



Kuinka pieni on liian pieni ?

Mikko Hallman

OY, Lastentautien Klinikka

OYS, Lasten ja Nuorten Tulosyksikkö

TOIMINNALLISEEN EPÄKYPSYYTEEN LIITTYVIÄ KESKOSEN SAIRAUKSIA

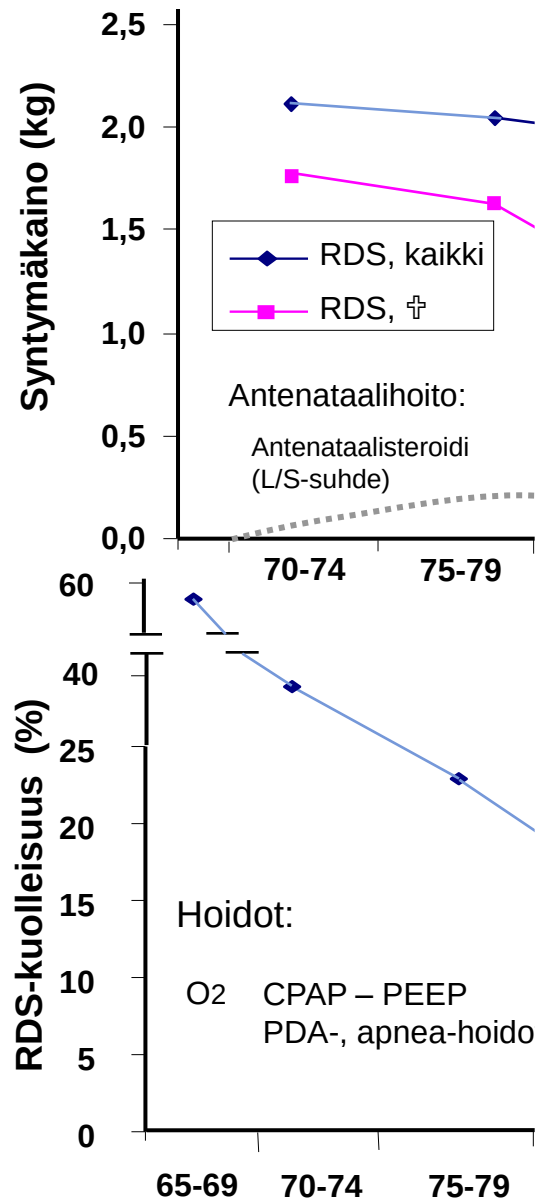
- RDS
- Avoin valtimotiehyt (PDA)
- Aivoverenvuoto (IVH)
- Nekrotisoiva enterokoliitti (NEC)
- Nosokomiaaliset infektiot

Antenataalinen glukokortikoidi (G Liggins 1972)

- Vähentää kaikkien yo. epäkypsystautien riskiä
- Tehokkain ehkäisyhoito - morbiditeetti, mortaliteetti ↓



RDS-taudin hoidon kehittyminen 1960-luvulta



SIKIÖ-, NEONATAALI- JA IMEVÄIS- KUOLLEISUUS SUOMESSA 1987-2011

	1987	1992	1997	1999	2001	2003	2005	2007	2008	2009	2010	2011
Syntyneitä x10-3	600.7	669.5	593.0	576.5	560.0	566.3	578.2	589.3	598.0	607.9	613.7	602.6
<37 rv	5,6	5,7	5,7	6,2	6,0	5,7	5,7	5,7	5,8	5,7	5,8	5,6
SP<1000 g	277	388	255	272	243	191	210	217	243	261	222	231
Kuolleenä syntyneet	327	276	242	210	211	183	185	206	194	207	180	164
X/1000	5,4	4,1	4,1	3,6	3,8	3,2	3,2	3,5	3,2	3,4	2,9	2,7
Kuolleet 7 vrk	195	198	129	119	97	97	103	97	96	94	68	77
Y/1000	3,2	3	2,2	2,1	1,7	1,7	1,8	1,6	1,6	1,5	1,1	1,3
PNM Z/1000	8,7	7,1	6,3	5,7	5,5	4,9	5	5,1	4,8	5	4	4
Imeväisk Y/1000	5,9	4,9	4,1	3,8	3,1	3,2	3	2,8	2,7	2,7	2,2	2,1

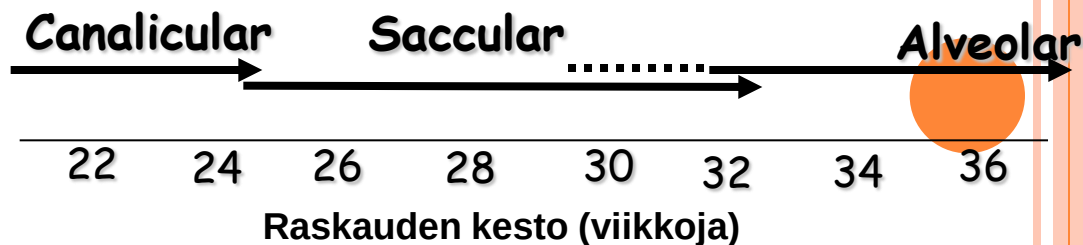
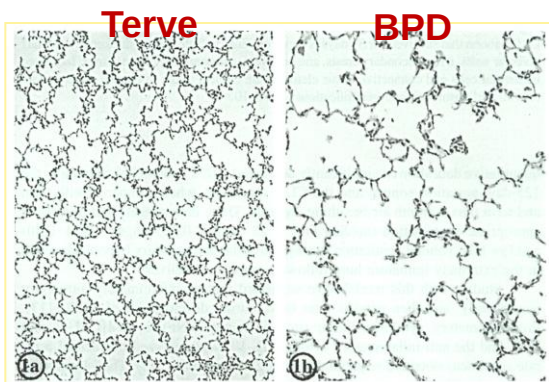
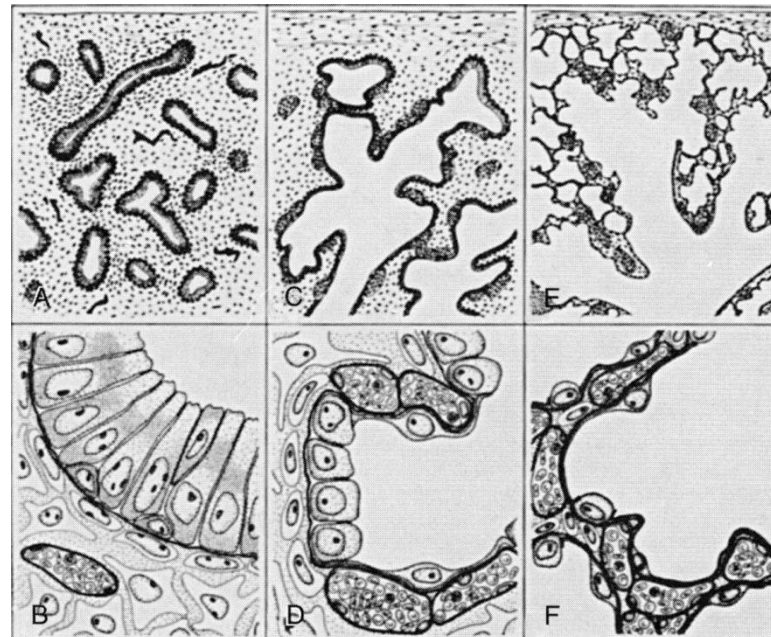
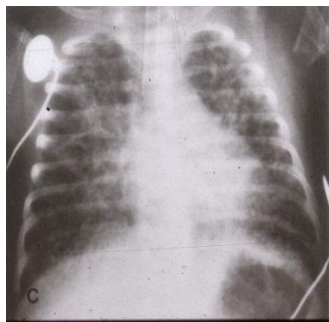
KASVU- JA KEHITYSHÄIRIÖIHIN LIITTYVIÄ PIKKUKESKOSEN SAIRAUKSIA

- Bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD)
- Keskosen retinopatia (ROP)
- Kongnitiiviset poikkeavuudet – aivotumakkeiden ja hermoverkoston kasvu- ja kehityshäiriö
- Metabolinen syndrooma

