



<b>Titel:</b>	Truende for tidlig fødsel før gestationsalder 25 + 0
<b>Forfattergruppe:</b>	Pia Christensen, Tine Brink Henriksen, Ane Lando, Gitte Zachariassen, Anja Klamer Repræsentanter fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG): Lise Lotte Torvin Andersen, Lone Hvidman, Lene Grønbech.
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Neonataludvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Anja Klamer, anja.klamer@rsyd.dk

## Truende for tidlig fødsel før gestationsalder 25 + 0.

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	2
Behandling	4
Monitorering	6
Diagnosekoder	6
Referencer	6
Interessekonflikter	6
Appendiks	9

### Resume

Formålet med denne retningslinje er at sikre et sammenhængende og ensartet behandlingstilbud til gravide kvinder med truende for tidlig fødsel før uge 25 og børn født med gestationsalder under 25 uger.

Retningslinjen er udarbejdet i samarbejde mellem DSOG og DPS.

Denne retningslinje gælder for mødre med truende for tidlig fødsel og ikke for de tilfælde, hvor der i henhold til retningslinje for abort efter uge 12+0 er bevilliget sen-abort.

For selve modtagelsen af det ekstremt for tidligt fødte barn henvises til retningslinjen ”Immature nyfødte: modtagelse og indledende behandling.”

[http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vej1\\_2015/Modtagelse\\_og\\_behandling\\_af\\_immature\\_born251115.pdf](http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vej1_2015/Modtagelse_og_behandling_af_immature_born251115.pdf)

Truende for tidlig fødsel defineres som PPRM, cervixinsufficiens og præterm veaktivitet med progression i cervikale forhold (se DSOGs guidelines, <http://www.dsog.dk/obstetrik/>).

Usikkerheden ved terminsberegningen baseret på første trimesters scanning er 1 til 2 uger (1 SD = 4-8 dage). Denne usikkerhed har stor betydning for barnets chance for overlevelse i de yngste gestationsaldergrupper.

	22+0 til 22+6	23+0 til 23+6	24+0 til 24+6
Transport til højtspecialiseret enhed	Ja (1)	Ja	Ja
Samtale med neonatolog (se afsnittet for detaljer)	Ja	Ja	Ja
Antenatal steroid	Nej	Ja (1)	Ja
Tocolyse	Nej	Ja (1)	Ja
Fosterovervågning	Doptone eller ultralydsskanning	Doptone eller ultralydsskanning	CTG (2)
Sectio på føtal indikation	Nej	Nej (3)	Ja (3)
Neonatolog tilstede ved fødslen	Ja (4)	Ja	Ja
Respiratorisk og cirkulatorisk støtte ved fødslen.	Nej	Individuel vurdering (5)	Ja

- 1) Efter konference med vagthavende obstetriske speciallæge og neonatolog fra den lokale højt specialiserede afdeling. Gennemgang af maternelle, føtale og neonatologiske risikofaktorer samt forventningsafstemning med forældrene.
- 2) Det er ikke altid muligt at få CTG kurve af god kvalitet.
- 3) Efter individuel obstetriske og neonatologisk vurdering på højt specialiseret enhed med overvejelser om risiko for mor og barn aktuelt samt for mor ved efterfølgende graviditeter, kan sectio tilbydes.
- 4) Neonatologen kan hvis forældrene ønsker det deltage med henblik på vurdering af behov for palliativ behandling.
- 5) I gestationsalder 23+0 til 23+6 afhænger den respiratoriske og cirkulatoriske støtte til barnet af en individuel vurdering af barnets gestationsalder, fødselsvægt, livstegn samt forventningsafstemningen med familien.

## Baggrund

Overlevelsen hos børn i gestationsalder 22+0 til 24+6 varierer fra land til land, og er afhængig af den indsats, der ydes i forhold til mor og barn i forbindelse med fødslen. Alle børn født i disse gestationsalder har behov for behandling efter fødslen, og ingen overlever uden behandling. Barnets chance for overlevelse og overlevelse uden svære senfølger er afhængigt af, at fødestedet tilbyder aktiv behandling til mor og barn<sup>1,2</sup>. Derfor er det relevant med en tværfaglig retningslinje for håndteringen af de kvinder, der indlægges med truende for tidlig fødsel efter uge 22 og før uge 25 samt for de børn, der fødes på dette tidspunkt. Der findes ingen randomiserede undersøgelser af betydningen af forskellige obstetriske og neonatologiske tiltag i GA 22+0 til 24+6, hvorfor nedenstående guideline skitserer anbefalinger med baggrund i store observationelle undersøgelser.

