

Behandlingen av svært for tidlig fødte barn de siste 40 år

Sammendrag

Bakgrunn. Behandlingen av svært for tidlig fødte barn har gjennomgått store forandringer gjennom de siste tiårene.

Materiale og metode. Tre kohorter født i 1970, 1980 og 1989 fra Rikshospitalet og to kohorter født i 1997 og 2007 fra St. Olavs hospital ble gjennomgått retrospektivt for diagnostiske og behandlingsmessige utviklingstrekk gjennom detaljert analyse av pasientjournaler.

Resultater. I 1970 ble barn bare unn-taksvis tilbudt intensivbehandling. Likevel overlevde barn helt ned til 25 ukers svangerskapslengde. I 1980 ble barn ned til 23 uker behandlet. Overlevelsen endret seg ikke, men barna levde lenger før de døde. Fra 1980 til 1989 økte overlevelsen fra 73 % til 82 %. Enkelte barn med svangerskapslengde 23 uker overlevde også. Fra 1989 har overlevelsen for gruppen fortsatt å øke og det er nå sjelden at barn med fødselsvekt > 1 000 g dør. For barn med fødselsvekt < 1 000 g overlever nå mer enn 80 %. Siden ekstremt premature barn nå i større grad tilbys behandling, er andelen barn som overlever med komplikasjoner fortsatt omkring 30 %.

Fortolkning. Tross bedring i behandlingsresultatene av svært for tidlig fødte barn utgjør de aller minste fortsatt en utfordring med hensyn til behandlingsresultatet. Den økte overlevelsen gjennom perioden skyldes sannsynligvis vel så mye bedret prenatal og obstetrisk som postnatal behandling.

> Se også side 1120

Dag Brattlid

dag.brattlid@ntnu.no

Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Det medisinske fakultet
Medisinsk-teknisk forskningssenter
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim
og
Barne- og ungdomsklinikken
St. Olavs hospital
Trondheim

Anja Nordermoen

Det medisinske fakultet
Medisinsk-teknisk forskningssenter
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Behandlingen av svært for tidlig fødte barn, dvs. barn med fødselsvekt < 1 500 gram og eller svangerskapslengde ≤ 32 uker, har gjennomgått en rivende utvikling. Rikshospitalet var det første sykehuset her i landet som begynte å respiratorbehandle enkelte alvorlig lungesyke nyfødte. Den drivende kraften i dette var overlege Wilhelm Blystad (1912–97), som vel må regnes som nyfødtmedisinens far her i landet. Frem til 1960-årene var det likevel lite annet enn pleie og omsorg man kunne tilby disse barna, og det var bare de mest modne og friskeste premature som overlevde. Det nærmest manglende behandlingstilbudet til for tidlig fødte barn fikk imidlertid stor oppmerksomhet etter at Jacqueline Kennedy i august 1963 fødte et barn som veide 1 863 g etter ca. 34 ukers svangerskap. Gutten døde to dager gammel av neonatal åndenødssyndrom. Det begrensede behandlingstilbudet til for tidlig fødte barn fikk ved dette en enorm oppmerksomhet, og presidentsønnens død var på mange måter en katalysator for utviklingen innen nyfødtmedisin. Dette arbeidet tar for seg utviklingstrekk i behandlingen av svært for tidlig fødte barn i Norge i perioden 1970–2007.

Materiale og metode

Pasientgrunnlag

Studien er en retrospektiv analyse av behandlingen av fem kohorter av svært for tidlig fødte barn behandlet ved henholdsvis Rikshospitalet i 1970, 1980 og 1989 og St. Olavs hospital i 1997 og 2007. De tre kohortene fra Rikshospitalet inkluderer alle barn med en svangerskapslengde ≤ 32 uker, mens kohortene fra St. Olavs hospital omfatter alle barn med en fødselsvekt < 1 500 g.

