

De flesta för tidigt födda barn får normal utveckling och god hälsa

MEN VIKTIGT MED TIDIG BEHANDLING OCH RÄTT STÖD FÖR DEM SOM RISKERAR FUNKTIONSPÅVERKAN OCH SÄMRE HÄLSA PÅ SIKT

Ulrika Adén, professor, överläkare, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
 ● ulrika.aden@ki.se

Karin Sävman, med dr, överläkare, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Mikael Norman, professor, överläkare, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset; medicinsk redaktör, Läkartidningen, Stockholm

Tidigare var dödligheten hög hos tidigt födda barn, framför allt hos de mycket för tidigt födda. Förbättrad obstetrisk och neonatal vård har möjliggjort överlevnad vid allt lägre gestationsålder. I dag finns ungefär 100 000 barn och ungdomar (0 till 18 år) i Sverige som fötts för tidigt, och i Europa uppskattas motsvarande antal vara 9 miljoner. Läger man därtill övriga familjemedlemmar blir antalet direkt berörda väsentligt mycket högre.

De mycket tidigt födda barnen drabbas ofta av komplikationer och beskrivs ibland som hela slutenvårdens mest resurskrävande diagnosgrupp. Men hur går det sedan för dessa barn, och vilka är utsikterna för dem att uppnå fullgod hälsa?

Graviditetslängd och barns psykomotoriska utveckling

När man diskuterar de långsiktiga konsekvenserna för barnet av förtidig födsel är det viktigt att uppmärksamma den riskökning som sker med minskande graviditetslängd vid födelsen. Att födas ett par veckor för tidigt innebär liten eller ingen risk för barnet, medan barn som föds mycket för tidigt (före 32 fullgångna graviditetsveckor) eller extremt för tidigt (före 28 fullgångna graviditetsveckor) (Tabell 1) löper betydande risker för påverkan på såväl psykomotorisk utveckling som somatisk hälsa.

Långtidsutfallet för extremt för tidigt födda barn har undersökts i flera stora studier; den funktionella påverkan som setts är betydande, och internationellt har man inte funnit någon klar förbättring av långtidsresultaten över tid [1]. Utfallet för de måttligt för tidigt födda barnen har studerats i betydligt mindre omfattning, men det står klart att också mindre uttalad underburenhet kan påverka kognitiv funktion och skolprestationer [2].

Samtidigt som allt fler studier belyser de långsiktiga och komplexa följderna av tidig födsel är det vik-



Foto: Shutterstock/TT

»... flertalet av alla tidigt födda barn har en utveckling inom normalområdet och goda möjligheter till ett bra liv.«

tigt att komma ihåg att flertalet av alla tidigt födda barn har en utveckling inom normalområdet och goda möjligheter till ett bra liv. För att ge barnen goda möjligheter krävs dock såväl kunskaper om barnens

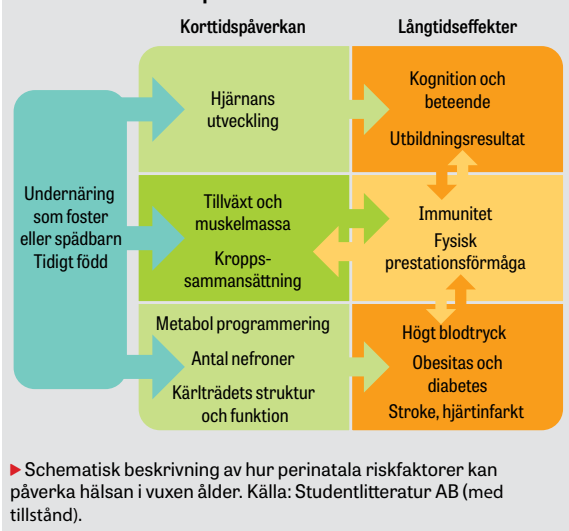
TABELL 1. Definitioner och incidenser av tidig födsel.

	Född i graviditetsvecka	Andel av samtliga födselar i Sverige, procent
● Tidigt född	<37	5-6
● Måttligt tidigt född	32-36	4-5
● Mycket tidigt född	<32	1-1,2
● Extremt tidigt född	<28	0,30-0,35

HUVUDBUDSKAP

- För tidigt födda barn överlever efter allt kortare graviditetslängd tack vare modern obstetrik och neonatal intensivvård.
- De flesta tidigt födda barn utvecklas normalt och har god hälsa.
- Barn födda mer än 3 månader för tidigt (extremt tidigt födda) löper stora risker för försenad psykomotorisk utveckling, inlärningssvårigheter, ADHD, autismspektrumtillstånd och bestående påverkan på lungfunktion.
- I Sverige finns ett nationellt uppföljningsprogram vid 2 och 5,5 års ålder med mål att barn som har nytta av tidiga stödinsatser får det, att barnet vid behov får anpassad skolstart och att neonatalvården ständigt ska förbättras.

