

- ANS vor 24+0 SSW - aus Sicht der Geburtsmedizin


seit 1844
GESELLSCHAFT FÜR GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE IN BERLIN
Einladung zur wissenschaftlichen Sitzung:
am **Mittwoch, 19. September 2018 um 18.30 Uhr**
im Hörsaal, Kaiserin-Friedrich-Haus, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin-Mitte

18.30 Uhr	Begrüßung durch den Vorsitzenden <i>Prof. Dr. W. Henrich</i>
18.35 - 18.50 Uhr	Kasuistik Palliative Versorgung von Frühgeborenen an der Grenze der Lebensfähigkeit <i>Dr. Lars Garten (Charité Berlin)</i>
18.50 - 19.25 Uhr	1. Hauptvortrag Kortikoidprophylaxe bei drohender Frühgeburt vor 24. SSW <i>Prof. Dr. med. Christoph Bührer (Charité Berlin)</i>
19.25 - 19.35 Uhr	zur Diskussion aufgerufen: <i>PD Dr. med. Thorsten Braun (Charité Berlin)</i>
19.05 - 20.10 Uhr	2. Hauptvortrag Prävention der drohenden Frühgeburt mittels frühzeitigem totalen Muttermundverschluss (FTMV) <i>Dr. med. B. Ramsauer (Vivantes Klinikum Neukölln)</i>
20.10 - 20.20 Uhr	zur Diskussion aufgerufen: <i>Prof. Dr. med. Birgit Arabin (Universitätsklinik Marburg)</i>
20.30 - 20.35 Uhr	Pause
20.35 - 21.00 Uhr	Blick über die Ländergrenzen Von Afrika lernen: HPV Screeningprojekte der Klinik für Gynäkologie der Charité in Entwicklungsländern <i>PD Dr. Andreas Kaufmann (Charité Berlin)</i>
ca. 21.15 Uhr	Ende des wissenschaftlichen Teils; Gespräche und gemeinsamer Ausklang am Buffet

PD Dr. Thorsten Braun

Klinik für Geburtsmedizin

Abteilung 'Experimentelle Geburtsmedizin'

AG 'Perinatale Programmierung'

Charité - Campus Virchow

„Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit“

Frühgeborene 22^{0/7} – 22^{6/7} Schwangerschaftswochen

Diese Kinder können mit z.T. erheblicher Morbidität überleben, ohne dass Aussagen zum Langzeitverlauf möglich sind. Eine primär auf Lebensverlängerung dieser Kinder zielende Behandlung soll nur auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern, nach ausführlicher interdisziplinärer Beratung im vollen Bewusstsein der hohen Risiken erfolgen. Den Eltern sind die Möglichkeiten einer palliativen Therapie zu erläutern.

Frühgeborene 23^{0/7} – 23^{6/7} Schwangerschaftswochen

In dieser Zeitspanne der Schwangerschaft steigt die Überlebenschance behandelter Frühgeborener in spezialisierten Zentren auf über 50 % an. Ein Teil der überlebenden Kinder leidet später an schwerwiegenden Gesundheitsstörungen, die u. U. eine lebenslange Hilfe durch andere Personen notwendig machen können. Die Gesamtprognose ist in hohem Ausmaß von weiteren Faktoren (Schätzwicht, Geschlecht, Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft, fetale Lungenreifung, Entbindungsort) abhängig, die in die mit den Eltern gemeinsam zu findende und zu tragende Entscheidung über eine lebenserhaltende oder palliative Therapie mit eingehen sollten.

Geburtsmedizinische Aspekte

- Schlechte Vorhersagegenauigkeit der Frühgeburt

CAVE: Indikationsstellung „Frühgeburt“

	Einlinge n = 1799	Gemini n = 653
ANS und ≥ 7 Tage schwanger	68.9%	73.7%
ANS und Geburt < 34+0	55.4%	53.7%
ANS und Geburt $\geq 34+0$	47.3%	46.2%
ANS und Geburt > 37+0	26.9%	13.9%
Referenz:	Braun et al.: „Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration.“ IJOG 2015	Braun et al.: „Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration in twin pregnancies.“ IJOG 2016

Geburtsmedizinische Aspekte

- Schlechte Vorhersagegenauigkeit der Frühgeburt
- ANS - Evidenz für die Wirksamkeit nicht eindeutig

ANS Wirksamkeit zwischen 22+0 und 23+0

Published in final edited form as:

JAMA Pediatr. 2016 June 01; 170(6): 593–601. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0104. 2016

Association of Antenatal Corticosteroids with Mortality, Morbidity, and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Multiple Gestation Infants

Nansi S. Boghossian, PhD, MPH^a, Scott A. McDonald, BS^b, Edward F. Bell, MD^c, Waldemar A. Carlo, MD^d, Jane E. Brumbaugh, MD^c, Barbara J. Stoll, MD^e, Abbot R. Laptook, MD^f, Seetha Shankaran, MD^g, Michele C. Walsh, MD^h, Abhik Das, PhDⁱ, Rosemary D. Higgins, MD^j, and for the *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network

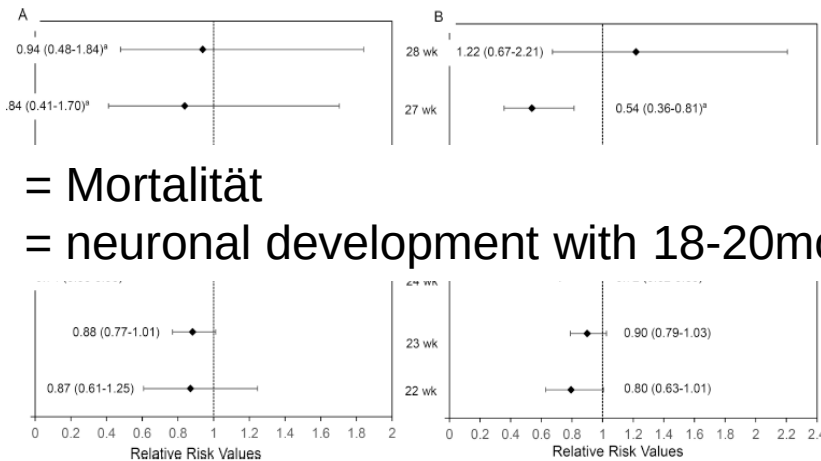


Figure 2.

A. Adjusted relative risks by gestational age at 22–28 weeks for in-hospital mortality; B.

Adjusted relative risks by gestational age at 22–28 weeks for neurodevelopmental impairment (NDI) or death at 18–22 months' corrected age.

Models adjusted for center, year of birth, maternal age (≤ 19 vs. ≥ 20 years), sex, race/ethnicity (black, white, or other), marital status, diabetes, hypertension, small for gestational age, and rupture of membrane more than 24 hours. Regression for NDI or death also adjusts for epoch and maternal education.

^aNot adjusted for center; model did not converge with center included.

The error bars indicate 95% CIs.