Pasientdata

Pasientdata er fremskaffet ved identisk og detaljert gjennomgang av hvert enkelt barns journal som beskrevet i en annen artikkel (1). Kohortene behandlet ved Rikshospitalet i 1970, 1980 og 1989 ble analysert i 1992, og kohortene behandlet ved St. Olavs hospital i 1997 og 2007 ble analysert i 2008. Utvalgte data vedrørende kohortene fra Rikshospitalet er tidligere presentert på nasjonale pediatriske møter. Barn som ved utskrivning ikke var diagnostisert med en eller flere av diagnosene hjemblødning, periventrikulær leukomalasi, operert nekrotiserende enterokolitt, bronkopulmonal dysplasi, operert prematuritetsretinopati eller annen nevrologisk diagnose, ble kategorisert som friske overlevende (1). Alle oppgitte data er for øvrig også begrenset til oppholdet fra innleggelse til utskrivning.

Resultater

Utvikling i perioden 1970–89

I 1970 ble bare 11 av 77 barn med svangerskapslengde ≤ 32 uker respiratorbehandlet (tab 1). Fem av disse barna overlevde. Ingen barn født med svangerskapslengde < 25 uker ble behandlet, og mortaliteten var høy selv om også barn født etter 25 ukers svangerskap overlevde i 1970. Behandlingen var ellers lite teknologisk preget, intravenøs ernæring ble i liten grad tilbudt barna, og varigheten av slik behandling var kort. Denne kohorten preges av de mange barna som døde av neonatal åndenødssyndrom i løpet av noen dager.

Intensivliknende behandling av for tidlig fødte barn forekom først i løpet av høsten 1970. Unntaksvis ble barn respiratorbehandlet i mange dager og også gitt langvarig

Hovedbudskap

- Intensivbehandling av svært for tidlig fødte barn har hatt en betydelig utvikling her i landet de siste 40 år
- Siden 1989 har barn født etter bare 23 ukers svangerskapslengde overlevd
- Utviklingen skyldes antakelig like mye bedret pre- og perinatal behandling som bedret behandling av barnet etter fødselen
- De mest umodne barna representerer imidlertid fortsatt store behandlingsmessige og ressursmessige utfordringer

intravenøs væske og ernæring i form av glukose. I slike tilfeller ble det da også foretatt flere røntgenundersøkelser og tatt en rekke blodprøver for å følge behandlingen, noe som ellers ikke var vanlig. Noen av disse barna overlevde og ville uten slik behandling sannsynligvis ha dødd.

I 1980 var behandlingsresultatene relativt uendret sammenliknet med 1970 (tab 1). Alvorlige komplikasjoner som hjerneblødning, prematuritetsretinopati og bronkopulmonal dysplasi rammet også mange av de barna som overlevde (2–5). Det økte pasienttallet viser at flere barn ble ansett som levedyktige og derfor tilbudt behandling. Henimot halvparten av barna ble respiratorbehandlet, og intravenøs ernæring ble gitt til de aller fleste. I 1980 ble også barn født etter bare 23 ukers svangerskap behandlet. Det var imidlertid fortsatt ingen barn født før 25. svangerskapsuke som overlevde, og indikasjonene for behandling av de mest umodne barna var ikke entydig definert. Usikkerheten i vurderingen av hvor levedyktige de aller minste premature barna var, og hvor riktig det derfor var å behandle disse barna, førte til at slike barn ofte ikke ble resuscitert umiddelbart etter fødselen. Intensivbehandling ble først startet noe senere på de barna som da ikke døde, men viste tydeligere tegn på at de var mer levedyktige. Yngre leger

kunne likevel oppleve å få korreks når de i slike tilfeller hadde lagt barn med fødselsvekt under 1 000 g på respirator.

