

# Etiskt dilemma kring barn födda före 24 graviditetsveckor

Den globala incidensen av förtidsbörd, den primära orsaken till mortalitet och morbiditet upp till 5 års ålder, är fortfarande 10 procent [1]. I Sverige, där Världshälsoorganisationens (WHO) definition (förlossning mellan 22 + 0 och 36 + 6 graviditetsveckor) tillämpas, är incidensen drygt 5 procent [2]. Värkämmande behandling, tokolys, förhindrar inte förtidsbörd, men ges med målet att fördröja förlossningen minst 48 timmar för att möjliggöra transport till regionsjukhus med neonatal intensivvård och optimera effekten av kortikosteroider för fostrets lungmognad [3, 4]. Profylaktisk progesteronbehandling rekommenderas av International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) till asymtomatiska kvinnor med tidigare förtidsbörd eller kort cervixlängd ( $\leq 25$  millimeter) och är effektiv enligt flera studier [5].

Överlevnaden efter extrem förtidsbörd (<28 veckor) har ökat sedan 1990-talet, men endast få rapporter finns om långtidsresultat. Rekommendationerna för handläggande varierar, särskilt vid gränsen för överlevnad (<24 veckor), då risken för somatisk morbiditet och kognitiv funktionsnedsättning är störst [6].

År 2016 infördes nya nationella riktlinjer för handläggande av extrem förtidsbörd på gränsen för överlevnad av Svenska neonatalföreningen i samarbete med Svensk förening för obstetrik och gynekologi och förlossningsöverläkare från universitetssjukhusen. Riktlinjerna baserades på data från Express-studien (Extremely preterm infants in Sweden) och Neonatala kvalitetsregistret [7, 8]. I korthet föreslår riktlinjerna transport till regionsjukhus med neonatal intensivvård vid 22 veckor, att antenatala kortikosteroider och neonatal hjärt-lungräddning övervägs från 22 veckor

**Yasemin Christiansson**, legitimerad läkare, kvinnokliniken, Södersjukhuset, Stockholm

**Maria Moberg**, medicinstuderande, Karolinska institutet, Stockholm

**Alexander Rakow**, överläkare, sektionsschef, Neonatalenheten, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

**Ylva Vladic Stjernholm**, docent, överläkare, medicinskt ledningsansvarig BB Eftervård, Obstetrik-enheten, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
 ● [ylva.vladic-stjernholm@regionstockholm.se](mailto:ylva.vladic-stjernholm@regionstockholm.se)

och rekommenderas från 23 veckor och att kejsarsnitt på fosterindikation övervägs från 23 veckor och rekommenderas från 24 veckor. Vikten av adekvat information till familjen baserad på nationella och lokala riktlinjer betonas också.

I vår nyligen publicerade kohortstudie har vi studerat mödrarnas och barnens hälsotillstånd före och efter de nya riktlinjerna. Vår hypotes var att det samlade proaktiva handläggandet hade följts av minskad mortalitet och morbiditet samt förbättrade kognitiva funktioner hos barnen [9]. En tredjedel av landets 105 000-115 000 förlossningar äger rum i Region Stockholm, där Karolinska universitetssjukhuset Solna är centrum för omhändertagande vid hotande extrem förtidsbörd på gränsen för överlevnad. Data hämtades ur originaljournaler (Obstetrix Cerner AB, Stockholm, och Take Care Hospital Management Software System) från alla förlossningar mellan 22 + 0 och 23 + 6 veckor åren 2009-2015 (n = 119) och åren 2016-2019 (n = 86).

## Ökad överlevnad

Andelen intrauterin fosterdöd var oförändrad åren 2009-2015 samt åren 2016-2019. Bland levande födda barn vid 22 + 0 till 22 + 6 veckor tenderade 2-årsöverlevnaden att öka från 4 till 24 procent (P = 0,05), medan den vid 23 + 0 till 23 + 6 veckor ökade från 42 till 64 procent (P = 0,03) (Tabell 1).

