

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V12190700

Perinatal behandling af det ekstremt for tidligt fødte barn

Anja Klamer¹, Gitte Zachariassen¹, Lone Hvidman², Ane Lando³, Lise Lotte Torvin Andersen⁴ & Tine Brink Henriksen⁵

1) H.C. Andersen Børne- og Ungehospital, Odense Universitetshospital

2) Afdeling for Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital

3) Neonatalklinikken, Rigshospitalet

4) Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Odense Universitetshospital

5) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V12190700

Behandling af ekstremt tidligt fødte børn er en højtspecialiseret funktion, der er tildelt de fire universitetsafdelinger (en i samarbejdsaftale). Frem til 2018 tilbød man på nogle afdelinger behandling til børn, der var født i uge 23, og på andre til børn, der først var født i uge 24 eller senere. For at sikre et ensartet behandlingstilbud nationalt har Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi og Dansk Pædiatrisk Selskab udarbejdet en retningslinje for håndteringen af gravide, der er i truende tidlig fødsel, samt håndtering af børn, der fødes før uge 25.

HOVEDBUDSKABER

- Overlevelsen blandt børn, der er født før uge 25, er højere ved behandling på et højtspecialiseret fødested end ved behandling på andre fødesteder.
- Antenatalt givet steroid til kvinder, der er i truende for tidlig fødsel, øger overlevelsen blandt børn, der fødes i uge 23 og 24.
- Den nationale retningslinje for håndtering af gravide, der er i truende for tidlig fødsel før uge 25 (fra 2018), vil qua et ensartet behandlingstilbud kunne øge overlevelsen hos deres børn.

Formålet med artiklen er at give en kort status over retningslinjen. Hovedvægten lægges på de præ- og postnatale behandlingstiltags betydning for barnet samt en kort gennemgang af etiske og juridiske overvejelser ved til- og fravalg af behandling. Retningslinjen er sammenfattet i **Tabel 1**. Den giver mulighed for et individualiseret behandlingstilbud efter tværfaglig vurdering og forventningsafstemning med forældrene. Forventningsafstemningen foretages løbende, da

prognosen afhænger af flere faktorer, herunder GA (**Tabel 1**), fødselsvægt, køn, medfødte misdannelser, forberedelse med antenatalt givet steroid, varighed af vandafgang og infektion.

TABEL 1 / National retningslinje ved truende fødsel før uge 25 i henhold til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi og Dansk Pædiatrisk Selskab, 2018.

	Gestationsalder, uger + dage		
	22 + 0 - 22 + 6	23 + 0 - 23 + 6	24 + 0 - 24 + 6
Transport til højtspecialiseret enhed	Ja ^a	Ja	Ja
Samtale med neonatolog	Ja	Ja	Ja
Antenatalt givet steroid	Nej	Ja ^a	Ja
Tokolyse	Nej	Ja ^a	Ja
Fosterovervågning	Doptone eller ultralydskanning	Doptone eller ultralydskanning	CTG ^b
Sectio på føtal indikation	Nej	Nej ^c	Ja ^c
Neonatolog til stede ved fødslen	Ja ^d	Ja	Ja
Respiratorisk og cirkulatorisk støtte ved fødslen	Nej	Individuel vurdering ^e	Ja

CTG = kardiokografi.

a) Efter konference med vagthavende obstetriske speciallæge og evt. neonatolog fra den lokale højtspecialiserede afdeling, gennemgang af maternelle, føtale og neonatologiske risikofaktorer samt forventningsafstemning med forældrene.

b) Det er ikke altid muligt at få CTG-kurve af god kvalitet.

c) Efter individuel obstetriske og neonatologisk vurdering på en højtspecialiseret enhed med overvejelser om risiko for mor og barn aktuelt samt for mor ved efterfølgende graviditeter kan sectio tilbydes.

d) Neonatologen kan deltage mhp. vurdering af behov for palliativ behandling.

e) I gestationsalder 23 + 0-23 + 6 afhænger den respiratoriske og cirkulatoriske støtte til barnet af en individuel vurdering af barnets gestationsalder, livstegn samt forventningsafstemningen med familien.

