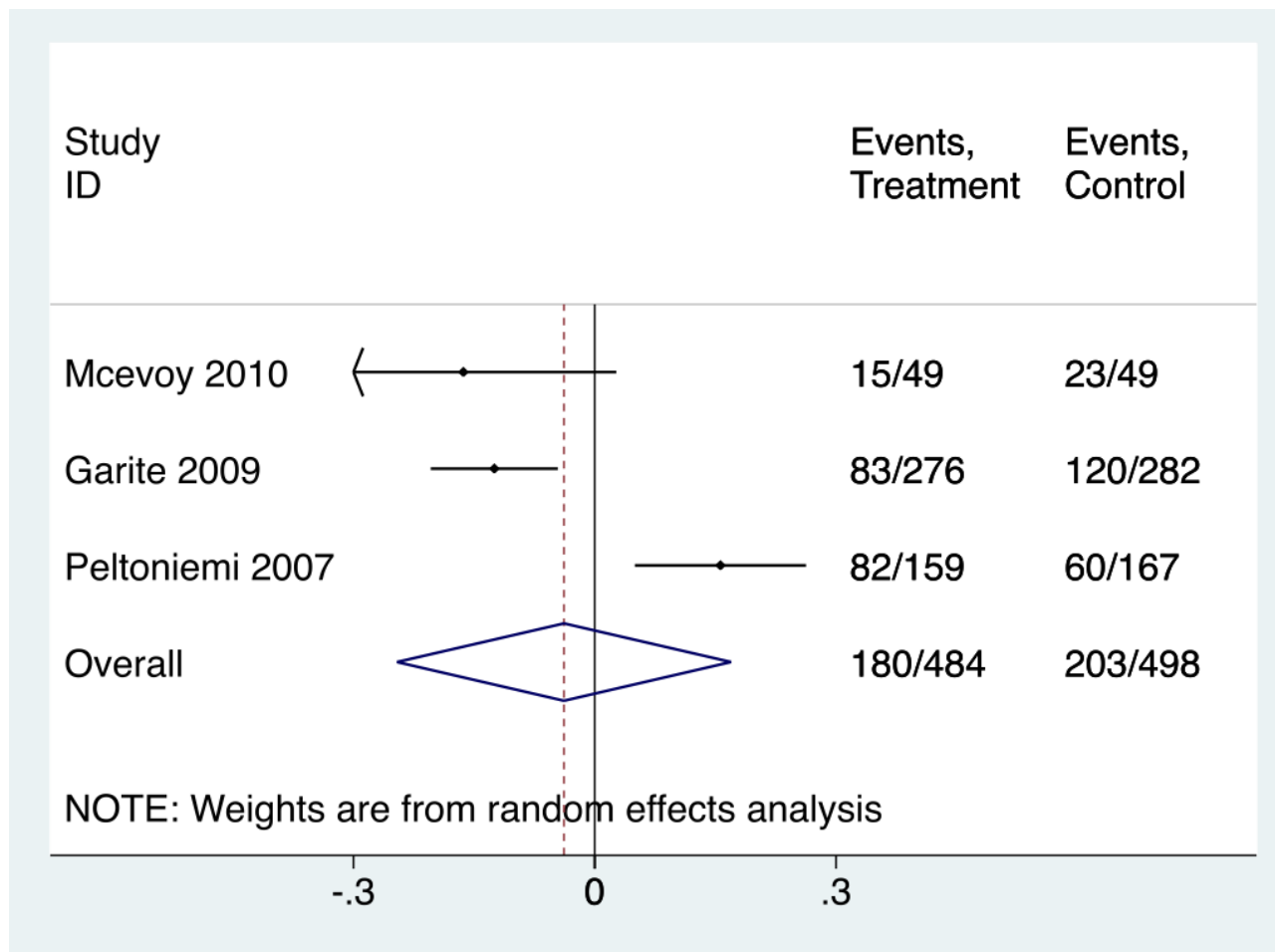
Rescue ACS

BAGGRUND

Der er tre 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 to 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:

