

# Lungkomplikationer hos vuxna ibland kopplade till tidig födsel

## ALDRIGRÖKARE MED LUFTVÄGSOBSTRUKTION EN VÄXANDE PATIENTGRUPP

För tidig födsel innebär partus före gestationsvecka 37. I Sverige föddes 5,6 procent av alla barn för tidigt år 2019 [1]. Merparten av dessa var måttligt för tidigt födda, men en dryg procent föddes mycket (vecka 28–31) eller extremt (före vecka 28) för tidigt [2]. Neonatalvårdens mest komplikationsbelastade grupp är de extremt för tidigt födda barnen. Under tioårsperioden 2003–2013 ökade antalet barn födda före vecka 27 i Sverige som ännu levde vid 1 års ålder från 510 till 706, med ett ökat antal barn med diagnosen bronkopulmonell dysplasi (BPD), trots att den procentuella andelen barn med BPD minskade under samma tidsperiod [3]. De sjukdomar som vanligtvis redovisas för denna grupp barn är hjärnblödningar (intraventrikulär blödning; IVH), nekrotiserande enterokolit, sepsis, ögonsjukdom (prematuritetsretinopati) och lungsjukdom (BPD) [4]. Förekomst av en eller flera av dessa komplikationer kan medföra en ökad risk för senare ohälsa och funktionshinder [5].

### Lungkomplikationer av för tidig födsel

Den normala lungutvecklingen startar i det embryonala stadiet några veckor efter konceptionen och följs sedan av ett antal lungutvecklingsstadier som innebär dif-



**Rebecka Stern,** specialläkare,

ME lung- och allergisjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
 ● rebecka.stern@region-stockholm.se



**Petra Um-Bergström,** med dr,

överläkare, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, Södersjukhuset, Stockholm



**Magnus Sköld,** professor,

överläkare, ME lung- och allergisjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset; institutionen för medicin Solna, Karolinska institutet, Stockholm

ferentiering och utmognad av lungvävnad (Figur 1).

Vid för tidig födsel avbryts lungutvecklingen i ett tidigare skede, en process som egentligen ska ske in utero. Detta innebär att lungan vid partus är omogen, vilket har visat sig påverka efterföljande lungutveckling. Om det för tidigt födda barnet fötts före gestationsvecka 32 och behöver långvarig syrgasbehandling eller annan form av andningsstöd (respirator eller kontinuerligt positivt luftvägstryck, CPAP) i gestationsvecka 36 benämns tillståndet bronkopulmonell dysplasi, BDP, de för tidigt födda barnens lungsjukdom.

Orsaken till BPD är sannolikt multifaktoriell och tillståndet kännetecknas av omogen lunga med avstannad alveolär och vaskulär utveckling [6]. Respiratorbehandling (höga tryck och volymtrauma), syrgasbehandling, cirkulatoriskt belastande ductus arteriosus, sepsis och infektion med särskilda luftvägspatogener samt tillväxthämning både pre- och postnalt är kända riskfaktorer [6, 7]. Sannolikt finns även en ärftlig predisposition [8, 9]. Studier har visat att både för tidig födsel och låg födelsevikt är riskfaktorer för utveckling av lungsjukdom som vuxen, och högst är risken för de extremt för tidigt födda individerna [10].

Enligt Svenska neonatalregistret föddes år 2019 totalt 991 barn i Sverige före vecka 32, det vill säga mycket för tidigt. Detta motsvarar 0,86 procent av alla levande födselar, och av dessa utvecklade cirka 20 procent BPD. Det innebär cirka 200 nya fall av BPD i landet varje år.

### Kronisk luftvägsobstruktion i vuxen ålder

Lungorna är färdigutvecklade vid drygt 20 års ålder, då de når maximal funktion. En ofullständigt utvecklad lunga innebär en ökad risk för obstruktiv lungfunktionsnedsättning. En del individer kan emellertid återta en del av förlusten un-

der uppväxten och i vuxen ålder (Figur 2). Mekanismer bakom en sådan »catch-up« är ofullständigt kända. Under det normala åldrandet tappar individen sedan ytterligare funktion, varvid risken ökar för symtomgivande lungsjukdom senare i livet (Figur 2).

Om en individ med ofullständig lungutveckling, neonatalt eller under uppväxtåren, även drabbas av annan påverkan i vuxen ålder, exempelvis tobaksrökning, ökar risken ytterligare för lungsjukdom senare i livet. Flera studier har visat att underburna barn löper ökad risk att utveckla obstruktivitet och hyperreaktivitet under uppväxten, vilka båda är riskfaktorer för kronisk luftvägsobstruktion och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) senare i livet. I en nyligen publicerad studie hade närmare 30 procent av unga vuxna med tidigare BPD en obstruktiv lungfunktionsnedsättning mätt med spirometri [11]. Gruppen skilde sig också från patienter med allergisk astma med avseende på symptom, livskvalitet och typ av inflammation. Epidemiologiska studier har visat att åtminstone 20 procent av patienter med KOL aldrig har rökt, och hos ungefär hälften av vuxna KOL-patienter finns orsaken till luftvägsobstruktion före 20 års ålder [12, 13]. Eftersom antalet rökare i västvärlden minskar kommer kartläggning av andra orsaker än rökning att bli allt viktigare i framtiden [14].