OVERLEVELSE

I 2017-2018 var der i Danmark ingen børn, der overlevede at være født i uge 22. I samme periode var den neonatale overlevelse blandt alle fødte børn (inkl. dødfødte) 7% i uge 23 og 32% i uge 24 [1]. Blandt levendefødte børn var overlevelsen på hhv. 12% og 49%. Populationsbaserede opgørelser af mortalitet for alle fødte giver det mest præcise tal for overlevelse, da vurderingen af, om et barn er levendefødt eller ej, kan variere. Overlevelsen ved et år hos alle fødte børn i Norge og Sverige ligger på hhv. 5% og 20% i uge 22, 17% og 44% i uge 23 og 41% og 58% i uge 24 [2, 3]. I Sverige ydes der aktiv behandling til børn, der fødes i uge 22, men også i flere centre i USA tilbyder man aktiv behandling så tidligt, hvilket medfører øget overlevelse [4, 5].

Variation i bestemmelse af gestationsalder (GA) er af betydning for sammenligneligheden

mellem populationer og vurderingen i den konkrete graviditet. I Danmark fastsættes GA ved ultralydskanning i første trimester, hvor der er en usikkerhed på ± 3 dage (95% konfidens-interval (KI)), mens der ved ultralydskanning i andet trimester er en usikkerhed på op til 15 dage (95% KI) [6]. I Sverige og Norge tilbydes der rutineultralydskanning til gravide i hhv. uge 18-19 og uge 18. Denne forskel påvirker gestationsaldersbestemmelsen og sammenligneligheden i data for overlevelse. Væksthæmmede børn vil ved en sen ultralydskanning blive vurderet som yngre med bedre overlevelse for den tildelte GA til følge.

BEHANDLING AF GRAVIDE, DER ER I TRUENDE FOR TIDLIG FØDSEL

Tokolyse til kvinder med præterme veer og afkortet cervix, antenatalt givet steroid (modning af fosteret), påbegyndelse af antibiotikabehandling ved vandafgang og overflytning til et højt specialiseret hospital udgør behandlingen til kvinder, der er i truende fødsel før uge 28. Formålet med tokolyse er at udskyde fødslen for at opnå effekt af antenatalt givet steroid. Tokolyse er associeret med en god klinisk tilstand hos barnet ved fødslen og lavere risiko for død på fødestuen hos børn, der fødes før uge 27 [7]. Vedligeholdelsesbehandling med tokolyse er kontroversiel, og de tilgængelige undersøgelser er foretaget med et beskedent antal gravide før uge 25 [8]. Fremtidige undersøgelser vil vise, om der er en gevinst ved længerevarende behandling i de laveste GA, hvor betydningen af at udskyde fødslen i blot få dage vil øge barnets chance for overlevelse. Antibiotika ved vandafgang er associeret med en forlænget graviditet, nedsætter risikoen for infektion hos barnet, nedsætter behovet for surfaktantbehandling og reducerer risikoen for større hjerneskade set ved postnatal ultralydskanning af barnet [9]. Antibiotikabehandling er bedst undersøgt ved vandafgang efter uge 23.

Effekten af antenatalt givet steroid ved truende for tidlig fødsel i uge 22-24 er kun belyst i en metaanalyse af observationelle undersøgelser omfattende godt 13.000 børn. Her fandt man dobbelt så høj overlevelse blandt børn af kvinder, der blev behandlet med steroid, som blandt børn af kvinder, der ikke blev behandlet med steroid [10]. Risikoen for svær intraventrikulær blødning, hjerneparenkymbloodning eller periventrikulær leukomalaci var reduceret hos børn, der blev født af behandlede mødre i uge 23 og 24, men ikke i uge 22. Død eller svær neonatal sygelighed blev reduceret efter fødsel efter antenatal steroidbehandling i alle GA. Flere af de børn, som blev født i uge 24 af mødre, der havde fået steroidbehandling, fik bronkopulmonal dysplasi, defineret som iltbehov ved postmenstruel alder på 36 uger. Det kunne være pga. den højere overlevelse i denne gruppe. Antenatal behandling med steroid havde ikke effekt på forekomsten af nekrotiserende enterokolitis. Effekten af antenatalt givet steroid er størst, hvis barnet fødes 24 timer til syv dage efter behandlingen [11]. Der er undersøgelser, som indikerer begyndende effekt af antenatal steroid allerede få timer efter første administration [12].