ANS Wirksamkeit zwischen 22+0 und 23+0

Published in Published in final edited form as:

JAMA Pediatr. 2016 May ; 36(5): 352–356. doi:10.1038/jp.2016.38.

Association of Antenatal Steroids on Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants 2016

Julia C. Wei, MPH¹, Ralph Catalano, PhD¹, Jochen Profit, MD, MPH^{2,3}, Jeffrey B. Gould, MD, MPH^{2,3}, and Henry C. Lee, MD^{2,3}
 Nansi S. Brannan, MD, MPH^{2,3}, and Henry C. Lee, MD^{2,3}
 A. Carlo, MD, MPH^{2,3}, and Henry C. Lee, MD^{2,3}
 Seetha Shah, MD¹, and Henry C. Lee, MD^{2,3}
 MD¹, and Henry C. Lee, MD^{2,3}
 Developmental Medicine, Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, CA

Adjusted risk of any intraventricular hemorrhage (IVH) by gestational age according to antenatal steroid administration

↓ IVH overall = severe IVHs

Gestational age (Weeks)	Total n	Any IVH n	Adjusted OR for antenatal steroids (95% CI) Any IVH	Severe IVH n	Adjusted OR for antenatal steroids (95% CI) Severe IVH
≤ 22 6/7	123	81	0.23 (0.09, 0.63)*	50	0.54 (0.23, 1.30)
23 0/7 – 23 6/7	809	483	0.66 (0.47, 0.92)*	260	0.55 (0.39, 0.77)*
24 0/7 – 24 6/7	1884	923	0.58 (0.43, 0.77)*	461	0.47 (0.35, 0.63)*
25 0/7 – 25 6/7	2256	884	0.58 (0.44, 0.76)*	344	0.50 (0.36, 0.69)*
26 0/7 – 26 6/7	2663	818	0.70 (0.54, 0.91)*	281	0.52 (0.37, 0.74)*
27 0/7 – 27 6/7	3073	787	0.73 (0.57, 0.94)*	236	0.54 (0.38, 0.78)*
28 0/7 – 28 6/7	3603	687	0.65 (0.51, 0.84)*	156	0.47 (0.31, 0.72)*
29 0/7 – 29 6/7	3903	639	0.67 (0.52, 0.86)*	91	0.31 (0.19, 0.51)*
30 0/7 – 30 6/7	3543	425	0.74 (0.55, 1.00)	35	0.47 (0.22, 1.05)
31 0/7 – 31 6/7	2494	273	1.14 (0.75, 1.72)	25	0.86 (0.28, 2.66)
32 0/7 – 32 6/7	1625	165	0.75 (0.48, 1.15)	11	0.49 (0.11, 2.10)

Any intraventricular hemorrhage (IVH) indicates grades 1-4; severe IVH indicates grades 3 and 4. Odds ratios (ORs) are adjusted for maternal socio-demographic and medical risk factors as noted in Methods, with corresponding 95% confidence intervals (CIs).

* p < 0.05

ANS Wirksamkeit zwischen 22+0 und 23+0

Published in final edited form as:

JAMA Pediatr. J Perinatol. 2017



Association of Antenatal Corticosteroids with Neonatal Mortality in Very Low Gestational Age Preterm Infants

Julia C. Wei, M
Nansi S. B. MPH^{2,3}, and H
A. Carlo, M
Seetha Sha
MD¹, and fo
Developme

¹University of C

²Division of Ne

Stanford, CA

³California Peri



RESEARCH ARTICLE

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

Mangesh Deshmukh^{1,2*}, Sanjay Patole^{3,4}

¹ Department of Neonatal Pediatrics, St. John of God Hospital, Subiaco, Perth, Western Australia,

² Department of Neonatal Pediatrics, Fiona Stanley Hospital, Perth, Western Australia, ³ Department of Neonatal Pediatrics, King Edward Memorial Hospital, Perth, Western Australia, ⁴ Centre for Neonatal Research and Education, University of Western Australia, Perth, Western Australia

* Mangesh.deshmukh@health.wa.gov.au

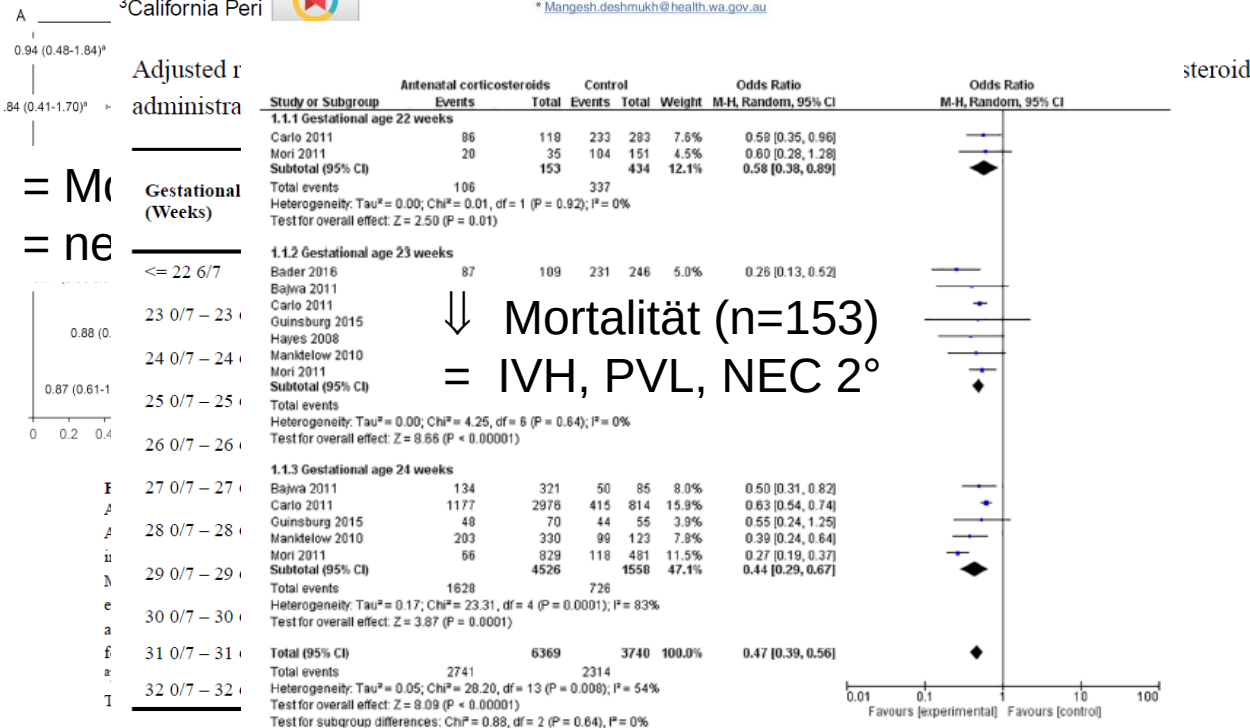


Fig 2. Effect of antenatal corticosteroids on neonatal mortality.