I 1989 ble imidlertid et stadig større antall barn behandlet fordi man i økende grad anså også de minste premature som levedyktige (tab 1). To tredeler av barna ble respiratorbehandlet og nesten alle fikk intravenøs ernæring. Mens dette tidligere stort sett hadde vært intravenøs tilførsel av glukose, fikk nå flere barn med langvarig behov for intravenøs ernæring i større grad også aminosyreløsninger og fettløsninger. Frekvensen av diagnostiske prøver og undersøkelser var også høy. Likevel var dødeligheten fortsatt ganske stor, selv om også barn helt ned til 23. svangerskapsuke nå overlevde. Mens det var en betydelig økning i antallet barn som overlevde, var det egentlig overraskende små forskjeller i prosentvis overlevelse. Som vist i tabell 1 var levetiden for de barna som likevel døde, fortsatt ganske lang. Mens bare 6% ble født ved keisersnitt i 1970, var dette steget til 60% i 1989. Dessuten ble det i 1970 ikke gjort keisersnitt ved svangerskap under 28 uker, i 1989 ble 35% av disse barna tatt med keisersnitt.

Utvikling i perioden 1989–2007

I tidsrommet 1989–97 synes gjennomsnittlig svangerskapslengde og fødselsvekt å

være nærmest uendret, selv om andelen barn < 1 000 g var høyere i 1997 enn andelen barn født før 28. uke i 1989. Selv om det i denne perioden var en betydelig teknologisk utvikling, som bruk av surfaktant ved neonatal åndenødssyndrom, bedre respiratorer, kuvøser, kanyler og annet engangstutstyr, var total overlevelse likevel nærmest identisk, og frekvensen av diagnostiske undersøkelser også svært lik i begge kohortene. I denne perioden økte antallet ekstremt for tidlig fødte barn (< 1 000 g, < 28 uker) sterkt, men antallet barn med sekveler var fortsatt 25–45% (tab 1). Data fra den norske prematuritetsstudien fra 1999/2000 viste også at svært få barn med svangerskapslengde 23–24 uker overlevde uten sekveler (6). Fra 1997 til 2007 har det imidlertid vært en merkbar bedring i behandlingsresultatene, selv om frekvensen av diagnostiske undersøkelser (bortsett fra bildediagnostikk) samt bruk av respiratorbehandling ble redusert. Behandlingstiden for barn som likevel dør, er også blitt betydelig redusert.

Diskusjon

Kohortene

Studien er i utgangspunktet ikke populasjonsbasert. I 1970 og 1980 ble imidlertid de aller fleste svært for tidlig fødte barn fra det tidlige Helse Sør, i noen grad også fra fylke-

Tabell 1 Demografiske og behandlingsrelaterte data for svært for tidlig fødte barn i perioden 1970–2007. Data for årene 1970–89 gjelder barn behandlet ved Rikshospitalet med svangerskapslengde ≤ 32 uker, data for årene 1997 og 2007 gjelder barn behandlet ved St. Olavs hospital med fødselsvekt < 1 500 g. Data er angitt som gjennomsnitt \pm standardavvik eller som prosentandel av kohort. Antall diagnostiske undersøkelser (blodprøver, mikrobiologiske prøver, bildediagnostiske undersøkelser) er angitt med gjennomsnittlig antall per pasient for hele behandlingsperioden. Stiplede linjer i noen ruter angir at data mangler