På trods af at den optimale fødselsmåde er uafklaret, ses der en stigende anvendelse af kejsersnit i uge 23-25 [5, 13]. Kejsersnit på føtal indikation er en afvejning af de materielle risici (blødning, trombose, sepsis) sammenholdt med barnets chance for overlevelse [14, 15]. Anbefalingerne af

fødselsmåde bygger på kohorteundersøgelser med risiko for confounding by indication. Ekstremt tidligt fødte børn, der fødes ved kejsersnit, er alle a priori vurderet som værende levedygtige. Det har pga. rekrutteringsvanskeligheder desværre ikke været muligt at gennemføre klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser af den optimale fødselsmåde ved for tidlig fødsel [16]. Vaginal fødsel af ekstremt tidligt fødte børn i underkropspræsentation er i nogle, men ikke alle undersøgelser påvist at øge risikoen for cerebral parese, syns- og hørehandikap, hjerneblødning samt død [17-20]. Hvorvidt der er tale om en kausal sammenhæng, er imidlertid uafklaret.

BETYDNINGEN AF FØDESTEDETS BEHANDLINGSTILBUD

Formålet med overflytning til en højt specialiseret enhed er at sikre optimal behandling af den gravide og barnet, hvis det fødes ekstremt tidligt. Ved fødsel på en højt specialiseret enhed øges overlevelsen, og sygeligheden reduceres [21]. Transport af ekstremt tidligt fødte børn udgør en risiko, selv hvis den foretages af et specialuddannet transportteam. I en undersøgelse af godt 2.000 sammenlignelige børn, der blev født før uge 27, fandt man en større risiko for hjerneskade hos børn, der inden for de første 48 timer blev transporteret til en højt specialiseret enhed, end hos børn, der var født på det hospital, hvor enheden var (number needed to treat: otte). Hvis børnene mod gældende retningslinje forblev på den mindre specialiserede neonatalafdeling, havde de en øget dødelighed (number needed to treat: 20) [22]. Der findes ingen danske tal for, hvor mange kvinder der indlægges med truende for tidlig fødsel før uge 25. Det har derfor ikke været muligt at estimere, hvor mange kvinder som overflyttes unødigt.

Alle børn, der fødes før uge 25, har behov for understøttende behandling lige efter fødslen, da barnet ellers vil dø. Der findes ikke algoritmer, der gør det muligt inden fødslen at forudsige det enkelte barns chance for overlevelse eller risiko for senfølger. Hvis man på et center har grænser for, hvornår man tilbyder behandling til ekstremt tidligt fødte børn, vil det afspejles i dødeligheden. Dette underbygges i en europæisk kohorte på knap 9.000 børn, der blev født fra uge 22 til og med uge 31. Her fandt man, at mindre end 25% af variationen i sygelighed og neonatal dødelighed kunne forklares af faktorer hos moderen, barnet eller graviditetsforløbet [23]. Dette tyder på en uens tilgang til behandling og pleje på tværs af Europa. Tilsvarende fandt man i en amerikansk opgørelse af 5.000 børn, der var født før uge 27, at hhv. 78% og 75% af den interhospital variation i overlevelse og overlevelse uden svære senfølger blandt børn, der var født i uge 22 og uge 23, kunne forklares med hospitalets tilbud om aktiv behandling. For børn, der var født i uge 24, var den interhospital variation mindre [4]. Samme resultater blev fundet i den svenske nationale undersøgelse, hvor der var store interregionale forskelle på behandling og overlevelse blandt børn født i uge 22-24 [24].

Der er bekymring for, om behandling baseret på den tilstedeværende læges vurdering af barnets levedygtighed (selektiv behandling), øger risikoen for død eller handikap. En undersøgelse fra Uppsala af 40 levendefødte børn, der var født i uge 22 og alle fik aktiv behandling, sammenlignet

med 72 amerikanske børn, der var født i samme GA og fik selektiv behandling, viste lavere både sygelighed og dødelighed hos de svenske børn [25]. Overlevelsen blandt børn, der fødes i højere GA, øges muligvis, når grænsen for aktiv behandling sættes ned. I en amerikansk undersøgelse var overlevelsen blandt børn, der var født i uge 25-27, højest på centre med den mest aktive behandling af børn født i uge 22-24. Forfatterne fandt en reduktion i dødelighed på 15% for hver 10% stigning i anvendelsen af antenatalt givet steroid i uge 22-24, hvilket blev brugt som udtryk for en mere aktiv tilgang [26]. Denne afsmittende effekt er interessant og etisk udfordrende.