Morbiditeten hos överlevande barn vid 2 års korrigerad ålder åren 2009-2015 (n = 25) och åren 2016-2019 (n = 34) var oförändrat hög. Förekomst av prematuritetsretinopati, även svår sådan, var faktiskt högre i den senare gruppen (Tabell 2). Bedömning av kognitiva funktioner och språkutveckling gjordes med screeningtestet Bayley-III hos 52 procent av barnen under perioden 2009-2015 och 82 procent under 2016-2019. Ingen eller lindrig kognitiv nedsättning eller språknedsättning registrerades hos 15 procent (2/13) av barnen i den tidigare gruppen och 7 procent (2/28) i den senare. Genomsnittspoängen på Bayley-testets kognitionsindex (87 vs 83) och språkindex (80 vs 75) var jämförbara. Svår eller måttlig kognitiv

**»Det är känt att frekvensen av utvecklingsneurologiska diagnoser ökar med åldern, vilket sannolikt medfört att denna typ av funktionsnedsättningar underskattats i vår studie ...«**

nedsättning registrerades hos 4 av 10 barn i båda studiegrupperna, och svår eller måttlig språknedsättning hos 6-7 av 10. Resultaten bör tolkas med försiktighet med tanke på metodens begränsning, det begränsade antalet observationer och den begränsade uppföljningstiden. Det är sannolikt att barn med svår kognitiv nedsättning inte testades i den tidigare gruppen och att ökad medvetenhet under åren resulterat i att fler barn med svåra följdtillstånd genomgår bedömning i dag. Det är känt att frekvensen av

## HUVUDBUDSKAP

- Överlevnaden hos extremt för tidigt födda barn har ökat sedan 1990-talet, men endast få rapporter finns om långtidsresultat.
- Vi har följt upp samtliga mödrar och deras barn födda vid 22+0 till 23+6 veckor vid Karolinska universitetssjukhuset åren 2009-2019 före och efter de nya nationella rekommendationerna för handläggande 2016.
- Vi identifierade maternella riskfaktorer vilka understrekar vikten av standardiserad rådgivning för kvinnor med ökad risk för extrem förtidsbörd. Trots förbättrad överlevnad hos barnen var förekomsten av somatisk morbiditet och kognitiv funktionsnedsättning vid 2 års ålder oförändrad. Våra resultat belyser vikten av omfattande etiska överväganden inför beslut om aktiva interventioner vid födsel <24 veckor.

**TABELL 1A. Överlevnad hos barn födda vid 22 + 0 till 22 + 6 graviditetsveckor.**

Variabel	2009–2015 n = 43 (%)	2016–2019 n = 33 (%)	P-värde
Levande födda	24/43 (56)	21/33 (64)	0,55
Intrauterin fosterdöd	19/43 (44)	12/33 (36)	0,55
Neonatala dödsfall ≤28 d			
Av alla födda	23/43 (53)	16/33 (48)	0,18
Av levande födda	23/24 (96)	16/21 (76)	0,05
2-årsöverlevnad			
Av alla födda	1/43 (2)	5/33 (15)	0,04
Av levande födda	1/24 (4)	5/21 (24)	0,05

Statistisk metod: Mann-Whitneys U-test med generell linjär modell;  $\chi^2$ -test med Fishers test.

**TABELL 1B. Överlevnad hos barn födda vid 23 + 0 till 23 + 6 graviditetsveckor.**

Variabel	2009–2015 n = 76 (%)	2016–2019 n = 53 (%)	P-värde
Levande födda	57/76 (75)	45/53 (85)	0,16
Intrauterin fosterdöd	19/76 (25)	8/53 (20)	0,16
Neonatala dödsfall ≤ 28 d			
Av alla födda	32/76 (42)	12/53 (17)	0,005
Av levande födda	32/57 (56)	12/45 (27)	0,01
2-årsöverlevnad			
Av alla födda	24/76 (32)	29/53 (55)	0,01
Av levande födda	24/57 (42)	29/45 (64)	0,03

Statistisk metod: Mann-Whitneys U-test med generell linjär modell;  $\chi^2$ -test med Fishers test.

utvecklingsneurologiska diagnoser ökar med åldern, vilket sannolikt medfört att denna typ av funktionsnedsättningar underskattats i vår studie [10]. Den neonatala intensivvården har också utvecklats under de senaste åren, vilket kan ha påverkat överlevnaden gynnsamt. Dock har dessa framsteg ännu inte resulterat i en gynnsam utveckling när det gäller somatiska diagnoser och neurologiska funktionsnedsättningar hos barnen.