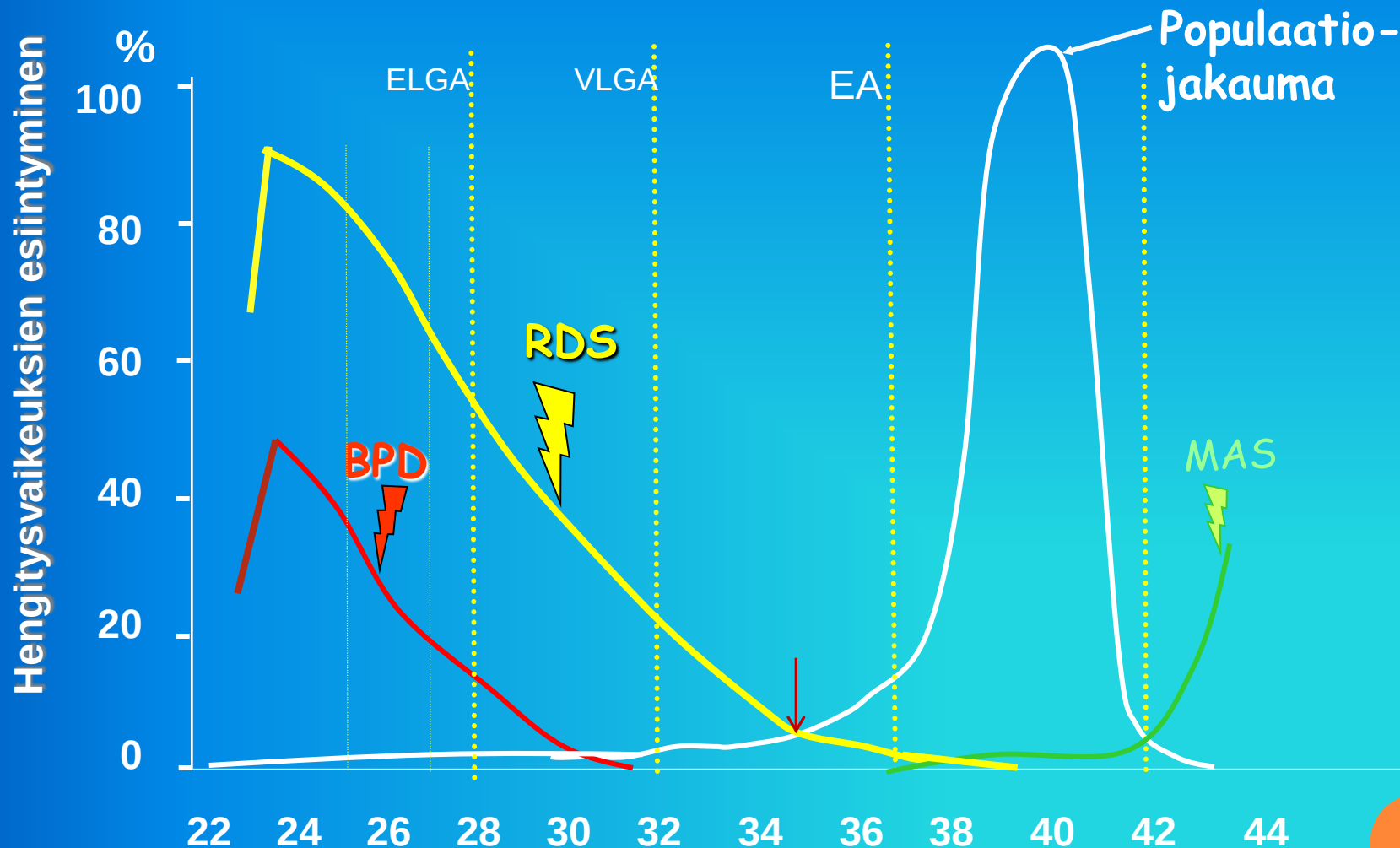


BPD: kehittymättömät keuhkorakkulat, lisähapentarve

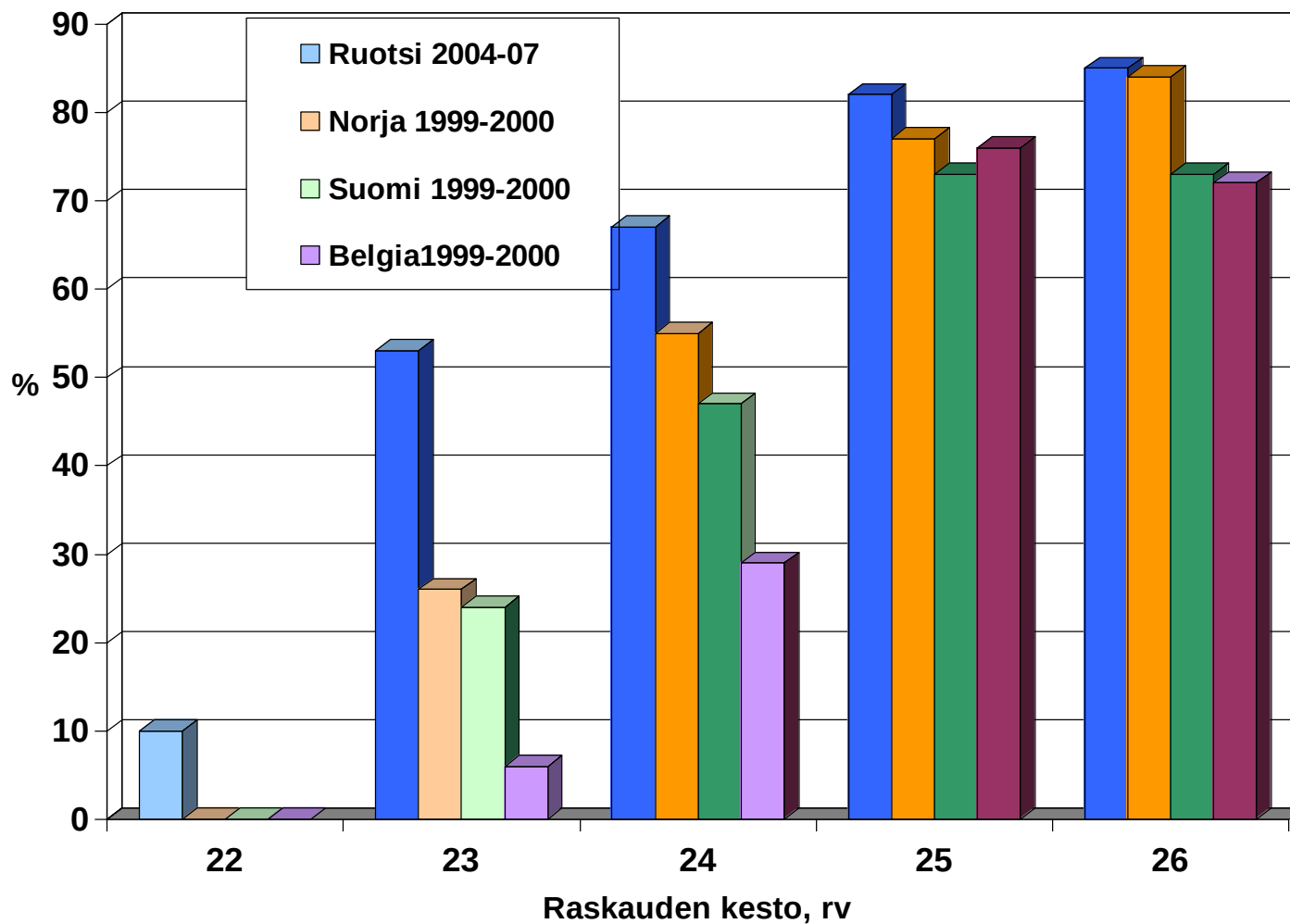
- Epätäydellinen keuhkoverisuonten ja keuhkorakkuloiden kehitys; tulehdusherkkyyys
- Riskiryhmät: lyhyt raskauden kesto, alipianoisuus, infektiot, periytyvä taipumus



HENGITYSVAIKEUKSIEN GESTAATIOIKÄJAKAUTUMA



Eloonjääminen valtakunnallisissa tutkimuksissa

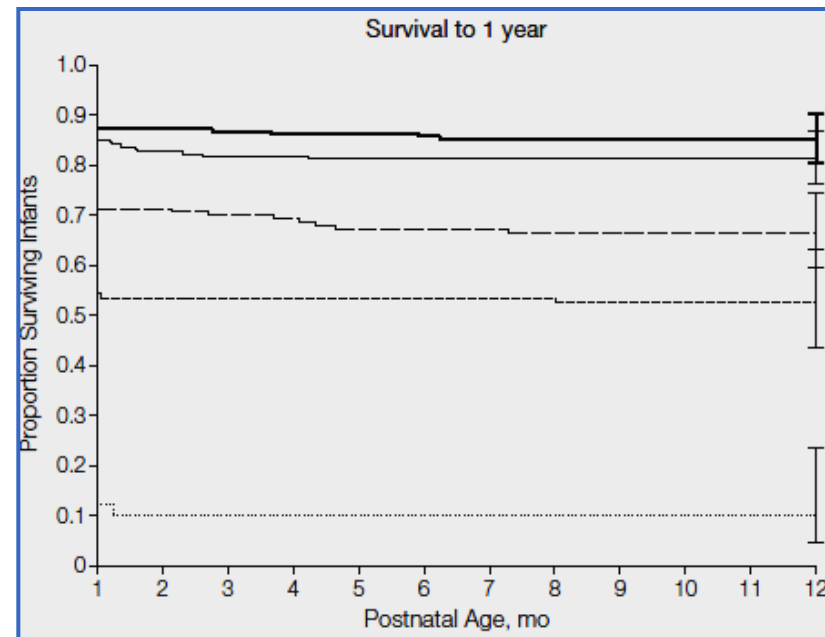
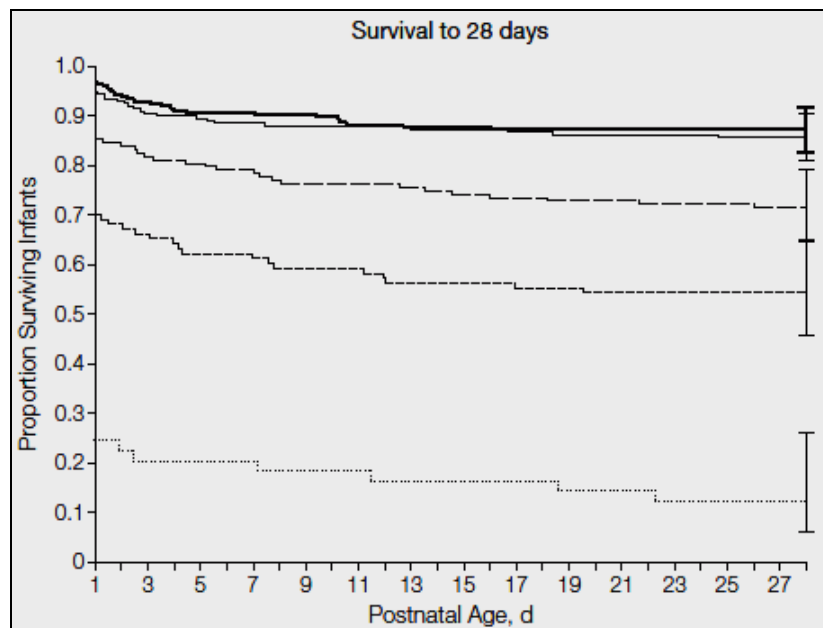
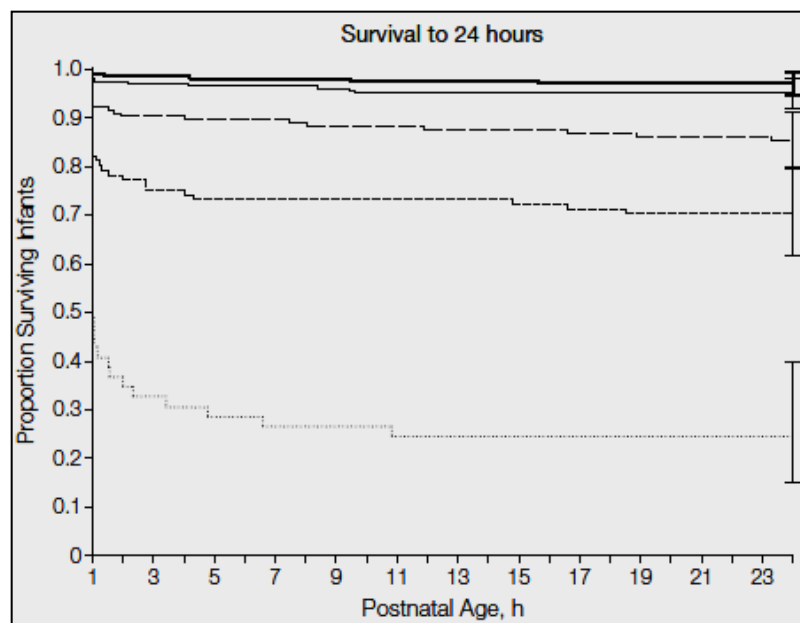
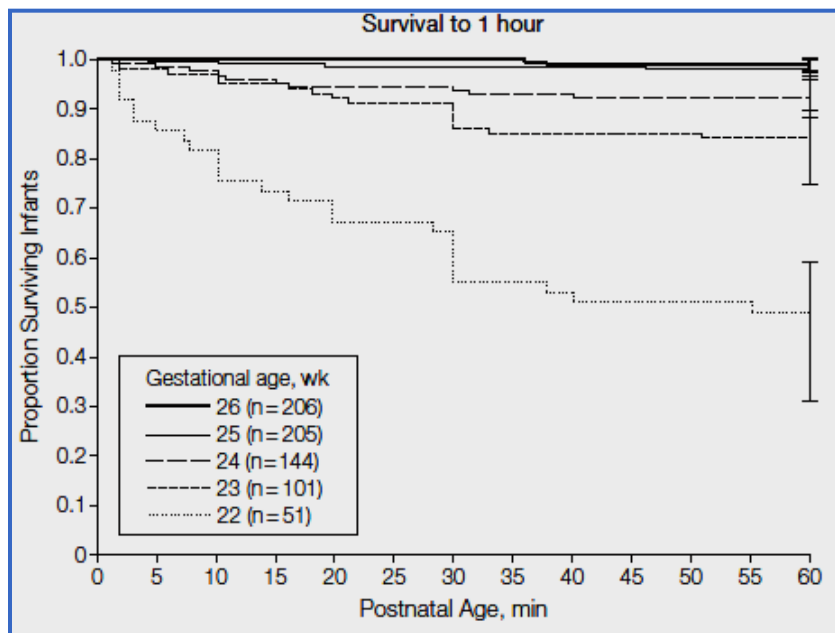


<27 GV:LLA SYNTYNEIDEN PERINATAALI- JA IMEVÄISKUOLLEISUUS*

No. (%) of Infants by Gestational Age, weeks

Getation (weeks)	22	23	24	25	26	Total <27
All infants	n = 142	n = 183	n = 191	n = 250	n = 245	N = 1011
Perinatal death	132 (93)	121 (66)	77 (40)	68 (27)	58 (24)	456 (45)
Stillbirth	91 (64)	82 (45)	47 (25)	45 (18)	39 (16)	304 (30)
Intrapartum death	40 (28)	19 (10)	2 (1)	3 (1.2)	2 (0.8)	66 (6.5)
Live-born infants	n = 51	n = 101	n = 144	n = 205	n = 206	N = 707
Neonatal death	45 (88)	46 (46)	41 (29)	29 (14)	26 (13)	187 (26)
Early neonatal death, 0-6d	41 (80)	39 (39)	30 (21)	23 (11)	19 (9.2)	152 (22)
Delivery room death	28 (55)	16 (16)	10 (6.9)	4 (2)	0	58 (8.2)
Late neonatal death, 7-27d	4 (7.8)	7 (6.9)	11 (7.6)	6 (2.9)	7 (3.4)	35 (5)
Infant death, 0-365d	46 (90)	48 (48)	48 (33)	38 (19)	30 (15)	210 (30)

* 1/4/2004-31/3/2007 kaikki Ruotsissa syntyneet



ALLE 27-VIIKOISET ELÄVÄNÄ SYNTYNEET RUOTSISSA 2004-7

No. With Event / No. in Group (%) by Gestational Age in Weeks

Weeks of gestation at birth Number of live-born	22 n = 51	23 n = 101	24 n = 144	25 n = 205	26 n = 206	Total <27 n = 707
Twins and triplets	21/51 (41)	16/101 (16)	32/144 (22)	38/205 (18)	51/206 (25)	158/707 (22)
5-min Apgar score <3	39/51 (77)	47/101 (47)	47/144 (33)	42/205 (21)	27/206 (13)	202/707 (29)
Small for gestational age d	4/50 (8)	7/100 (7)	16/142 (11)	39/205 (19)	48/206 (23)	114/703 (16)
Birth weight, median (range), g	508 (280 to 730)	590 (320 to 808)	674 (374 to 1070)	784 (266 to 1235)	920 (430 to 1500)	730 (266 to 1500)
Birth weight standard deviation	-0.07	-0.44	-0.59	-0.76	-0.87	-0.67
median (interquartile range)	(-0.88 to 0.51)	(-0.60 to 0.19)	(-1.36 to 0.02)	(-1.50 to -0.02)	(-1.87 to -0.16)	(-1.47 to 0.06)
<u>Obstetric intervention</u>						
Iatrogenic preterm delivery	4/49 (8)	8/99 (8)	27/137 (20)	59/201 (29)	74/196 (38)	172/682 (25)
Tocolytic treatment *	28/45 (62)	71/90 (78)	93/110 (84)	117/142 (82)	104/122 (85)	413/509 (81)
Antenatal steroids	20/49 (40)	85/99 (85)	130/137 (95)	176/198 (89)	180/193 (93)	591/676 (87)
Cesarean delivery	3/51 (6)	17/101 (16)	67/144 (46)	128/205 (62)	141/206 (68)	356/707 (50)
Delivery at level III hospital	24/51 (47)	79/101 (78)	129/144 (90)	166/205 (81)	160/206 (78)	558/707 (79)
<u>Neonatal intervention</u>						
Neonatologist attending at birth	24/50 (48)	83/100 (83)	130/142 (92)	180/205 (88)	170/206 (83)	587/703 (83)
Admission for neonatal care	19/50 (38)	81/100 (81)	132/142 (93)	200/205 (98)	206/206 (100)	638/703 (91)

