



Hyvin ennenaikaisesti syntyneen lapsen sairastavuus ja ennuste



Outi Tammela
lastenklินิกka



Pääkohdat

Määritelmiä

Neurologinen ennuste

Sairastavuus lapsuudessa

Keuhkoennuste

Kasvu

Morbiditeetti aikuisiällä

Muu ennuste



Määritelmiä

Ennenaikainen: raskauden kesto < 37 vko

Hieman ennenaikainen: raskauden kesto $34^{+0}-36^{+6}$ vko

ELGAN erittäin ennenaikainen: raskauden kesto < 28 vko

Keskonen sp < 2500 g (Ylppö)

VLBW hyvin pienipainoinen sp < 1500 g

ELBW erittäin pienipainoinen sp < 1000 g

Pikkukeskonen: raskauden kesto < 32 vko ja/tai sp < 1500 g

Neurologinen ennuste, EPICURE

EPICURE: GB+Irlanti 10 kk aikana v 1995 20+0 -25+6 vko: 811 lasta NICU-hoitoon, eloon jäi 314 (39%).
Kontrolli 2,5 v (n=283, 92%), ja 6 v iässä (n=241, 78%). Verrokkeina lähinnä samanikäiset samaa sukupuolta olevat lapset. Marlow NN, et al, 2005:

Ennuste	22 vko	23 vko	24 vko	25 vko
N	138	241	382	424
NICU hoito, N(%)	22 (16)	131 (54)	298 (78)	357 (84)
Kotiutui, N(%)	2 (1)	26 (11)	100 (26)	186 (44)
6 v iässä, N(%)				
Vaikea vamma	1 (0,7)	5 (2)	21 (5)	26 (6)
Kohtal. Vamma	0	9 (4)	16 (4)	32 (8)
Lievä vamma	1 (0,7)	5 (2)	26 (7)	51 (12)
Elossa ilman vammaa %				
Elävänä syntyneet	0	3 (1)	10 (3)	35 (8)
NICU hoidetut	0	3 (2)	10 (3)	35 (10)
Elossa ilman vaikeaa/kohtalaista vammaa				
Elävänä syntyneet	1 (0,7)	8 (3)	36 (9)	86 (20)
NICU hoidetut	1 (5)	8 (6)	36 (12)	86 (24)

EPICURE 11 V

(Johnson S, et al, Pediatrics 2009)

Alkuperäisestä kohortista 219 (71%) keskosta ja 153 ikäkontrollia: kognitiiviset testit ja kliininen tarkastus

Kognitio $<-2SD$ **40%** vs 1.3%

CP 38 (17%), neuromotorinen vamma 10%, näkövamma 9%, kuulovamma 2%

Merkittävä toiminnallinen vamma 45% vs 1 %

Pojat OR 1.8(95%CI 1.0-3.1), 23-24-viikkoiset OR 1.8 (95%CI 1.0-3.1)

