

Handläggning av hotande förtidsbörd och nyfödda barn före vecka 27

Nationella riktlinjer, utarbetade av en arbetsgrupp "konsensusgruppen" utsedd av Svenska Neonatalföreningen och Perinatal-ARG inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi.

Magnus Domellöf, Mårten Alkmark, Jana Brodzski, Eric Hildebrand, Ingela Hulthen Varli, Svetlana Najm, Maria Nelander, Erik Normann, Alexander Rakow, Jenny Svedenkrans, Kristbjörg Sveinsdottir, Carin Widén, Anna-Carin Wihlbäck, Jolanta Wróblewska, Hanna Åmark, och Karin Pettersson.

Stort tack även till de neonatologer/obstetrikere som deltagit på förberedande möten: Stellan Håkansson, David Ley, Lars Naver, Karin Sävman, Ulrika Ådén, Johan Ågren, Lena Westas, Ylva Carlsson, Mikael Norman och Bo Jacobsson.

Bakgrund

Cirka 0,3% av alla nyfödda (cirka 300 barn per år i Sverige) är extremt prematurfödda (<28 fullgångna graviditetsveckor). Överlevnaden av dessa barn har förbättrats dramatiskt under de senaste 40 åren, tack vare förbättrad obstetrisk handläggning och förbättrad neonatal intensivvård. I samband med detta har gränsen för viabilitet, dvs när barn kan förväntas överleva, sjunkit från 24-25 veckor på 1980-talet till 22-23 veckor idag.

Svenska Neonatalföreningen och SFOG:s Perinatal-ARG publicerade 2016 gemensamma riktlinjer för obstetrisk och neonatal handläggning vid (hotande) extrem prematurbörd med fokus på barn födda vid gränsen för viabilitet. Riktlinjerna är publicerade på föreningarnas hemsidor (1, 2) och har även sammanfattats i en artikel i Läkartidningen 2017 (3) och har lett till en mer jämlik vård för dessa patienter.

Sedan riktlinjerna publicerades, har det tillkommit nya evidens rörande obstetrisk och neonatal handläggning, inklusive resultat från långtidsuppföljning av extremt prematurfödda barn (bl.a. EXPRESS 2 och TINY studierna) samt statistik från nationella kvalitetsregister. Dessutom har nya rutiner införts i Sverige, bl.a. magnesiumsulfat som neuroprotektiv profylax. Därför har SFOG/Perinatal-ARG och Svenska Neonatalföreningen tagit initiativ till en uppdatering av de nationella riktlinjerna, baserat på den senaste evidensen samt data från Graviditetsregistret och Svenska Neonatalvårdsregistret (SNQ).

Överlevnad och långtidsprognos

Överlevnad

Ettårsöverlevnaden av barn levandefödda i vecka 22-26* ökade från perioden 2004-2007 (EXPRESS studien) till perioden 2014-2016 (EXPRESS 2), från 70-77%, med den kraftigaste ökningen i vecka 22-24 (4).

* I detta dokument syftar uttrycket "i vecka x" på barn som föds vid graviditetslängden x veckor + 0 dagar till x veckor + 6 dagar. Uttrycket "x-veckorsbarn" syftar på detsamma.

Ingen ytterligare ökning av överlevnaden av extremt prematurfödda har skett sedan 2014-2016. Jämfört med 2014-2016, var överlevnaden under perioden 2017-2019 oförändrad på 39% i vecka 22 och endast icke-signifikant ökad från 61% till 67% i vecka 23 (5). Även överlevnaden i vecka 24-27 har varit i princip oförändrad sedan 2014-2016 (SNQ).

Aktuell överlevnad av levandefödda barn: Enligt data från SNQ är överlevnaden under åren 2018-2022: 45% i vecka 22, 66% i vecka 23 och 71% i vecka 24 (SNQ). Överlevnaden i gruppen födda i vecka 25-27 under 2019-2023 är 90% (SNQ).

Även om det totala antalet barn som föds före vecka 28 är över 300 per år i genomsnitt, är antalet barn som föds i de lägsta gestationsveckorna relativt lågt: 21 barn per år i vecka 22, 36 barn per år i vecka 23 och 60 barn per år i vecka 24 (genomsnitt för perioden 2018-2023, SNQ).

Överlevnaden är högre för barn vars mödrar erhållit kortikosteroider före förlossning och om förlossning skett på universitetssjukhus. Tillväxthämmade foster och tvillingar/trillingar har sämre överlevnad. De flesta barn som avled gjorde det tidigt. För de barn som levde 24 timmar efter födelsen, var överlevnaden klart högre än de angivna procenttalen.

Långtidsprognos

Uppföljningsdata för EXPRESS barnen (födda 2004-2007) upp till 6 års ålder visar att risken för måttlig eller svår neurologisk funktionsnedsättning är 57-60% för barn födda i vecka 22-23, 40% i vecka 24, 31% i vecka 25 och 25% i vecka 26 (6).