* Only for infants with spontaneous preterm labor

PERINATAALIKAUDEN INTERVENTIODEN VAIKUTUS KUOLLEISUUTEEN VUODEN IÄSSÄ

	Live-Born Infants		Odds Ratio (95% Confidence Interval) ^a		
	All (n = 707), No. ^b	Dead at 0-364 d (n = 210), No. (%)	Crude	Adjusted ^c	Multivariate Model ^d
Tocolytic treatment					
Yes	413	110 (27)	0.36 (0.23-0.57)	0.43 (0.36-0.52)	0.60 (0.39-0.94)
No	96	48 (50)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Antenatal corticosteroids					
Yes	591	144 (24)	0.31 (0.18-0.54)	0.44 (0.24-0.81)	0.41 (0.20-0.81)
No	85	55 (65)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Cesarean delivery					
Yes	356	75 (21)	0.43 (0.31-0.60)	0.89 (0.60-1.32)	0.98 (0.62-1.52)
No	351	135 (39)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Surfactant administered within 2 hours after birth					
Yes	497	116 (23)	0.47 (0.33-0.68)	0.47 (0.32-0.71)	0.48 (0.31-0.74)
No	189	74 (39)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Born at level III hospital					
Yes	558	145 (26)	0.45 (0.31-0.66)	0.49 (0.32-0.75)	0.78 (0.45-1.35)
No	149	65 (44)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]

^a Logistinen regressioanalyysi

^b Kaikki elävänä syntyneet, joista tietoja

^c Gestaatioikäkorjaus

^d Mukana ne 659 lasta joista kaikki tiedot saatavilla



Varhainen sairastuvuus <27 GV iässä syntyneillä vähintään vuoden iässä elossa

	Gestational age											
	22 weeks		23 weeks		24 weeks		25 weeks		26 weeks		Total <27 weeks	
	N = 5		N = 53		N = 96		N = 167		N = 176		N = 497	
	n/N*	(%)	n/N*	(%)	n/N*	(%)	n/N*	(%)	n/N*	(%)	n/N*	(%)
Intraventricular haemorrhage grade ≥ 3	1	(20)	10	(19)	10	(10)	20/166	(12.0)	9/173	(5.2)	50/493	(10)
Cystic periventricular leucomalacia	0	(0)	5	(9.4)	6	(6.2)	9/166	(5.4)	8/173	(4.6)	28/493	(5.7)
Severe brain injury ^A	1	(20)	12	(23)	13	(14)	27/166	(16)	5/173	(8.7)	68/493	(14)
Bronchopulmonary dysplasia, any degree ^B	5	(100)	45/51	(88)	71/88	(81)	122/162	(75)	95/155	(61)	338/461	(73)
Bronchopulmonary dysplasia, severe ^C	2	(40)	13/49	(27)	27/87	(31)	45/153	(29)	26/158	(17)	113/452	(25)
Retinopathy of prematurity stage ≥ 3	4	(80)	33	(63)	45/94	(48)	54	(32)	33/174	(19)	169/493	(34)
Septicaemia	2	(40)	22	(42)	47	(49)	68	(41)	64	(36)	203	(41)
Patent ductus arteriosus ^D	4	(80)	41	(77)	74	(77)	108	(65)	76	(43)	303	(61)
Necrotizing enterocolitis	0	(0)	1	(1.9)	9	(9.4)	10	(6.0)	9	(5.1)	29	(5.8)
Growth failure ^E	2	(40)	30/51	(59)	50/89	(56)	70/162	(43)	57/164	(35)	209/471	(44)

N*, number of infants for whom information was available; denominator shown only if different from N.

^A Intraventricular hemorrhage grade ≥ 3 or cystic periventricular leucomalacia

^B Need for supplemental oxygen at postconceptional age of 36 (Gr 2-3 BPD)

^C Need for at least 30% oxygen or ventilation at postconceptional age of 36 wk (Gr 3 BPD)

^D Patent Ductus Arteriosus (PDA) requiring pharmacological or surgical closure

^E Weight <mean – 2 SD at conceptional age of 36 weeks according to the intrauterine standard.

EXPRESS Cohort (1/4/2004-31/3/2007): all liveborn (n=707), Stillborn (n=304) <GA
Analysis of 497 infants alive at the age of one year. Acta Paediatr 2010

Kuinka pieni on liian pieni – aktiivihoidon rajan muutos hidastuu Tuloksia kahdesta Ruotsin kansallisesta kohortista*

	Elävänä syntyneet		Viikon ikään eläneet		Vuoden ikään eläneet	
Vuosi	1990-2 ¹	2004-7 ²	1990-2	2004-7	1990-2	2004-7
22 GV	-	51 (36%)	-	10 (20%)	-	5 (10%)
23 GV	47 (38%)	101 (55%)	6 (13%)	62 (61%)	4 (8%)	53 (52%)
24 GV	90 (60%)	144 (75%)	27 (30%)	114 (79%)	25 (28%)	96 (67%)
25 GV	110 (76%)	205 (80%)	76 (69%)	182 (89%)	59 (54%)	167 (81%)
26 GV	133 (81%)	206 (84%)	102 (77%)	187 (91%)	94 (71%)	176 (85%)
Alle 27 GV	374 (64%)	707 (70%)	211 (55%)	555 (79%)	182 (48%)	497 (70%)

*Hoidot rajat (vastasyntyneistä elossa <20% vuoden iässä):

1960-luvulla 31-32 raskausviikkoa

1970-luvulla 28-29 vi

1980-luvulla 25-26 vi

¹ Finnström et al. Acta Paediatr. Acta Paediatr 1997;86:503

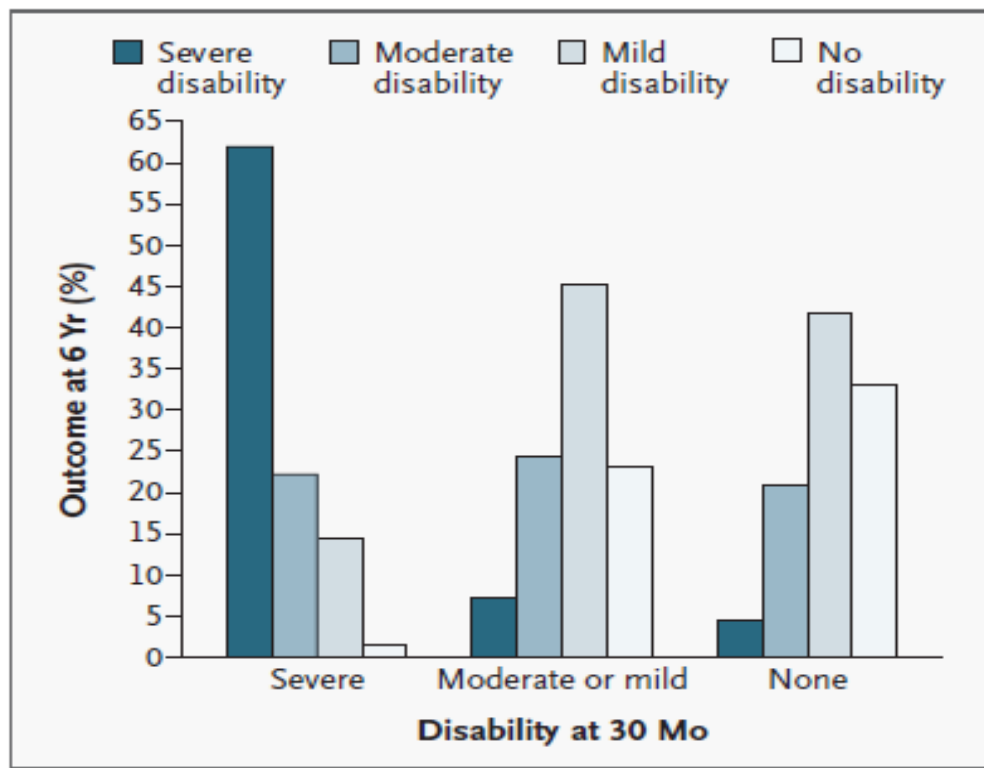
² Express Study. JAMA 2009;301:2225

Yhteenveto 22 – 25 viikolla syntyneiden lasten seurantatuloksista korjatussa 30 kuukauden iässä *

OUTCOME	22 WK (N=138)	23 WK (N=241)	24 WK (N=382)	25 WK (N=424)
	number (percent)			
Died in delivery room	116 (84)	110 (46)	84 (22)	67 (16)
Admitted to NICU	22 (16)	131 (54)	298 (78)	357 (84)
Died in NICU	20 (14)	105 (44)	198 (52)	171 (40)
Survived to discharge	2 (1)	26 (11)	100 (26)	186 (44)
Died after discharge	0	1 (0.4)	2 (0.5)	3 (0.7)
Lost to follow-up	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Had severe disability at 30 mo	1 (0.7)	8 (3)	24 (6)	40 (9)
Had other disabilities at 30 mo	0	6 (2)	28 (7)	44 (10)
Survived without overall disability at 30 mo				
As a percentage of live births	1 (0.7)	11 (5)	45 (12)	98 (23)
As a percentage of NICU admissions	1 (5)	11 (8)	45 (15)	98 (27)

*1185 elävänä 22-25 viikolla syntynyttä: 276 synnytyslaitosta UKssa ja Irlannissa v. 1995

NEUROLOGISET JA KOGNITIIVISET POIKKEAVUUDET SEKÄ KORJATUSSA
30 KK IÄSSÄ ETTÄ 6 VUODEN IÄSSÄ 236 LAPSELLA -76% KAIKISTA 23-25
RASKAUSVIIKON IÄSSÄ SYNTYNEIDEN KOHORTISTA



- 63 lapsella oli vaikea-asteinen vajaatoiminta, 82:lla lievä tai kohtalainen vajaatoiminta ja 91 normaalia
- Kognitiivinen vajeus on vähintään yhtä yleinen vaikean toimintavajauksen aiheuttaja kuin CP

PERFECT KESKOSET II

THL 6.9.2011

Aineisto

- Lähtökohtana kaikki 2005-2009 elossa syntyneet pikkukeskoset*



- 3150 elävänä syntynyttä syntymärekisterissä
- 2661 lapselle löytyy lisäksi pienet keskoset rekisteridataa.
- Virheellisiä hetuja 71
- Lisäksi on poistettu sellaiset (n=24), jotka syntyneet paikoissa joissa pikkukeskossynnytyksiä <5.
- □ Jäljelle jää 2566 lasta.