Noin puolet ilman vaikeaa vammaa 11 v iässä

Muutos 6 v-11 v

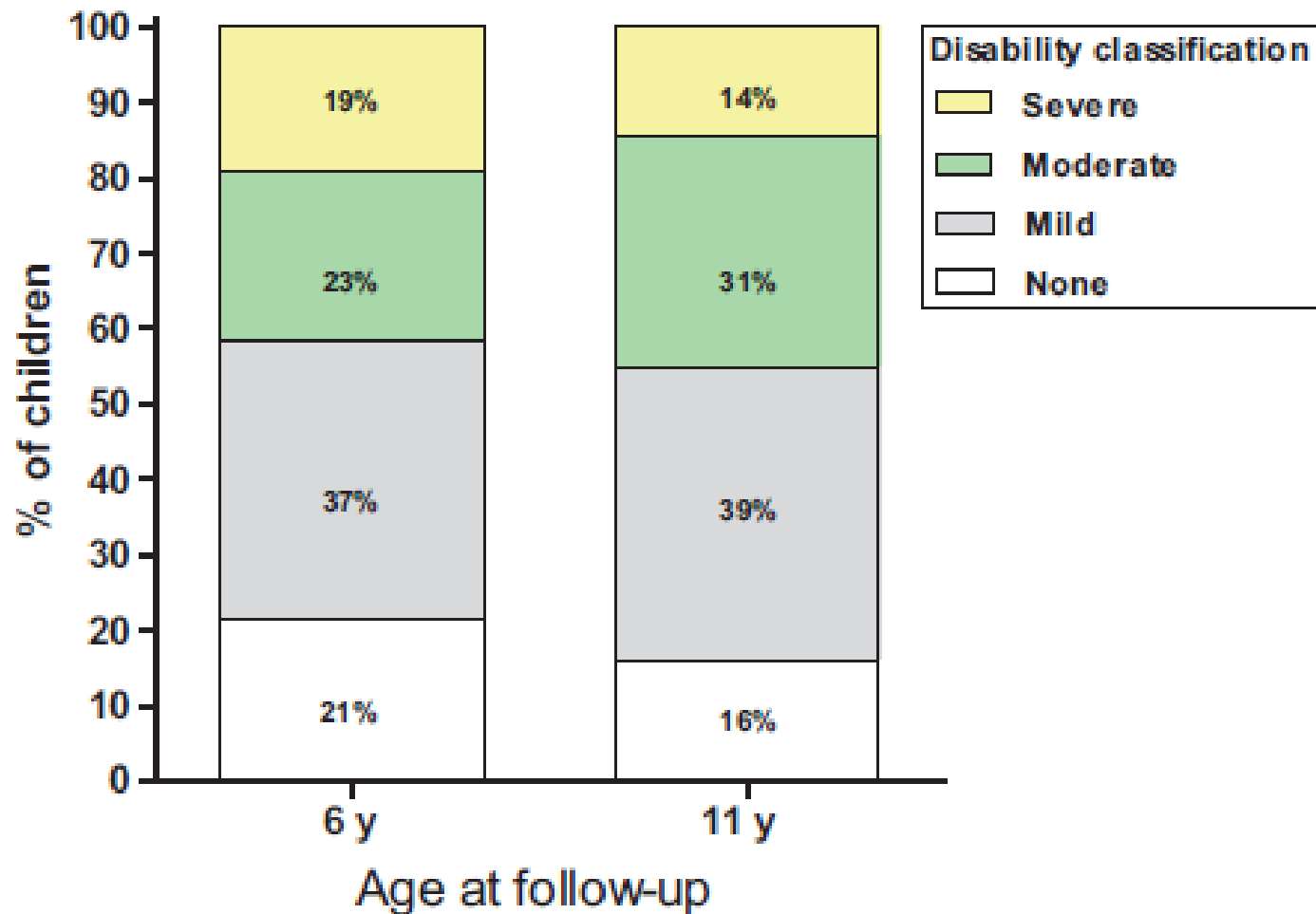


FIGURE 1

Distribution of composite disability in extremely preterm children assessed at both 6 and 11 years of age ($N = 202$).

Suomi, pienen pienet keskoset

Rekisteri sp < 1000 g vv 1996-1997

351 elävänä syntynyttä

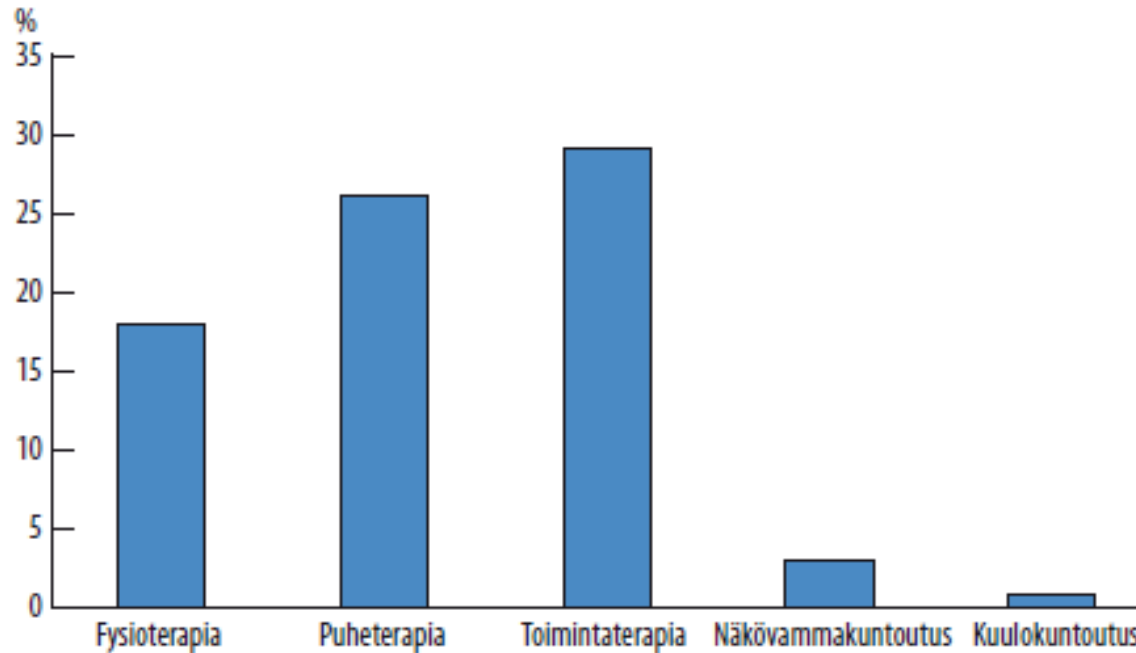
Elossa 2 v iässä 208 (59%). Vakava neurologinen vamma n 20%, lievä vamma 40%

