

Antenatal corticosteroid treatment for lung maturation:



a) Rescue

b) Before elective cesarean section after GA 34+0

DSOG (Danish Society of Obstetrics and Gynecology)

Approved on January 22nd, 2016 by the participants at the National DSOG-guideline-meeting.

Clinical recommendations

<p>RESCUE</p> <p><i>Consider treatment with rescue antenatal corticosteroid (e.g. betamethasone 2 doses of 12 mg 24 hour apart) to women at risk of preterm birth before gestational age 33+6 - if</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1) Antenatal corticosteroid (e.g. betamethasone 2 doses of 12 mg) has been given once before at least 14 days previously and before gestational age 30+0</i><i>2) Birth is not imminent and is not expected within 24 hours</i><i>3) There is no sign of chorioamnionitis</i> <p><i>Only use rescue antenatal corticosteroid (e.g. betamethasone 2 doses of 12 mg 24 hour apart) once</i></p>	
<p>CESAREAN SECTION</p> <p><i>General use of antenatal corticosteroid treatment (e.g. betamethasone 2 doses of 12 mg 24 hour apart) before elective cesarean section after gestational age 34+0 is not recommended</i></p>	

Regarding antenatal corticosteroid treatment – primary treatment and rescue

- There is no evidence for use of a single double dose (24 mg) instead of 2 doses of 12 mg
- There is no evidence for shortening the interval between doses

In conclusion

- There is no evidence in favor of accelerating treatment with antenatal corticosteroid, even if delivery is expected within 24 hours.

The Danish version of the guideline is given below

Celeston – rescue & før sectio efter uge 34+0

Titel

Celeston: rescue behandling før uge 34+0 & øvre gestationsalder ved elektive kejsersnit.

Forfattere:

*Christensen, Jeanette Tranberg, overlæge; Obstetrisk afdeling, Kolding.
Cramer, Christine, reservelæge; Kvindeafdelingen, Horsens.
Gustafson, Line Winther, reservelæge; Obstetrisk afdeling, Aalborg
Henningsen, Anna-Karina Aaris, reservelæge; Obstetrisk afdeling, Rigshospitalet
Hvidman, Lone Egly, klinisk lektor, overlæge; Obstetrisk afdeling, AUH-Skejby
Kirkeby, Anne, afdelingslæge; Neonatal afdeling, AUH-Skejby
Kolding, Line, reservelæge; Klinisk Institut, Aarhus Universitet
Nykvist, Vilma Louise, reservelæge; Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Næstved
Pedersen, Lars Henning, adjungeret lektor, afdelingslæge; Obstetrisk afdeling, AUH-Skejby
Renault, Kristina, afdelingslæge; Obstetrisk afdeling, Rigshospitalet*

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Lone Hvidman, lonehvid@rm.dk

Status

Første udkast: 19. december 2014
Diskuteret af Sandbjerg dato: 22. januar 2015
Godkendt Sandbjerg: 22. januar 2016
Korrigeret udkast dato: 18. december 2015
Endelig guideline dato: 17. februar 2016
Guideline skal revideres seneste dato: 2019

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side	2
Indledning	side	3
Rescue celeston	side	5
Celeston ved elektivt sectio efter uge 34+0	side	8
Litteratur søgningsmetode	side	11
Appendiks 1: COI for forfattere	side	12
Appendiks 2: Biologisk baggrund	side	13
Appendiks 3: Evidenstabeller	side	15
Appendiks 4: Internationale anbefalinger	side	18
Referencer	side	20

Resume af kliniske rekommandationer

<p>RESCUE <i>Overvej at behandle med rescue celeston* ved truende for tidlig fødsel før 33+6 forudsat:</i> 1) at der er givet celeston* 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) at der ikke er mistanke om chorioamnionitis Behandling med rescue celeston* kan gives maksimalt én gang</p>	↑
<p>SECTIO <i>Ved elektivt sectio efter uge 34+0 kan celeston* ikke generelt anbefales.</i></p>	↓

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

Det skal fremhæves, at der uanset gestationsalder **ikke** er evidens for at give dobbelt dosis (24 mg) på en gang, og der tilsvarende **ikke** er evidens for at gentage dosis allerede efter 12 timer. Samlet er der altså **ikke** evidens for at accelerere celeston behandlingen væsentligt, selvom fødslen forventes inden for 24 timer.