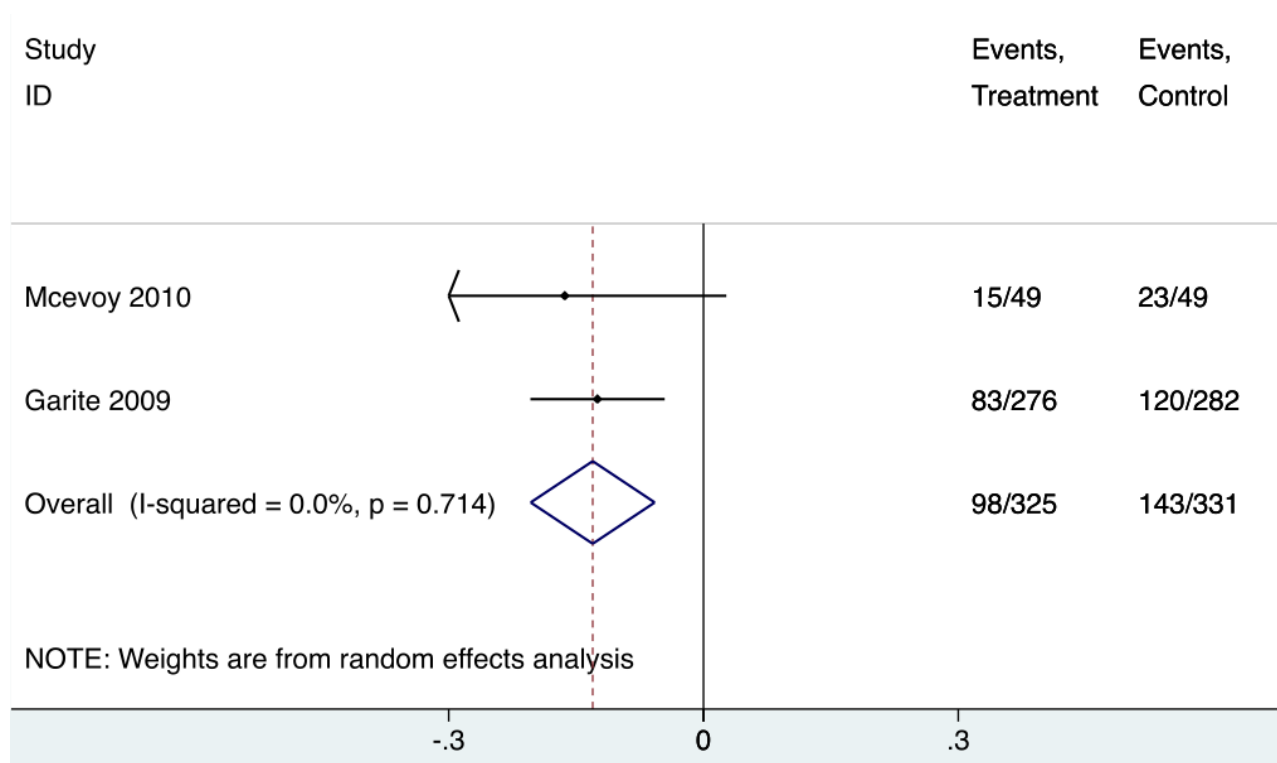
- McEvoy 2010: USA: Multicenter RCT, 85 gravide i truende for tidlig fødsel, GA 26+0 til 33+6 med mindst 14 dage siden primær behandling.
Eksklusion: Chorioamnionitis, type 1 diabetes, første dosis før GA 24+0, betydelige kromosomfejl eller misdannelser.
Diagnose RDS: Iltbehov, klinisk RDS, røntgenologiske forandringer
- Garite 2009: USA: Multicenter RCT, 437 gravide i truende for tidlig fødsel (fødsel forventet indenfor 7 dage) med intakte hinder GA 25+0-32+6 med primær behandling før uge 30+0 og med 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 truende for tidlig fødsel 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 PPRM eller planlagt elektiv fødsel indenfor 48 timer.
Exclusion: chorioamnionitis. 79% fødte inden for 24 timer
Diagnose RDS: Radiologiske forandringer, behov for CPAP og ilt i ≥ 48 timer eller surfactant behandling.