5 v iässä elossa 206 (59%). NEPSY 172:lle:

CP 14%, vaikea vamma 20%, lievä vamma 19%, normaali funktio 61%, 26% täysin normaali



Kuntoutuksen tarve



KUVA 2. Erilaista kuntoutusta saaneiden osuudet viiden vuoden iässä 206:n vuosina 1995–1996 Suomessa syntyneen alle 1000 g painaneen lapsen alnelstossa.

ADHD, Strang-Karlsson, et al, 2008

18-27 v iässä

162 VLBW, AGA 110, 52 SGA (< 2 SD)

172 term controls

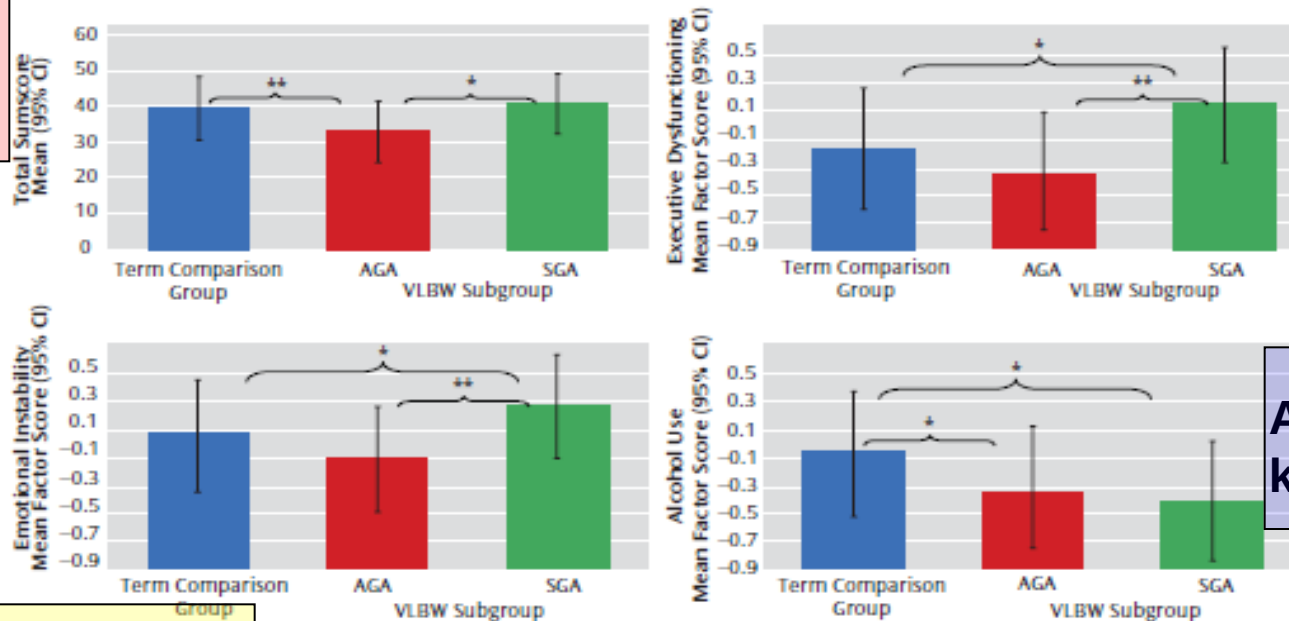
Adult Problem Questionnaire

Kysely päihteiden käytöstä



SGA ADHD:n riskitekijä keskosilla

FIGURE 1. Adjusted Group Mean Scores on the Adult Problem Questionnaire in the Term Comparison Group (N=172) and the Very-Low-Birth-Weight (VLBW) Subjects by Gestational Age Subgroup^a



Total sum

Dysfunktio

Alkoholin käyttö

Tunne-elämän labiilitteetti

AGA=appropriate for gestational age (N=110); SGA=small for gestational age (N=52).
*p<0.05; **p<0.01.