*Pikkukeskosen on joko alle 32 raskausviikolla syntynyt ja/tai syntymäpaino alle 1500g (1.07 % kaikista vastasyntyneistä)



GA	HYKS	TYKS	KYS	OYS	TAYS	Muut	Yhteensä	
22	6	7	4	3	7	14	41	
23	26	8	9	12	9	9	73	
24	42	14	11	9	20	8	104	
25	42	8	20	23	33	5	131	
26	69	19	18	30	26	9	171	520
27	87	26	31	18	49	8	219	
28	88	24	33	32	62	23	262	
29	108	40	24	38	64	26	300	
30	139	36	42	60	74	54	405	
31	188	57	62	72	68	90	537	
>31	96	36	22	39	45	81	319	
Total	891	275	276	336	457	327	2562	2042

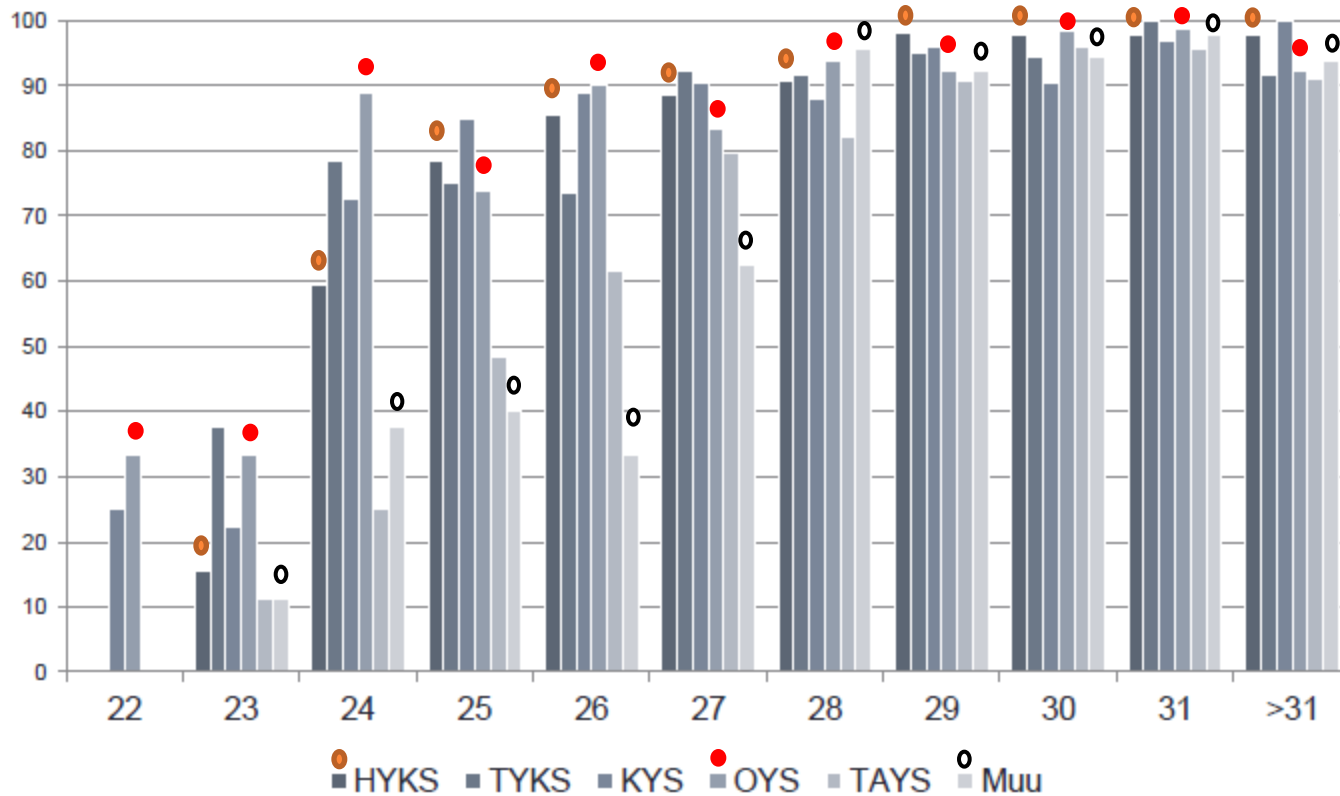


Kuolleisuus 2005-2009 syntyneillä

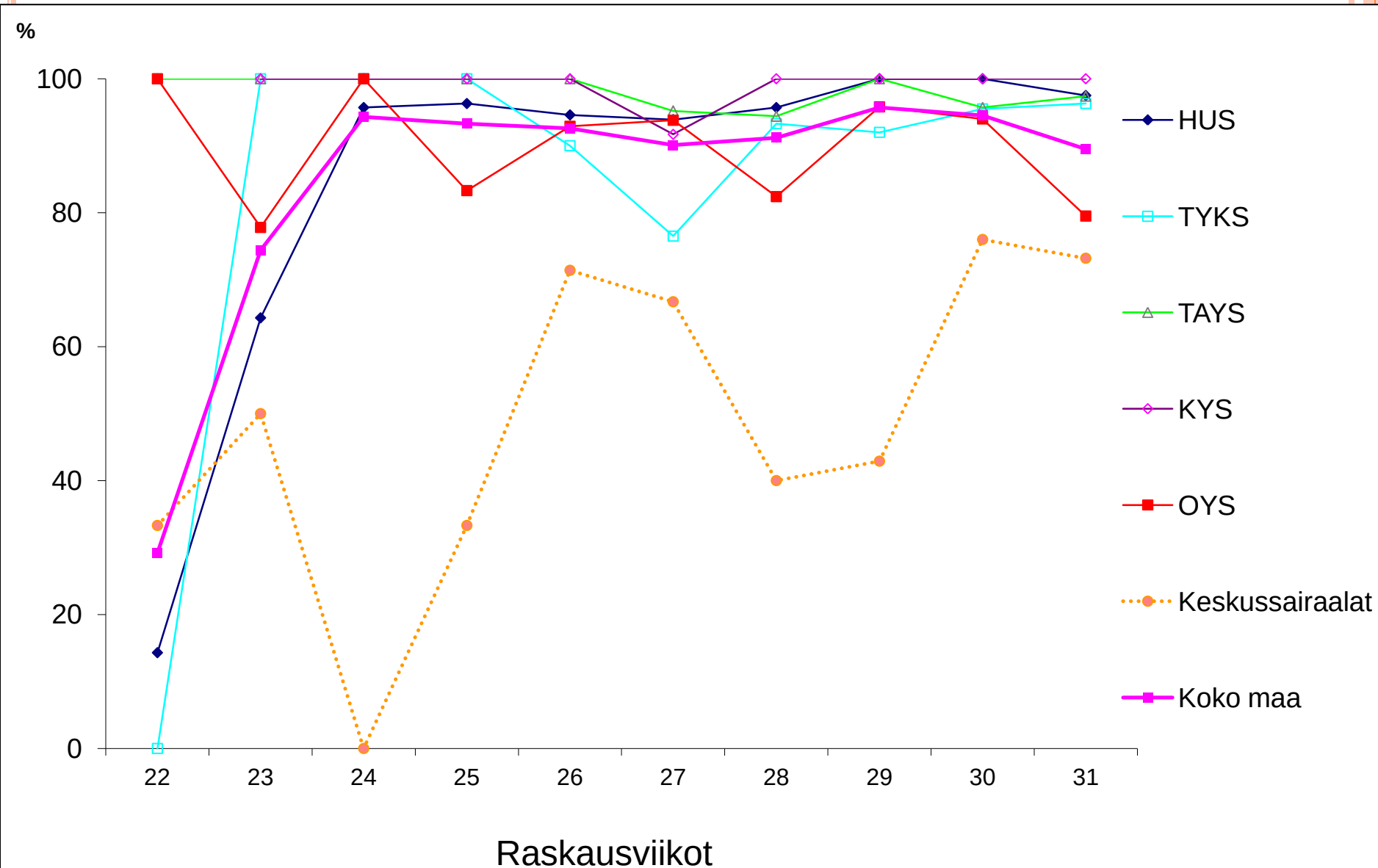
KUOLLEISUUS (ei vakioitu)						
	HYKS	TYKS	KYS	OYS	TAYS	Muut
Kuollut alle 1vrk iässä	4,5 %	5,1 %	1,1 %	3,9 %	2,6 %	9,1 %
Kuollut 1-7 vrk iässä	2,9 %	5,1 %	8,3 %	3,0 %	10,9 %	4,3 %
Kuollut 8vrk - 1kk iässä	1,5 %	0,4 %	0,4 %	2,1 %	5,0 %	1,5 %
Kuollut >1kk iässä	1,6 %	1,5 %	1,8 %	0,9 %	2,0 %	0,9 %
Kuolleisuus yhteensä	10,4 %	12,0 %	12,0 %	9,8 %	20,5 %	15,9 %
N total	891	275	277	336	459	328
N survivors	798	242	245	303	365	276



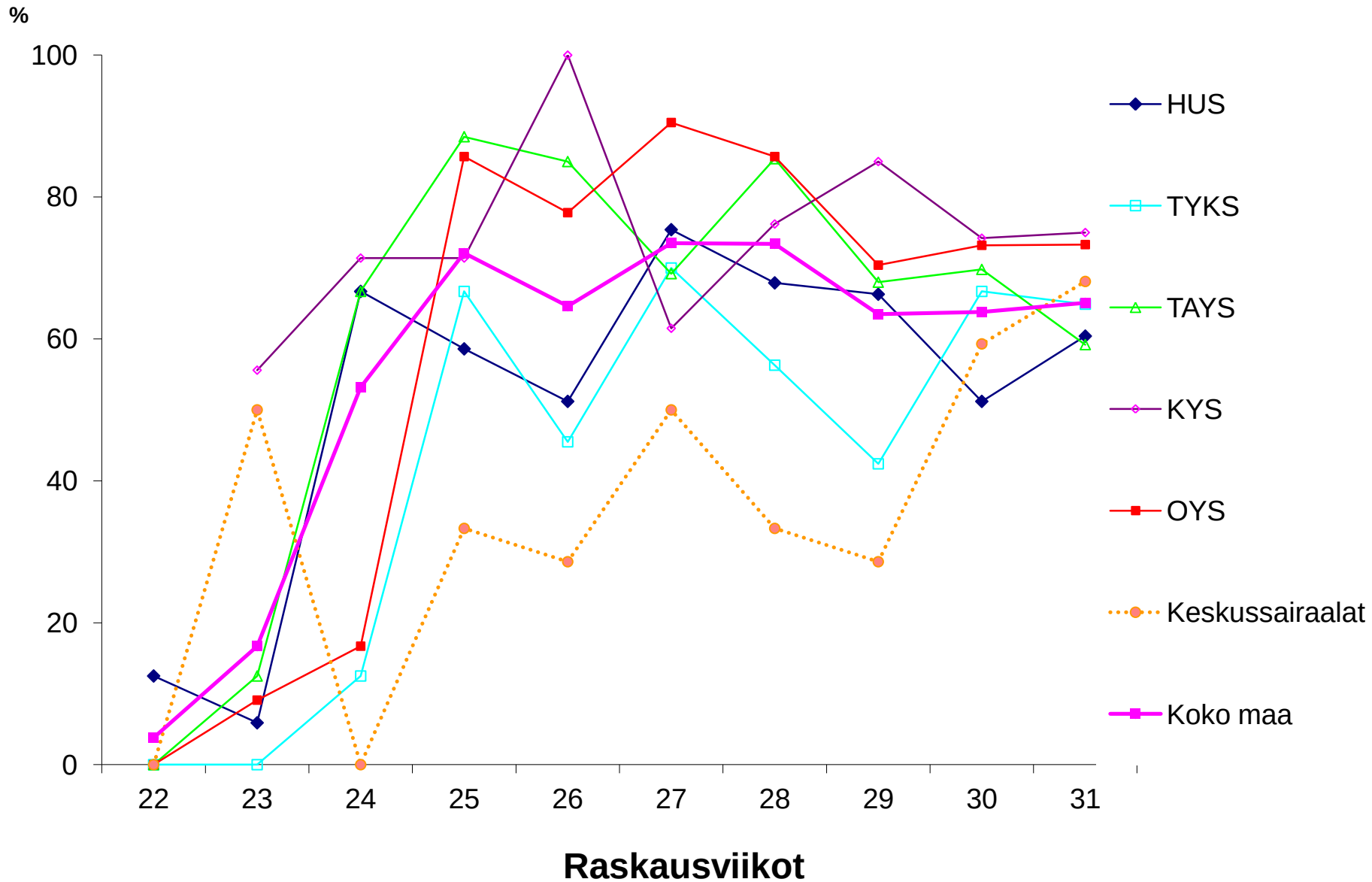
Selviytyjien osuus (%) elävänä syntyneistä



ANTENATAALINEN STEROIDIHOITO (% elävänä syntyneiden äideistä)