Any intravent
socio-demogr

* $p < 0.05$

maternal

ANS Wirksamkeit zwischen 22+0 und 23+0

Published in final edited form as:

JAMA Pediatr. J Perinatol. 2017

PLOS ONE 2017

Original Research

ajog.org

2018



Association of
Morbidity and
Preterm

Julia C. Wei, MD, MPH^{2,3}, and H. A. Carlo, MD, MPH^{2,3}, and H. Seetha Shankaran, MD, and for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network



RESEARCH

Antenatal corticosteroids before birth

Manuscript received 11/1/16; accepted 1/1/17

*Mange

OBSTETRICS

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

Colm P. Travers, MD; Waldemar A. Carlo, MD; Scott A. McDonald, BS; Abhik Das, PhD; Edward F. Bell, MD; Namasivayam Ambalavanan, MD; Alan H. Jobe, MD, PhD; Ronald N. Goldberg, MD; Carl T. D'Angio, MD; Barbara J. Stoll, MD; Seetha Shankaran, MD; Abbot R. Laptook, MD; Barbara Schmidt, MD, MSc; Michele C. Walsh, MD; Pablo J. Sánchez, MD; M. Bethany Ball, BSc, CCRC; Ellen C. Hale, RN, BSc, CCRC; Nancy S. Newman, RN; Rosemary D. Higgins, MD; for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network

Adjusted risk ratio (95% CI)

0.94 (0.48-1.84)^a

0.84 (0.41-1.70)^a

0.88 (0.41-1.70)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

0.87 (0.61-1.24)^a

Adjusted risk ratio (95% CI)

Gestational age (weeks)

<= 22 6/7

23 0/7 - 23 6/7

24 0/7 - 24 6/7

25 0/7 - 25 6/7

26 0/7 - 26 6/7

27 0/7 - 27 6/7

28 0/7 - 28 6/7

29 0/7 - 29 6/7

30 0/7 - 30 6/7

31 0/7 - 31 6/7

32 0/7 - 32 6/7

Any intraventricular hemorrhage

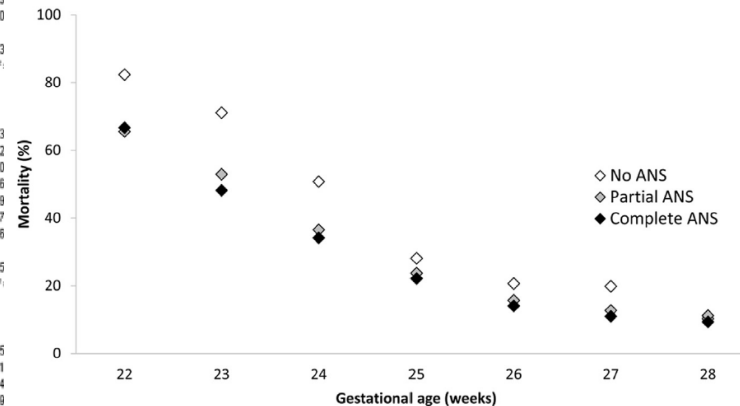
socio-demographic

*p < 0.05

Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total
1.1.1 Gestational age 22 weeks				
Carlo 2011	96	119	23	23
Mori 2011	20	35	10	10
Subtotal (95% CI)	116	154	33	33
Total events	116	154	33	33
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.92); I ² = 0.0%				
Test for overall effect: Z = 2.50 (P = 0.01)				
1.1.2 Gestational age 23 weeks				
Bader 2016	87	109	23	23
Bajwa 2011	13	29	2	2
Carlo 2011	667	1147	80	80
Guinsburg 2015	41	45	6	6
Hayes 2008	68	81	9	9
Manktelow 2010	81	102	7	7
Mori 2011	50	177	16	16
Subtotal (95% CI)	1007	1690	125	125
Total events	1007	1690	125	125
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 4.25, df = 6 (P = 0.64); I ² = 0.0%				
Test for overall effect: Z = 8.66 (P < 0.00001)				
1.1.3 Gestational age 24 weeks				
Bajwa 2011	134	321	5	5
Carlo 2011	1177	2976	41	41
Guinsburg 2015	49	70	4	4
Manktelow 2010	203	330	9	9
Mori 2011	66	829	11	11
Subtotal (95% CI)	1629	4526	72	72
Total events	1629	4526	72	72
Heterogeneity: Tau ² = 0.17; Chi ² = 23.31, df = 4 (P = 0.0001); I ² = 54%				
Test for overall effect: Z = 3.87 (P = 0.0001)				
Total (95% CI)				
Total events	2741	6369	231	231
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 28.20, df = 13 (P = 0.008); I ² = 54%				
Test for overall effect: Z = 8.09 (P < 0.00001)				
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.88, df = 2 (P = 0.64), I ² = 0%				

FIGURE 2

Death before discharge by antenatal corticosteroid exposure



Death before discharge of infants 22-28 weeks' gestation by antenatal corticosteroid (ANS) exposure. Infants exposed to course of ANS had lower rate of death before discharge compared to infants who were not exposed to ANS at each gestational age from 23-27 weeks. Infants exposed to partial course of ANS had lower mortality at 23, 24, and 26 weeks' gestation.

Travers et al. Antenatal corticosteroid exposure and extremely preterm infant outcomes. Am J Obstet Gynecol 2018.

Fig 2. Effect of antenatal corticosteroids on neonatal mortality.

AWMF – Leitlinie

„Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit“

„...In Beobachtungsstudien besteht eine Assoziation zwischen fetaler Lungenreifung und höheren Überlebensraten bereits ab einem Gestationsalter von 23 Wochen auf die Wirksamkeit der gegebenen Medikamente geschlossen werden kann. Die beobachtete Assoziation zwischen abgeschlossener Lungenreifeinduktion und Überlebensraten kann auch in der längeren Vorbereitungszeit zwischen Aufnahme im Krankenhaus und Entbindung mitbegründet sein und zudem Ausdruck einer proaktiven Haltung von Ärzten und Eltern sein, die sich positiv auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirkt....“

Es wirkt schneller als gedacht...