Tupakka, päihteet, huumeet



VLBW vs term

Kokeillut tupakkaa 46.6% vs 64.0%, p 0.002

Polttaa päivittäin 23.6% vs 32.0 %, p 0.04

Humalassa joskus 81,4% vs 93%, p 0.002

Joka kk humalassa 42.2% vs 64.9%, p<0.001

Kokeillut huumeita 21.7% vs 38.4%, p 0.001

Huumeita ≥ 10 x 6.8% vs 11.0%, p 0.23



Sairastavuus

Korvenranta E, et al

Elävänä syntyneet pikkukeskoset (rv <32 vko
ja/tai syntymäpaino < 1500 g vv 2000-2003

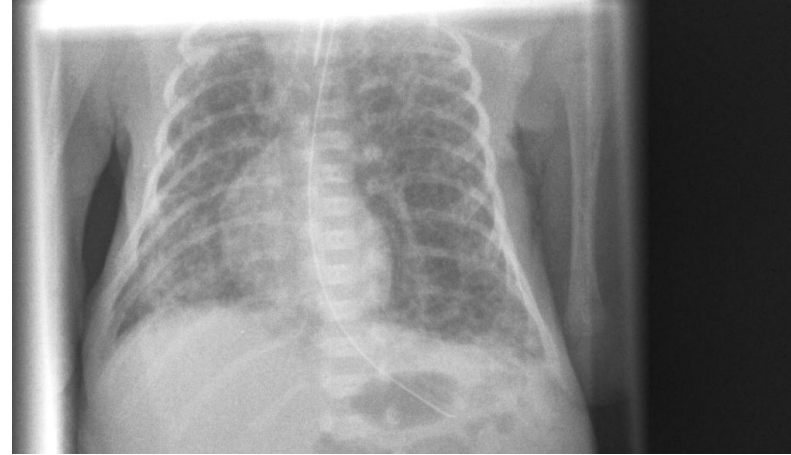
Sairaalahoidot ensimmäisen neljän elinvuoden
aikana



GA	N	Days of initial hospitalization - Mean (median)	No. of non-emergency outpatient visits - Mean (median)	No. of emergency outpatient visits - Mean (median)	Other hospital stays in days - Mean (median)
23	17	137 (126)	44 (99)	3.1	7.0
24-25	135	122 (108)	39.4	3.8	6.8
26-27	231	94 (85)	30.0	4.0	5.5
28-29	385	68 (64)	25.7	2.6	4.6
30-31	756	48 (44)	16.7	2.0	3.6
>31	228	44 (38)	17.2	2.0	3.8
All	1,752	64 (55)	22.5	2.5	4.4
Full term control group	609	3.5(3)	2.5	0.9	2.0

Ensimmäinen
sairaalahoito 76-88%
koko 4 v kustannuksista

Keuhkot



BPD:

- pitkittynyt lisähapentarve 28vrk/36 vko korjattu ikä
- Thorax-rtg-muutokset

Keuhkoennuste?

Keuhkoennuste VLBW, ei BPD ?

Korhonen P, et al, 2004

7-8 v iässä

VLBW+ BPD, N= 34

VLBW, ei-BPD, N= 34

Täysiaikainen verrokki, N=34

Oirekysely, keuhkofunktiotutkimukset

Yskä, vinkuminen VLBW:llä yleisiä

Table 2. Children's medical history and respiratory health in the past year.

	BPD <i>n</i> = 34	No-BPD <i>n</i> = 34	Term <i>n</i> = 34	<i>p</i>
Atopy	5 (15%)	9 (27%)	10 (29%)	0.318
Current cough/wheezing provoked by				
– cold air	8 (24%)	5 (15%)	3 (9%)	0.245
– exercise	9 (27%)	11 (32%)*	2 (6%)	0.021
– either	9 (27%)	11 (32%)	3 (9%)	0.054
Current inhaled medications	9 (27%)	5 (15%)	5 (15%)	0.355
– corticosteroids	7 (21%)	4 (12%)	2 (6%)	0.224
– bronchodilators	9 (27%)	5 (15%)	5 (15%)	0.355

Values are *n* (%). **p* < 0.05, compared to term group (χ^2 test corrected for multiple comparisons).

