

Allt fler barn födda före vecka 24 överlever, men sjukligheten är hög

ÖVERLEVAD, NEONATAL SJUKLIGHET OCH BARNDOMSDIAGNOSER HOS BARN MED GESTATIONSÅLDER <24 VECKOR FÖDDA I SVERIGE 2007–2018

Avancerad intensivvård har ökat överlevnaden hos barn som föds vid <24 veckors gestationsålder till över 50 procent. Kunskapen om långtidsprognosen för dessa barn är hittills mycket begränsad, då endast ett fåtal överlevde tidigare [1]. Den svenska studien Express (Extremely preterm in Sweden study), som publicerades 2016, visar dock att 29 av 51 (57 procent) överlevande barn med gestationsålder 22–23 veckor hade en måttlig till svår utvecklingsneurologisk funktionsnedsättning [2].

Samma år kom ett svenskt konsensusdokument om att hjärt-lungräddning ska övervägas för alla nyfödda med 22 veckors gestationsålder och rekommenderas för alla nyfödda vid 23 veckors gestationsålder [3].

Syftet med den aktuella studien (Tiny), vars resultat är publicerade i fyra arbeten [4–7], var att rapportera överlevnad till utskrivning från neonatalvård för alla barn med gestationsålder <24 veckor födda 2007–2018 i Sverige och retrospektivt kartlägga neonatal sjuklighet och diagnoser barnen fått vid eventuell uppföljning eller kontakt med sjukvården senare under barndomen. Diagnoserna valdes ut för att de bedömdes relatera till prematuriteten och sannolikt påverkade barnens livskvalitet. De delades upp i utvecklingsneurologiska diagnoser med potentiellt livslång be-

Eva Morsing, med dr, överläkare, neonatalvården, Skånes universitetssjukhus Lund

Pia Lundgren, med dr, överläkare, ögonkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Anna-Lena Hård, med dr, ögonläkare, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs universitet

Alexander Rakow, docent, överläkare, neonatalvården, Karolinska universitetssjukhuset Solna

Lena Hellström-Westas, prof, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet

Lena Jacobson, docent, överläkare, ögonkliniken, Karolinska universitetssjukhuset Solna

Mats Johnson, docent, överläkare, barn- och ungdomspsykiatri, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Staffan Nilsson, prof, statistiker, biomedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborg

David Ley, prof, överläkare, neonatalvården, Skånes universitetssjukhus Lund

Karin Sävman, med dr, överläkare, neonatalvården, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Ann Hellström, prof, överläkare, ögonkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
• ann.hellstrom@medfak.gu.se

tydelse samt utvalda somatiska diagnoser (bestående eller övergående) som barnen fått under barndomen. Vi ville också specifikt utvärdera synutfallet, då grav prematuritet kan påverka både ögats näthinna och hjärnans synbanor. Vid cerebral synnedsättning ses svårigheter att tolka det sedda (perceptuella svårigheter), vilket var vanligt förekommande vid 6,5-årsuppföljningen av 120 barn i Express-studien [8].

Tiny-studien har godkänts av etikprövningsnämnd (dnr 2019-05265).

METODER

Överlevande barn med gestationsålder <24 veckor som genomgått neonatal screening för prematuritetsretinopati (ROP) identifierades genom det svenska ROP-registret (Swedrop) [9], och kompletterande data inhämtades från Medicinska födelserregistret. Uppgifter om mammans hälsa och graviditeten hämtades från Socialstyrelsen. Vid genomgång av data från Socialstyrelsens diagnosregister och journalgranskning noterades förekomst eller avsaknad av de selekterade diagnoserna i åldrarna 2–13 år.

RESULTAT Överlevnad

Totalt antal levande födda barn var 282 med gestationsålder 22 veckor (inkluderande 2 barn födda efter 21 veckor), varav 98 överlevde till utskrivningen, och 460 med gestationsålder 23 veckor, varav 301 överlevde till utskrivningen. Totalt 399 barn ingick i studien. Mödra- och barnfaktorer vid förlossning/födelse redovisas i Tabell 1.

Mellan perioderna 2007–2009 och 2016–2018 ökade överlevnaden till utskrivning från 20 procent (10/49) till 38 procent (31/82) ($P = 0,006$) för barn med gestationsålder 22 veckor. För barn med gestationsålder 23 veckor ökade överlevnaden från 45 procent (49/108) till 67 procent (80/119) ($P < 0,001$). Antalet barn med gestationsålder <24 veckor som överlevde till fullgånge tid ökade med 51 procent.