JAMA Pediatrics | [Original Investigation](#)

Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants Results From the EPICE Cohort

2017

Mikael Norman, MD, PhD; Aurelie Piedvache, MSc; Klaus Børch, MD, PhD; Lene Drasbek Huusom, MD, PhD; Anna-Karin Edstedt Bonamy, MD, PhD; Elizabeth A. Howell, MD, MPP; Pierre-Henri Jarreau, MD, PhD; Rolf F. Maier, MD, PhD; Ole Pryds, MD, PhD; Liis Toome, MD, PhD; Heili Varendi, MD, PhD; Tom Weber, MD, DMSc; Emilija Wilson, RN, RM; Arno Van Heijst, MD, PhD; Marina Cuttini, MD, PhD; Jan Mazela, MD, PhD; Henrique Barros, MD, PhD; Patrick Van Reempts, MD, PhD; Elizabeth S. Draper, BSc(Hons), MPhil, PhD; Jennifer Zeitlin, MA, DSc; for the Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group

- n=4595, <24hrs, 24hrs-7d, >7d
- Bereits nach 3hrs nachweislich Verbesserung der neonatalen Mortalität um ~26%
- Geburt 6-12hrs nach ANS, Verbesserung der neonatalen Mortalität um ~51%

Geburtsmedizinische Aspekte

- Schlechte Vorhersagegenauigkeit der Frühgeburt
- ANS - Evidenz für die Wirksamkeit nicht eindeutig
- Konsequenzen für die geburtsmedizinische Betreuung bei Wunsch nach Maximaltherapie
- Langfristige Folgen auch für die Mutter

Behandlungskonzept für Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit < 24 + 0 SSW (nach gesichertem Gestationsalter)

- interdisziplinäres Konsil mit Absprache zwischen dem geburtsmedizinischen und neonatologischen Facharzt/Oberarzt zum vorgeschlagenen Behandlungsplan
- Konsil in Anwesenheit des Geburtshelfers, des Neonatologen und der Mutter (möglichst der Eltern)
- < 22 + 0 SSW kein kuratives Behandlungsangebot für das extrem unreife Frühgeborene
- 22 + 0 und 23 + 6 SSW gemeinsam mit den Eltern beraten, ob im besten Interesse des Kindes ein auf Lebenserhalt ausgerichtetes Vorgehen erfolgen soll. Die letztendliche Entscheidung obliegt dabei den Eltern. Die Chancen auf ein Überleben und ein Überleben ohne langfristige Einschränkungen steigen innerhalb dieses Zeitraumes von Tag zu Tag erheblich an.
- Die Entscheidungsprozesse setzen folgende Parameter voraus:
gesichertes Gestationsalter - Bestimmung des Schätzwertes, Ausmaß einer evtl. vorliegenden Retardierung - Beachtung von Infektionsparametern zum Ausschluss eines AIS - Beachtung der psychosozialen und familiären Situation, der Familienplanung und Reproduktionsanamnese

Behandlungskonzept für Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit < 24 + 0 SSW (nach gesichertem Gestationsalter)

- Grundsätzlich genügend Bedenkzeit, ggf. Re-Konsile
- Therapiezieländerung in gegensätzliche Richtung jederzeit möglich
- psychosomatische Begleittherapie sowie ein Besuch einer neonatologischen Station sollte angeboten werden
- Bei Wunsch der Eltern auf einen postnatalen Lebenserhalt sollte auch ab 22 + 0 SSW eine ANS erfolgen und in Abhängigkeit von den Umständen ein konventionelles geburtsmedizinisches Handeln angeboten werden, dies beinhaltet auch eine CTG-Überwachung mit entsprechenden geburtsmedizinischen Konsequenzen.
- Die ANS erzwingt nicht automatisch eine kurative Weiterbehandlung und ist nicht gleichbedeutend mit einer Indikation zur Geburt durch Sectio. Die Umsetzung der geburtsmedizinischen Konsequenz setzt die Überzeugung der verantwortlichen Oberärzte und die Zustimmung der Eltern voraus.



OBSTETRIC CARE CONSENSUS

2017

Table 3. General Guidance Regarding Obstetric Interventions for Threatened and Imminent Preivable Birth by Best Estimate of Gestational Age* ↵

	20 0/7 weeks to 21 6/7 weeks	22 0/7 weeks to 22 6/7 weeks	23 0/7 weeks to 23 6/7 weeks	24 0/7 weeks to 24 6/7 weeks	25 0/7 weeks to 25 6/7 weeks
Neonatal assessment for resuscitation*	Not recommended 1A	Consider 2B	Consider 2B	Recommended 1B	Recommended 1B
Antenatal corticosteroids	Not recommended 1A	Not recommended 1A	Consider 2B	Recommended 1B	Recommended 1B
Tocolysis for preterm labor to allow for antenatal corticosteroid administration	Not recommended 1A	Not recommended 1A	Consider 2B	Recommended 1B	Recommended 1B
Magnesium sulfate for neuroprotection	Not recommended 1A	Not recommended 1A	Consider 2B	Recommended 1B	Recommended 1B
Antibiotics to prolong latency during expectant management of preterm PROM if delivery is not considered imminent	Consider 2C	Consider 2C	Consider 2B	Recommended 1B	Recommended 1B
Intrapartum antibiotics for group B streptococci prophylaxis†	Not recommended 1A	Not recommended 1A	Consider 2B	Recommended 1B	Recommended 1B
Cesarean delivery for fetal indication‡	Not recommended 1A	Not recommended 1A	Consider 2B	Consider 1B	Recommended 1B

Abbreviation: PROM, premature rupture of membranes.

*Survival of infants born in the preivable period is dependent on resuscitation and support. Between 22 weeks and 25 weeks of gestation, there may be factors in addition to gestational age that will affect the potential for survival and the determination of viability. Importantly, some families, concordant with their values and preferences, may choose to forgo such resuscitation and support. Many of the other decisions on this table will be linked to decisions regarding resuscitation and support and should be considered in that context.