Uppföljningsdata för EXPRESS 2 barnen (födda 2014-2016) upp till 2½ års korrigerad ålder visar att risken för måttligt eller svår neurologisk funktionsnedsättning är 51-52% för barn födda i vecka 22-23, 42% i vecka 24, 32% i vecka 25 och 24% i vecka 26 (7).

TINY-studien undersökte utfallet vid 2-13 års ålder för barn födda i vecka 22-23 under perioden 2007-2018, baserat på registerdata och journalgranskningar. Studien visade att 75% av dessa barn hade minst en utvecklingsneurologisk funktionsnedsättningsdiagnos. Efter exklusion av den svårvärderade diagnosen "språkstörning", hade 65% av barnen minst en diagnos och 50% hade två eller fler diagnoser. Frekvenserna av specifika diagnoser var: CP 17%, epilepsi 10%, intellektuell funktionsnedsättning 40%, autism 24%, ADHD (efter 6 års ålder) 30%, hörselnedsättning, 5%, synnedsättning 22% och språkstörning 52%. Även somatiska diagnoser var vanliga, varav de vanligaste var astma (63%), tillväxtstörning (39%), ljumskbråck (pojkar, 35%) och förstoppning (29%) (8).

Sammanfattning

Mer och bättre data finns idag men varken överlevnad eller långtidsprognos har förändrats väsentligt sedan de tidigare riktlinjerna skrevs (2016). Extrem prematurfödelse är ett allvarligt tillstånd som är förknippat med hög dödlighet och relativt stor risk för bestående men och dessa risker blir gradvis högre ju lägre gestationsvecka barnet är fött i.

När ska den gravida kvinnan transporteras vid hotande förtidsbörd?

Vid en hotande förtidsbörd <28 veckor där barnet bedöms vara viabelt, bör mamman transporteras till ett sjukhus med obstetrisk och neonatal kompetens att ta hand om förlossningar och barn i den aktuella gestationsåldern. Vid hotande förtidsbörd i vecka 22-23 i Sverige innebär detta Umeå, Uppsala, Karolinska Stockholm, Linköping, Göteborg och Lund.

Konsensusgruppen rekommenderar transport av den gravida kvinnan så hon befinner sig vid högspecialiserat centrum från vecka 22+0. Om mamman ej är transportabel bör neonatalteam om möjligt skickas från högspecialiserat centrum.

När ska antenatala steroider ges?

Antenatal steroidbehandling är en av de viktigaste behandlingarna som förbättrar utfallet för barnet vid hotande förtidsbörd. En meta-analys av 27 studier vid hotande förtidsbörd visade att antenatal steroidbehandling signifikant minskade risken för perinatal/neonatal död och RDS hos barnen, utan att ge någon signifikant ökad risk för komplikationer hos mor eller barn. De flesta av dessa studier använde två doser av 12 mg betametason intramuskulärt med 24 timmars mellanrum (9). Det saknas interventionsstudier i vecka 22-23. En amerikansk observationsstudie visade minskad risk för död och neurologisk funktionsnedsättning samt minskad risk för IVH, PVL och NEC hos barn som föddes i vecka 23-25, där modern fått antenatal steroidbehandling (10). I den svenska EXPRESS studien (barn födda i vecka 22-26) var antenatal steroidbehandling associerad med minskad mortalitet hos barnen (= 0.26; 95% konfidensintervall 0.15–0.43) (11).

Konsensusgruppen föreslår att antenatal steroidbehandling övervägs from 22+0. Vid stark misstanke om förtidsbörd och där aktiv handläggning bedöms aktuell rekommenderas steroider from 22+0. Ställningstagande om steroider ska ges före ev transport sker i samråd med mottagande enhet. Ny bedömning av situationen görs av obstetriker och neonatolog på mottagande enhet.

Rekommenderad behandling är två doser av vardera 12 mg betametason intramuskulärt med 24 timmars intervall. Effekt ses redan 2-3 tim efter första dosen och det finns ingen indikation för tidigareläggning av andra dosen.

När ska magnesiumsulfat för neuroprotektion ges?

Det finns övertygande evidens för att magnesiumsulfat givet till mamman vid hotande förtidsbörd förbättrar neurologiskt utfall hos barnet. Flera studier indikerar en reduktion av risken för CP-skada efter antenatal behandling med MgSO₄ (12, 13). Svenska rekommendationer kring magnesiumsulfat för neuroprotektion publicerades februari 2020 (14, 15).

Konsensusgruppen föreslår att magnesiumsulfat för neuroprotektion övervägs from 22+0. Vid stark misstanke om förtidsbörd och där aktiv handläggning bedöms aktuell rekommenderas magnesiumsulfat from 22+0. Ställningstagande om magnesiumsulfat ska ges före ev transport sker i samråd med mottagande enhet. Ny bedömning av situationen görs av obstetriker och neonatolog på mottagande enhet.