FIGUR 1. Effekter av perinatale riskfaktorer



växtåterhämtning ägt rum. Förekomst av övervikt och obesitas är låg under barnaåren [18], men på längre sikt har ökad risk för övervikt och diabetes rapporterats bland vuxna som fötts för tidigt [19].

Fysisk aktivitet bland för tidigt födda 6-åringar skiljer sig inte från fysisk aktivitet bland jämnåriga födda i fullgången tid, förutsatt att barnet inte har ett motoriskt funktionshinder [20].

Bland unga vuxna män som fötts för tidigt och som mönstrade för värnplikt var den maximala fysiska prestationsförmågan (cykeltest) nedsatt. Effektstorleken av att vara tidigt född var likvärdig eller överstegen effekt på fysisk prestationsförmåga som var associerad till låg utbildning eller övervikt [21].

Blodtryck och hjärt-kärlsystemets utveckling

Blodtrycket är högre hos för tidigt födda barn och unga vuxna än hos jämnåriga födda i fullgången tid [22-24]. Orsakerna till detta är till stora delar okända, men den tidiga nutritionen tycks spela roll [25] liksom utvecklingen av de perifera resistanskärlen och njurrarnas struktur och funktion. Blodtrycket hos för tidigt födda bör kontrolleras under uppväxten, och barn och ungdomar med förhöjt blodtryck [26] ska remitteras till specialist för vidare utredning. Det är inte klart om högt blodtryck hos barn utgör samma riskfaktor för hjärt-kärl- och njurpåverkan som hos vuxna, men mycket talar för att hypertoni ska behandlas.

Perinatale exponeringar påverkar även hjärt-kärlsystemets utveckling (Figur 1). Hjärtat och kärlnädet utvecklas annorlunda efter tidig födelse än hos barn som föds i fullgången tid. Hos mycket tidigt födda barn är de stora artärerna - särskilt aorta - smalare [27, 28]. I 6-årsåldern är hjärtat rundare, arbetar något snabbare och pumpar mer koncentriskt än hos barn födda i fullgången tid [27, 29, 30], något som kvarstår upp i ung vuxen ålder [31, 32]. Betydelsen av dessa utvecklingsvarianter är fortfarande oklara, men det går inte att utesluta att de på lång sikt kan bidra till ökad risk för hjärt-kärlsjuklighet [33, 34].

En stor svensk registerstudie påvisade kraftigt ökad

relativ risk för hjärtsvikt bland barn och unga som fötts mycket för tidigt, men i absoluta tal var riskökningen liten (från 1 på 10 000 bland unga som fötts i fullgången tid till 1 på 500 bland unga som fötts före 28 graviditetsveckor) [35]. Orsakssambanden är också fortfarande oklara. Kvinnor som föder för tidigt har oberoende av andra kända riskfaktorer signifikant ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, vilket talar för att genetisk predisposition kan spela en större roll för de tidigt födda barnens långtidshälsa än vad som tidigare varit känt [36].

Lungfunktionspåverkan vanlig

Lungfunktion är nedsatt i gruppen barn och ungdomar som fötts för tidigt [37, 38]. Särskilt uttalad lungfunktionsnedsättning ses bland extremt för tidigt födda, som bör följas upp under uppväxten med lungfunktionstest, även om de inte uppfattas ha besvär [39]. Bland extremt för tidigt födda 6-åringar rapporteras astmaliknande besvär hos 40 procent jämfört med 15 procent bland jämnåriga födda i fullgången tid [39], problem som kan kvarstå och till och med förvärras i vuxen ålder [40-42].

Även om inte alla uppföljningsstudier ger stöd för bestående lungfunktionspåverkan av tidig födelse [43], och trots att barn födda på senare tid kan ha bättre långtidsutsikter [44], bör tidigt födda barn skyddas så långt möjligt från komplicerande luftvägsinfektioner och rökning. Fortsatt uppföljning av lungfunktion i vuxen ålder förefaller också vara indicerad hos personer som fötts mycket eller extremt tidigt [45, 46].

Vuxenlivet

Svenska studier av den första vuxna generationen födda för tidigt på 1970-talet har visat att de allra flesta är självförsörjande och oberoende personer. Något lägre andel hade genomgått högre utbildning och genomsnittslönen var något lägre än hos jämnåriga som fötts i fullgången tid [47]. I förhållande till andra riskfaktorer, t ex familjens socioekonomiska status, förefaller tidig födelse vara en mindre riskfaktor för utbildningsnivå och hälsoutfall [47]. I uppföljningsstudier av ännu äldre födelsekohorter finns inget stöd för att äldre personer som var tidigt födda har ökad risk för behandlingskrävande hypertoni eller hjärtinfarkt [34, 48].