Neonatal sjuklighet

Neonatala diagnoser presenteras i Tabell 2. Av de 399 barnen hade 90 procent öppetstående ductus arteriosus, och 50 procent hade opererats för det. En majoritet (86 procent) hade bronkopulmonell dysplasi och 18 procent persisterande pulmonell hypertension. En femtedel av barnen (21 procent) hade drabbats av nekrotiserande enterokolit, och 14 procent hade opererats för detta. ROP hade upptäckts hos 92 procent

HUVUDBUDSKAP

- Det aktiva omhändertagandet av barn födda före 24 veckors graviditet har successivt ökat, och i Sverige överlever nu mer än hälften av dessa barn. Rekommendationer avseende aktiv intervention i dessa låga gestationsåldrar varierar dock mellan länder.
- Neonatalvården karakteriseras av långvarig intensivvård, och av 399 överlevande svenska barn födda före 24 veckors graviditet åren 2007–2018 hade en majoritet prematuritetsrelaterade diagnoser neonatalt.
- Vid uppföljning under barndomen erhöll 88 procent någon somatisk diagnos (permanent eller övergående). 75 procent diagnostiserades med minst en och 55 procent med två eller flera utvecklingsneurologiska funktionsnedsättningar.
- Kunskap om de långsiktiga konsekvenserna för överlevande barn bör vägas in i generella rekommendationer och information till föräldrar.

TABELL 1. Mödra- och barnfaktorer vid förlossning/födelse före 24 veckors gestationsålder i Sverige 2007-2018

	21-22 veckors gestationsålder n = 98	23 veckors gestationsålder n = 301
Mödrarfaktorer		
Ålder, år, medel (standardavvikelse)	31 (6)	31 (6)
Primipara	58 procent	64 procent
Assisterad befruktning	18 procent	16 procent
Antenatala steroider	88 procent	94 procent
Kejsarsnitt	12 procent	27 procent
Barnfaktorer		
Födelsevikt, gram, medel (standardavvikelse)	500 (61)	585 (87)
Gestationsålder, veckor, medel (standardavvikelse)	22,6 (0,3)	23,5 (0,3)
Liten för gestationsålder	2 procent	5 procent
Kvinnligt kön	47 procent	48 procent
Tvillingar	17 procent	16 procent

TABELL 2. Neonatala diagnoser hos barn som fötts vid gestationsålder <24 veckor i Sverige 2007-2018

Diagnoser/åtgärder	21-22 veckors gestationsålder	23 veckors gestationsålder
Öppetstående ductus arteriosus	88 procent	91 procent
Ligerat öppetstående ductus arteriosus	46 procent	51 procent
Bronkopulmonell dysplasi	93 procent	84 procent
Persisterande pulmonell hypertension	24 procent	6 procent
Svår prematuritetsretinopati, stadium ≥ 3 eller behandlad	63 procent	60 procent
Behandlad prematuritetsretinopati	49 procent	42 procent
Nekrotiserande enterokolit	18 procent	22 procent
Opererad nekrotiserande enterokolit	12 procent	14 procent
Sepsis	63 procent	64 procent
Intraventriculär blödning	47 procent	53 procent
Intraventriculär blödning grad 3-4	9 procent	20 procent
Periventriculär leukomalaci	10 procent	9 procent
Hydrocefalus	5 procent	7 procent
Syrgasbehov, dagar, medel (standardavvikelse)	145 (51)	135 (52)
Vårdtid, dagar, medel (standardavvikelse)	161 (60)	152 (73)

av barnen, och 43 procent var behandlade för ROP, varav 39 procent mer än en gång [4, 5].

Diagnoser ställda efter utskrivningen

Utvalda diagnoser delades in i utvecklingsneurologiska och somatiska diagnoser och redovisas i procent med ICD-10-kod för respektive gestationsålder i Tabell 3.

Synskada definierades som synskärpa med bästa korrektion $<0,33$ på det bästa ögat eller bägge ögonen tillsammans från 3,5 års ålder. Barn som inte kunde medverka vid synprovning och som remitterats till

syncentral räknades som synskadade. Hörselskada definierades som behov av hörapparat. Svåra andningsbesvär definierades som behov av syrgasbehandling till minst 2 års ålder och/eller trakeostomi eller hemventilator under barndomen.