Forkortelser

Glucocorticoider (GC)
 Number needed to treat (NNT)
 Respiratorisk distress syndrom (RDS)
 Transitorisk takypnø neontalt (TTN)

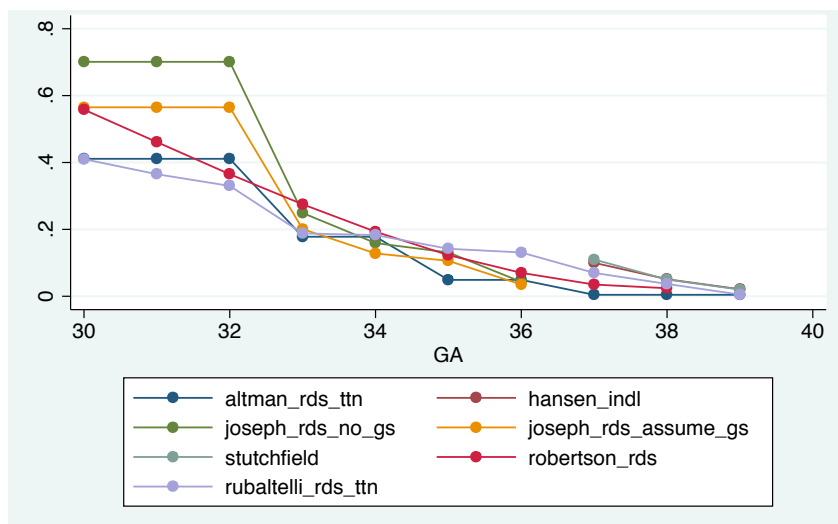
Indledning

BAGGRUND

Graham "Mont" Liggins fandt i 1972 i et randomiseret studie en reduktion i både forekomsten af RDS og dødelighed hos præterme efter GC behandling (Liggins and Howie 1972). Han havde i 1969 beskrevet lungeforandringer hos får efter GC eksponering (injiceret direkte i fosteret) og foreslog, at ændringen kunne skyldes forskelle i surfactant i alveolerne hos nyfødte (Liggins 1969). Administration af GC ved truende for tidlig fødsel er nu standard behandling internationalt. Dog varierer den øvre GA for primær behandling, brugen af rescue behandling og administration af GC ved sectio op til og med gestationsalder 38+6 (se "Internationale retningslinjer", appendiks 3).

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

- Antenatal GC 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 hos mennesker endnu ikke sikkert kunnet observeres i større RCTs af antenatal GC 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 GC 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 udtalt grad afhængig af gestationsalderen (se appendiks 2 og Figur 1) og om fødsel sker ved elektivt sectio. Derudover kan man ikke udelukke, at effekten af GC afhænger af gestationsalderen, med en mindre effekt ved helt tidlige (Onland, de Laat et al. 2011) eller sene gestationsaldrer (sidstnævnte først antydnet i det oprindelige Liggins studie (Liggins and Howie 1972)).



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), og guideline omhandler udelukkende betametason, med mindre andet fremgår.

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

AFGRÆNSNING

Denne guideline supplerer eksisterende guideline om præterm fødsel og dækker:

- 1) "Rescue" behandling ved truende for tidlig fødsel, dvs. administration af glucocorticoid (GC) ved truende for tidlig fødsel, hvis der tidligere i samme graviditet er givet fuld dosis celeston (i det følgende benævnt "rescue").
- 2) Administration af GC ved elektivt sectio efter gestationsalder (GA) 33+6.