## Bekräftar tidigare rapporter

Våra resultat förkastade vår hypotes och bekräftar tidigare rapporter där inga betydande förbättringar av kognitiva funktioner ses hos barn födda <24 veckor sedan 1990-talet [10-12]. En svensk registerstudie av barn födda 2007-2018 där neuropsykiatriska diagnoser följts upp vid 6 års ålder visar att 78 procent av barn födda vid 22 + 0 till 22 + 6 veckor (n = 93) hade någon neurologisk funktionsnedsättning. Enligt studien hade 49 procent intellektuell funktionsnedsättning, 28 procent autismspektrumstörning, 25 procent ADHD, 29 procent synnedsättning, 6 procent hörselnedsättning och 56 procent språksvårigheter. Av barn födda vid 23 + 0 till 23 + 6 veckor (n = 290) hade 74 procent någon neurologisk funktionsnedsättning, 36 procent intellektuell funktionsnedsättning, 23 procent autismspektrumstörning, 32 procent ADHD, 19 procent synnedsättning, 5 procent hörselnedsättning och 51 procent språksvårigheter [10]. Den brittiska Epicure-studien rapporterar oförändrad genom-

**TABELL 2. Morbiditet vid 2 års korrigerad ålder.**

Variabel	2009–2015 n = 25 (%)	2016–2019 n = 34 (%)	P-värde (tvåsidigt exakt)
Graviditetslängd: 22 + 0 till 22 + 6 veckor 23 + 0 till 23 + 6 veckor	1 (4) 24 (96)	5 (15) 29 (85)	0,29 <sup>1</sup>
Genus: Flicka Pojke	11 (44) 14 (56)	14 (41) 20 (59)	0,83 <sup>2</sup>
Graviditet: Simplex Duplex	19 (76) 6 (24)	24 (71) 10 (29)	0,65 <sup>2</sup>
Antenatala steroider: Ingen dos 1 dos 2 doser	5 (20) 5 (20) 15 (60)	1 (3) 8 (23) 25 (74)	0,08 <sup>2</sup>
RDS	24 (96)	32 (94)	0,75 <sup>1</sup>
BPD	22 (88)	28 (85)	0,58 <sup>1</sup>
PPH	4 (16)	6 (18)	0,87 <sup>1</sup>
IVH grad 1–4 IVH grad 3–4 (svår)	10 (40) 3 (12)	15 (45) 3 (9)	0,82 <sup>1</sup>
Neonatala kramper	1 (4)	1 (3)	0,83 <sup>1</sup>
Sepsis eller pneumoni	18 (72)	26 (76)	0,70 <sup>1</sup>
NEC-diagnos Ileus Tarmperforation Bukoperation, samtliga diagnoser	7 (28) 1 (4) 0 5 (25)	6 (18) 2 (6) 1 (3) 8 (24)	0,64 <sup>2</sup>   0,56 <sup>1</sup>
ROP grad 1–5 ROP grad >3 (svår)	17 (68) 8 (32)	33 (97) 16 (47)	0,02 <sup>1</sup>
Persisterande ductus	23 (92)	29 (85)	0,44 <sup>1</sup>
Hyperbilirubinemi	20 (80)	31 (91)	0,22 <sup>1</sup>
Anemi	22 (88)	30 (88)	0,98 <sup>1</sup>

Statistisk metod:  $\chi^2$ -test med Fishers test<sup>1</sup>; Kruskal-Wallis test<sup>2</sup>. BPD = bronkopulmonell dysplasi; IVH = intraventriculär blödning; NEC = nekrotiserande enterokolit; PPH = persisterande pulmonell hypertension; RDS = andnödssyndrom; ROP = prematuritetsretinopati.

snittlig kognitiv funktionsnivå vid 2 års ålder hos barn födda före 24 veckor mellan åren 1995 och 2006 [11]. En japansk multicenterstudie som följt upp extrem förtidsbörd vid sjukhus med neonatal intensivvård åren 2003-2005 rapporterar inga eller minimala kognitiva följdtilstånd vid 3 års ålder hos 12 procent (9/75) av barn födda vid 22 + 0 till 22 + 6 veckor och hos 20 procent (49/245) vid 23 + 0 till 23 + 6 veckor [12].