Totalt hade 96 procent av barnen en eller flera av de utvalda diagnoserna, vilket indikerar att dessa var relevanta för populationen. 88 procent hade en somatisk uppföljningsdiagnos vid något tillfälle, totalt 75 procent hade minst en utvecklingsneurologisk funktionsnedsättning och 55 procent hade remitterats för habilitering. Om språkstörning exkluderades hade 65 procent minst en och 50 procent två eller flera utvecklingsneurologiska funktionsstörningar. Den vanligaste utvecklingsneurologiska diagnosen var språkstörning (52 procent), och näst vanligast var intellektuell funktionsnedsättning (40 procent). Neuropsykiatriska diagnoser, såsom autism (24 procent) och ADHD (30 procent), var också vanligt förekommande. Bland barn födda vid gestationsålder 23 veckor hade pojkar oftare än flickor diagnosen intellektuell funktionsnedsättning (45 procent respektive 27 procent; $P < 0,01$) och synskada (25 procent respektive 14 procent; $P < 0,05$), och pojkar var oftare remitterade till habilitering (60 procent respektive 43 procent; $P < 0,01$) [6].

Bland somatiska diagnoser var astma (63 procent) den vanligaste följd av dålig tillväxt (39 procent) [6].

Ögon

Drygt en femtedel av barnen (22 procent) var synskadade, 3 procent var blinda på båda ögonen och 1,7 procent på ett öga. Totalt 68 procent hade ögonproblem som föranledde uppföljning på ögonklinik. 8 barn hade bedömts ha cerebral synnedsättning. Av 70 synskadade barn hade 54 andra utvecklingsneurologiska funktionsnedsättningar [7].

DISKUSSION

I denna nationella retrospektiva register- och journalstudie av överlevande barn födda före 24 veckors graviditet i Sverige 2007-2018 fann vi att överlevnaden ökade efter hand, vilket sannolikt återspeglar ett mer aktivt förhållningssätt enligt nationella rekommendationer som införts under studieperioden. Studien visar att en majoritet av barnen hade utvecklingsneurologiska funktionsnedsättningar utan säker minskning under perioden samt somatiska diagnoser, ofta i kombination. Dock är svårighetsgraden okänd för flera diagnoser, till exempel cerebral pares, ADHD och autismspektrumtillstånd, och utvecklingen över tid hos enskilda individer är inte studerad. Frekvensen av utvecklingsneurologiska diagnoser ökade med åldern, från 2-5 år till 10-13 år, vilket tyder på att de ofta har ställts först när barnen blivit äldre. Bland de yngre kan man därför förvänta sig att det finns problem som ännu inte blivit utredda, varför andelen barn med diagnostiserade utvecklingsneurologiska funktionsnedsättningar kan förväntas öka med tiden. Sambandet mellan ett mer aktivt förhållningssätt till livräddande insatser, ökad överlevnad och långsiktiga konsekvenser avseende sjuklighet och livskvalitet har inte undersökts i tillräcklig omfattning. Bestående problem med nutrition och tillväxt samt lungfunktion behöver också beaktas. Visuella perceptionsproblem rapporterades endast hos ett fåtal barn, men den

TABELL 3. Diagnoser vid 2–13 års ålder hos barn som fötts vid gestationsålder <24 veckor i Sverige 2007–2018

	ICD-10-kod	21–22 veckors gestationsålder n = 93	23 veckors gestationsålder n = 290	Totalt n = 383	Uppgift saknas
Utvecklingsneurologiska diagnoser					
Språkstörning	F80.1–80.9	56 procent	51 procent	52 procent	10 procent
Intellektuell funktionsnedsättning	F70.0–72.9	49 procent	36 procent	40 procent	11 procent
ADHD	F90.0–90.9	25 procent	32 procent	30 procent	24 procent
Autismspektrumsvårigheter	F84.0	28 procent	23 procent	24 procent	13 procent
Synskada		29 procent	19 procent	22 procent	13 procent
Cerebral pares	G80.0–G80.9	21 procent	16 procent	17 procent	8 procent
Epilepsi	G40.1–40.9	9 procent	11 procent	10 procent	3 procent
Hörselskada		6 procent	5 procent	5 procent	3 procent
Någon utvecklingsneurologisk störning		78 procent	74 procent	75 procent	0,5 procent
Remitterad till habilitering		64 procent	52 procent	55 procent	8 procent
Andra somatiska diagnoser					
Astma, bronkopulmonell dysplasi	J45.0–45.9, P27.1	58 procent	65 procent	63 procent	3 procent
Dålig tillväxt	R62.8, E34.3	49 procent	36 procent	39 procent	7 procent
Förstoppning	K59.0	32 procent	28 procent	29 procent	4 procent
Ljumsckbräck (pojkar)	K40.9A–B, JDB10, Z931	31 procent	36 procent	35 procent	2 procent
Gastrostomi		17 procent	19 procent	18 procent	3 procent
Pulmonell hypertension	I27.2	14 procent	11 procent	12 procent	3 procent
Stämbandspares	J38.0	14 procent	12 procent	13 procent	3 procent
Svåra andningsproblem		13 procent	12 procent	12 procent	1 procent
Njursjukdom	N20.0, N10.9, N12.9	9 procent	6 procent	7 procent	3 procent
Någon av ovanstående somatiska diagnoser		87 procent	89 procent	88 procent	0,3 procent