Minuuttivolyyymi, bronkospasmitaipumus

	BPD	No-BPD	Term	p
FEV ₁	90 (14)	95(14)	99(11)	0.019
PD ₂₀	270	357	953	0.006
<810	20(80%)	23(79%)	14(47%)	0.008

Kuollut tila, ilmatievastus, diffuusiokapasiteetti

	BPD	No-BPD	Term	p
RV	159	148	132	0.004
RV/TLC	30(8)	27(7)	24(6)	0.002
R _{aw}	84	62	67	0.008
sG _{aw}	85	96	103	0.001
DLCO	86(16)	91(13)	101(15)	0.001



Ennenaikainen/term SGA?

Evenesen, et al, 2009 Early Hum Devel

VLBW, N= 67: 28(24-35)vko, 1245(800-1500) g

term SGA (<10%), N= 47: 39 (38-42)vko, 2950 (2130-3250)g

term controls, N= 63: 40 (37-42) vk, 3700 (2670-5140)g

18 v iässä

Spirometria

CO-transfer factor (TLCO)

Max hapenottokyky ($\text{VO}_{2\text{max}}$)

VLBW keuhkofunktio huonoin

Table 3

Lung function in two groups of 18 year old young adults who had low birth weight (VLBW: birth weight below 1501 g; SGA: born at term with birth weight below the 10th centile) and a group of young adults born at term with normal birth weight

	VLBW (n=37)	SGA (n=47)	Control (n=63)
VC (l)	4.2 (0.1)***	4.5 (0.1)	4.7 (0.1)
% VC of predicted	92.1 (2.0)*	98.0 (1.8)	98.0 (1.5)
FEV ₁ (l)	3.4 (0.1)***	3.9 (0.1)	4.0 (0.1)
% FEV ₁ of predicted	85.2 (1.8)***	98.4 (1.6)	98.1 (1.4)
TLC (l)	5.2 (0.1)**	5.4 (0.1)*	5.6 (0.1)
% TLC of predicted	99.2 (1.7)	100.8 (1.5)	100.6 (1.3)
RV (l)	1.15 (0.06)	1.11 (0.05)	1.08 (0.05)
TLCO (SI units)	8.2 (0.2)***	9.0 (0.2)*	9.5 (0.2)
% TLCO of predicted	89.8 (2.3)**	95.8 (2.0)	98.6 (1.7)

Values are mean and standard error (SE) adjusted for sex.

* $p \leq 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$ vs. controls.

VC=vital capacity.

Kasvu, Evensen et al

	VLBW	SGA	Control
Pituus cm	169.6	169.3	173.4
Paino kg	64.2	64.3	69.8
BMI	22.2	22.3	23.2

Huonoon kasvuun avuksi kasvuhormoni

Mairoana A, Cianfarani S: Meta-analyysi 2009

Kasvuhormonihoito SGA:lle (syndroma yms
pois suljettu)

Jos pituus < -2 SD 2v iässä

Aikuispituus 0,9 SD suurempi kuin verrokeilla

Pituuden lisäys hoidetuilla 1,5 SDS vs 0,25 SDS

Lisämunuaiskuoren ohjelmoituminen, Korhonen P, et al

7 v iässä

VLBW + BPD, N=31: 27₍₂₃₋₃₀₎ rvko, sp 954₍₂₀₁₎ g,
SGA 5 (16%)

VLBW, N=33: 29₍₂₅₋₃₅₎ rvko, sp 1127₍₂₃₆₎ g, SGA
14 (42%)

Term control, N=33

antropometria, lisämunuaisandrogeenit

- Androgeenien tasot korkeammat VLBW-lapsilla, erityisesti SGA
- Saavutuskasvu liittyi korkeampiin androgeenitasoihin
- Yhdellä SGA tytöllä hienhajua ja comedoita