Internationalt set er der fortsat få børn, der overlever at blive født tidligere end uge 24 (**Figur 1**), og prognosen på længere sigt giver anledning til etiske diskussioner om rimeligheden i behandlingen. Nedenstående resultater kommer fra centre med aktiv behandling i de nævnte GA. I en opgørelse fra Iowa i USA fandt man ingen eller milde neurologiske deficit hos seks af 11 børn, der var født i uge 22, 23 af 34 børn, der var født i uge 23, og 42 af 53 børn, der var født i uge 24, ved efterundersøgelse med Bayley Scales of Infant-Toddler Development-III, da børnene var i 18-22-månedersalderen [5]. I Sverige fandt man ligeledes med Bayley Scales of Infant-Toddler Development-III ingen eller milde neurologiske deficit hos to af fem børn, der var født i uge 22, 23 af 47 børn, der var født i uge 23, og 57 af 86 børn, der var født i uge 24, mod 354 af 366 mature kontrolgruppebørn, der blev undersøgt i to et halvt-årsalderen [27]. I disse undersøgelser var mere end 60% af de overlevende børn, der var født i uge 23 og 24, således uden eller med milde neurologiske deficit.

FIGUR 1 / A. Få minutter gammelt barn født i gestationsuge 23. B. Få uger gammelt barn født i gestationsuge 23. C. Cirka tre måneder gammelt barn født i gestationsuge 23.



Gengivet med tilladelse fra forældrene.

JURA OG ETIK

Gravide kvinder kan i Danmark fravælge obstetrisk behandling, også selvom det vil påvirke fostrenes chance for overlevelse.

Der er hjælpepligt for et levendefødt barn. Hvis barnet vurderes at være levedygtigt, skal der iværksættes behandling. Hvis barnet er uafvendeligt døende, skal der gives fornøden omsorg [28]. Læger skal som udgangspunkt altid forsøge genoplivning. Undtaget er situationer, hvor patienten er uafvendeligt døende, varigt ude af stand til at tage vare på sig selv og afskåret fra enhver form for meningsfuld menneskelig kontakt, eller de fysiske konsekvenser af sygdommen eller behandlingen vurderes at være meget alvorlige eller lidelsesfulde [29]. Forældrene kan ikke fravælge genoplivningsforsøg. Vurdering og beslutning påhviler den læge, som modtager barnet ved fødslen. En sundhedsperson kan indlede eller fortsætte en behandling uden samtykke fra forældremyndighedens indehaver. Dog kun i tilfælde, hvor øjeblikkelig behandling er påkrævet for patientens overlevelse akut eller på længere sigt, og hvis det vil give et væsentligt bedre resultat af behandlingen [30]. Ved uenighed med forældrene skal lægen træffe disse beslutninger.

De etiske overvejelser om fravalg af genoplivning eller efterfølgende behandling ligger implicit i problematikken om konsekvenserne af ekstremt tidlig fødsel, og om senfølgerne eller selve behandlingen vurderes som værende alvorlig og lidelsesfuld. I den danske tradition har forældrenes holdning til, hvornår et liv er for lidelsesfuldt, været en af de faktorer, der er tillagt betydning ved fravalg af aktiv behandling. Vurderingen af, hvornår et barn er uafvendeligt døende, og yderligere behandling ikke skal gives, kræver diskussion på ekspertniveau. Behandlerteamet på de højt specialiserede afdelinger ligger inde med opdateret viden om behandling, resultater og prognose. Den viden skal kommunikeres til forældrene, for at behandlerteamet i samarbejde med forældrene kan planlægge modtagelse og behandling af barnet.

KONKLUSION

Behandling af kvinder, der er i truende for tidlig fødsel før uge 25, har betydning for barnets chance for overlevelse og risiko for sygdom, hvis det fødes ekstremt tidligt. Retningslinjen skal sikre et ensartet behandlingstilbud i Danmark. Fremtidige opgørelser vil vise, om sygeligheden og dødeligheden ændres.