På verdensplan er der kun få overlevende børn med gestationsalder 22+0 til 22+6<sup>1,3</sup>. Det afspejler både den obstetriske og neonatologiske tilgang til denne aldersgruppe, men også det biologiske potentiale for overlevelse. Selv i EXPRESS kohorten baseret på 3 fødselsårgange i Sverige rapporteredes kun om i alt 5 overlevende børn født før 23 gestationsuger<sup>4</sup>. Ved gestationsalder under 22 uger vurderes chancerne for overlevelse at være stort set fraværende, ligesom børn i den gestationsaldergruppe kun lever kort tid uden hjælp.

### Samtale med forældrene

Det vigtigste element i denne samtale er at søge oplysninger om forældrenes situation, deres forhåbninger til graviditeten og bekymringer ved den truende for tidlige fødsel. Den information der gives til forældrene skal støtte dem i deres beslutningsproces/forberedelse på forløbet ved fødslen af et immaturt barn. Lægen skal så vidt muligt opnå enighed med forældrene om en behandlingsplan og et behandlingsniveau. Der skal være en løbende dialog mellem læge og forældre også i forbindelse med den initiale stabilisering.

Samtalen bør om muligt afdække nedenstående områder. Det er ikke altid, at der er tid eller mulighed for dybdegående samtale, og her må lægen afdække de vigtigste forhold for familien og på dette grundlag lave en behandlingsplan.

- Forældrene informeres om overlevelseschance og risiko for senfølger i den aktuelle gestationsalder (se tabellerne og graferne nedenfor). Lægen skal have en fornemmelse af, hvordan forældrene forholder sig til dette.
- Forældrene informeres om hvad der forventes at ske på fødestuen umiddelbart efter fødslen med initial stabilisering og overflytning til neonatalafdelingen, eller palliativ behandling hos forældrene, hvis barnet ikke kan overleve, eller der er taget beslutning om palliativ behandling.
- Hvis kvinden ikke kan nå at blive overflyttet til en højtspecialiseret enhed inden fødslen, skal forældrene informeres om, at mor og barn vil blive overflyttet til videre behandling efter barnets fødsel og initiale stabilisering.
- De skal informeres om mulighed for nøddåb (hvis barnet er levende født) eller udførelse af andet ritual familien måtte ønske.
- Familien skal informeres om håndtering af barnet, hvis det ikke kan overleve. Herunder at den bedste palliation består i tæt kontakt (hud mod hud) mellem barn og en forælder. Hvis forældrene ikke ønsker dette, skal det accepteres.
- Hvis muligt skal der være en aftale med forældrene om, hvordan det håndteres hvis barnet ikke responderer på respiratorisk og cirkulatorisk støtte og der må konverteres til palliativ behandling på føde/sectiostuen.
- Hvis muligt skal forældrene vises rundt på neonatalafdelingen inden fødslen.

Hvis barnet indlægges på neonatalafdelingen, skal forældrene informeres om, at tiden umiddelbart efter fødslen er mest kritisk med hensyn til overlevelse. Efter den første leveuge falder risikoen for død væsentligt. Hvis barnet overlever den første uge skal familien informeres om, at barnet formentlig får et minimum 3 måneders indlæggelsesforløb, der vil bestå af perioder, hvorunder barnet også kan være kritisk sygt. Hovedparten af børnene vil få behov for behandling med medicin i lungerne for at lette lungernes udfoldelse, samt respiratorbehandling, nogle gange af flere omgange. De vil få ernæring gennem en sonde i form af udmalket modermælk og i starten også ernæring intravenøst med særlige ernæringspræparater. Der vil oftest være behov for behandling med blodprodukter, og medicin der kan understøtte f.eks. blodtrykket eller antibiotika for infektioner. Det vil være hensigtsmæssigt at få forældrenes tilsagn til dette. De skal informeres om,

at barnet vil være i øget risiko for kognitive, motoriske og/eller adfærdsmæssige vanskeligheder samt øget risiko for synshandicap. Som støtte til samtalen kan man evt. bruge tabellen og graferne vist sidst i dokumentet.

Det er desværre ikke altid muligt at nå at informere familien på denne måde inden fødslen, og informationen gives også ofte under suboptimale omstændigheder (pågående veer). Dette er et vilkår, og der skal derfor så vidt muligt foregå en gensidig forventningsjusterende samtale med forældrene før, under og efter den initiale stabilisering af barnet.