Även om dessa långtidsresultat utgör goda nyheter för barn som föds för tidigt och deras familjer, kan kohorter av personer födda 1930-1970 betraktas som historiska i dag. Det finns mycket som talar för att den peri- och neonatala intensivvårdens »nya överlevare«

»Medan huvuddelen av alla för tidigt födda barn kan se fram emot en normal utveckling och en god hälsa finns i nuläget i denna grupp en betydande risk för funktionspåverkan och försämrad långsiktig hälsa.«

kan ha andra och i dag delvis okända hälsoproblem som vuxna.

Allt fler för tidigt födda barn överlever, och den mest dramatiska ökningen ses i gruppen extremt för tidigt födda barn. Medan huvuddelen av alla för tidigt födda barn kan se fram emot en normal utveckling och en god hälsa finns i nuläget i denna grupp en betydande risk för funktionspåverkan och försämrad långsiktig hälsa. Barnens komplexa och ofta multipla problem utgör en utmaning inte bara för vården utan även för skolan och samhället i stort.

En riktad uppföljning som tidigt identifierar barn

med svårigheter behöver kopplas till tidiga stödinsatser för barn och familj, anpassning av skolgång och en översyn av samhällets stödfunktioner för att ge dessa nya överlevare bästa möjliga förutsättningar i livet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ulrika Ådén har forskningsanslag från EU, Vetenskapsrådet och Hjärnfonden. Mikael Norman är medicinsk rådgivare för LÖF (Landstingens ömsesidiga försäkringsbolag) och har forskningsanslag från EU och Hjärt-lungfonden.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FR6D*