Denne guideline dækker *ikke*:

- 1) Rutinemæssig anvendelse af primær behandling med GC ved truende for tidlig fødsel. Denne behandling anses for at være veldokumenteret.
- 2) Planlagt, gentagen administration (f.eks. hver uge) af GC ved truende for tidlig fødsel (= "repeat", se appendiks 2).
- 3) Den øvre grænse for administration af GC ved *vaginal* fødsel.
- 4) Forskelle på effekt og bivirkning ved brug af betametason og dexametason.

Evidensgradering:

GRADE

Rescue

SPØRGSMÅL

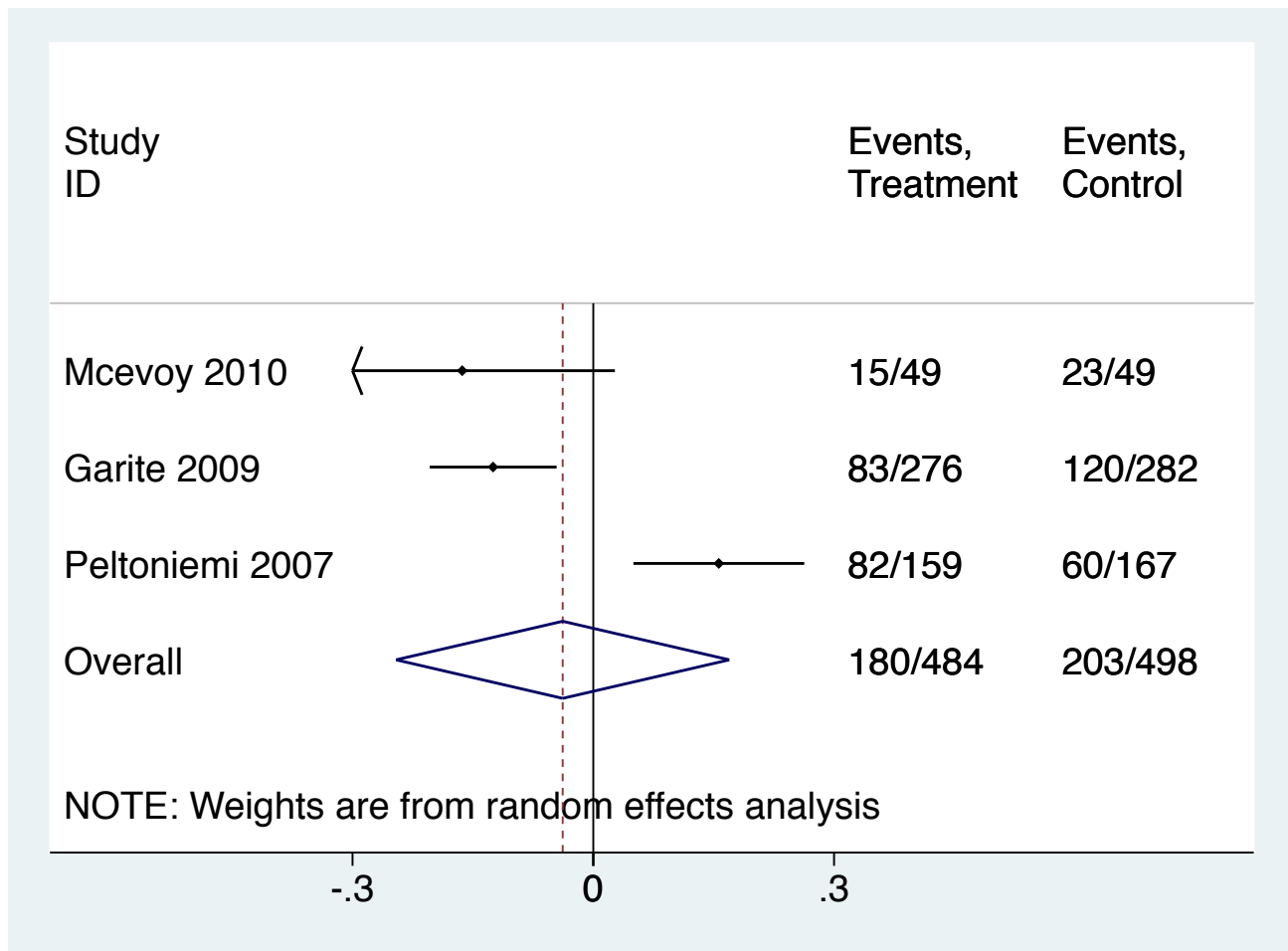
Bør der ved forestående præterm fødsel (<GA 33+6) og tidligere administration af celeston gives en rescue dosis celeston?