Våra resultat sammantagna med tidigare rapporter belyser det etiska dilemmaet inför interventioner vid hotande förtidsbörd på gränsen för överlevnad [13]. Den interventionistiska attityden i Sverige och Norden kontrasterar till mer restriktiva förhållningssätt i andra delar av världen, där det etiska credot att inte orsaka skada eller förlänga ett lidande betonas [6, 14, 15]. En systematisk granskning av riktlinjer vid hotande extrem förtidsbörd mellan 22 och 25 veckor i 20 utvecklade länder rapporterar generell konsensus för konservativ »comfort care« vid 22 veckor och aktiva åtgärder vid 25 veckor, men en stor variation i

**TABELL 3. Kognitiva funktioner enligt Bayley-III-test vid 2 års korrigerad ålder.**

Variabel	2009–2015 n = 25	2016–2019 n = 34	P-värde	2009–2015 22 veckor	2016–2019 22 veckor	2009–2015 23 veckor	2016–19 23 veckor
Graviditetstidslängd: 22+0 till 22+6 veckor, n (%) 23+0 till 23+6 veckor, n (%)	1 (4) 24 (96)	5 (15) 29 (85)		1	5	24	29
Bayley-III-test, n (%)	13/25 (52)	28/34 (82)	0,01 <sup>2</sup>	1 (100)	5 (100)	12 (50)	23 (79)
Kognitionsindex, genomsnittspoäng (95% konfidensintervall)	86,9 (75,1–98,7)	82,7 (75,6–84,4)	0,33 <sup>1</sup>				
Kognitionsindex, poäng, n (%) Måttlig eller svår nedsättning (≤82 poäng) Ingen eller lindrig nedsättning (≥83 poäng)	n = 13 5 (38) 8 (62)	n = 28 12 (43) 16 (57)		0 1	5 0	5 7	7 16
Språkindex, genomsnittspoäng (95% konfidensintervall)	79,6 (67,5–91,7)	75,0 (66,3–83,7)	0,39 <sup>1</sup>				
Språkindex, poäng, n (%) Måttlig eller svår nedsättning (≤84 poäng) Ingen eller lindrig nedsättning (≥85 poäng)	n = 13 8 (62) 5 (38)	n = 28 21 (75) 7 (25)		0 1	3 2	8 4	18 5

Statistisk metod: Mann-Whitneys U-test med generell linjär modell<sup>1</sup>;  $\chi^2$ -test med Fishers exakta test<sup>2</sup>.

rekommendationer mellan 23 och 24 veckor [6]. Nationella riktlinjer i Nederländerna rekommenderar hjärt-lunggräddning för alla nyfödda först vid 24 veckor, baserat på resultat från omfattande nationella studier. Den etiska motiveringen är att de positiva resultaten, med mindre än 10 procent intakt överlevnad, inte uppväger de negativa följderna med 10–20 procent funktionsnedsättningar och 70–80 procent mortalitet trots extensiva behandlingar [14, 15]. Kognitiv funktionsnedsättning efter extrem förtidsbörd kan enligt en stor metaanalys kvarstå till vuxen ålder [16].

Föräldrarnas psykosociala välbefinnande följdes inte upp i vår studie. Flera forskargrupper har rapporterat ökade risker för förändringar och instabilitet hos föräldrar till mycket för tidigt födda barn, framför allt efter extrem förtidsbörd. För tidig födsel och instabi-

litet hos vårdnadshavarna kan bidra additivt till försämrad utveckling och försämrat välbefinnande hos barnen [17, 18].