SUMMARY

Anja Klamer, Gitte Zachariassen, Lone Hvidman, Ane Lando, Lise Lotte Torvin

Andersen & Tine Brink Henriksen:

Perinatal care of the extremely preterm infants

Ugeskr Læger 2020;182:V12190700

In 2018, The Danish Society of Obstetrics & Gynecology and the Danish Paediatric Society agreed on a national consensus guideline on the treatment of imminent preterm delivery prior to 25 weeks. This review summarises the recommendations: at 22 weeks transfer to a tertiary hospital, at 23 weeks tocolysis, antenatal steroid and newborn resuscitation with parental consent, if the infant is viable, and at 24 weeks caesarean section due to foetal distress. Newborn resuscitation is

standard of care, unless not indicated for other reasons at 24 weeks.

Korrespondance: *Anja Klamer*. E-mail: anja.klamer3@rsyd.dk

Antaget: 13. februar 2020

Publiceret på Ugeskriftet.dk: 30. marts 2020

Interessekonflikter: ingen. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Dansk Kvalitetsdatabase for Nyfødte, bilag 2, national årsrapport 2018.
2. 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;321:1188-99.
3. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R et al. Neonatal morbidity and 1-year survival of extremely preterm infants. *Pediatrics* 2017;139:e20161821.
4. Rysavy MA, Li L, Bell EF et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2015;372:1801-11.
5. Watkins PL, Dagle JM, Bell EF et al. Outcomes at 18 to 22 months of corrected age for infants born at 22 to 25 weeks of gestation in a center practicing active management. *J Pediatr* 2020;217:52-5.
6. Papageorgiou AT, Kemp B, Stones W et al. Ultrasound-based gestational-age estimation in late pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:719-26.
7. Morgan AS, Marlow N, Draper ES et al. Impact of obstetric interventions on condition at birth in extremely preterm babies: evidence from a national cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:390.
8. Steizl P, Kehl S, Rath W. Maintenance tocolysis: a reappraisal of clinical evidence. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:1189-99.
9. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001058.
10. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F173-F6.
11. Norberg H, Kowalski J, Marsal K et al. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG* 2017;124:1567-74.
12. Norman M, Piedvache A, Borch K et al. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants: results from the EPICE cohort. *JAMA Pediatr* 2017;171:678-86.
13. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011;306:2348-58.
14. Blanc J, Ressequier N, Goffinet F et al. Association between gestational age and severe maternal morbidity and mortality of preterm cesarean delivery: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:399.
15. Hesselman S, Jonsson M, Rassjo EB et al. Maternal complications in settings where two-thirds of extremely preterm births are delivered by cesarean section. *J Perinat Med* 2017;45:121-7.
16. Bergenhenegouwen LA, Meertens LJ, Schaaf J et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:1-6.
17. Kallen K, Serenius F, Westgren M et al. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:1203-14.
18. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F134-40.
19. Grabovac M, Karim JN, Isayama T et al. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? *BJOG* 2018;125:652-63.

20. Schmidt S, Norman M, Misselwitz B et al. Mode of delivery and mortality and morbidity for very preterm singleton infants in a breech position: a European cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;234:96-102.
21. Rautava L, Lehtonen L, Peltola M et al. The effect of birth in secondary- or tertiary-level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth-register study. *Pediatrics* 2007;119:e257-63.
22. Helenius K, Longford N, Lehtonen L et al. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ* 2019;367:l5678.
23. Draper ES, Manktelow BN, Cuttini M et al. Variability in very preterm stillbirth and in-hospital mortality across Europe. *Pediatrics* 2017;139:e20161990.
24. Serenius F, Sjors G, Blennow M et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr* 2014;103:27-37.
25. Backes CH, Soderstrom F, Agren J et al. Outcomes following a comprehensive versus a selective approach for infants born at 22 weeks of gestation. *J Perinatol* 2019;39:39-47.
26. Smith PB, Ambalavanan N, Li L et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics* 2012;129:e1508-16.
27. Serenius F, Kallen K, Blennow M et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2013;309:1810-20.
28. Vejledning om kriterier for levende- og dødfødsel mv., 2005. https://www.sst.dk/da/udgivelser/2005/~/_media/93C011AB599D483B976237969F082523.ashx (21. feb 2020).
29. Vejledning om genoplivning og fravalg af genoplivningsforsøg, 2019. <https://www.kl.dk/media/22083/vejledning-om-genoplivning-og-fravalg-af-genoplivningsforsog.pdf> (21. feb 2020).
30. Bekendtgørelse af sundhedsloven, 2019