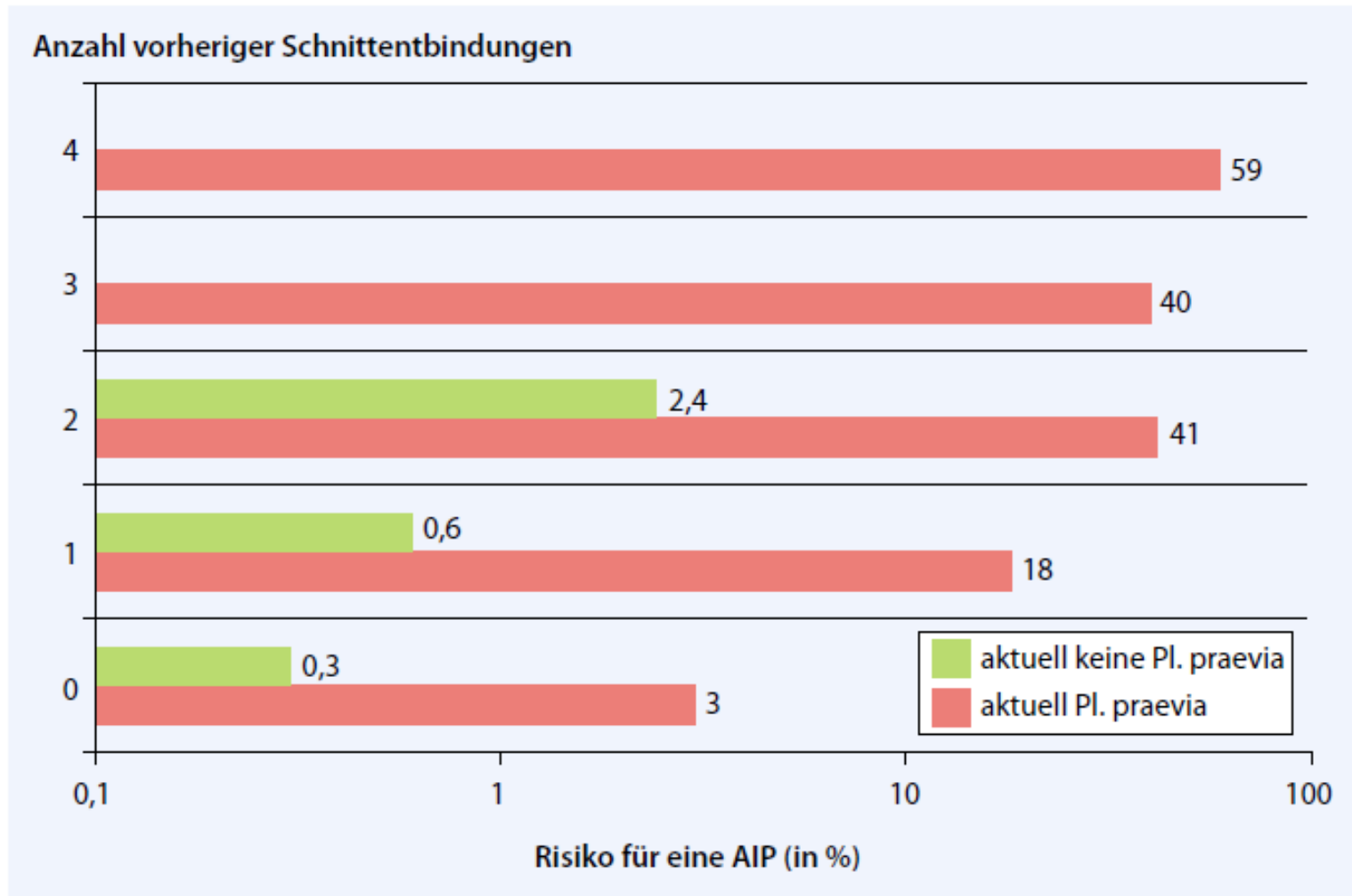
†Group B streptococci carrier, or carrier status unknown

‡For example, persistently abnormal fetal heart rate patterns or biophysical testing, malpresentation

Geburtsmedizinische Prozedere

- CTG?
- Schnittentbindung häufig notwendig bei regelwidriger Kindslage, anspruchsvoller Eingriff mit erhöhter maternaler Morbidität (T-Schnitt, Verletzungen von Ureteren etc.)

Folgen für weitere Schwangerschaften - AIP



NICHD Neonatal Research Network (NRN): Extremely Preterm Birth Outcome Data

Outcomes - Singletons	23+0 SSW ^{1,2}		24+0 SSW ^{3,4}	
	female	male	female	male
Survival	6% vs. 12%	4% vs. 8%	33% vs. 51%	24% vs. 41%
Survival Without Profound Neurodevelopmental Impairment	3% vs. 7%	2% vs. 4%	21% vs. 36%	13% vs. 24%
Survival Without Moderate to Severe Neurodevelopmental Impairment	2% vs. 4%	1% vs. 2%	13% vs. 24%	7% vs. 13%
Death	94% vs. 88%	96% vs. 92%	67% vs. 49%	76% vs. 59%
Death or Profound Neurodevelopmental Impairment	97% vs. 93%	98% vs. 96%	79% vs. 64%	87% vs. 76%
Death or Moderate to Severe Neurodevelopmental Impairment	98% vs. 96%	99% vs. 98%	87% vs. 76%	93% vs. 87%
	-6%	-4%		
	-4%	-2%		

¹Without ANS, birth weight 567g=50.P

²With ANS, birth weight 567g=50.P

²Without ANS, birth weight 683g=50.P

³With ANS, birth weight 683g=50.P

NICHD Neonatal Research Network (NRN): Extremely Preterm Birth Outcome Data

Outcomes - Twins	23+0 SSW ^{1,2}		24+0 SSW ^{3,4}	
	female	male	female	male
Survival	5% vs. 10%	3% vs. 7%	29% vs. 47%	21% vs. 36%
Survival Without Profound Neurodevelopmental Impairment	3% vs. 6%	2% vs. 3%	18% vs. 31%	11% vs. 20%
Survival Without Moderate to Severe Neurodevelopmental Impairment	1% vs. 3%	1% vs. 1%	10% vs. 18%	5% vs. 10%
Death	98% vs. 90%	97% vs. 93%	71% vs. 53%	79% vs. 64%
Death or Profound Neurodevelopmental Impairment	97% vs. 94%	98% vs. 97%	82% vs. 69%	89% vs. 80%
Death or Moderate to Severe Neurodevelopmental Impairment	99% vs. 97%	99% vs. 99%	90% vs. 82%	95% vs. 90%
	-8%	-4%		
	-3%	-1%		

¹Without ANS, birth weight 567g=50.P

²With ANS, birth weight 567g=50.P

²Without ANS, birth weight 683g=50.P

³With ANS, birth weight 683g=50.P

Original Investigation

Survival Among Infants Born at 22 or 23 Weeks' Gestation Following Active Prenatal and Postnatal Care

Katrin Mehler, MD; André Oberthuer, MD; Titus Keller, MD; Ingrid Becker; Markus Valter, MD; Bernhard Roth, MD; Angela Kribs, MD

Table 2. Data on Short-term Outcomes^a

Outcome	Infants, No./Total No.		Relative Risk ^b (95% CI)
	22 wk	23 wk	
Primary outcome			
Survival without severe complications	6/27 (22)	16/58 (28)	0.81 (0.36-1.83)
Secondary outcome			
Survival	17/26 (65)	41/57 (72)	0.91 (0.66-1.26)
IVH grade			
0	12/28 (43)	33/58 (57)	0.75 (0.47-1.22)
1 or 2	6/28 (21)	8/58 (14)	1.55 (0.60-4.05)
3 or 4	10/28 (36)	17/58 (29)	1.22 (0.64-2.31)
Shunt for posthemorrhagic hydrocephalus	4/28 (14)	5/58 (9)	1.66 (0.48-5.70)
Surgery for NEC/FIP	6/28 (21)	13/58 (22)	0.96 (0.41-2.25)
Laser therapy/anti-VEGF for ROP	3/28 (11)	1/58 (2)	6.21 (0.68-57.09)
BPD at 36 wk	6/25 (24)	10/57 (18)	1.37 (0.56-3.35)
Hospital stay, mean (SD), d			
Survivors	150 (23)	144 (23)	6 (−9 to 22)
Nonsurvivors	8 (11)	5 (4)	3 (−3 to 9)