Rekommenderad dosering: MgSO₄ ges som en bolusdos på 6 gram intravenöst 1-24 timmar innan förlossning.

När ska man göra sectio på fetal indikation?

Kejsarsnitt kan vara livräddande vid hotande asfyxi och kan också minska komplikationsrisken för barnet vid t.ex. sätesbjudning. Dock måste detta vägas mot risker för mamman. Det saknas

randomiserade interventionsstudier av olika förlossningssätt i vecka 22-23, varför vi får förlita oss på data från observationsstudier.

Den svenska EXPRESS studien visade att sectio i vecka 22-26 minskade risken för död (OR 0,4; 95% CI 0,2-0,9) samt att vaginal förlossning vid sätesbjudning ökade risken för mental utvecklingsförsening vid 2½ års ålder (OR 2,0; 95% CI 1,2-7,4) (16). I en amerikansk observationsstudie av förlossningar i vecka 24-27, där man jämförde planerat vaginal förlossning med planerat sectio, kunde man inte påvisa några fördelar av planerat sectio vid hjäsbjudning, men vid sätesläge resulterade planerat sectio i signifikant ökad överlevnad hos barnen (RR 3,0; 95%CI 1,8-5,1) (17).

Sectio i mycket tidig graviditet kan vara tekniskt svårt att genomföra och innebär ibland behov av ett högt, vertikalt corpusnitt ("klassiskt kejsarsnitt") alt T-snitt som är kopplat till ökad komplikationsrisk för kvinnan. Flera studier har visat att kejsarsnitt <28 veckor är förenat med en ökad risk för korttidskomplikationer hos modern såsom större blödning, reoperation, infektion (18-20).

Konsensusgruppen föreslår att kejsarsnitt på fetal indikation kan övervägas från vecka 23+0 och rekommenderar att kejsarsnitt på fetal indikation utförs från vecka 24+0.

Hur ska familjen informeras?

Det är mycket viktigt att den gravida kvinnan och hennes partner får stöd och adekvat information vid hotande förtidsbörd före vecka 28. Detta underlättas av att mamman remitteras till ett högspecialiserat centrum där erfaren obstetriker och neonatolog finns på plats.

Föräldrarna bör få en realistisk information om överlevnadschanser och långtidsprognos för barnet, baserat på den senaste statistiken. Ansvarig obstetriker och neonatolog bör i den mån det är möjligt ta hänsyn till föräldrarnas synpunkter i de medicinska besluten.

För att underlätta informationen, har ett dokument för föräldrainformation utarbetats. Det rekommenderas att använda detta dokument, vilket också bidrar till nationell standardisering av informationen.

Konsensusgruppen rekommenderar att ansvarig obstetriker och neonatolog bör ge muntlig information till den gravida kvinnan och hennes partner vid hotande förtidsbörd före vecka 28. Ett nationellt dokument finns tillgängligt för skriftlig information.

När ska neonatolog vara närvarande vid förlossningen?

Vid en hotande extremprematurbörd där barnet bedöms kunna vara viabelt, bör neonatolog vara närvarande för att kunna inleda HLR.

Konsensusgruppen rekommenderar att neonatolog ska vara närvarande vid alla förlossningar från vecka 22+0.

När ska man initiera HLR av barnet?

De tidigare riktlinjerna rekommenderade att initiering av HLR övervägs för alla nyfödda från vecka 22+0 och rekommenderas för alla nyfödda från vecka 23+0.

Arbetsgruppen bedömer att de nya evidens som har tillkommit sedan 2016 inte föranleder någon förändring av rekommendationen.

Eventuellt beslut om att avstå från HLR bör journalföras enligt patientdatalagen, och omprövas regelbundet.

Riktlinjer för HLR (stabilisering av underburna barn) finns på Neonatalföreningens hemsida (21).

Konsensusgruppen föreslår att initiering av HLR övervägs för alla nyfödda från vecka 22+0 och rekommenderas för alla nyfödda från vecka 23+0.

Konsensusgruppen poängterar vikten av att alla levande födda från vecka 22+0 registreras i Svenska Neonatalvårdsregistret (SNQ), även om de avlidit på förlossningsavdelningen innan inskrivning på neonatalavdelningen.

Sammanfattning av riktlinjerna i tabellform

	21+0 - 21+6	22+0 - 22+6	23+0 - 23+6	24+0 - 24+6
Transport till högspecialiserat centrum	Nej	Ja ¹	Ja	Ja
Antenatal steroidbehandling	Nej	Övervägs ²	Ja	Ja
Antenatalt MgSO ₄ för neuroprotektion	Nej	Övervägs ²	Ja	Ja
Kejsarsnitt på fetal indikation	Nej	Nej	Övervägs	Ja
Neonatolog närvarande vid förlossning	Nej	Ja	Ja	Ja
Initiering av neonatal HLR	Nej	Övervägs	Ja	Ja

Ja = Rekommenderas. Nej = Rekommenderas inte.