BAGGRUND

Der er tre randomiserede studier, som omhandler rescue 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:

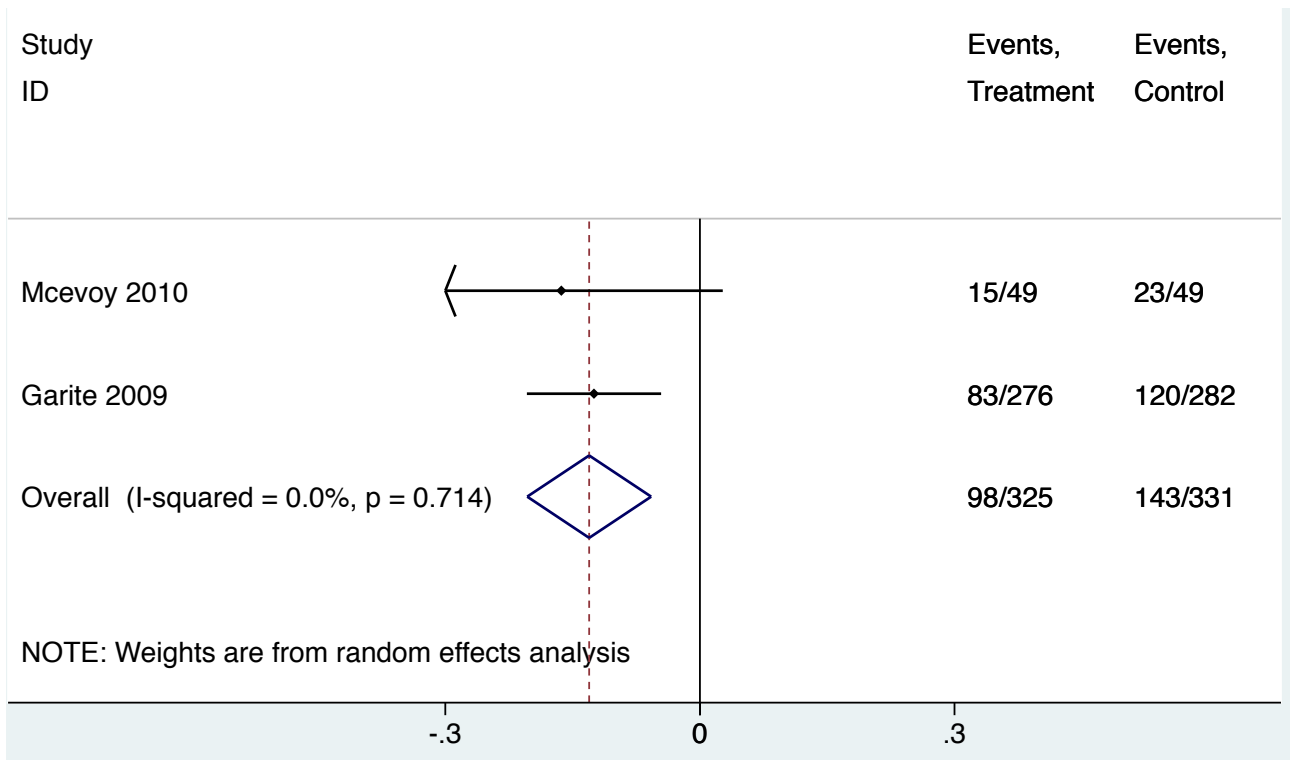
- McEvoy 2010: USA: Multicenter RCT, 85 gravide i truende for tidlig fødsel, GA 26+0 til 33+6 med mindst 14 dage siden primær behandling.
Eksklusion: Chorioamnionitis, type 1 diabetes, første dosis før GA 24+0, betydelige kromosomfejl eller misdannelser.
Diagnose RDS: Iltbehov, klinisk RDS, røntgenologiske 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 GC.