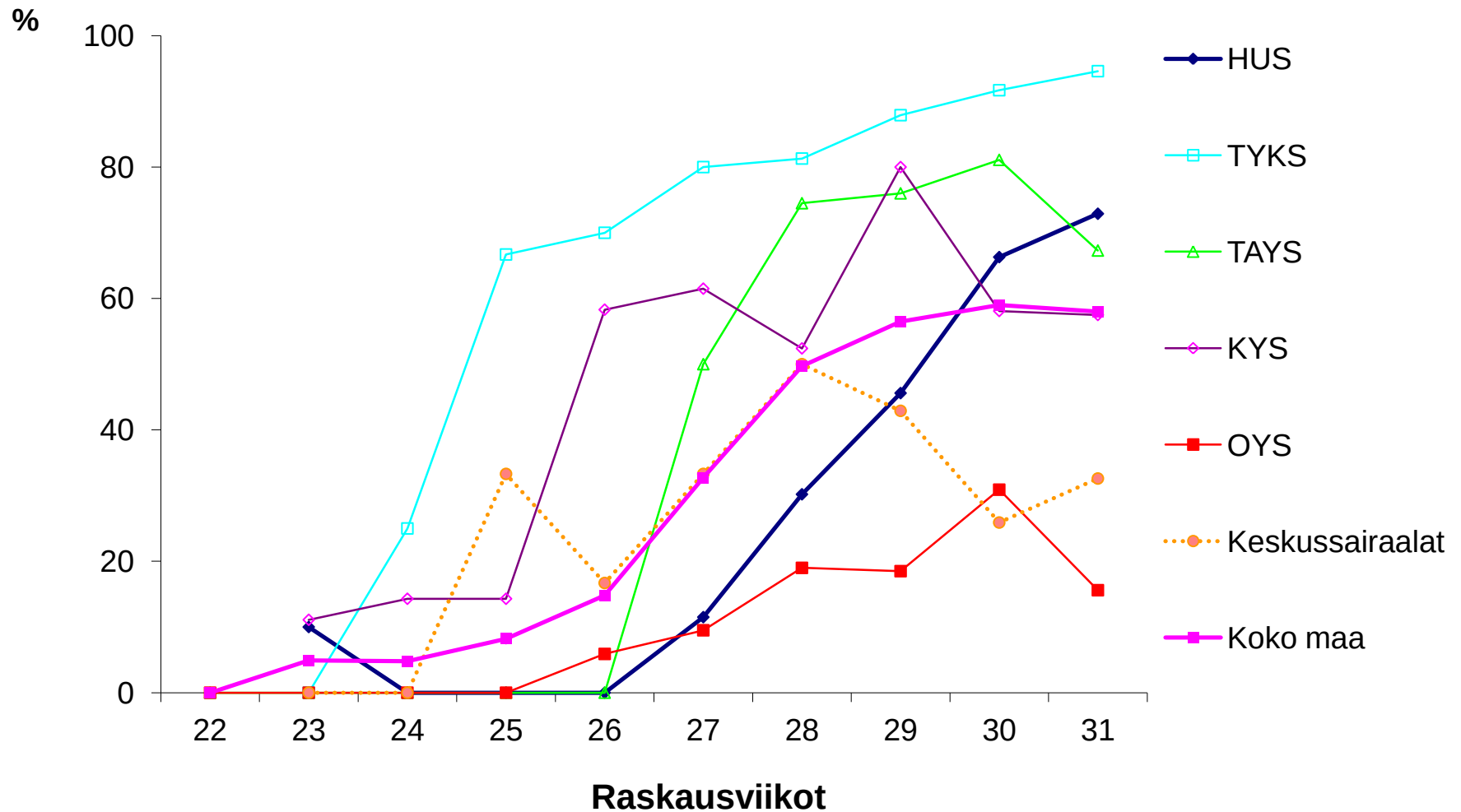


SEKTIOSYNNYTYS (% ELÄVÄNÄ SYNTYNEISTÄ)



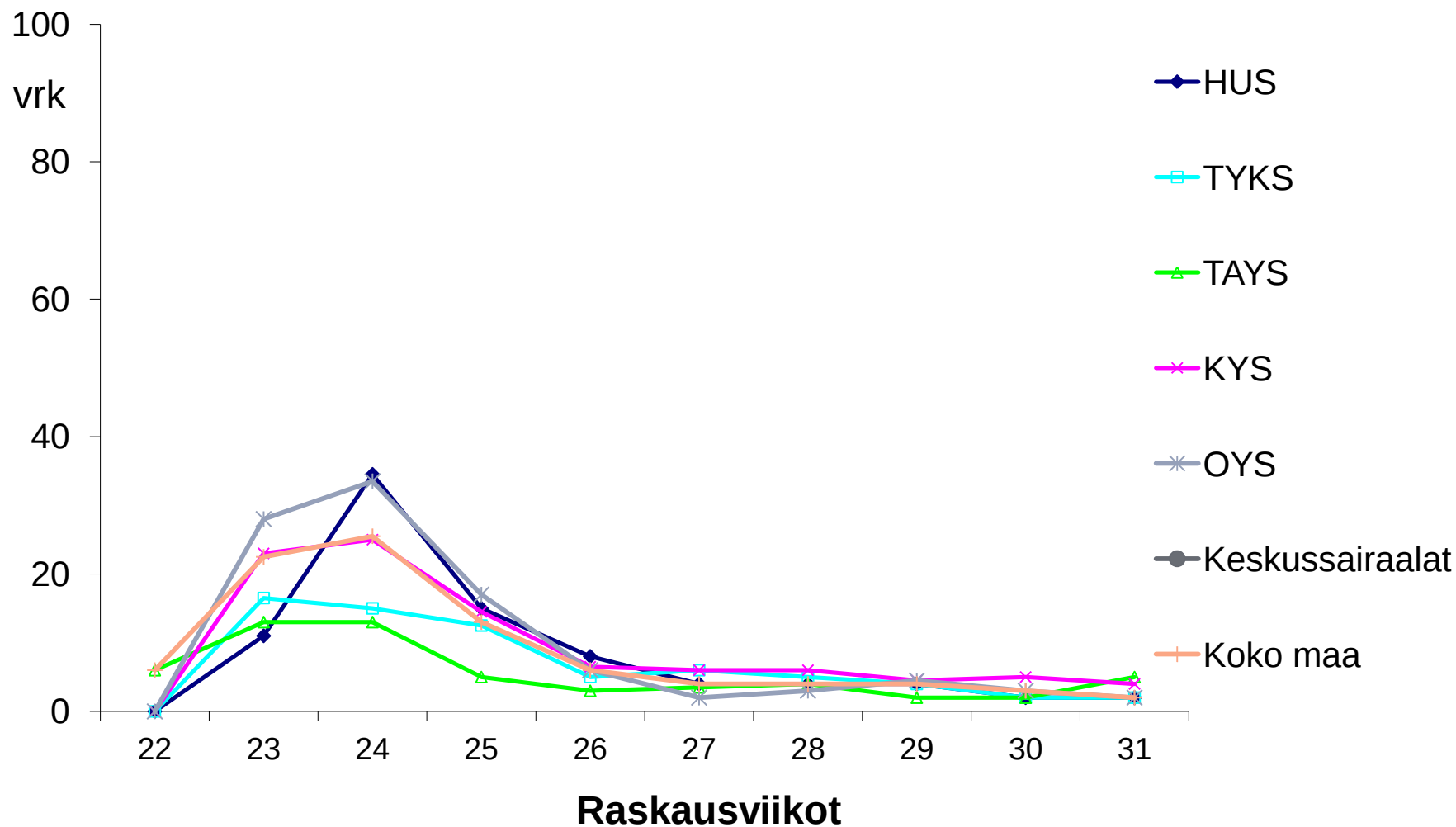
CPAP-HOITO ALOITETTU ENNEN 1. INTUBAATIOTA

(ELÄVÄNÄ SYNTYNEISTÄ POIS LUKIEN SYNNYTYSSALISSA KUOLLEET)

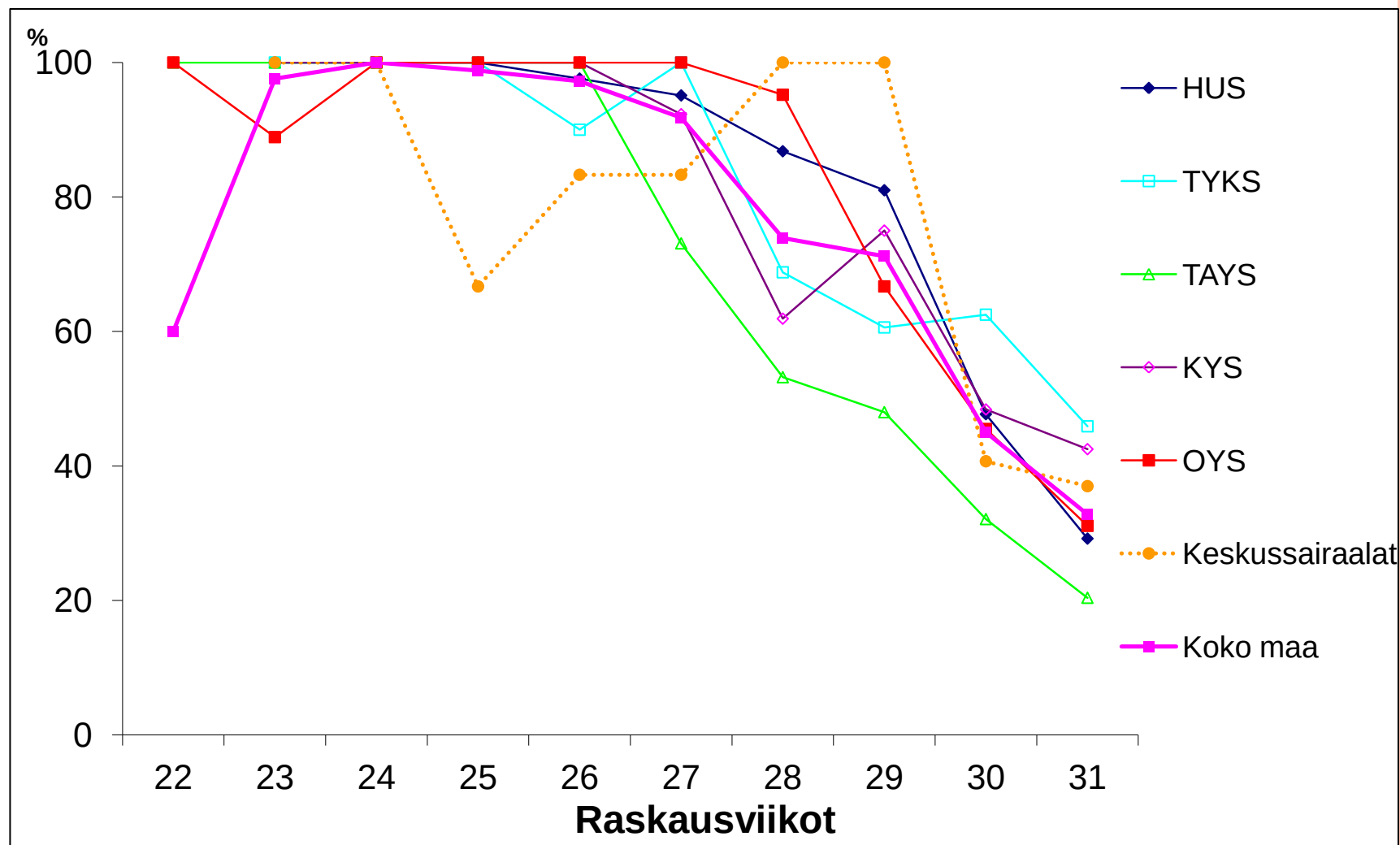


HENGITYSKONEHOIDON KESTON MEDIAANI

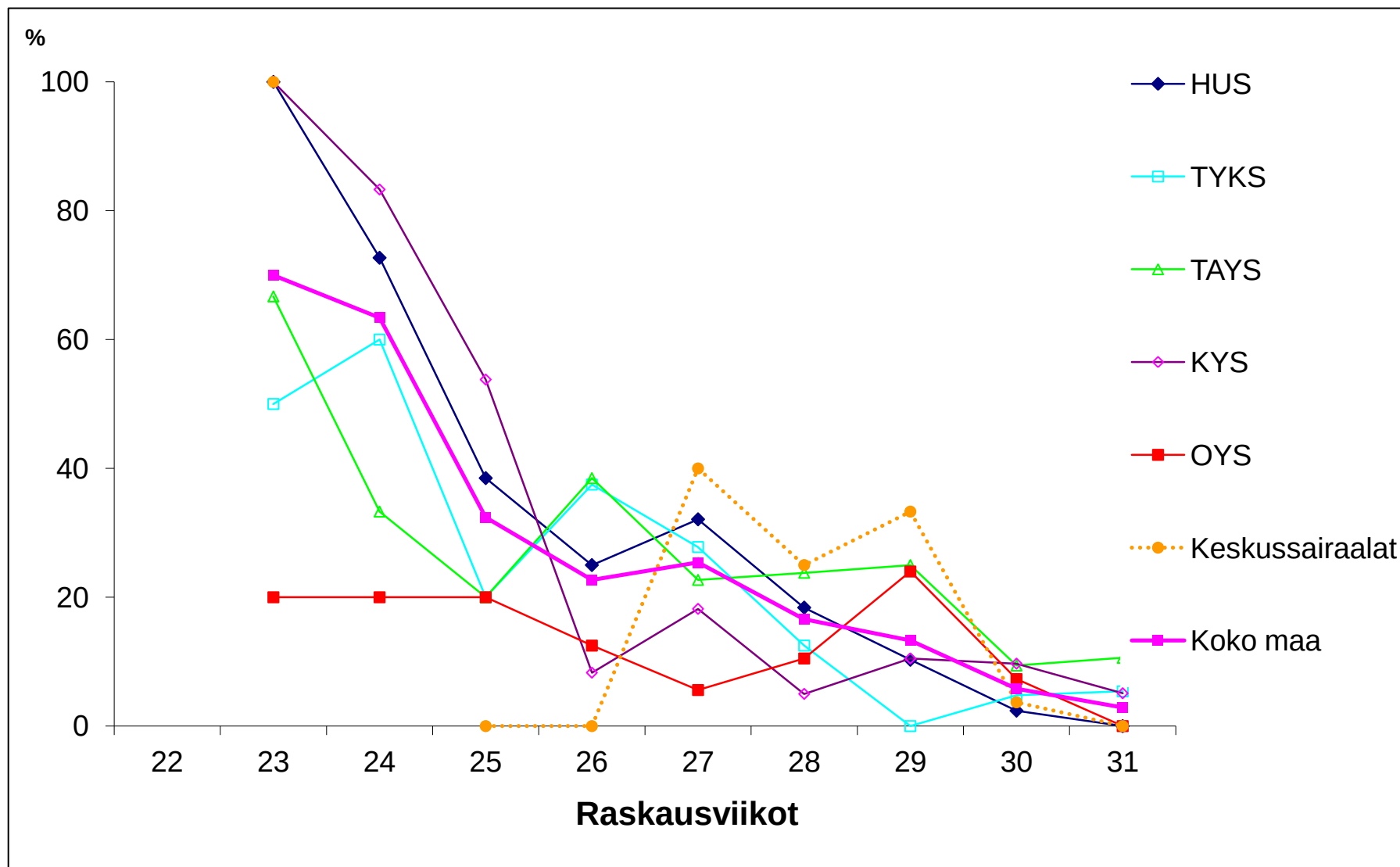
(ELOONJÄÄNEILLÄ LAPSILLA, JOISTA ON SAATU TIETO)