Forskellen afspejler sig i nedenstående metaanalyse vedrørende forekomsten af RDS, med en I-squared på 90% tydende på en stor grad af heterogenitet (Figur 2). Peltoniemi studiet blev desuden stoppet før tid, da interim analysen viste tendens til dårligere udkomme for gruppen behandlet med rescue ACS.



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

Inkluderes udelukkende McEvoy og Garite studierne er I-squared 0 % (men altså kun to studier) og de samlede estimater er på NNT=7.7 for hele populationen for RDS, NNT=3.4 hvis man kunne forudse hvem der reelt føder før uge 34 (Figur 3).



Figur 3 Metaanalyse for RDS efter rescue steroid, Peltoniemi ekskluderet. I-squared=0% (NB: kun 2 studier).

For andre udfald se Grade tabel (appendiks 3).

Teoretisk set kunne den positive effekt forklares ved en mindre effektiv effekt af ACS på lunge-modningen før uge 26 (Onland, de Laat et al. 2011), men det kan ikke udledes fra ovenstående randomiserede studier. Modsat ses ACS inducerede ændringer i surfactant produktionen også før uge 26, endda før uge 24 (Liley, White et al. 1989), og ACS reducerer mortaliteten før uge 26, bl.a. ved en reduktion i forekomsten af intraventrikulær blødning. Samlet er der ikke sikker teoretisk baggrund eller kliniske studier der underbygger *kun* at anbefale rescue hvis første dosis er givet før uge 26. En grænse ved 26 uger er anbefalingen i RCOG (se Appendix 4), men baggrunden for valget er uklart.

Et studie fra 2015 tyder på, at ACS optimalt skal gives 1 til 7 dage før fødsel (Melamed, Shah et al. 2015). ACS givet mere end 7 dage før fødslen var 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 Appendix 2).

Resume af evidens

<p>Der er tre RCT, som omhandler rescue ACS behandling før uge 34+0.</p> <p>Et studie (Peltoniemi, Kari et al. 2007) inkluderer kvinder i umiddelbar forestående fødsel, og studiet finder kun negative effekter ved brug af rescue. Studiet blev stoppet før tid.</p> <p>To studier (Garite, Kurtzman et al. 2009, McEvoy, Schilling et al. 2010) finder en effekt af rescue behandling bl.a. på risikoen for RDS (NNT 7.7). Inklusionskriterierne er anderledes end Peltoniemi et al, specifikt blev kvinder i aktiv fødsel ekskluderet.</p>	1a
--	-----------

Kliniske rekommandationer

<p><i>Overvej at behandle med rescue ACS* ved truende for tidlig fødsel før uge 33+6 forudsat:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1) at der er givet steroid* 1 gang tidligere mindst 14 dage før og før uge 30+0</i><i>2) at fødslen ikke er umiddelbart forestående og ikke forventes inden for 24 timer</i><i>3) herunder specifikt at orificium er <3 cm dilateret</i><i>4) at der ikke er mistanke om chorioamnionitis</i>	A
---	----------

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

(REFERENCER i appendix)

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 2 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 hypoglycæmi var hyppigere i betametason gruppen (24% vs. 15%, RR 1,60 [1,37-1,87]).

Der er ingen opfølgingsdata på børnene i studiet. Hypoglycæmi er generelt associeret med en øget risiko for bl.a. motoriske og cognitive problemer senere i livet (Tam et al, 2012).

Der er andre, mindre studier om ACS uge 34 til 36+6:

Et mindre RCT Tyrkiet fandt nedsat risiko for bl.a. RDS efter betametason eksponering (2/50 vs. 8/50, p=0,046) (Balci et al, 2010). Der var ikke data på hypoglycæmi forekomst og ingen opfølgning af børnene.

Et RCT fra Brasilien med 320 inkluderede fandt ingen forskel på forekomst af RDS (få udfald, hhv. 2 og 1 blandt eksponerede og placebo), TTN eller et compound mål for respiratorisk morbiditet (aRR 1,12 [0,74-1,70]) (Porto et al, 2011). Der var flere med hypoglycæmi blandt de betametason eksponerede (11% vs. 7%). Der var 2 dødsfald, begge i placebo gruppen (asfyksi).