	SGA N=18	Non-SGA N=40	Term N=32	P
Androstendioni nmol/L	1.2 (0-2.8)	0.7 (0-1.8)	0.6 (0-1.4)	0.003
1.0 mmol/L N(%)	10 (56)	9 (23)	3 (9)	0.001
DHEAS μmol/L N (%)	1.2 (0.2-5.8)	0.4 (0-2.5)	0.3 (0-2.3)	0.001
> 1.1 μ mol/L	9 (50)	11 (28)	2 (6)	0.002
> 1.6 μ mol/L	6 (33)	5 (13)	2 (6)	0.029

Ennenaikainen adrenarche liittyy

Luuston aikaiseen kypsyymiseen>> vaikutus loppupituuteen

Kiihtynyt saavutuskasvu liittyy insuliiniresistenssiin, dyslipemiaan ja sydän- ja verisuonitauteihin aikuisiällä



Depressio

Räikkönen K, et al, 2008

Aikuisikä

VLBW, N= 162

Term control , N= 172

Antidepressanttien käyttö, depressio-dg,
depressio-pisteet (Beck depression inventory score, Center
for epidemiologic studies depression score)



Depressio

VLBW AGA: depressiopisteet 29,1%
matalammat ($p=0.004$), depressio-dg 4.8 x
epätodennäköisempi ($p=0.02$) kuin verrokeilla

VLBW SGA: Depressiopisteet 36.2%
korkeammat ($p=0.04$), antidepressanttien käyttö
4.0 x todennäköisempi ($p=0.03$) ja depressio-dg
2,5 x todennäköisempi ($p=0.04$) kuin verrokeilla



Helsinki -study

VLBW 162 vs 188 kontrollia

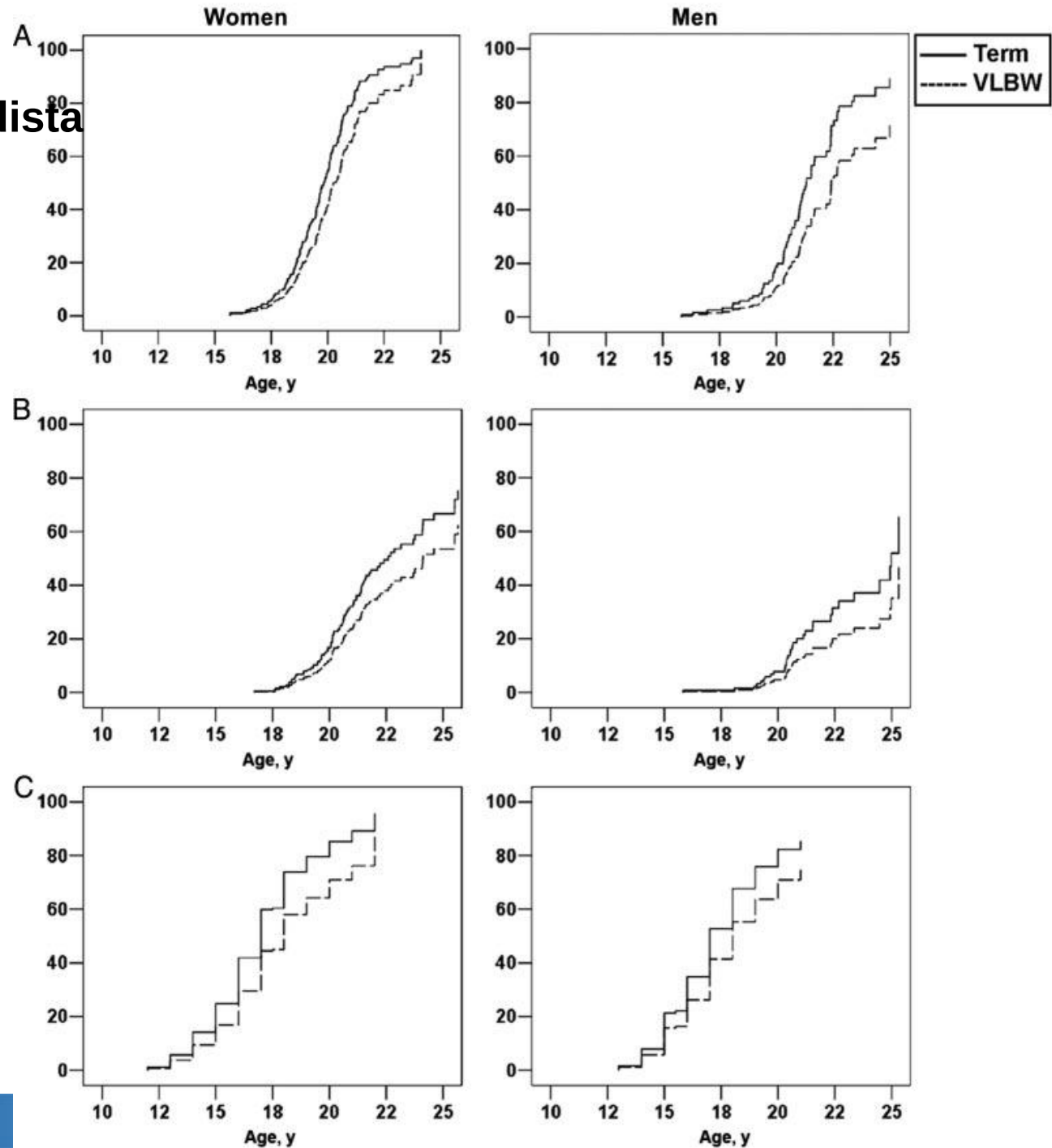
- Ikä 22.3 (18.7-27.1) v
- Ei vaikeaa vammaa
- kyselykaavake: muuttaminen vanhempien kotoa, hynttyyt yhteen, seksikumppanien määrä