Forældrene skal om muligt informeres om at man altid vurderer det enkelte barn individuelt. Det kan derfor vise sig, at en palliativ tilgang ikke er rimelig, hvis det enkelte barn fremtræder mere modent og stærkt end forventet ud fra gestationsalder, og om modsat kan barnet også være mere umodent og svagt end forventet. Derfor vil der foregå en løbende drøftelse med forældrene omkring behandlingsniveauet.

## Behandling

### Antenatal steroid:

Behandling med antenatal steroid er velundersøgt hos børn med gestationsalder 26+0 til 35+0, hvor der findes betydelig reduceret mortalitet og morbiditet ved behandling i forhold til placebo eller ingen behandling af mødre med truende for tidlig fødsel. Behandlingen omtales ofte som ”lungemodner”, men den påvirker fosteret på flere områder. Således reducerer behandlingen risikoen for neonatal død, moderat/svær respiratorisk distress syndrom, intraventrikulær hjerneblødning, nekrotiserende enterokolitis, behov for respiratorbehandling, samt risikoen for infektion<sup>5</sup>. Hos børn med gestationsalder under 26 uger er behandlingen knapt så velundersøgt.

I en observationelt undersøgelse med prospektivt indsamlede oplysninger om 10.528 børn født før uge 26 var der lavere risiko for død, IVH og forsinket udvikling i 18-22 måneders alderen blandt de, der havde fået antenatal steroid<sup>6</sup>. Norske og svenske undersøgelser har ligeledes vist reduceret mortalitet ved behandling med antenatal steroid under gestationsalder 25+0<sup>7,8</sup>.

Der foreligger ikke gode undersøgelser, der omfatter børn født i gestationsalder 22+0 til 22+6.

Alle gravide med truende for tidlig fødsel fra gestationsalder 23+0 informeres om og tilbydes eventuelt antenatal steroidbehandling. Behandlingen konfereres med både obstetrisk og neonatologisk speciallæge på den lokale højt specialiserede afdeling. Det er vigtigt, at behandlingen først iværksættes, når der er kendskab til fosterets chance for overlevelse, risiko for senfølger og forældrenes forventninger.

For mere detaljeret information henvises til DSOGs retningslinje for antenatal steroid.

### Tocolyse:

Tocolyse er vist at kunne forsinke fødslen i 48-72 timer. Tocolyse gives til kvinder i truende for tidlig fødsel uden kontraindikationer med det formål, at den antenatale steroid kan nå at få effekt og kvinden kan blive overflyttet til en højt specialiseret enhed<sup>9,10</sup>.

Tocolyse er ikke vist at have effekt på det neonatale outcome for barnet.

For mere detaljeret information henvises der til DSOGs guideline vedr. tocolyse.

### **Magnesiumsulfat:**

Der pågår (dec. 2017) fortsat inklusion af patienter til et dansk studie, der randomiserer gravide kvinder i truende for tidlig fødsel til behandling med magnesiumsulfat med henblik på at vurdere den neuroprotektive effekt hos barnet (cerebral parese). Resultatet afventes inden endelig anbefaling.

Det seneste Cochrane review på området fandt, at antenatal behandling med magnesiumsulfat reducerede risikoen for cerebral parese hos barnet (number needed to treat på 63; 95% confidence interval 43 til 155)<sup>11</sup>. Både ”The European Association of Perinatal Medicine” og ”The American College of Obstetricians and Gynecologists” angiver, at behandling med magnesium sulfat kan overvejes ved truende for tidlig fødsel før uge 32<sup>9,10</sup>.

### **Fosterovervågning:**

Formålet med fosterovervågningen er at vurdere om fosteret er levende, truet eller dødt. Hjerteaktion kan vurderes med doptone, ved ultralydsskanning eller CTG.

Ultralydsskanning ved truende for tidlig fødsel udføres med henblik på vægt, flow, lejrning, tilvækst samt vand.

Overvågning under fødslen foretages for at have et groft mål for barnets tilstand ved fødselen. Efter gestationsalder 24+0 kan dette mål indgå i overvejelserne om forløsningsmåde herunder sectio.