Et mindre observationelt studie fra Holland (N=74 eksponerede) fandt ingen forskel på RDS, et konstrueret mål for neonatal morbiditet (34,4% vs. 37,8%, p=0,59) eller "Any Adverse Neonatal Morbidity" (47,3% vs. 40,7%, p = 0,32) (Ramadan et al, 2016). Studiet har begrænset til ingen styrke i sig selv.

Resume af evidens

<p>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. Studierne har ikke styrke til at se på mortalitet (og der er ingen tendens til en reduktion i mortalitet i data) - selv i det hypotetiske tilfælde, hvor der er effekt, vil NNT være særdeles højt.</p>	<p>1b</p>
<p>Der er tegn på en øget risiko for hypoglycæmi efter eksponering for ACS i to af studierne.</p>	
<p>Der er insufficient opfølgingsdata på børnene efter eksponering for ACS i intervallet. Hypoglycæmi kan i sig selv øge risikoen for bl.a. cognitive og motoriske langtids-effekter.</p>	<p>1b</p>

Kliniske rekommandationer

<p>Ved truende for tidlig fødsel uge 34+0 til 36+6 kan ACS ikke generelt anbefales.</p>	<p>B</p>
---	----------

(REFERENCER i appendix)

Elektivt sectio efter uge 34 + 0

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 betamethasone 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, hypoglycæmi, ikterus, neonatal sepsis, persistente 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 ik-terus var signifikant nedsat i steroid-gruppen, 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 RCT mellem 36+0 og 36+6. Der er i alt to randomiserede studier af effekt af steroid før sectio ved termin. Et studie fra Ægypten fra 2014 har fundet effekt af ACS på respiratoriske symptomer (RDS, TTN samt indlæggelse på neonatalafdeling pga. RDS) (Ahmed MR, Ahmed WAS, Mohammed TY 2014). Studiet er behæftet med nogle metodologiske problemer og har ingen opfølgning af børnene. Et studie fra England vedr. elektivt sectio mellem 37+0 og 38+6 fandt en effekt på respiratoriske symptomer efter behandling med ACS (Stutchfield, Whitaker et al. 2005).

Kombineres de to studier (upågtet potentielle metodeproblemer i specielt det ene) er der statistisk signifikant effekt på de forskellige udfald (se grade tabel, appendiks 3), men ændring i absolutte risici er lav.

Denne begrænsede ændring i absolut risiko skyldes en lav baggrundsrisiko for respiratoriske symptomer efter gestationsalder 37+0 og meget lille risiko for svær RDS (se appendiks 2 og figur 1). Da udgangsrisikoen 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, Fowden et al. 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, Schaible et al. 2010) baseret på et mindre studie (Lally, Bagolan et al. 2006), hvorimod enkelte amerikanske guidelines anbefaler steroid også efter uge 34.

Resume af evidens

<p>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.</p>	2b
<p>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.</p> <p>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.</p>	

Kliniske rekommandationer

Styrke

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

(REFERENCER i appendix)

Appendikser

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

Gustafson, Line Winther: Ingen COI

Hansen, Anne Kirkeby: Ingen COI

Huusom, Lene: Investigator på Norman et al. Medforfatter på publikationer vedr. dette trial.

Hvidman, Lone: Investigator på MACS-studiet på AUH. Medforfatter på publikationer vedr. dette trial.

Kolding, Line: Ingen COI

Kruse, Anne Raabjerg: Ingen COI

Ludvigsen, Mette: Ingen COI

Pedersen, Lars Henning: Ingen COI

Renault, Kristina: Ingen COI

Scheller, Nikolai Madrid: Ingen COI

Appendiks 2: Biologisk baggrund

Mekanismerne bag kliniske effekter af antenatal ACS

Succesen bag brugen af antenatal ACS kan tilskrives syntetisk ACS 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 ACSs positive indvirken på respiratorisk morbiditet hos nyfødte gælder, at der ikke sikkert differentieres mellem RDS (set som surfactantmangel - potentielt alvorlig tilstand) og den lettere respiratorisk 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 ACSs 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 langtidfølger (CNS og endokrinologisk) skal stilles overfor 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, Viazzo et al. 2004).