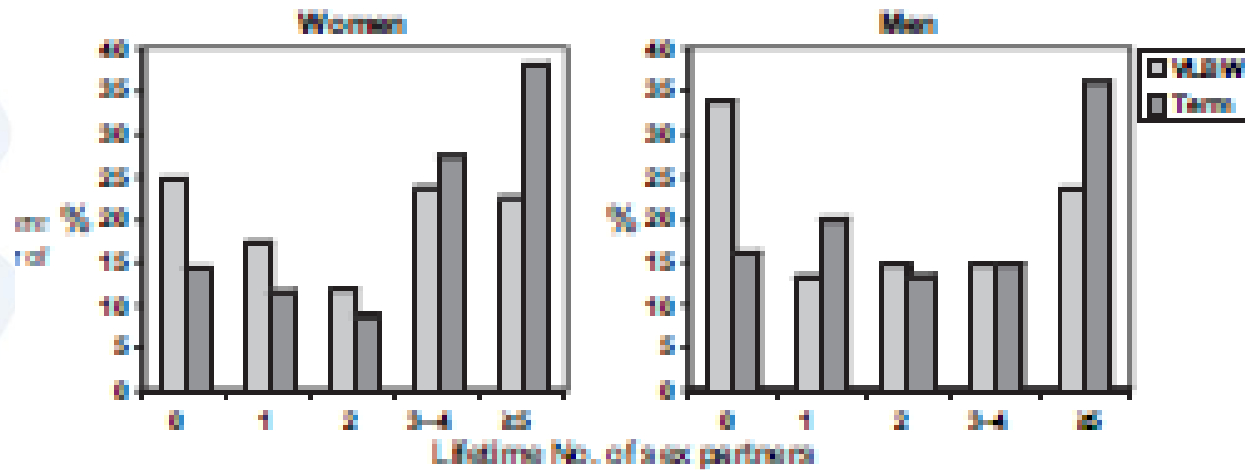
Muutto lapsuuskodista

Kohabitaatio

Ensimmäinen
seksikontakti



Seksikumppanien lukumäärä VLBW vs term



Pohdintaa

Hypotalamus-hypofyysi-lisämunuais-akselin ohjelmoituminen?

Vetäytyvä, introvertti käyttäytyminen

Ulkonäkö: lyhytkasvuisuus vaikuttaa vetovoimaan?

VLBW aikuinen jää herkemmin sinkuksi



Take home messages 1

Neurologia: ELGAN 50-60% suoriutuu normaalisti 5-11v iässä

Keuhkot: VLBW:lla hengitysoireet, obstruktiotaipumus, ilmasalpaus

Kasvu: VLBW:lla aikuispituus lyhenee, ennenaikaisen adrenarchen riski, SGA!

Hypertensio, insuliiniresistenssi hyvän kasvun hinta >> **elämäntapaneuvonta !!!**



Take home messages 2

SGA: ADHD:n ja depression riski lisääntynyt
VLBW suojaa riskikäyttäytymiseltä (tupakka, päihteet, seksiseikkailut)

Mentaliteetti: VLBW introvertti, myötäilevä
VLBW itsenäistyy, löytää kumppanin hitaasti