SURFAKTANTTIHOITO (% ELÄVÄNÄ SYNTYNEISTÄ)

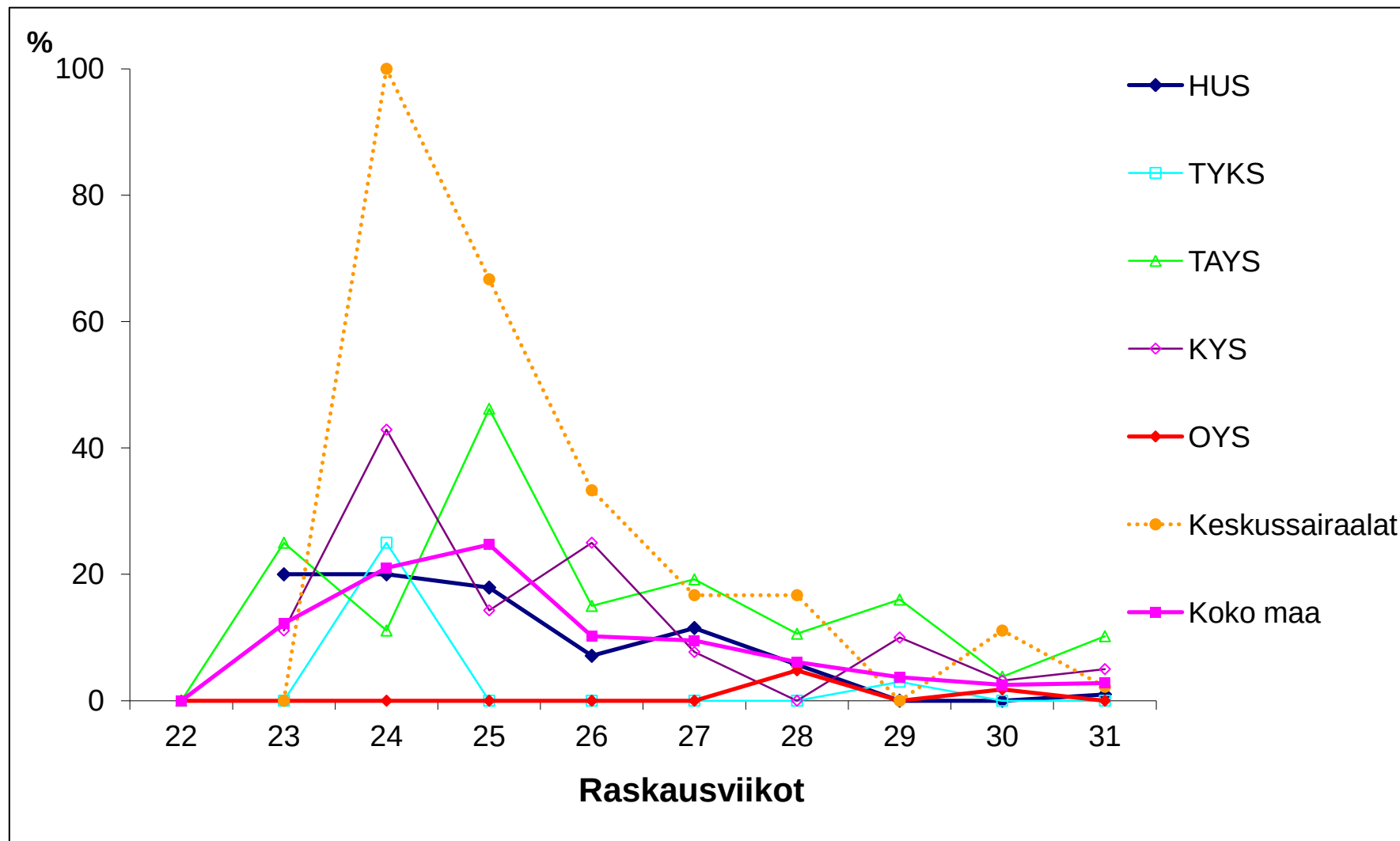


LISÄHAPPI 36 VRK IÄSSÄ (% ELOSSA OLEVISTA)



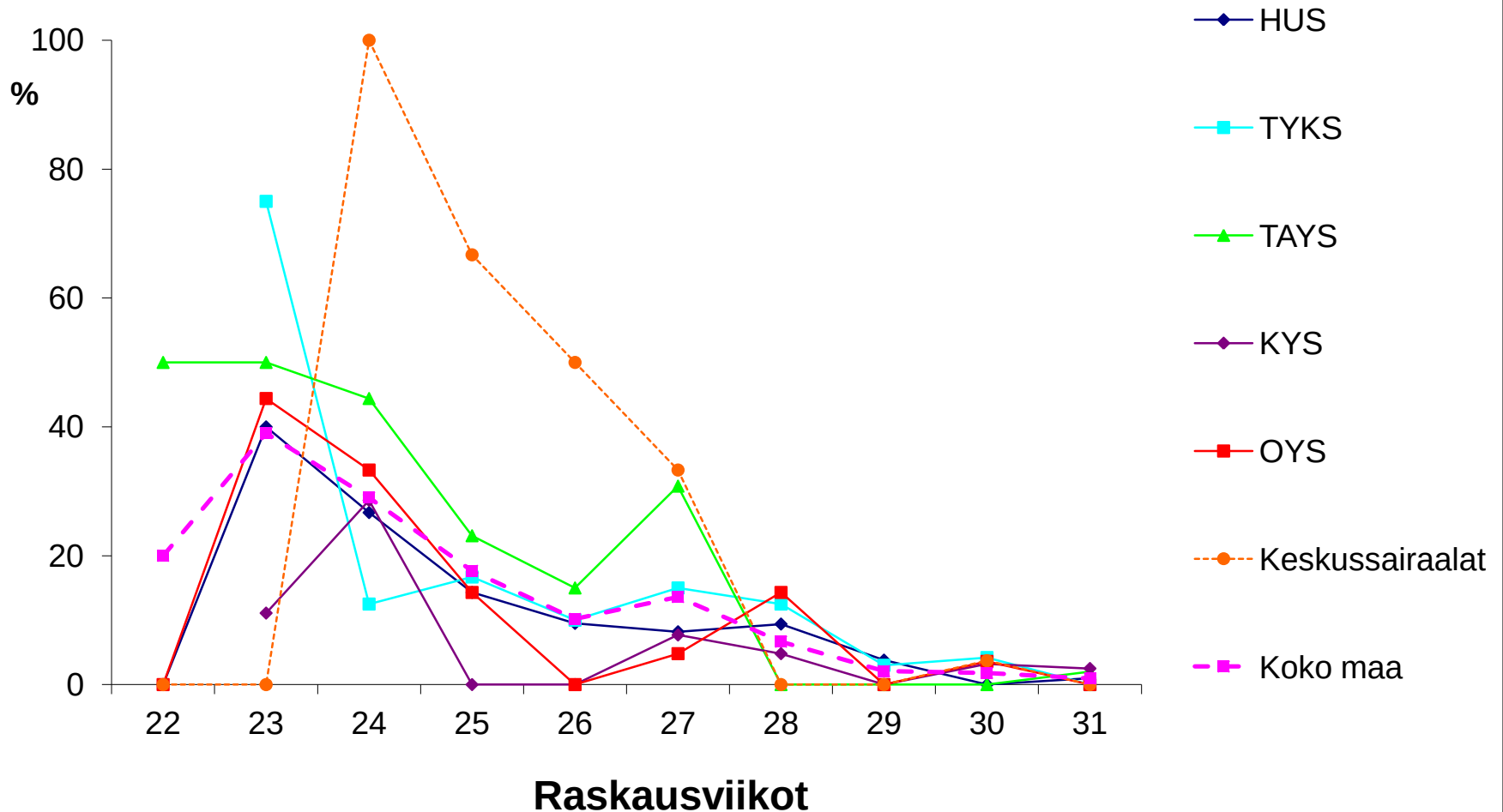
NEKROTISOIVA ENTEROKOLIITTI

(% ELÄVÄNÄ SYNTYNEISTÄ POISLUKIEKSI SYNNYTYSSALISSA KUOLLEET)



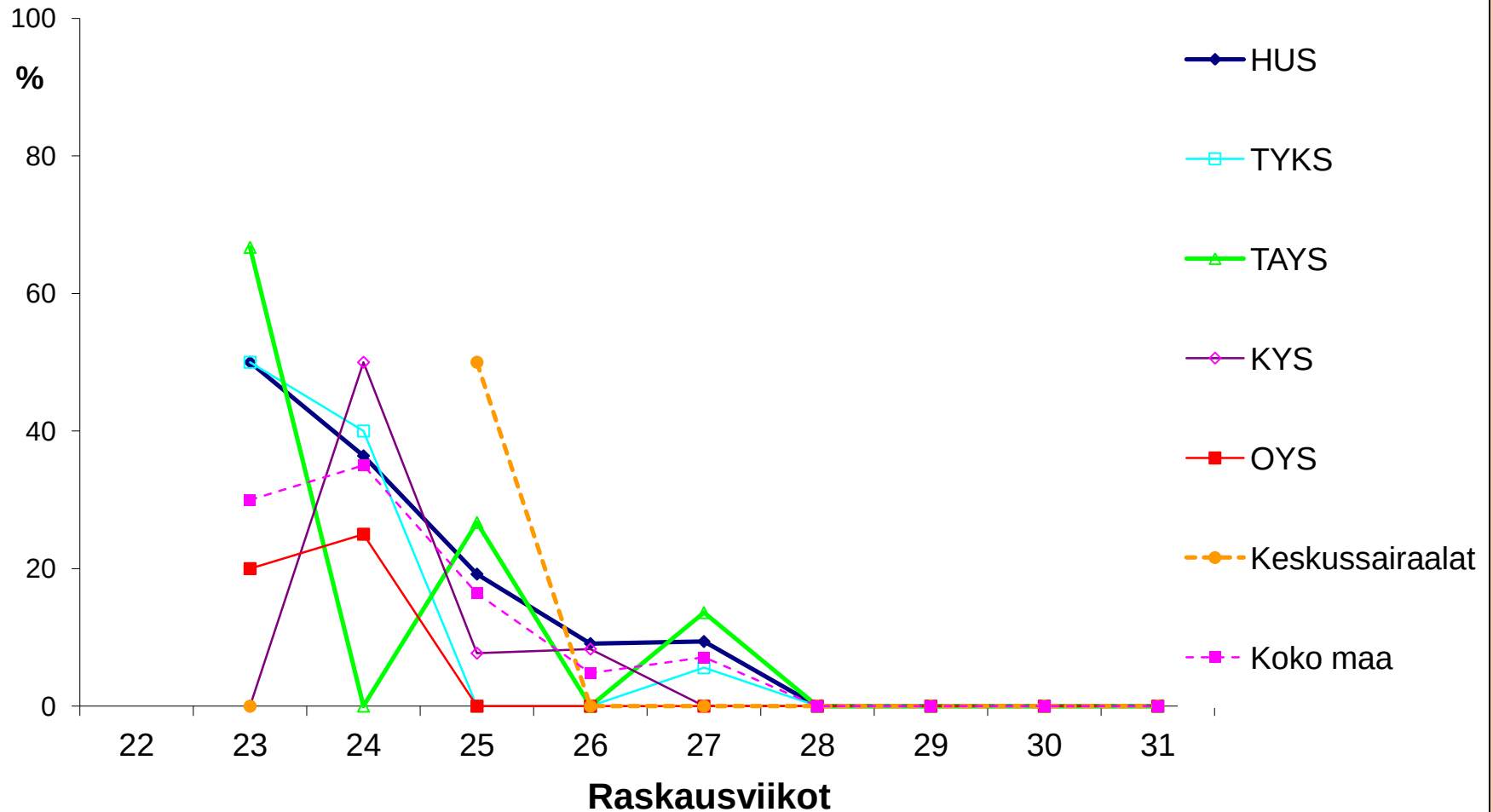
AIVOVERENVUOTO, Gr 3-4

(% ELÄVÄNÄ SYNTYNEISTÄ POISLUKUIEN SYNNYTYSSALISSA KUOLLEET)