Antenatal ACS ved elektivt CS

Senest har dette været undersøgt i Stutchfields follow-up studie på antenatal ACS ved elektivt sectio til termin. Konklusionen her blev 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 korrigeret 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 fedt deponering (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. 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 nylig 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 insulin resistens 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, Moisiadis and Matthews 2014).

Appendiks 3: Evidenstabeller

Tabel 1 Evidenstabel Rescue behandling med steroid ved truende for tidlig fødsel, blandt de der føder før uge 34+0

Rescue dose of antenatal steroid (ACS) compared to no further ACS for pregnant with threatened preterm labor in case of previous treatment with ACS (2 x 12 mg) and delivery is not imminent among women delivering before week 34+0						
Patient or population: pregnant with threatened preterm labor in case of previous treatment with ACS (2 x 12 mg) and delivery is not imminent						
Setting:						
Intervention: Rescue dose of antenatal steroid (ACS)						
Comparison: no further ACS						
Outcome № of participants (studies)	Relative ef- fect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What hap- pens
		Without Rescue dose of antenatal steroid (ACS)	With Rescue dose of antenatal steroid (ACS)	Difference		
Death № of partici- pants: 558 (1 RCT)	RR 0.73 (0.24 to 2.29)	Study population			□ □ □ □ HIGH	
		25 per 1000	18 per 1000 (6 to 57)	7 fewer per 1000 (19 fewer to 32 more)		
Composite № of partici- pants: 558 (1 RCT)	RR 0.81 (0.64 to 1.03)	Study population			□ □ □ □ HIGH	
		426 per 1000	345 per 1000 (272 to 438)	81 fewer per 1000 (153 fewer to 13 more)		
BPD № of partici- pants: 551 (1 RCT)	RR 1.34 (0.77 to 2.34)	Study population			□ □ □ □ HIGH	
		72 per 1000	96 per 1000 (55 to 168)	24 more per 1000 (17 fewer to 96 more)		
RDS № of partici- pants: 676 (2 RCTs)	RR 0.77 (0.62 to 0.96)	Study population			□ □ □ □ HIGH	
		411 per 1000	317 per 1000 (255 to 395)	95 fewer per 1000 (156 fewer to 16 fewer)		
Surfactant № of partici- pants: 666 (2 RCTs)	RR 0.78 (0.61 to 0.99)	Study population			□ □ □ □ HIGH	
		359 per 1000	280 per 1000 (219 to 355)	79 fewer per 1000 (140 fewer to 4 fewer)		
		Study population				

Rescue dose of antenatal steroid (ACS) compared to no further ACS for pregnant with threatened preterm labor in case of previous treatment with ACS (2 x 12 mg) and delivery is not imminent among women delivering before week 34+0

Patient or population: pregnant with threatened preterm labor in case of previous treatment with ACS (2 x 12 mg) and delivery is not imminent
Setting:
Intervention: Rescue dose of antenatal steroid (ACS)
Comparison: no further ACS

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Without Rescue dose of antenatal steroid (ACS)	With Rescue dose of antenatal steroid (ACS)	Difference		
Ventilator № of participants: 653 (2 RCTs)	RR 0.82 (0.64 to 1.05)	342 per 1000	281 per 1000 (219 to 360)	62 fewer per 1000 (123 fewer to 17 more)	□ □ □ □ HIGH	
IVH № of participants: 546 (1 RCT)	RR 0.78 (0.44 to 1.39)	Study population			□ □ □ □ HIGH	
		91 per 1000	71 per 1000 (40 to 127)	20 fewer per 1000 (51 fewer to 36 more)		
NEC № of participants: 555 (1 RCT)	RR 0.75 (0.31 to 1.83)	Study population			□ □ □ □ HIGH	
		39 per 1000	29 per 1000 (12 to 72)	10 fewer per 1000 (27 fewer to 33 more)		
Sepsis № of participants: 563 (1 RCT)	RR 0.62 (0.25 to 1.55)	Study population			□ □ □ □ HIGH	
		42 per 1000	26 per 1000 (10 to 65)	16 fewer per 1000 (31 fewer to 23 more)		