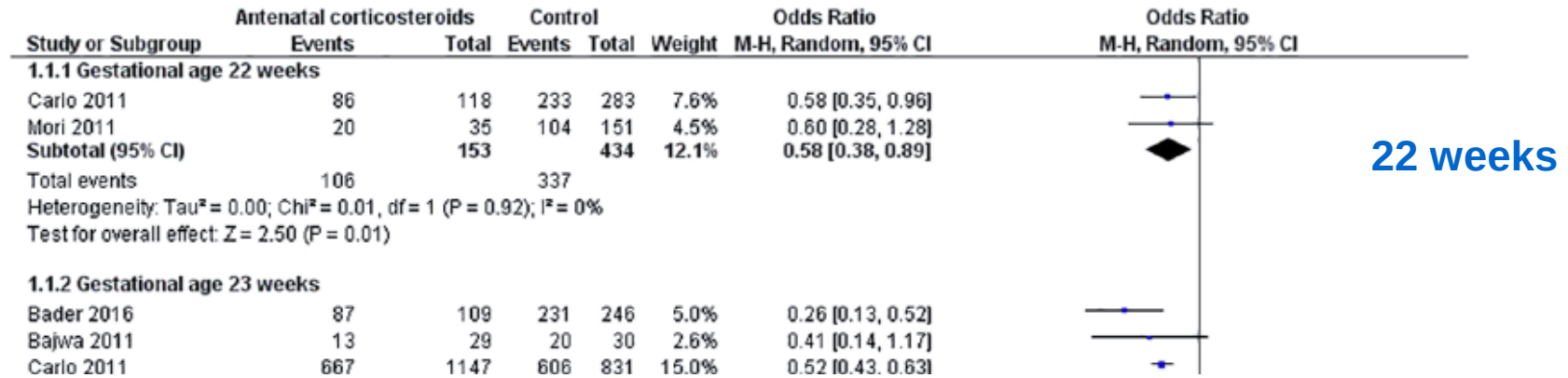
Abbreviations:

BPD, bronchopulmonary dysplasia; FIP, focal intestinal perforation; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity; VEGF, vascular endothelial growth factor.

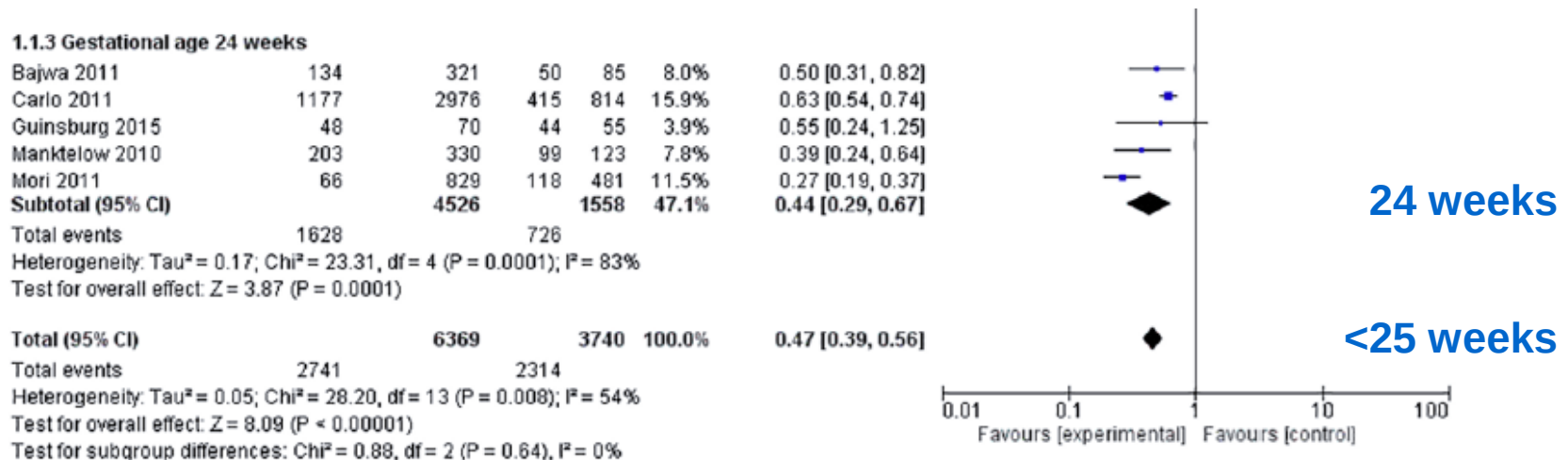
^a Missing data for some of the outcomes.

^b Mean difference.

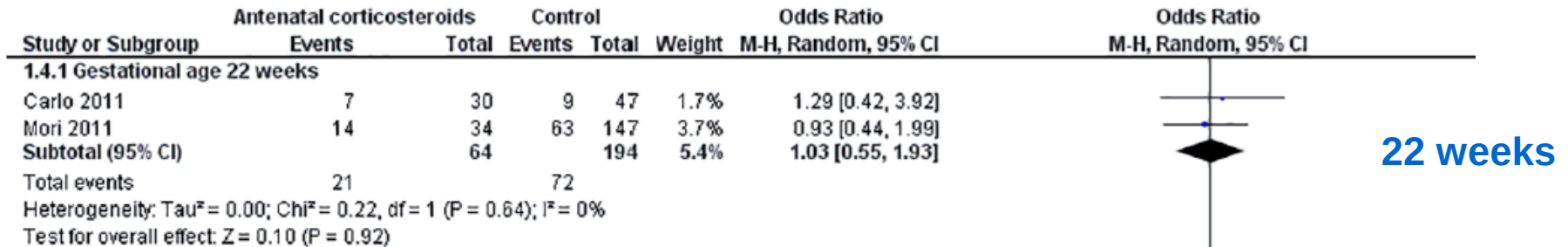
ANS < 25 wks – Neonatale Mortalität?



Quality of evidence GRADE: „moderate“



ANS < 25 wks – schwere IVH (III°/IV°)/ oder PVL?



1.4.2 Gestational age 23 weeks

Bajwa 2011	8	29	11	30	1.7%	0.66 [0.22, 1.98]
Carlo 2011	127	177	80	210	16.7%	0.64 [0.45, 0.90]

Guinsl

Hayes

Mori 21

Subtot

Total e

Hetero

Test fo

Quality of evidence GRADE: „low“ **23 weeks**

1.4.3 Gestational age 24 weeks

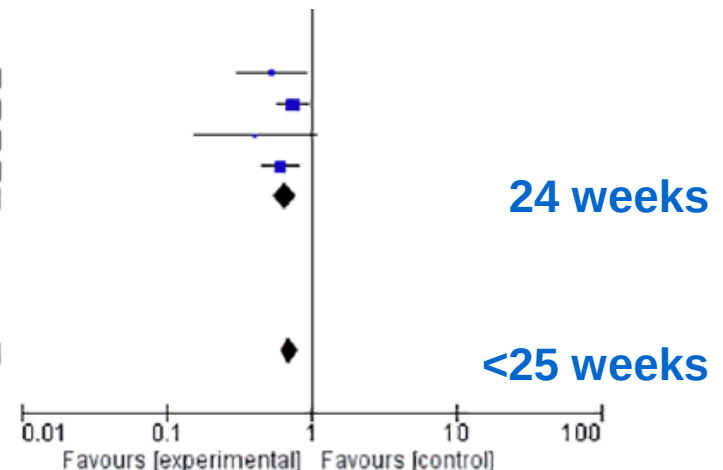
Bajwa 2011	59	318	24	80	6.7%	0.53 [0.30, 0.93]
Carlo 2011	361	1767	99	388	27.8%	0.75 [0.58, 0.97]
Guinsburg 2015	16	45	16	28	2.3%	0.41 [0.16, 1.09]
Mori 2011	107	350	200	479	22.3%	0.61 [0.46, 0.82]
Subtotal (95% CI)		2480		975	59.1%	0.66 [0.55, 0.79]