### **Fødselsmåde:**

Sectio kan foretages hvis moderens liv er truet, og kan i enkelte tilfælde overvejes hvis barnets liv er i fare, under hensyntagen til barnets chance for overlevelse i forhold til moderens og kommende børns risiko ved efterfølgende graviditeter. Ved gestationsalder fra 24+0 kan sectio tilbydes, hvis barnets liv er i fare og forældrene ikke er indstillede på, at barnet dør intrauterint. Forældrene skal være velinformerede om barnets chance for overlevelse og risiko for varige mén samt mulige følger for mor.

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der sammenligner outcome hos børn født vaginalt med børn født ved sectio under 25 uger.

Undersøgelser af vaginal fødsel versus sectio i forhold til barnets chance for overlevelse og morbitiet har vist divergerende resultater. Nogle viser ingen forskel i overlevelse<sup>12</sup>, mens andre har vist øget overlevelse<sup>13,14</sup>. I de sidstnævnte undersøgelser er det dog svært at afgøre om ”confounding by indication” reelt er udelukket. EXPRESS studiet viste øget risiko for forsinket udvikling ved 2,5 år hos immature børn i underkrop født vaginalt, men der var ingen øget mortalitet ved vaginal fødsel vs. sectio<sup>15</sup>. I EXPRESS blev hhv. 2,4%, 13% og 42% født ved sectio i GA 22, 23 og 24. Alle børn født ved sectio i uge 22 døde, 5 ud af 18 børn født ved sectio i uge 23 døde og 22 ud af 68 børn født ved sectio i uge 24 døde. Det amerikanske obstetriske selskab anbefaler først sectio fra uge 25+0, men angiver at det kan overvejes fra GA 23+0 og frem, hvis der er tale om patologisk hjerteaktion hos fosteret, eller hvis der ikke er tale om en hovedpræsentation<sup>16</sup>.

Der er fundet væsentlig øget risiko i form af blødning, infektion, indlæggelse på intensiv afdeling samt død for moderen ved sectio i forhold til vaginal fødsel i gestationsalder under 27 uger<sup>17</sup>.

Fødselsmåden afhænger af mange faktorer. Problematikken er, at det nogle gange kan være svært at vurdere om kvinden aktuelt er i fødsel. Vi har endnu ikke test der præcist kan forudsige, at kvinden med PPRM/afkortet cervix føder. En samlet individuel vurdering afhængigt af obstetriske og føtale faktorer må gøres. Medmindre moderens liv er i fare bør der forud for sectio før gestationalalder 24+0 rådføres med vagthavende obstetrikere og neonatolog på højt specialiseret enhed.

For mere detaljeret information henvises til DSOGs guideline vedr. fødselsmåde.

### **Respiratorisk og cirkulatorisk støtte ved fødslen:**

Hos børn født i GA 22+0 til 22+6 vil den primære behandling være non-farmakologisk palliativ terapi. Det vil sige at barnet lægges hos forældrene og holdes varmt. Hvis barnet ser ud til at have smerter eller ubehag (helst vurderet af neonatolog) gives smertestillende medicin (f.eks. morfin oralt). Hvis barnets fremtoning giver anledning til tvivl om gestationsalderen, så kan der ydes almindelig respiratorisk og cirkulatorisk støtte til barnet. Ved fødsel i gestationsalder 23+0 til 23+6 er tilgangen til respiratorisk og cirkulatorisk støtte til barnet afhængig af konsensus mellem forældrene og pædiateren/neonatologen set i relation til barnets tilstand ved fødslen. Et barn med tydelige livstegn (vejtrækning, hjerteaktion over 100 og bevægelser) stabiliseres med nasal CPAP og vurderes af neonatolog. Behandlingen kan konverteres til palliativ terapi på et senere tidspunkt afhængig af barnets respons til den stabiliserende behandling.

## **Monitorering**

Monitorering via den nationale kliniske database i neonatologi.

## **Diagnosekoder**

DP072 Immaturitet

DP070 Ekstrem lav fødselsvægt (fødselsvægt under 1000 gram)

DZ371 Eet dødfødt barn

## **Referencer**

1. 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(19):1801-1811. doi: 10.1056/NEJMoa1410689 [doi].
2. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: Comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ.* 2012;345:e7976. doi: 10.1136/bmj.e7976 [doi].