	1970	1980	1989	1997	2007
Antall barn	77	97	121	46	52
Svangerskapsalder (uker)	29,8 \pm 2,1	29,2 \pm 2,5	28,9 \pm 2,5	28,3 \pm 2,8	28,9 \pm 2,7
Fødselsvekt (g)	1 492 \pm 503	1 395 \pm 467	1 245 \pm 412	1 043 \pm 312	1 117 \pm 275
Andel < 28 uker eller < 1 000 g (%)	21	26	28	52	38
Andel forløst med keisersnitt (%)	6	29	60	65	84
Keisersnitt < 28 uker eller < 1 000 g (%)	0	12	35	54	80
Andel overlevende ved utskrivning (%)	74	73	82	83	94
Overlevende uten alvorlige sekveler (%)	65	86	92	51	69
Overlevende ≥ 28 uker eller $\geq 1 000$ g (%)	82	82	93	91	100
Overlevende < 28 uker eller < 1 000 g (%)	43	48	53	75	85
Laveste svangerskapslengde behandlet (uker)	25	23	23	23	23
Laveste svangerskapslengde for overlevende (uker)	25	25	23	23	23
Levetid for barn som døde (dager)	2 \pm 2	33 \pm 85	28 \pm 49	19 \pm 33	12 \pm 11
Andel barn respiratorbehandlet (%)	14	49	66	67	62
Varighet respiratorbehandling (dager)	4 \pm 4	10 \pm 10	16 \pm 27	15 \pm 21	11 \pm 16
Andel barn gitt intravenøs ernæring (%)	64	90	94	–	92
Varighet intravenøs ernæring (dager)	4 \pm 4	16 \pm 15	14 \pm 25	–	13 \pm 13
Andel barn med total parenteral ernæring (%)	–	–	–	61	77
Varighet total parenteral ernæring (dager)	–	–	–	10 \pm 8	12 \pm 10
Blodgassundersøkelser per pasient	5 \pm 8	11 \pm 11	53 \pm 88	60 \pm 58	31 \pm 21
Kliniskkjemiske undersøkelser per pasient	22 \pm 21	51 \pm 69	191 \pm 270	194 \pm 160	125 \pm 80
Mikrobiologiske prøver per pasient	1 \pm 2	17 \pm 19	10 \pm 16	10 \pm 9	3 \pm 2
Bilediagnostiske undersøkelser per pasient	1 \pm 1	4 \pm 5	9 \pm 12	12 \pm 12	13 \pm 15

ne Østfold, Vestfold, Hedmark og Oppland, behandlet ved Rikshospitalet. Denne antakelsen støttes også av at antall innleggelse økte betydelig i denne perioden, mens fødselstallet på landsbasis gikk ned fra ca. 65 000 til 55 000. Dersom det i denne perioden var slik at de lokale nyfødtavdelingene i større grad behandlet disse barna selv, burde antallet barn ved Rikshospitalet gått ned og ikke økt med nesten 60 %. I 1989 begynte de ulike sentralsykehusene i stadig større grad å behandle barn med svangerskapslengde 30–32 uker, men volumet av dette var likevel relativt lite. Antallet barn behandlet ved Rikshospitalet økte således med 25 % fra 1980 til 1989, selv om fødselstallet bare økte med 11 %. Vi mener derfor at materialet er tilnærmet populasjonsbasert for Rikshospitalets opptaksområde i denne perioden. St. Olavs hospital har hatt en liknende stilling når det gjelder behandling av barn i Trøndelag og deler av Møre og Romsdal gjennom denne tidsperioden studien omfatter.

Det er også en svakhet ved studien at kohortene ved Rikshospitalet og St. Olavs hospital er definert litt forskjellig. Som vist i tabell 1 er likevel svangerskapsalder og fødselsvekt relativt like for kohortene fra 1989 og 1997. Den noe lavere svangerskapsalder og fødselsvekt i 1997 kan forklares med at et økt antall av de aller minste barna nå ble behandlet. Svært for tidlig fødte barn blir i ulike publikasjoner også definert både som barn med svangerskapslengde ≤ 32 uker eller barn med fødselsvekt $< 1\ 500$ g, fordi disse to definisjonene i praksis ikke avviker mye. Vi anser derfor disse kohortene for å være sammenliknbare nok til å beskrive hovedtrekkene i utviklingen gjennom denne perioden.

Faglige trekk bak utviklingen

I perioden 1970–89 skjedde det en betydelig nyfødtmedisinsk utvikling, med nye og bedre respiratorer samt økt tilbud av egnede kanyler til intravenøs tilgang på svært små barn. Dette medførte også en økt interesse og behov for diagnostikk og oppfølging, med sterk økning av blodprøver og røntgenunder-