HOITOA VAATIVA ROP (LASER)

(% LAPSISTA 42 VIIKKOA VASTAAVASSA IÄSSÄ)



SUOMEN PIKKUKESKOSKOHORTTI

MORBIDITEETTI 2 V. IKÄÄN MENNESSÄ¹

	Vv. 2000-2003	Vv. 2005-2007	P
Epilepsia (%)	3.0	2.5	
CP	6.4 ³	4.0	0.05
Näkövamma	3.8	2.2	
Kuulovamma	2.5	1.4	
Keuhkovamma²	20.0 ³	15.2	0.06

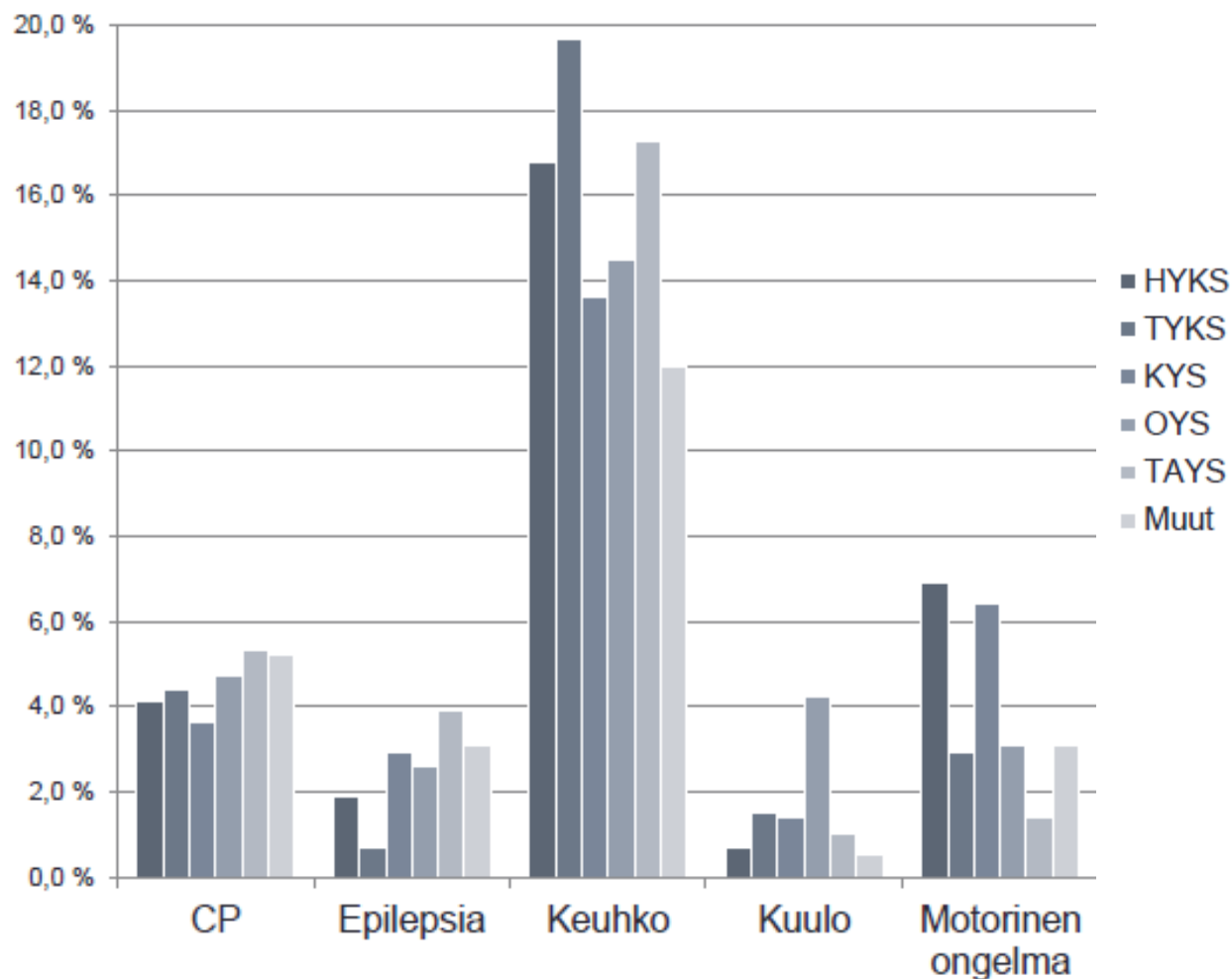
¹ Alustavat tulokset perustuvat 2 v seurantaan

² Sairaalahoitoja infektioiden yhteydessä, avaava lääkitys, steroidi-inhalaatio

³ CP - 22-24 vi:11.1-11.8%; 30-31 vi 4.2; BPD 22-24 vi 30-40%; 30-31 vi 12%



Morbiditeetit 2005-2007 syntyneillä



PIKKUKESKOSET: KUSTANNUKSET SUOMESSA VV. 2000-3

- 1. Sairaalahoido
 - 23-viikkoiset eloon jääneet ~150 000€
 - 30-31-viikkoiset ~33 000€
 - Pikkukeskoset keskimäärin ~54 000€
 - Täysiaikaiset ~1335€; ECMO-hoito ~300 000€
- Muut hoidot, terveystarkastukset 4 vuoden aikana
 - 23-viikkoiset ~17 000€
 - 30-31-viikkoiset ~11 100€
 - Pikkukeskoset keskimäärin ~14 000€
 - Täysiaikaiset ~3 250€
- Vaikea vammautuminen lisää progressiivisesti kustannuksia vanhempana



KUINKA PIENI ON LIIAN PIENI

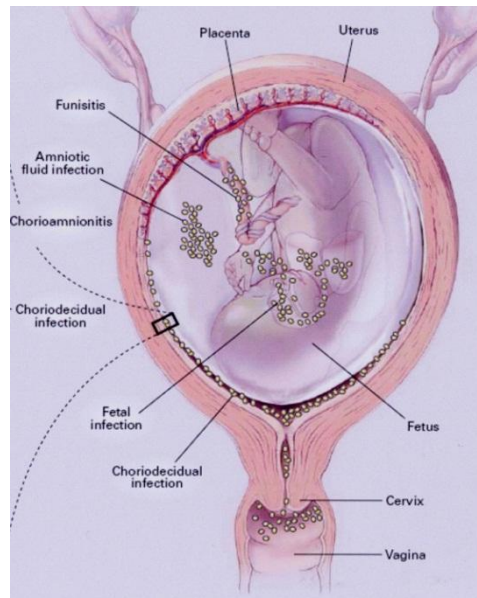
- Käsitukset muuttuneet viimeisten vuosikymmenten aikana – neonatologiien ja perinatologiien yhteistyö parantanut oleellisesti tuloksia
- Elimistön - erityisesti keskushermosto, retina, keuhkot – kehittyminen kohdun ulkopuolella ongelmallista kun lähestytään keskiraskautta ($\leq 22-23$ vi)





TUTKIMUSHAASTEET

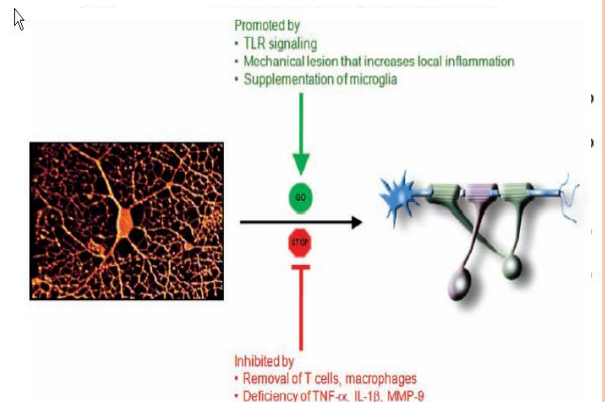
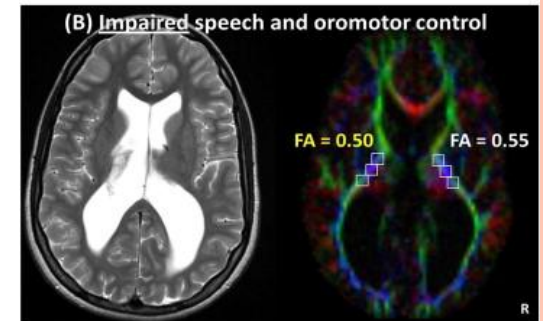
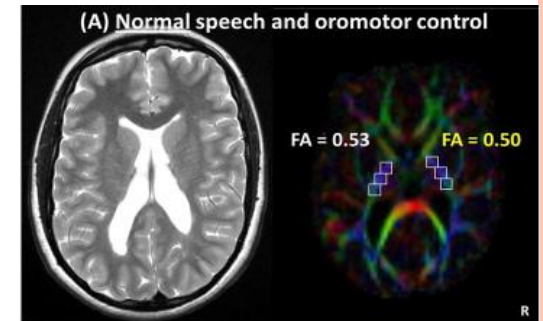
- Epäkypsien pikkukeskosten kognitiivisen ja neurologisen kehityksen parantaminen
- Varhaisen uhkaavan ennenaikaisen syntymän turvallinen siirtäminen tai ehkäisy





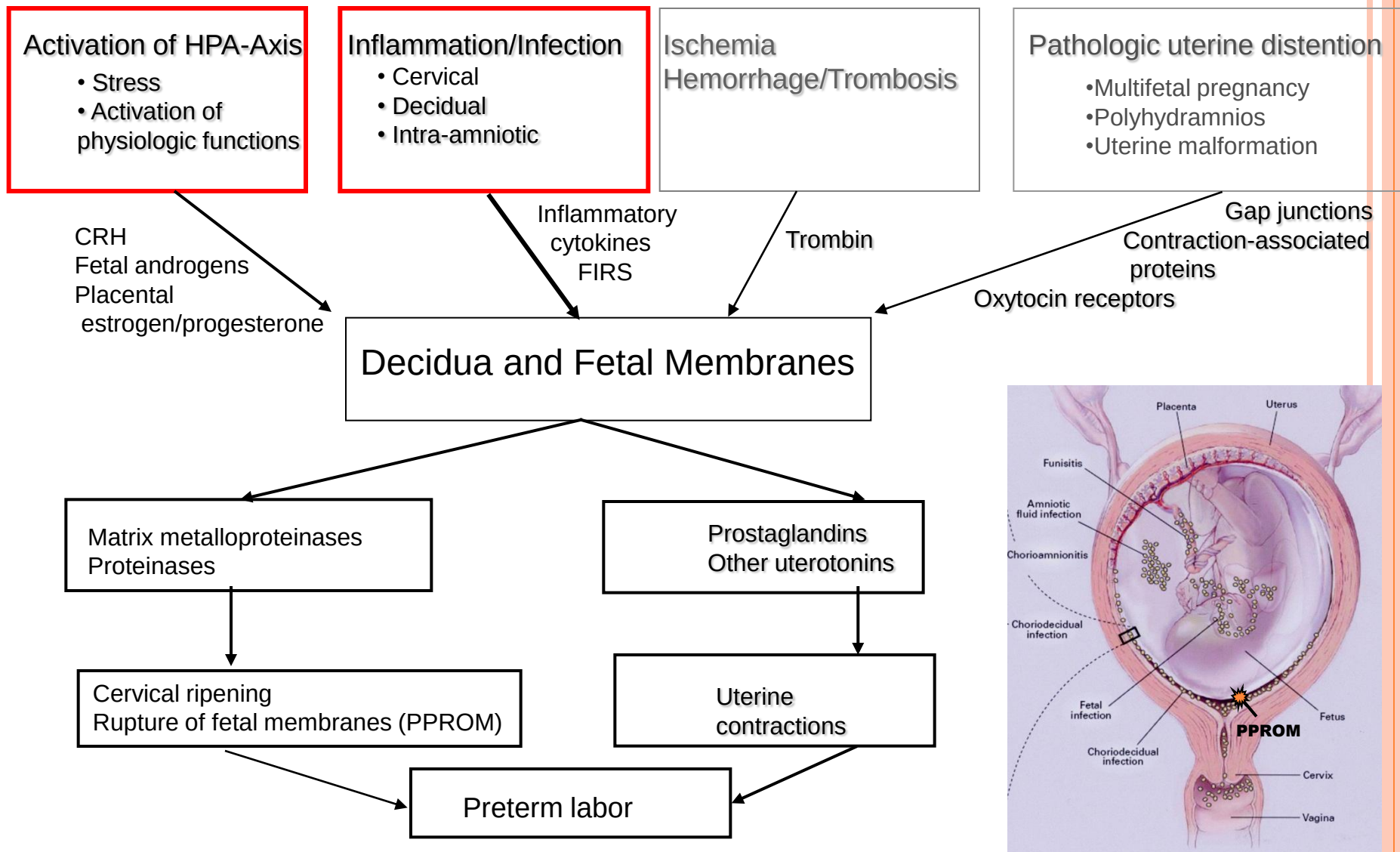
PIENIMMÄT SELVIYTYJÄT – PITKÄAIKAISSEURANTA KÄYNNISSÄ

- ~50% pitkäaikaissurannassa normaalilöydös
- Poikkeavuuksia puheen muodostuksessa, lähimuistissa, eksekutiivisissa toiminnoissa
- Normaali neuroanatomia; muutoksia volumetriassa, hermoradoissa
- Keskushermoston kehittyminen 22-23-viikoilla syntyneillä: suuri vaurioitumisalttius – tutkimukset syistä käynnissä