Total events 543 339
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 2.66$, $df = 3$ ($P = 0.45$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 4.60$ ($P < 0.00001$)

Total (95% CI) 3257 1827 **100.0%** **0.71 [0.61, 0.82]**

Total events 791 690
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 10.48$, $df = 10$ ($P = 0.40$); $I^2 = 5\%$
Test for overall effect: $Z = 4.61$ ($P < 0.00001$)

Test for subgroup differences: $\chi^2 = 2.16$, $df = 2$ ($P = 0.34$), $I^2 = 7.4\%$



ANS < 25 wks – CLD ?

	Antenatal corticosteroids		Control			Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI
1.2.1 Gestational age 22 weeks						
Carlo 2011	20	31	26	45	7.6%	1.33 [0.52, 3.42]
Mori 2011	15	17	46	51	3.1%	0.82 [0.14, 4.65]
Subtotal (95% CI)		48		96	10.6%	1.19 [0.52, 2.73]

Total events 35 72
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.23$, $df = 1$ ($P = 0.63$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 0.41$ ($P = 0.68$)

1.2.2 Gestation age 23 weeks

Bajwa 2011	9	29	3	30	4.2%	4.05 [0.97, 16.90]
Carlo 2011	205	464	145	207	16.1%	0.92 [0.50, 1.71]

Guin:
Mank
Mori:
Subt
Total
Heter
Test:

Quality of evidence GRADE: „low“

22 weeks

23 weeks

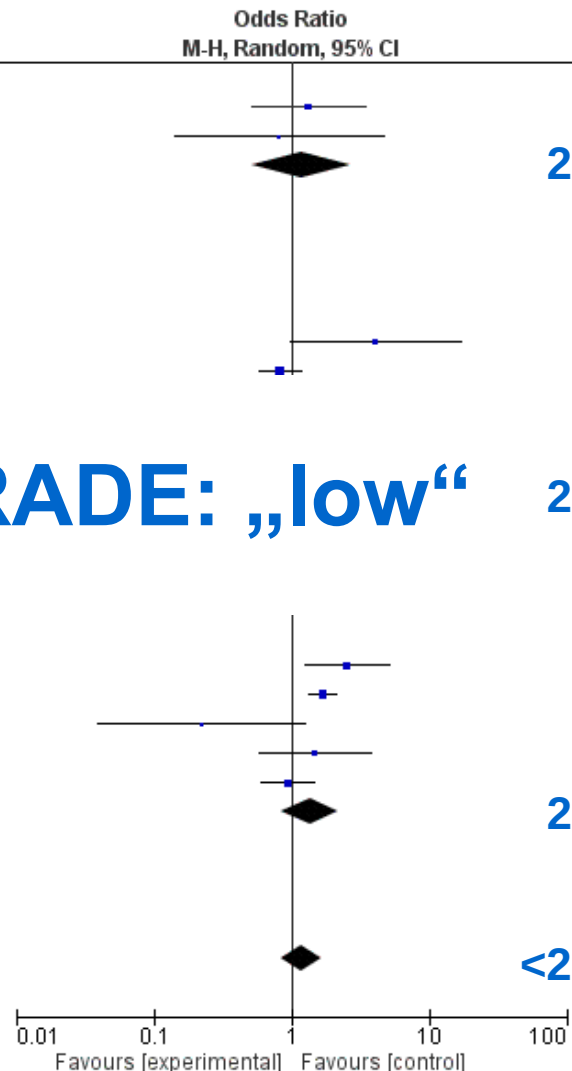
1.2.3 Gestational age 24 weeks

Bajwa 2011	81	319	10	85	10.4%	2.55 [1.26, 5.17]
Carlo 2011	1161	1749	200	372	18.1%	1.70 [1.35, 2.13]
Guinsburg 2015	11	22	9	11	3.0%	0.22 [0.04, 1.27]
Manktelow 2010	95	127	16	24	7.6%	1.48 [0.58, 3.79]
Mori 2011	245	286	323	374	14.6%	0.94 [0.61, 1.47]
Subtotal (95% CI)		2503		866	53.7%	1.36 [0.86, 2.17]

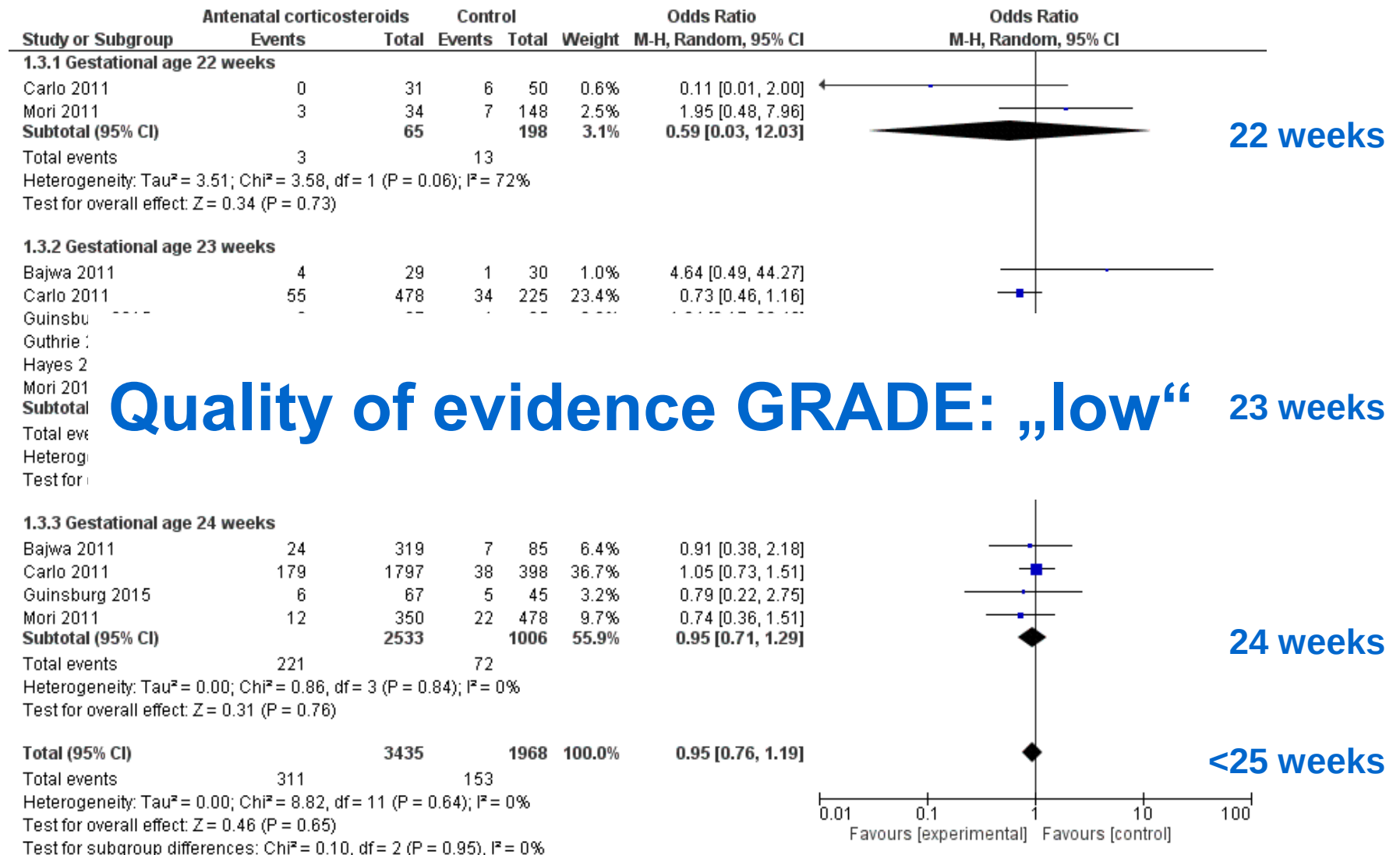
Total events 1593 558
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.16$; $\chi^2 = 12.09$, $df = 4$ ($P = 0.02$); $I^2 = 67\%$
Test for overall effect: $Z = 1.31$ ($P = 0.19$)