Figur 2 Metaanalyse for RDS efter rescue celeston, 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 celeston, 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 GC på lungemodningen før uge 26 (Onland, de Laat et al. 2011), men det kan ikke udledes fra ovenstående randomiserede studier. Modsat ses GC inducerede ændringer i surfactant produktionen også før uge 26, endda før uge 24 (Liley, White et al. 1989), og GC 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 GC optimalt skal gives 1 til 7 dage før fødsel (Melamed, Shah et al. 2015). GC 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 GC givet 1 til 7 dage før fødslen. Til sammenligning var risikoen endnu højere i gruppen der ikke fik GC, OR 2,56 (95% CI 1,83–3,59). Resultatet taler for at gentage GC efter et vist interval under hensyn til de potentielle risici (se Appendix 2).

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er tre RCT, som omhandler rescue behandling før uge 34+0.	Moderat kvalitet
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>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>	
---	--

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
<p><i>Overvej at behandle med rescue celeston* ved truende for tidlig fødsel før uge 33+6 forudsat:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1) at der er givet celeston* 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) at der ikke er mistanke om chorioamnionitis</i> <p><i>Behandling med rescue celeston* kan gives maksimalt én gang</i></p>	

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

Elektivt sectio efter uge 34 + 0

SPØRGSMÅL

Bør der gives celeston før 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, 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 GC (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 celeston 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 sectioer i de to grupper (40% versus 30%, NS).

Gestationsuge 36+0 til 38+6

Der er ingen RCT mellem 36+0 og 38+6. Der er i alt 2 randomiserede studier af effekt af celeston før sectio ved termin. Et studie fra Ægypten fra 2014 har fundet effekt af GC 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 GC (Stutchfield, Whitaker et al. 2005).

Kombineres de to studier (upåagtet 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 GC 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 GC 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 GC. Men selv i teoretiske oplagte tilfælde som diafragma hernia er internationale anbefalinger forskellige. De europæiske guidelines om antenatal GC 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.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
<p><i>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 celeston 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 celeston forud for forløsning fra uge 34+0, herunder elektivt sectio.</i></p> <p><i>Fra GA 36+0 vurderes risikoen for RDS så forholdsvis lav og en evt. gevinst ved administration af celeston 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.</i></p> <p><i>I visse tilfælde kan administration af celeston forud for forløsning overvejes, når risikoen for de umiddelbare kortsigtede respiratoriske komplikationer vurderes at veje væsentligt tungere end de potentielle uafklarede kognitive langtidsbivirkninger.</i></p>	
<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
<p><i>Ved elektivt sectio efter uge 34+0 kan celeston ikke generelt anbefales.</i></p>	

Litteratur søgningsmetode

Rescue:

Litteratursøgning afsluttet dato: oktober 2015

Databaser der er søgt i: **Pubmed og Cochrane Library**

Søgetermer:

Rescue doses, repeat doses, Adrenal Cortex Hormones, repeat courses, rescue courses, multiple courses, corticosteroid, repeat, rescue, betamethasone, premature obstetric labor.

Litteratursøgningen og artikelgennemgangen blev foretaget af tre personer. Vi fandt 66 artikler ved de allerede nævnte søgeord. Disse blev reduceret til 44 (brugte antenatal, corticosteroid, rescue). Vi læste abstracts på de 44 og fjernede studier med single vs. multiple i forhold til rescue og endte dermed med 22 artikler, der blev gennemlæst.