REFERENSER

- Cheong JLY, Anderson PJ, Burnett AC, et al; Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing neurodevelopment at 8 years in children born extremely preterm since the 1990s. *Pediatrics*. 2017;139(6).
- Walsh MC, Bell EF, Kandefer S, et al. Neonatal outcomes of moderately preterm infants compared to extremely preterm infants. *Pediatr Res*. 2017;82(2):297-304.
- Serenius F, Ewald U, 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.
- Wolke D, Strauss VY, Johnson S, et al. Universal gestational age effects on cognitive and basic mathematic processing: 2 cohorts in 2 countries. *J Pediatr*. 2015;166(6):1410-6.e1-2.
- Johnson S, Strauss V, Gilmore C, et al. Learning disabilities among extremely preterm children without neurosensory impairment: comorbidity, neuropsychological profiles and scholastic outcomes. *Early Hum Dev*. 2016;103:69-75.
- Stålnacke J, Lundequist A, Böhm B, et al. Individual cognitive patterns and developmental trajectories after preterm birth. *Child Neuropsychol*. 2015;21(5):648-67.
- Padilla N, Eklöf E, Mårtensson GE, et al. Poor brain growth in extremely preterm neonates long before the onset of autism spectrum disorder symptoms. *Cereb Cortex*. 2017;27(2):1245-52.
- Joseph RM, Korzeniewski SJ, Allred EN, et al; ELGAN Study Investigators. Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):304.e1-16.
- D'Onofrio BM, Class QA, Rickert ME, et al. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(11):1231-40.
- Bolk J, Farooqi A, Hafstrom M, et al. Developmental coordination disorder and its association with developmental comorbidities at 6.5 years in apparently healthy children born extremely preterm. *JAMA Pediatr*. 2018;172(8):765-74.
- Follow-up and continuing care. München: European Foundation for the Care of Newborn Infants (ECFNI); 2018.
- Svenska neonatalföreningen. Nationella riktlinjer för uppföljning av neonatala riskbarn. 16 mar 2015. <http://neo.barnlakforeningen.se/wp-content/uploads/sites/14/2014/03/Nationella-Uppfoljningsprogrammet-2015.pdf>
- Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD005495.
- Grunewaldt KH, Skranes J, Brubakk AM, et al. Computerized working memory training has positive long-term effect in very low birthweight preschool children. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(2):195-201.
- Fokusrapport 2018. För tidigt födda barn. Vårdkedjan från MHV till Elevhälsan. Stockholm: Stockholms läns landsting; 2018. FR 2018:01.
- Berglund SK, Kriström B, Björn M, et al. Marginally low birthweight increases the risk of underweight and short stature at three and a half years of age. *Acta Paediatr*. 2016;105(6):610-7.
- Niklasson A, Engström E, Hård AL, et al. Growth in very preterm children: a longitudinal study. *Pediatr Res*. 2003;54(6):899-905.
- Lindberg J, Norman M, Westrup B, et al. Overweight, obesity, and body composition in 3.5- and 7-year-old Swedish children born with marginally low birth weight. *J Pediatr*. 2015;167(6):1246-52.e3.
- Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, et al. Perinatal risk factors for diabetes in later life. *Diabetes*. 2009;58(3):523-6.
- Svedenkrans J. Consequences of preterm birth on lung function, physical activity and exercise capacity [avhandling]. Stockholm: Karolinska institutet; 2017.
- Svedenkrans J, Henckel E, Kowalski J, et al. Long-term impact of preterm birth on exercise capacity in healthy young men: a national population-based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(12):e80869.
- Bonamy AK, Källén K, Norman M. High blood pressure in 2.5-year-old children born extremely preterm. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1199-204.
- Edstedt Bonamy AK, Mohlert LA, Hallberg J, et al. Blood pressure in 6-year-old children born extremely preterm. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8).
- Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, et al. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005;112(22):3430-6.
- Lindberg J, Norman M, Westrup B, et al. Lower systolic blood pressure at age 7 y in low-birth-weight children who received iron supplements in infancy: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(2):475-80.
- Krmar RT, Holtbäck U, Bergh A, et al. Oscillometric casual blood pressure normative standards for Swedish children using ABPM to exclude casual hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(4):459-68.
- Mohlert LA, Hallberg J, Broberg O, et al. The preterm heart in childhood: left ventricular structure, geometry and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2).
- Schubert U, Müller M, Edstedt Bonamy AK, et al. Aortic growth arrest after preterm birth: a lasting structural change of the vascular tree. *J Dev Orig Health Dis*. 2011;2(4):218-25.
- Johansson S, Norman M, Legnevall L, et al. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenal overactivity. *J Intern Med*. 2007;261(5):480-7.
- Schubert U, Müller M, Abdul-Khaliq H, et al. Preterm birth is associated with altered myocardial function in infancy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(7):670-8.
- Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 2013;127(2):197-206.
- Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, et al. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*. 2013;128(7):713-20.
- Crump C, Sundquist K, Sundquist J, et al. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA*. 2011;306(11):1233-40.
- Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation*. 2008;117(3):405-10.
- Carr H, Cnattingius S, Granath F, et al. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2634-42.
- Tanz LJ, Stuart JJ, Williams PL, et al. Preterm delivery and maternal cardiovascular disease in young and middle-aged adult women. *Circulation*. 2017;135(6):578-89.
- Thunqvist P, Gustafsson P, Norman M, et al. Lung function at 6 and 18 months after preterm birth in relation to severity of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(10):978-86.
- Thunqvist P, Gustafsson PM, Schultz ES, et al. Lung function at 8 and 16 years after moderate-to-late preterm birth: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2016;137(4).
- Thunqvist P, Tufvesson E, Bjermer L, et al. Lung function after extremely preterm birth - a population-based cohort study (EXPRESS). *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(1):64-72.
- Broström EB, Akre O, Katz-Salamon M, et al. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(1):79-85.
- Näsänen-Gilmore P, Sipilä-Leppänen M, Tikkanmäki M, et al. Lung function in adults born preterm. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205979.
- Doyle LW, Adams AM, Robertson C, et al; Victorian Infant Collaborative Study Group. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era. *Thorax*. 2017;72(8):712-9.
- Vollsäter M, Clemm HH, Sattrell E, et al. Adult respiratory outcomes of extreme preterm birth. A regional cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):313-22.
- Vollsäter M, Skromme K, Sattrell E, et al. Children born preterm at the turn of the millennium had better lung function than children born similarly preterm in the early 1990s. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144243.
- Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(8):760-6.
- Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):350-9.
- Lindström K, Winblad B, Haglund B, et al. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics*. 2007;120(1):70-7.
- Bonamy AK, Norman M, Kaijser M. Being born too small, too early, or both: does it matter for risk of hypertension in the elderly? *Am J Hypertens*. 2008;21(10):1107-10.

SUMMARY

Children born too soon and outcomes

Advances in perinatal intensive care have resulted in increased survival of the most immature preterm infants (born before 28 gestational weeks) and these new survivors are now entering school. While the clear majority of all children born preterm have a normal development, the extremely preterm infant is at a considerable risk for long term disabilities and rates of adverse development increase at lower gestational ages. Lung function is commonly affected in children born extremely preterm, and many have treatment for obstructive symptoms. The incidences of major neuromotor impairments, i.e. cerebral palsy, are low, but there is an increasing awareness of common cognitive and neuropsychiatric problems in extremely preterm children and their special needs in school. Extremely preterm children therefore need follow up of lung function and neurodevelopment at least until school start.