¹ Så att kvinnan är på högspecialiserat centrum vid 22+0

² Rekommenderas om planerad aktiv handläggning

Referenser

1. Konsensusgruppen utsedd av Svenska Neonatalföreningen och Perinatal-ARG inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi. Handläggning av hotande förtidsbörd och nyfödda barn vid gränsen för viabilitet: Svenska Neonatalföreningen; 2016 [Available from: <https://neo.barnlakarforeningen.se/riktlinjer-varldprogram/underburenhet-2/>].
2. 'Konsensusgruppen' Svenska Neonatalföreningen och Perinatal-ARG inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi. Handläggning av hotande förtidsbörd och nyfödda barn vid gränsen för viabilitet: Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi; 2016 [Available from: <https://www.sfog.se/start/ar-grupper/perinatologi-perinatal-arg/rapporterprojekt/konsensusdokument-ang-extrem-prematuritet/>].
3. Domellöf M, Pettersson K. Riktlinjer vid hotande förtidsbörd ska ge bättre och mer jämlik vård - Konsensusdokument för enhetligt omhändertagande av gravida och extremt för tidigt födda barn. Läkartidningen. 2017;114.
4. Norman M, Hallberg B, Abrahamsson T, Bjorklund LJ, Domellof M, Farooqi A, 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.
5. Farooqi A, Hakansson S, Serenius F, Kallen K, Bjorklund L, Normann E, et al. One-year survival and outcomes of infants born at 22 and 23 weeks of gestation in Sweden 2004-2007, 2014-2016 and 2017-2019. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023;109(1):10-7.

6. Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Fellman V, Hafstrom M, Hellgren K, et al. Neurodevelopmental Outcomes Among Extremely Preterm Infants 6.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):954-63.
7. Ådén U, Farooqi A, Hellström-Westas L, Sävman K, Abrahamsson T, Björklund L, et al. Neurodevelopmental outcomes in 2½-year-old children born extremely preterm at 22-26 weeks gestation (manuscript). 2023.
8. Morsing E, Lundgren P, Hard AL, Rakow A, Hellstrom-Westas L, Jacobson L, 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.
9. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD004454.
10. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2011;306(21):2348-58.
11. Norberg H, Kowalski J, Marsal K, Norman M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG.* 2017;124(10):1567-74.
12. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2017;14(10):e1002398.
13. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, Hegaard HK, Brok J, Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG.* 2020;127(10):1180-8.
14. Svenska Neonatalföreningen. Ny rutin för neuroprotektion med Magnesiumsulfat vid hotande förtidsbörd före v 32+0: Svenska Neonatalföreningen; 2020 [Available from: <https://neo.barnlakarforeningen.se/2020/01/30/ny-rutin-for-neuroprotektion-med-magnesiumsulfat-vid-hotande-fortidsbord-fore-v-320/>].
15. Svensk Förening för Obstetrik & Gynekologi. SFOG-råd angående Magnesiumsulfatbehandling (MgSO₄) för neuroprotektion vid hotande förtidsbörd före graviditetsvecka 32+0: Svensk Förening för Obstetrik & Gynekologi; 2020 [Available from: <https://www.sfog.se/media/336995/sfog-raad-angaaende-magnesiumsulfatbehandling-mgso4-foer-neuroprotektion-vid-hotande-foertidsboerd-foere-graviditetsvecka-32plus0.pdf>].
16. Kallen K, Serenius F, Westgren M, Marsal K, Group E. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2015;94(11):1203-14.
17. Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TN, Laughon SK. Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2012;207(2):117 e1-8.
18. Reddy UM, Rice MM, Grobman WA, Bailit JL, Wapner RJ, Varner MW, et al. Serious maternal complications after early preterm delivery (24-33 weeks' gestation). *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):538 e1-9.
19. Hesselman S, Jonsson M, Rassjo EB, Windling M, Hogberg U. Maternal complications in settings where two-thirds of extremely preterm births are delivered by cesarean section. *J Perinat Med.* 2017;45(1):121-7.
20. Sirgant D, Resseguier N, d'Ercole C, Auquier P, Tosello B, Blanc J. Lower gestational age is associated with severe maternal morbidity of preterm cesarean delivery. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(7):101764.
21. Svenska Neonatalföreningens arbetsgrupp för HLR och initialt omhändertagande. Stabilisering av underburna barn 2022 [Available from: <https://neo.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/14/2023/02/Neonatal-HLR-Stabilisering-av-underburna-barn.pdf>].