*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; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: 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 quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Tabel 2 Evidenstabel, behandling med steroid før elektivt sectio gestationsuge 37-38+6.

steroid compared to no treatment for elective cesarean section gestational age 37+0 to 38+6 to reduce respiratory problems in the newborn						
Patient or population: elective cesarean section gestational age 37+0 to 38+6 to reduce respiratory problems in the newborn						
Setting:						
Intervention: steroid						
Comparison: no treatment						
Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Without steroid	With ste- roid	Difference		
Admission to NICU with RDS (RDS) № of partici- pants: 1390 (2 RCTs)	RR 0.20 (0.11 to 0.38)	Study population			□□□○ MODERATE	RCT 1: Staff unblinded to treatment allocation. Significantly fewer admitted with RDS or transitoric tachypneu but no significant difference in admission due to all causes. Duration of admission 4 hours shorter in the intervention group. RCT 2: No information on randomization allocation. Staff unblinded to treatment allocation
		55 per 1000	11 per 1000 (6 to 21)	44 fewer per 1000 (49 fewer to 34 fewer)		
Admission to NICU - all rea- sons № of partici- pants: 942 (1 RCT)	RR 0.84 (0.51 to 1.38)	Study population			□□□○ MODERATE	
		67 per 1000	56 per 1000 (34 to 93)	11 fewer per 1000 (33 fewer to 26 more)		
RDS assessed with: X- ray № of partici- pants: 1390 (2 RCTs)	RR 0.24 (0.07 to 0.82)	Study population			□□□○ MODERATE	
		19 per 1000	4 per 1000 (1 to 15)	14 fewer per 1000 (17 fewer to 4 fewer)		
Transitoric tach- ypnea (TTN) № of partici- pants: 1390 (2 RCTs)	RR 0.41 (0.20 to 0.49)	Study population			□□□○ MODERATE	
		91 per 1000	29 per 1000 (18 to 44)	62 fewer per 1000 (67 fewer to 33 fewer)		

*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; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: 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 quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Quality downgraded due to unblinding of staff and unknown randomization allocation.

Appendix 4 Internationale rekommandationer

International guidelines; recommendation ACS

GA	< 24+0		24+0 – 33+6		34+0 - 36+6		37+0
	A single course	Rescue	A single course	Rescue	A single course	Rescue	Caesarean
ACOG ^(USA) Oct. 2016/Aug. 2017 https://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Antenatal-Corticosteroid-Therapy-for-Fetal-Maturation#here	May be considered from GA 23 0/7, if risk of delivery within 7 days, based on family’s decision regarding resuscitation, irrespective of membrane rupture status and regardless of fetal number		Recommended, if risk of delivery within 7 days incl. ruptured membranes and multiple gestations	Should be considered, if risk of preterm delivery within 7 days, and prior course of ACS was administered more than 14 days previously. Rescue ACS could be provided as early as 7 days from the prior dose, if indicated by the clinical scenario. P-PROM?	Recommended, if risk of preterm birth within 7 days, and who have not resected a previous course of ACS		
NIH ^(USA) Aug. 2000 https://consensus.nih.gov/2000/AntenatalCorticosteroidsRevised112html.htm			All pregnant women, at risk of preterm delivery within 7 days should be considered candidates for ACS	Because of insufficient scientific data from randomized clinical trials regarding efficacy and safety, repeat courses of corticosteroids should not be used routinely			