søkelser. Samtidig var det også en klart mer aggressiv prenatal og obstetrisk behandling, med økt bruk av keisersnitt, også ved stadig lavere svangerskapslengde (tab 1). Frem til 1980 medførte dette likevel ikke bedret overlevelse. Det var likevel en klar tendens til at de barna som døde, levde lenger før de døde, slik det tidligere er rapportert for barn med fødselsvekt ≤ 750 g og svangerskapslengde ≤ 26 uker (2). I tillegg ble stadig flere mødre med truende prematur fødsel behandlet med steroider for å fremskynde lungemodning hos fosteret (data ikke registrert). Mens det i 1970 sannsynligvis ikke var noen mødre som fikk steroider før fødselen, var andelen økt til 87 % i 1997 og 92 % i 2007 (1). Dette understreker at den bedrede overlevelsen i denne tidsperioden sannsynligvis var vel så mye relatert til den pre- og perinatale behandlingen av mor og foster på fødeavdelingen som intensivbehandlingen av barnet på barneavdelingen. Obstetrikens betydning understøttes også av norske studier som har vist at nyfødte premature synes å være mye friskere ved fødselen nå enn tidligere (7, 8).

Den bedrede overlevelsen og reduserte morbiditet hos overlevende fra 1997 til 2007 skjedde samtidig med en redusert diagnostisk intensitet og redusert bruk av respiratorbehandling. Dette kan bl.a. skyldes at man i større grad enn tidligere tok i bruk ikke-invasive måleinstrumenter for monitorering av surstoff- og karbondioksidspenning samt surstoffmetning i blodet. Samtidig fikk behandling med surfaktant et stadig større omfang og har redusert behovet for respiratorbehandling ved neonatalt åndenødssyndrom. Økt bruk av kontinuerlig positiv overtrykksbehandling (CPAP) ved lettere grader av lungesykdom har også hatt en slik effekt. Dessuten fikk barna i 1997 og i 2007 i økende grad total parenteral ernæring, ofte påbegynt allerede få dager etter fødselen.

Konklusjon

Studien viser at behandlingen av svært for tidlig fødte barn har gjennomgått store forandringer siden man i 1970 begynte å intensivbehandle denne pasientgruppen. Det

synes også som en svangerskapslengde på 23 uker har ligget som en uoffisiell behandlingsgrense siden 1980. Samtidig har man hatt en bevisst holdning til å avslutte behandling av barn med små muligheter til å overleve uten betydelige skader (9, 10). Likevel blir behandlingen av ekstremt for tidlig fødte barn brukt som eksempel på en behandling det av ressursmessige grunner bør stilles spørsmål ved (11). Utviklingen innen dette fagfeltet viser imidlertid at stadig flere svært for tidlig fødte barn overlever uten skader.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Nordermoen A, Bratlid D. Kostnader ved behandling av svært for tidlig fødte barn. Tidsskr Nor Lægeforen 2010; 130: 1130–4.
2. Farstad T, Bratlid D, Børndahl PE et al. Overlevelse og sykkelighet blant ekstremt for tidlig fødte barn. Tidsskr Nor Lægeforen 1991; 111: 574–6.
3. Bratlid D, Nøklebye H, Stake G et al. Hjerneblødning hos nyfødte. Et ettårsmateriale. Tidsskr Nor Lægeforen 1991; 111: 1222–5.
4. Finne PH, Egge K, Ruud E et al. Retinopati hos premature. Uvikling av blindhet hos prematurt fødte barn i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1988; 108: 1009–12.
5. Farstad T, Bratlid D. Bronkopulmonal dysplasi – et ett års materiale. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 2524–7.
6. Markestad T, Kaaresen PI, Rønnestad A et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. Pediatrics 2005; 115: 1289–98.
7. Kaaresen PI, Døhlen G, Fundingsrud HP et al. The use of CRIB (clinical risk index for babies) score in auditing the performance of one neonatal intensive care unit. Acta Paediatr 1998; 87: 195–200.
8. Brattli SL, Bratlid D. Comparison of CRB score and Snappe-II score as predictors of mortality and morbidity in premature infants with birthweight < 1501 grams. Pediatr Res 2004; 56: A508.
9. Reigstad H, Markestad T. Behandling av ekstremt premature born – kva grenser og kva problem? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 711–4.
10. Syvertsen L, Bratlid D. Avslutning av behandling ved alvorlig sykdom hos nyfødte. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2484–6.
11. Når leger må velge. Aftenposten (morgen) 5.12.2008.

Manuskriptet ble mottatt 16.3. 2009 og godkjent 7.1. 2010. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.