Sammanfattningsvis understryker våra resultat vikten av standardiserad uppföljning och rådgivning för kvinnor med ökad risk för extrem förtidsbörd. Trots förbättrad överlevnad hos barnen var förekomsten av somatisk morbiditet och kognitiv funktionsnedsättning vid 2 års korrigerad ålder oförändrad. Våra resultat kastar starkt ljus på vikten av omfattande etiska överväganden inför beslut om aktiva interventioner vid hotande förtidsbörd på gränsen för överlevnad. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2024;121:23133*

## REFERENSER

- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modeling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37–46.
- Jacobsson B, Pettersson K, Modzelewska D, et al. Förtidsbörd största perinatale problemet. *Läkartidningen.* 2019;116:FR6F.
- Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, et al. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *Cochrane Database Syst Rev.* 2022(8):CD014978.
- Vladic Stjernholm Y, Vladic T, Marchini G. Progesterone gel and placebo prolonged pregnancy more effectively than intravenous tocolysis alone in women with preterm labor. *Gels.* 2022;9(5):272.
- Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, et al; FIGO Working Group for Preterm Birth. The FIGO good practice recommendations on progesterone for prevention of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(1):16–8.
- Guillén Ú, Weiss EM, Munson D, et al. Guidelines for the management of extremely premature deliveries: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;136(2):343–50.
- Domellöf M, Jonsson B. The Swedish approach to management of extreme prematurity at the borderline of viability: a historical and ethical perspective. *Pediatrics.* 2018;142(Suppl 1):S533–8.
- Norman M, Hallberg B, Abrahamsson T, et al. Association between year of birth and 1-year survival among extremely preterm infants in Sweden during 2004–2007 and 2014–2016. *JAMA.* 2019;321(12):1188–99.
- Christiansson Y, Moberg M, Rakow A, et al. Increased survival concomitant with unchanged morbidity and cognitive disability among infants born at the limit of viability before 24 gestational weeks in 2009–2019. *J Clin Med.* 2023;12(12):4048.
- 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.
- Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ.* 2012;345:e7961.
- Ishi N, Kono Y, Yonemoto N, et al; Neonatal Research Network, Japan. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2013;132(1):62–71.
- Gkioukaki E, Chatziioannidis I, Pouliakias A, et al. Periviable birth: a review of ethical considerations. *Hippokratia.* 2021;25(1):1–7.
- Verhagen AAE. Why do neonatologists in Scandinavian countries and the Netherlands make life-and-death decisions so different? *Pediatrics.* 2018;142(Suppl 1):S585–9.
- De Proost L, Verweij EJT, Ismaili M'hamdi H, et al. The edge of perinatal viability: understanding the Dutch position. *Front Pediatr.* 2021;9:634290.
- Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG.* 2018;125(1):16–25.
- Baraldi E, Allodi MW, Smedler AC, et al. Parents' experiences of the first year at home with an infant born extremely preterm with and without post-discharge intervention: ambivalence, loneliness, and relationship impact. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9326.
- Gath ME, Lee SJ, Austin NC, et al. Increased risk of parental instability for children born very preterm and impacts on neurodevelopmental outcomes at age 12. *Children (Basel).* 2022;9(3):304.

## SUMMARY

### Risk factors among children born at the limit of viability 22+0 – 23+6 weeks

Despite improved survival of extremely preterm infants born at <28 weeks gestational age (GA) since the 1990s, only few reports on long-term outcomes have been published. The aim of our study was to determine risk factors among mothers and outcomes for their children born at the limit of viability (GA 22 + 0 – 23 + 6 weeks) at the Karolinska university hospital in 2009–19, before and after the introduction of new national interventionist guidelines in 2016.

We hypothesized that infant survival, morbidity and cognitive functions at 2 years' corrected age had improved after the new clinical practice. Maternal risk factors were identified, which emphasize the need of standardized follow-up and counseling for women at increased risk of extreme preterm birth. The intrauterine fetal death rates were unchanged. Among births at 22 weeks, the neonatal mortality tended to decrease 96 vs. 76 percent of live births ( $p = 0,05$ ), and the 2-year survival tended to increase 4 vs 24 percent ( $p = 0,05$ ). At 23 weeks, the neonatal mortality decreased 56 vs 27 percent of live births ( $p = 0,01$ ), and the 2-year survival increased 42 vs 64 percent ( $p = 0,03$ ). In contrast, the morbidity and cognitive disability at 2 years' corrected age were unchanged.

Our results were in accordance with previous reports where no substantial improvement in cognitive functions are reported among infants born at GA <24 weeks since the 1990s. They highlight the importance of comprehensive ethical considerations before active interventions at threatening preterm birth < 24 weeks.