Dette resulterede i tre relevante artikler (Peltoniemi, Kari et al. 2007, Garite, Kurtzman et al. 2009, McEvoy, Schilling et al. 2010).

Tidsperiode: **Ingen begrænsninger**

Sprogområde: **Ingen begrænsninger**

Seccio:

Litteratursøgning afsluttet dato: oktober 2015

Databaser der er søgt i: **Pubmed og Cochrane Library**

Søgetermer: cesarean sectio and antenatal corticosteroids* (92 artikler, 9 relevante) , cesaren section and antenatal betamethason** (30 artikler, 6 relevante). Pga. overlap i alt 10 relevante, som blev gennemlæst af 1 person.

Dette resulterede i fire relevante artikler: to RCT (Stutchfield, Whitaker et al. 2005, Ahmed, Sayed Ahmed et al. 2015), en opfølgning på den ene RCT (Stutchfield, Whitaker et al. 2013) samt et Cochrane review (Sotiriadis, Makrydimas et al. 2009) baseret på det ene RCT.

Tidsperiode: **Ingen begrænsninger**

Sprogområde: **Ingen begrænsninger**

* ("caesarean section"[All Fields] OR "cesarean section"[MeSH Terms] OR ("cesarean"[All Fields] AND "section"[All Fields]) OR "cesarean section"[All Fields]) AND antenatal[All Fields] AND ("adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields])

** ("caesarean section"[All Fields] OR "cesarean section"[MeSH Terms] OR ("cesarean"[All Fields] AND "section"[All Fields]) OR "cesarean section"[All Fields]) AND antenatal[All Fields] AND ("betamethasone"[MeSH Terms] OR "betamethasone"[All Fields])

Appendikser

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

Christensen, Jeanette Tranberg: Ingen COI

Cramer, Christina: Ingen COI

Gustafson, Line Winther: Ingen COI

Henningsen, Anna-Karina Aaris: Ingen COI

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

Kierkeby, Anne: Ingen COI

Kolding, Line: Ingen COI

Nykvist, Vilma Louise: Ingen COI

Pedersen, Lars Henning: Ingen COI

Renault, Kristina: Ingen COI

Appendiks 2: Biologisk baggrund

Mekanismerne bag kliniske effekter af antenatal GC

Succesen bag brugen af antenatal GC kan tilskrives syntetisk GC 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 GC niveau. Øget niveau af GC 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 GC 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 GCs 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 GC på surfactantproduktionen hos immature og præmature er kendt og undersøgt, hvorimod GCs 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 celeston 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 GC 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 GC. Således har man ved brugen af gentagne GC 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 GC 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 GC ved elektivt CS

Senest har dette været undersøgt i Stutchfields follow-up studie på antenatal GC 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 GC 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 GC som repeat eller rescue

Randomiserede undersøgelser af effekten af gentagne behandlinger med GC har vist modstridende resultater. F.eks. fandt Murphy et al (MACS trial) en manglende positiv effekt af gentagne behandlinger af GC 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 GC kan teoretisk have andre negative effekter på fosteret. Således har antenatal GC 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 GC ikke entydigt kunne påvises i follow-up studier eller observationelle studier. Follow-up på RCTs om repeat GC 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 GC (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 GC 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 GC 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 2: Evidenstabeller

Tabel 1 Evidenstabel Rescue behandling med celeston 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 No 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		
Death No of participants: 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 No of participants: 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 No of participants: 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 No of participants: 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 No of participants: 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)		
Ventilator	RR 0.82	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 No. 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		
No. of participants: 653 (2 RCTs)	(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 No. 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 No. 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 No. 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 celeston før elektivt sectio gestationsuge 37-38+6.

Celeston 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: celeston

Comparison: no treatment

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Without celeston	With celeston	Difference		
Admission to NICU with RDS (RDS) № of participants: 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 transitory tachypnea 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 reasons № of participants: 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 participants: 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)		
Transitory tachypnea (TTN) № of participants: 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.