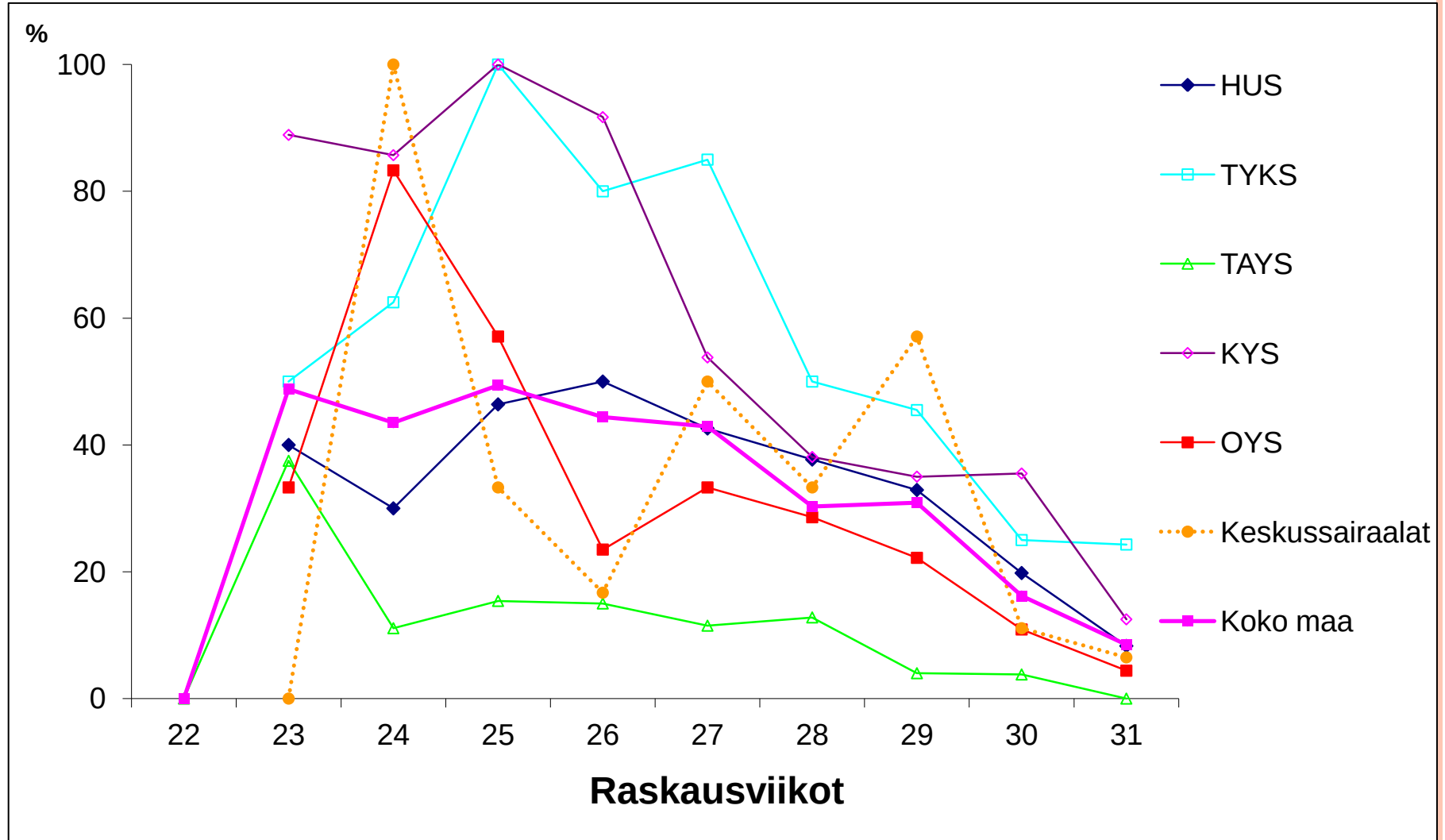
SPONTAANI ENNENAIKAINEN SYNNYTYS (SPTB)

OLETETTU ENDOKRIININEN JA PARAKRIININEN MEKANISMI



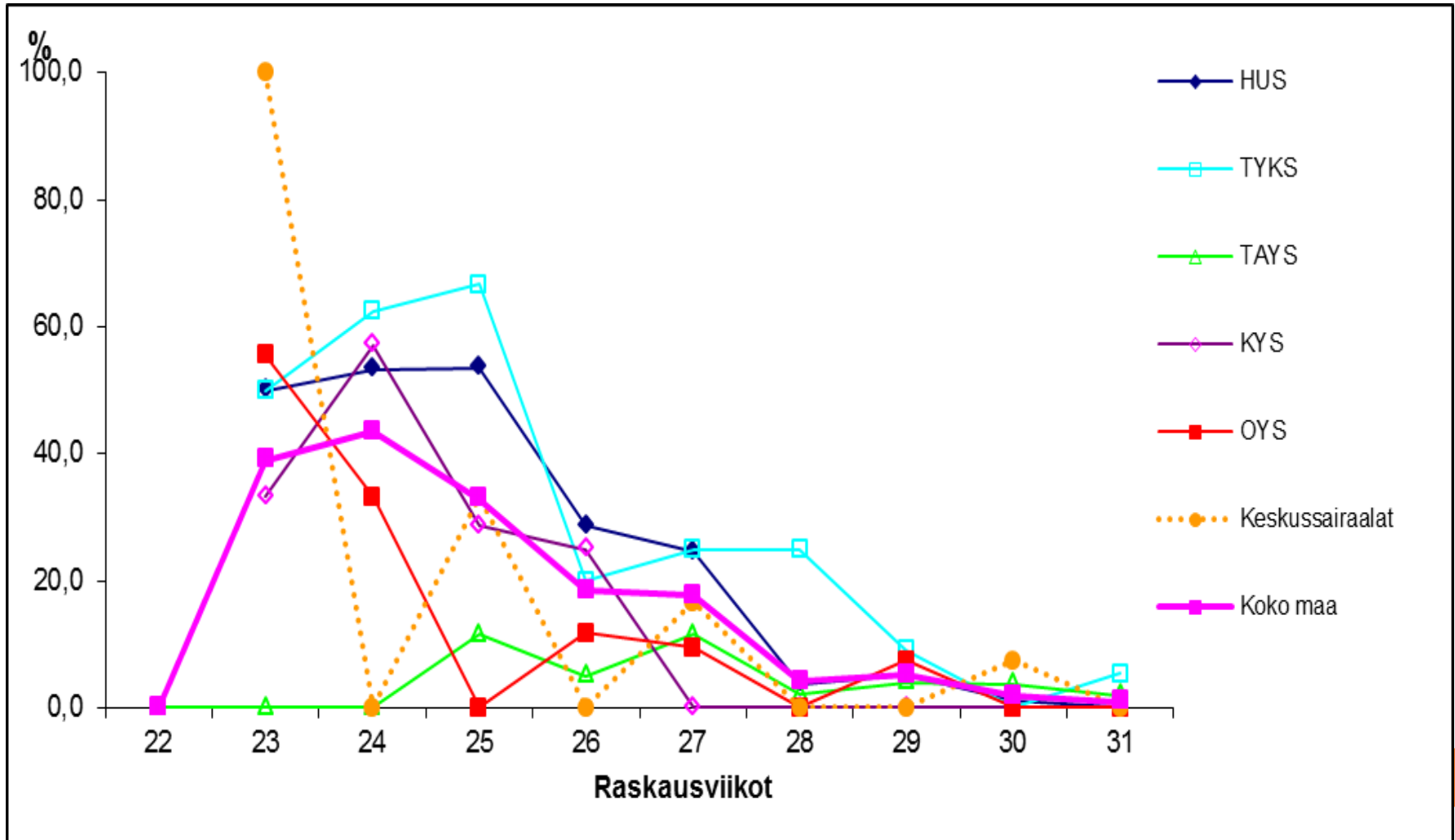
AVOIN VALTIMOTIEHYT, LÄÄKEHOITO

(% ELÄVÄNÄ SYNTYNEISTÄ POIS LUKIEN SYNNYTYSSALISSA KUOLLEET)

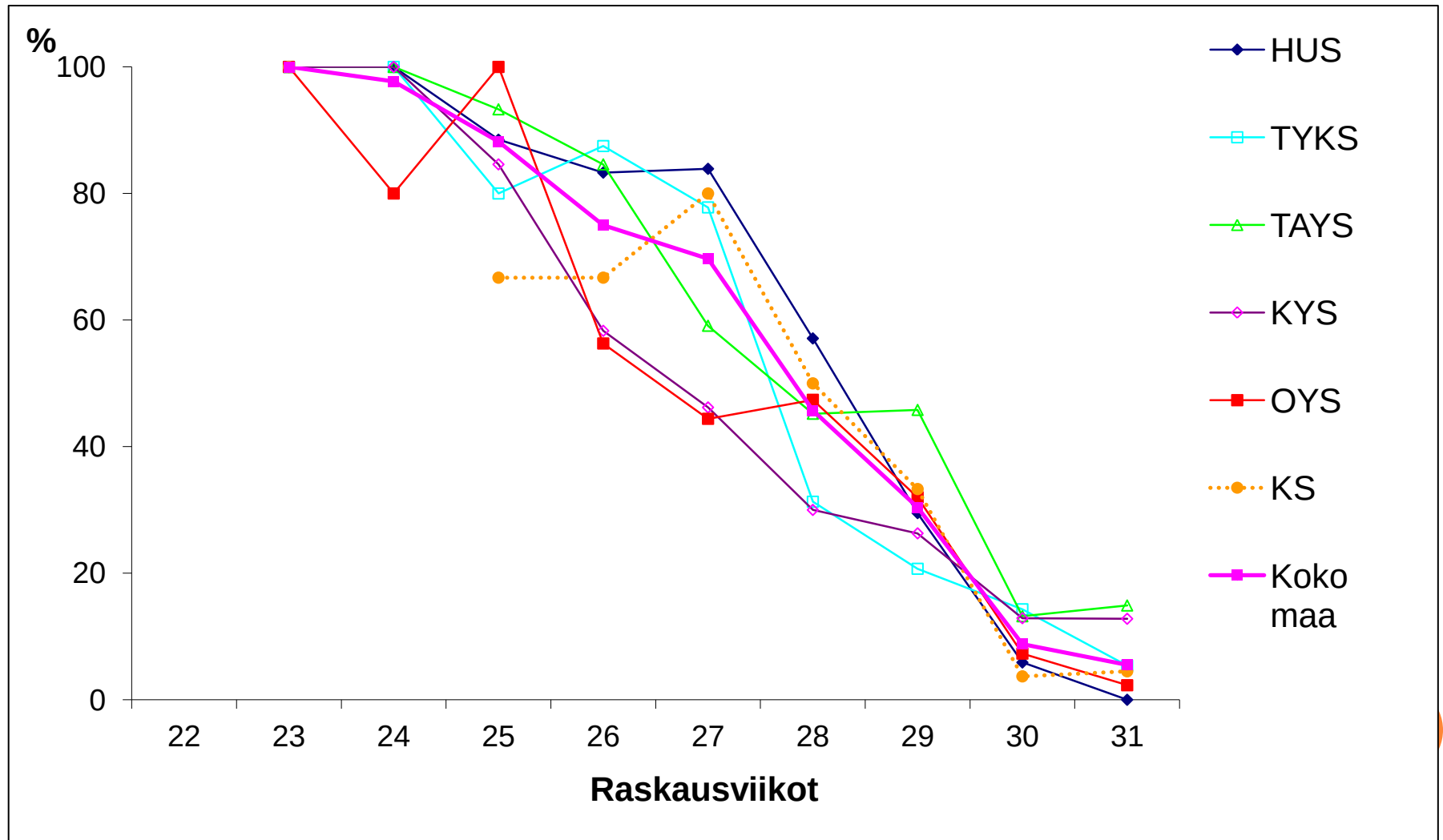


KIRURGISESTI SULJETTU PDA

(% ELÄVÄNÄ SYNTYNEISTÄ POISLUKIEKSI SYNNYTYSSALISSA KUOLLEET)



LISÄHAPPI 28 VRK:N IÄSSÄ (% ELOSSA OLEVISTA)



IMEVÄISIKÄISTEN KUOLLEISUUS SUOMESSA