hög förekomst av synskada i kombination med utvecklingsavvikelse, cp, skelning och nystagmus (21 procent) inger en stark misstanke om underdiagnostik av visuella perceptionsproblem.

Det råder delade meningar om aktiv vård av barn med gestationsålder <24 veckor, och nationella rekommendationer varierar också mellan västeuropeiska länder. Vi fann att en hög andel av barnen hade utvecklingsneurologiska funktionsnedsättningar, och många har sannolikt behov av livslångt stöd. Detta visar på vikten av en multidisciplinär aktiv uppföljning av god kvalitet för tidig diagnos och att samhällsresurser avsätts för adekvat stöd till barn och familjer. Sedan 2015 finns nationella riktlinjer för uppföljning

av neonatala riskbarn, där utvecklingsbedömningar och diagnoser rapporteras till Svenskt neonatalt kvalitetsregister. En ökad nationell följsamhet till dessa riktlinjer skulle möjliggöra uppföljning av såväl vård som behandlingsrekommendationer på nationell nivå.

Ytterligare studier krävs för att utvärdera hur somatiska diagnoser och utvecklingsneurologiska funktionsnedsättningar påverkar barnens livskvalitet och familjernas behov av socialt och ekonomiskt stöd. Vi har initierat en sådan studie i denna barngrupp. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2023;120:22108*

REFERENSER

- Rysavy MA, Li L, Bell EF, et al. An immature science: intensive care for infants born at ≤23 weeks of gestation. *J Pediatr.* 2021;233:16–25.e1.
- Serenius F, Ewald UI, Farooqi A, et al; Extremely Preterm Infants in Sweden Study Group. Neurodevelopmental outcomes among extremely preterm infants 6.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):954–63.
- Domellöf M, Pettersson K. Riktlinjer vid hotande förtidsbörd ska ge bättre och mer jämlik vård. *Läkartidningen.* 2017;114:EEYI.
- Lundgren P, Morsing E, Hård AL, et al. National cohort of infants born before 24 gestational weeks showed increased survival rates but no improvement in neonatal morbidity. *Acta Paediatr.* 2022;111(8):1515–25.
- Lundgren P, Jacobson L, Hård AL, et al. High rate and large intercentre variability in retinopathy of prematurity in infants born <24 gestational weeks. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021;6(1):e000695.
- Morsing E, Lundgren P, Hård AL, et al. Neurodevelopmental disorders and somatic diagnoses in a national cohort of children born before 24 weeks of gestation. *Acta Paediatr.* 2022;111(6):1167–75.
- Hellström A, Jacobson L, Al-Hawasi A, et al. Retrospective evaluation of ophthalmological and neurological outcomes for infants born before 24 weeks gestational age in a Swedish cohort. *BMJ Open.* 2022;12(8):e055567.
- Hellgren K, Jacobson L, Frumento P, et al. Cerebral visual impairment captured with a structured history inventory in extremely preterm born children aged 6.5 years. *J AAPOS.* 2020;24(1):28.e1–8.
- Holmström G, Hellström A, Gränse L, et al. New modifications of Swedish ROP guidelines based on 10-year data from the SWEDROP register. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(7):943–9.

SUMMARY

Survival and prematurity-related neonatal diagnoses among children born before 24 gestational weeks in Sweden 2007–2018

Children born before 24 gestational weeks had high neonatal morbidity and a majority had one or more neurodevelopmental disorders in addition to somatic diagnoses in childhood. Active Swedish perinatal care of infants with gestational age <24 weeks has resulted in a survival rate of more than 50 percent. Resuscitation of these immature infants is controversial, and some countries offer comfort care only. In a retrospective review of medical files and registries of 399 Swedish infants born before 24 gestational weeks, a majority had severe prematurity-related neonatal diagnoses. In childhood (2–13 years), 75 percent had at least one neurodevelopmental disorder and 88 percent had one or more prematurity-related somatic diagnosis (permanent or transient) that was likely to affect their quality of life. Long-term consequences for surviving infants should be considered in general recommendations as well as in parental information.