Total (95% CI) 3197 1452 100.0% **1.19 [0.85, 1.65]**

Total events 2067 997
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.14$; $\chi^2 = 27.09$, $df = 11$ ($P = 0.004$); $I^2 = 59\%$
Test for overall effect: $Z = 1.02$ ($P = 0.31$)
Test for subgroup differences: $\chi^2 = 1.20$, $df = 2$ ($P = 0.55$), $I^2 = 0\%$



ANS < 25 wks – NEC > Stage II ?



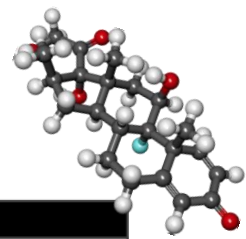
The good – >40 Jahre später



- **↓ allg. neonatalen Mortalität 31%**
(RR 0.69, 95% confidence interval (CI) 0.58 to 0.81, 18 studies, 3956 infants) **NNT 22***
 - **↓ RDS 44%**
(RR 0.66, 95% CI 0.31 to 0.57, 21 studies, 4038 infants) **NNT 12***
 - **↓ intraventrikuläre Blutungen 46%**
(RR 0.54, 95% CI 0.31 to 0.697 13 studies, 2872 infants) **NNT 21***
 - **↓ Leukomalazie, Ventrikulomegalie**
[Leviton 1999, Canterino 2001]
- **↓ NEC in den ersten 48 hrs**
(RR 0.46, 95% CI 0.29 to 0.74, eight studies, 1675 infants) **NNT 30***
 - **↓ Beatmungsnotwendigkeit in den ersten 48hrs**
(RR 0.80, 95% CI 0.65 to 0.99, two studies, 277 infants)
 - **↓ systemischen Infektionen/Sepsis in den ersten 48 hrs**
(RR 0.56, 95% CI 0.38 to 0.85, five studies, 1319 infants) **NNT 27***

* NNT = no needed to treat to benefit (95% CI)

ANS – Breites Wirkspektrum



Organ	Morphologische Veränderung	Funktion
Lunge	Ausdifferenzierung des Epithels Ausdünnen der Alveolarsepten ↑ Alveolenvolumens ↑ Elastin und Kollagen ↑ Reifung der Alveolarkapillaren	↑ Gewebs- und Alveolensurfactant ↑ antioxidativen Aktivität ↑ alveolären Clearance ↑ Glykogenolyse mit Bereitstellung von Substrat für die Phospholipidsynthese, ↓ Gefäßpermeabilität
Leber	↑ Gallengangsdichte	↑ Glykogensynthese (Glykogensynthetase) ↑ Glukoneogenese (PEP, G6P) ↑ Protein- und Lipidstoffwechsel (FS- und AS-Transferasen) ↑ CBG Synthese ↑ Rezeptordichte (Wachstumshormon-, β Adrenorezeptoren) ↑ Umwandlung T4 zu T3 (5'-monodeiodinase) ↓ IGF-2, ANG2
Magen-Darm	↑ Zottenhöhe und -dichte ↑ Reifung von Drüsen im Magen/Dünndarm	↑ Gastrinsekretion (Magen) ↑ Verdauungsaktivität (Amylase, Trypsin, ZottenHydrolasen) ↓ Permeabilität für große Proteine
Niere		↑ renalen Blutflusses ↑ GFR ↑ tubulären Na-Resorption (NaCl ATPasen, Na-OH-Austauscher) ↑ Na-Regulation (Renin Sekretion)
Pankreas		↑ Insulinantwort auf Glukose
Nebenniere		↑ Adrenalin Vorkommen in der Medulla ↑ Reaktionsfähigkeit auf ACTH
Haut	Keratinisierung	
Blut	↓ Lymphgewebsanteils im Thymus und der Milz	Wechsel von Leber zum Knochenmark als primären Ort der Hämatopoese
Gehirn	↑ Blut-Hirn-Schranke ↑ Reifung der Mikrovaskulären Zirkulation	
Herz	↑ Myozytenreifung	↑ Auswurfraction, vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus

Repetitive ANS - The bad

Tier:

⇓ Fetalwachstum

(Geburtsgewicht, Kopfumfang, Körperlänge etc.)

⇓ Plazentagewicht

Beeinträchtigung der HPA-Achsen Funktion

⇓ Fortbewegung, Leistungswille,

Wahrnehmungsfähigkeit

⇓ Nerven-Myelinisierung

Beeinträchtigung des Stoffwechsels

(Adipositas, Hyperinsulinämie, Hyperglykämie,
Insulinresistenz etc.)

Beeinträchtigung des Herz-Kreislauf-
Systems (Hypertension)

⇓ Fruchtbarkeit

⇓ Nephronen

Mensch:

⇓ Fetalwachstum

(Geburtsgewicht, Kopfumfang, Körperlänge etc.)

⇓ Plazenta Breite

↑↑ Beeinträchtigung der HPA-Achsen Funktion

↑↑ Neuropsychiatrische und
Verhaltensveränderungen

↑↑ Beeinträchtigung des Stoffwechsels

(Adipositas, Hyperinsulinämie, Hyperglykämie etc.)

↑↑ Herz-Kreislauf-System

(Hypertension)

↑↑ Fetale Herzfrequenzvariation

⇓ Nierenfunktion (GFR)