3. Santhakumaran S, Statnikov Y, Gray D, et al. Survival of very preterm infants admitted to neonatal care in England 2008-2014: Time trends and regional variation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017. doi: fetalneonatal-2017-312748 [pii].
4. EXPRESS Group, Fellman V, Hellstrom-Westas L, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009;301(21):2225-2233. doi: 10.1001/jama.2009.771 [doi].
5. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3 [doi].
6. 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(21):2348-2358. doi: 10.1001/jama.2011.1752 [doi].
7. 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):1567-1574. doi: 10.1111/1471-0528.14545 [doi].
8. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, et al. Neonatal morbidity and 1-year survival of extremely preterm infants. *Pediatrics.* 2017;139(3):10.1542/peds.2016-1821. Epub 2017 Feb 22. doi: e20161821 [pii].
9. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no. 171: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e155-64. doi: 10.1097/AOG.0000000000001711 [doi].

10. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the european association of perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011-2030. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860 [doi].
11. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004661. doi(1):CD004661. doi: 10.1002/14651858.CD004661.pub3 [doi].
12. Thomas PE, Petersen SG, Gibbons K. The influence of mode of birth on neonatal survival and maternal outcomes at extreme prematurity: A retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56(1):60-68. doi: 10.1111/ajo.12404 [doi].
13. Furukawa S, Sameshima H, Ikenoue T. The impact of cesarean section on neonatal outcome of infants born at 23weeks of gestation. *Early Hum Dev.* 2014;90(3):113-118. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.12.010 [doi].
14. Malloy MH, Doshi S. Cesarean section and the outcome of very preterm and very low-birthweight infants. *Clin Perinatol.* 2008;35(2):421-35, viii. doi: 10.1016/j.clp.2008.03.008 [doi].
15. Kallen K, Serenius F, Westgren M, Marsal K, EXPRESS Group. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in sweden: Prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(11):1203-1214. doi: 10.1111/aogs.12726 [doi].
16. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus no. 6: Periviable birth. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e187-e199. doi: 10.1097/AOG.0000000000002352 [doi].





17. Reddy UM, Rice MM, Grobman WA, et al. Serious maternal complications after early preterm delivery (24-33 weeks' gestation). *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):538.e1-538.e9. doi:

10.1016/j.ajog.2015.06.064 [doi].