<p>RCOG ^(UK) 2010 The guideline (Green-top No. 7) has been archived! https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg7/</p>								
<p>NICE ^(UK) Nov. 2015 https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#maternal-corticosteroids</p>	<p>Discuss with the woman (and her family members or carers as appropriate) the use of in the context of her individual circumstances, for women between 23+0 and 23+6 weeks of pregnancy who are in suspected or established preterm labour, are having a planned preterm birth or have P-PRO M</p>	<p>24+0-25+6 Consider if suspected or established preterm labour, are having a planned preterm birth or have P-PRO M</p>	<p>26+0-33+6 Offer if suspected, diagnosed or established preterm labour, are having a planned preterm birth or have P-PRO M</p>	<p>Do not routinely offer repeat courses, but take into account: - The interval since the end of last course - Gestational age - The likelihood of birth within 48 hours</p>	<p>34+0-35+6 Consider if suspected, diagnosed or established preterm labour, are having a planned preterm birth or have P-PRO M</p>	<p>36+0-36+6</p>		
<p>SOGC ^(Canada) Jan. 2003 https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/122E-CO-Janvier2003.pdf</p>			<p>All pregnant women who are at risk of preterm delivery within 7 days should be considered candidates for ACS</p>					

<p>RANZCOG (Australia and NZ) 2015 http://www.liginstrials.org/ANC_CP/G/downloads/Antenatal_Corticosteroid_Clinical_Practice_Guidelines.pdf</p>		<p>Recommended, if risk of early preterm, imminent birth and: - GA<34+6 - The birth is planned or expected within the next seven days, even if birth is likely within 24 hours - Regardless of the reason the woman is considered at risk of preterm birth</p>	<p>Recommended to use repeat in women at risk of early preterm, imminent birth following a single course of antenatal corticosteroids: - When preterm birth is planned or expected within the next seven days, even if birth is likely within 24 hours. - When gestational age is 32 weeks' and 6 days or less - Not less than seven days following a single course of antenatal corticosteroids - Regardless of the reason the woman is considered at risk of preterm birth</p>		<p>Use antenatal corticosteroids 48 hours prior to caesarean birth planned beyond 34 weeks' and 6 days gestation if there is known fetal lung immaturity.</p>
<p>European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome 2016 Update https://www.karger.com/Article/Pdf/448985</p>		<p>Offer to all women at risk of preterm delivery, from when pregnancy is considered potentially viable up to 34 completed weeks' gestation</p>	<p>May be appropriate if the first course was administered more than 1–2 weeks previously and the duration of pregnancy is <32–34 weeks' gestation when another obstetric indication arises</p>	<p>May be considered if risk of early birth, provided there is no evidence of chorioamnionitis</p>	<p>ACS can be considered for CS not in labour up to 39 weeks. However, there should be a clear medical reason to do an early CS, and elective CS should not be performed <39 weeks' gestation</p>

Referencer

- 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. Ulbjerg 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. Gorett 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. Viazzo, 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.
- 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.

Forslag til patientinformation

Patientinformation: lungemodnende behandling med binyrebark hormon

Hvis du er blevet anbefalet lungemodnende behandling med binyrebark hormon kan du læse denne folder for yderligere information.

Børn som bliver født før graviditetsuge 34 har øget risiko for at få vejrtrækningsproblemer når de bliver født og behandling med binyrebark hormon også kaldet Celeston eller Bethametason hjælper med til at forbedre barnets chancer for undgå denne komplikation.

Behandlingen gives til den gravide kvinde som en injektion i låret 2 gange med 24 timers interval.

Der er flere situationer, hvor man kan overveje behandling med binyrebark hormon:

Ved spontan fødsel før graviditetsuge 34.

Ved vandafgang eller afkortet livmoderhals før graviditetsuge 34.

Hvis barnet ikke vokser tilstrækkeligt og skal forløses før uge 34.

Ved svær svangerskabsforgiftning eller gentagne blødninger før uge 34.

Der er enighed blandt fødselslæger og børnelæger om, at der ved fødsel eller mistanke om fødsel før graviditetsuge 34 bør behandles med binyrebark hormon. Behandling med binyrebark hormon er blevet anvendt i mange år og der er ingen forskning som tyder på at behandlingen giver nogle langtidsbivirkninger hos hverken barnet eller mor.

De mest almindelige bivirkninger som observeres kortvarigt efter behandling med binyrebark hormon er rødme af ansigt og hals, søvnbesvær, stigende blodsukker og mindskede fosterbevægelser det første døgn.

Med venlig hilsen

Personalet på fødeafdelingen