Appendiks 4: Internationale anbefalinger

Guideline	Anbefaling vedr. GA og dosis	Rescue dosis	Elektivt sektio efter GA 34
Storbritannien: RCOG (2010)	<u>GA:</u> 24+0 – 34+6 Individuel vurdering i GA 23+0 – 23+6 Ved IUGR: GA 24+0 – 35+6 <u>Dosis:</u> Betametason 12 mg i.m. gentages efter 24 timer. <i>Eller</i> Dexametason 6 mg i.m. x 4 med 12 timers interval.	Betametason 12+12 mg i.m. Kan overvejes hvis primær dosis i GA <26+0 og ny risiko for preterm fødsel.	Alle kvinder forudgående for elektivt sectio i <GA 38+6
Storbritannien: NICE: (2015)	<u>GA:</u> 23+0-23+6: Individuel vurdering 24+0-25+6: Overvejes 26+0-33+6: Anbefales 34+0-35+6: Overvejes <u>Dosis:</u> Ikke angivet	Ikke rutinemæssigt.	
USA: NIH (2011)	<u>GA:</u> 24+0 – 32-34 <u>Dosis:</u> Betametason 12 mg i.m. gentages efter 24 timer. <i>Eller</i> Dexametason 6 mg i.m. x 4 med 12 timers interval.	En rescue dosis (12+12 mg Betametason) kan gives ved risiko for fødsel inden 7 dage indtil GA 33	Ved dårlig lungemodning i GA 34+0 – 36+6 kan én dosis nedsætte risiko for neonatal morbiditet, men mere forskning på dette område er nødvendig.
USA: ACOG (2015)	<u>GA:</u> 24+0 – 34+0 <i>Og risiko for fødsel inden 7 dage</i> Individuel vurdering i GA 23+0 – 23+6 <i>PPROM: GA 24+0 – 32+0 (kan overvejes i GA 33+0 - 34+0)</i>	<i>Der er ikke evidens hverken for eller imod at anbefale rescue dois.</i>	

Canada: SOGC (2003)	<u>GA:</u> 24+0 – 34+0 Og risiko for fødsel inden 7 dage <u>Dosis:</u> Betametason 12 mg i.m. gentages efter 24 timer. <i>Eller</i> Dexametason 6 mg i.m. x 4 med 12 timers interval.	Anbefales ikke.	Anbefales ikke
Australien: RANZCOG (2015*)	<u>GA</u> -34+6 Betametason 12 mg i.m. gentages efter 24 timer. <i>Eller</i> Dexametason 6 mg i.m. x 4 med 12 timers interval.	<u>GA</u> < 32+6 Repeat hvis >7 dage siden sidste dosis Enten 12 mg i.m. (da max. 3 gange) eller eller 2x12 mg med 24 timers interval (da kun én gang)	Anbefaler sectio efter GA 39+0 Hvis viden om umodne lunger, da giv GC 24 timer før fødsel ved sectio også efter uge 34+6
European consensus guideline: (Neonatology 2013)	<u>GA:</u> 23+0-34+0	<u>GA</u> <33 uger hvis primær dosis er givet mere end 2-3 uger tidligere	Kan overvejes helt op til terminen.
Norge: NGF (2014)	<u>GA:</u> 24+0 – 33+6 Individuel vurdering i GA 23+0 – 23+6 <u>Dosis:</u> Betametason 12 mg i.m. gentages efter 24 timer.	Evt. én enkelt dosis ved >7 dage efter sidste dosis, GA < 34+0 og risiko for fødsel indenfor 7 dage.	

* Antenatal Corticosteroid Clinical Practice Guidelines Panel. *Antenatal corticosteroids given to women prior to birth to improve fetal, infant, child and adult health: Clinical Practice Guidelines*. 2015. Liggins Institute, The University of Auckland, Auckland. New Zealand.

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.