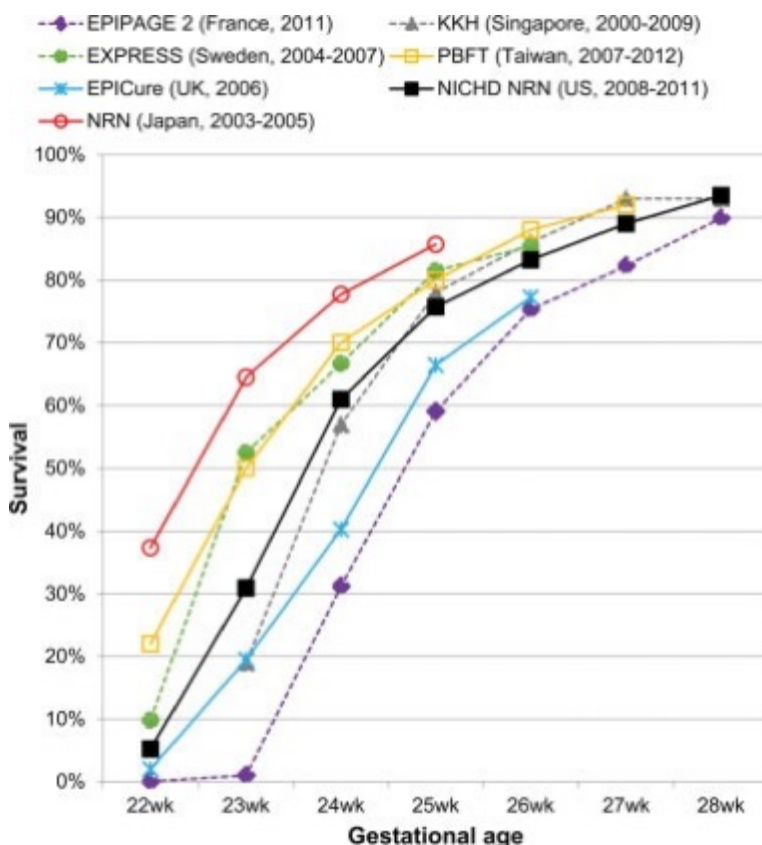
## Interessekonflikter

Ingen

## Appendiks

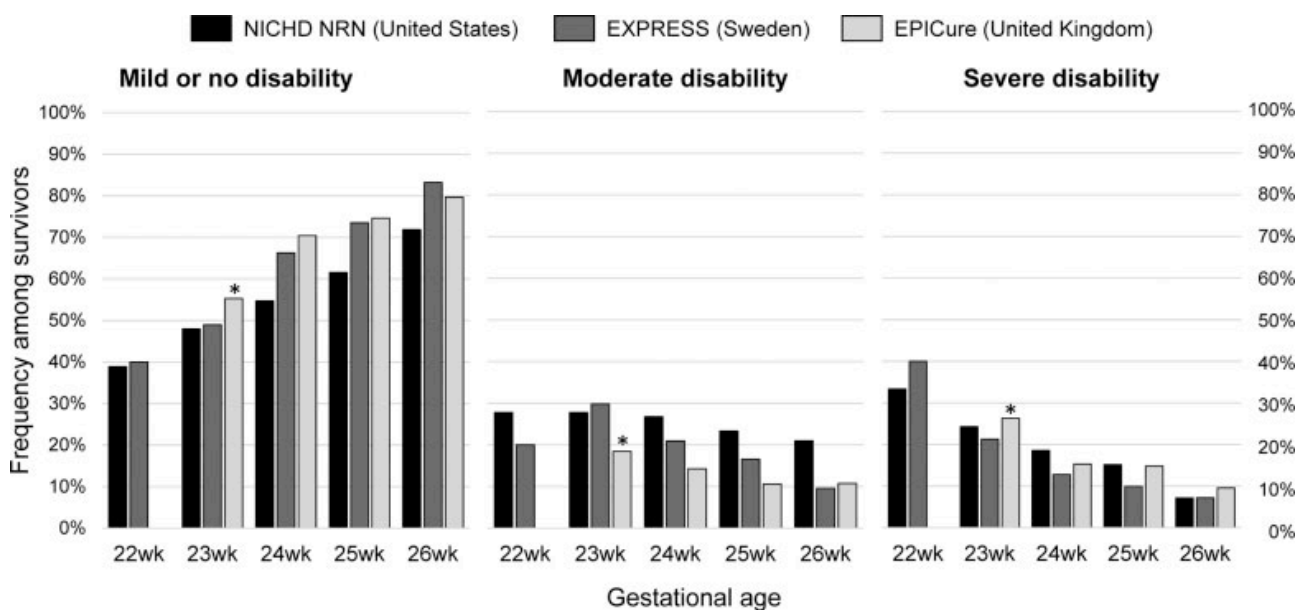
Grafer til støtte for samtale med forældrene:

Overlevelse:





Prognose



Nedenstående skema er nemt at bruge mnemoteknisk. Der er estimeret overlevelseschance samt chance for overlevelse uden svære handicap for levende fødte børn. OBS bedre overlevelse hvis der er givet antenatal steroid og mindre risiko for handicap. De senere års udenlandske opgørelser, giver større chance for overlevelse uden svære handicap i de yngre GA grupper. Fødselsvægten har også betydning for prognosen, som tabellen angiver.

Gestationsalder er angivet i fulde uger, dvs. 24 betyder 24<sup>+0</sup> til 24<sup>+6</sup> uger.

Tommelfingerregel for prognose hos børn uden misdannelser									
Gestationsalder	22	23	24	25	26	27	28	29	32
Overlevelse	?	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	>98%
Heraf uden svært handicap	?	30%?	40%	50%	60%	70%	80%	90%	>98%
Celeston & surfactant	prognose 1-2 uger bedre end gestationsalder								
Fødselsvægt									
15% under medianvægt for gestationsalder	prognose 1 uge dårligere end gestationsalder								
25% under medianvægt for gestationsalder	prognose 2 uger dårligere end gestationsalder								

Tallene i tabellen er således kun vejledende i dialogen og må således ikke tillægges høj grad af præcision.

NB der vil være andre forhold, der også kan have betydning for prognosen.

Svært handicap: cerebral parese (sværere grader), blindhed, døvhed, svær epilepsi eller IQ (DQ) under 70.

Let til moderat handicap: lettere grad af CP, moderate syns eller høreproblemer (f.eks. ensidige problemer, IQ (DQ) 70-84, fumler-tumler over 1 år, påvirket kognitiv funktion – herunder sprog-



tale problemer eller have behov for specialskole. Man kan således godt være normalt begavet og have CP i let grad.

Rask: f.eks. børn med behov for ekstra støtte i skolen, IQ lavt i normalområdet.