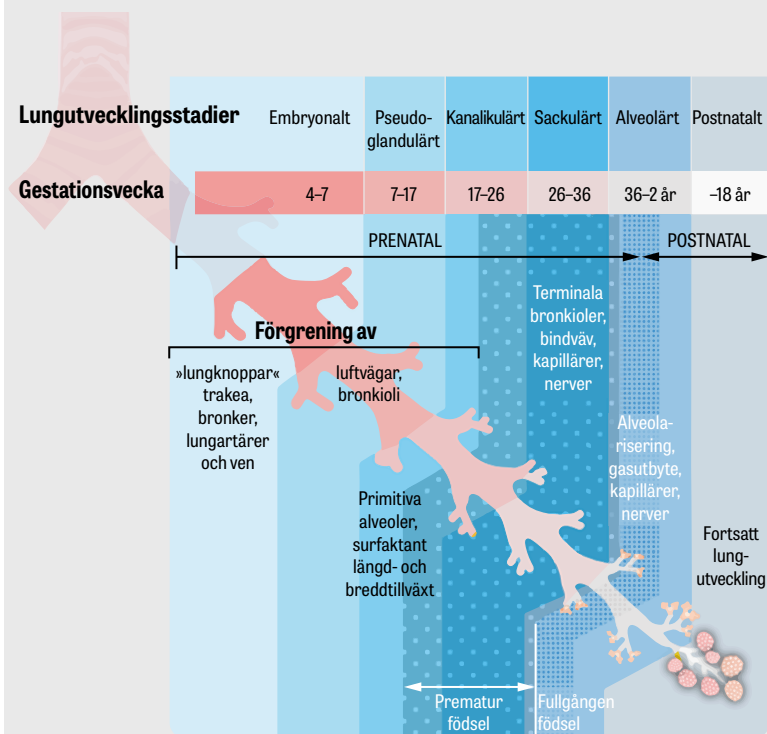
### Uppföljning

Uppföljningen av barn som fötts för tidigt med diagnosen BPD varierar stort i landet. Enligt nationella rekommendationer ska barnen följas upp flera gånger under det första levnadsåret. Även vid 2 och 5,5 år rekommenderas kontroller enligt programmet [15]. Det har observerats i en fallstudie att för tidigt födda barn, oavsett BPD, i större utsträckning är mera stillasittande [16]. En hypotes är att för tidigt födda barn undviker fysisk aktivitet på grund av nedsatt lungfunktion, alternativt anpassar sig och därmed döljer sin sanna prestationsförmåga. Denna grupp skulle enkelt kunna identifieras via screening eller vid en hälsokontroll. Korrekt handläggning med lungfunktionsundersökning kan avslöja

### HUVUDBUDSKAP

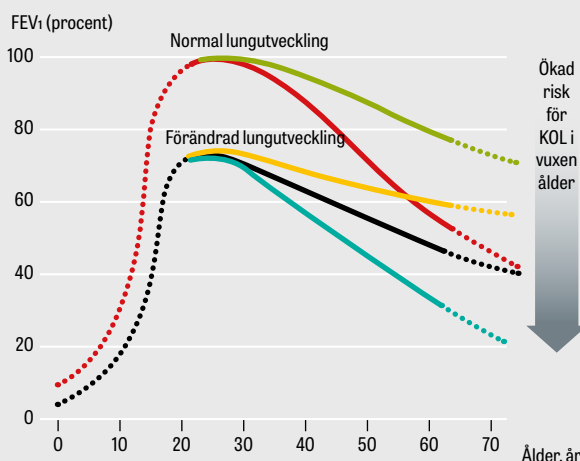
- I Sverige föds cirka 5–6 procent av alla barn prematurt.
- Barn födda före vecka 32 som behandlas med syrgas kan få diagnosen bronkopulmonell dysplasi (BPD).
- Dessa barn löper en ökad risk för lungfunktionsnedsättning senare i livet och kan i vuxen ålder utveckla kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).
- För tidigt födda individer bör följas upp regelbundet.

**FIGUR 1.** Schematisk skiss över lungans utveckling in utero och efter partus



► Bilden visar dels de embryonala utvecklingsstadierna i relation till gestationsvecka, dels vilka delar av lungutveckling som sker vid respektive stadium. Tidsintervallet för fullgången graviditet (vecka 37–42) är också indikerat.  
Illustration: Fuad Bahram/Typoform.

**FIGUR 2.** Principskiss över tänkbara lungfunktionsbanor i relation till ålder



► Vid normal utveckling är lungfunktionen maximal vid cirka 20 års ålder och sjunker sedan med stigande ålder (grön linje). Yttre påverkan, vanligast är tobaksrökning, kan göra att individer får en accelererad förlust av lungfunktion och utvecklar KOL (röd linje). Om lungutvecklingen är förändrad beroende på händelser före 20 års ålder, exempelvis under neonatalperiod och uppväxt (svart linje), kan detta leda till utveckling av funktionsförlust senare i livet trots avsaknad av yttre påverkan i vuxen ålder. En del av dessa individer kan sannolikt också återta en del av lungfunktionsförlusten i vuxen ålder (gul linje). Personer med otillräcklig lungutveckling, som dessutom påverkas av yttre faktorer exempelvis tobaksrökning, riskerar att drabbas av en snabbare förlust (blå linje) och löper störst risk för KOL i vuxen ålder. (FEV<sub>1</sub>=forcerad expiratorisk ensekundsvolym)  
Illustration: Fuad Bahram/Typoform.

en ibland signifikant lungfunktionsnedsättning trots att de är asymtomatiska.

Vid utredning av vuxna med KOL är det väsentligt att fråga om individen behövde syrgas eller respiratorhjälp i anslutning till födseln och om de var för tidigt födda. Andra frågor som bör penetreras är luftvägsinfektioner eller astma under uppväxten, liksom exponering för damm och andra partiklar. Speciellt viktigt är detta hos personer som aldrig rökt, där andra riskfaktorer till KOL än tobaksrökning är väsentliga och aktivt bör eftersökas [17].

## Behandling i vuxen ålder

Behandlingsstudier saknas för individer födda för tidigt med luftvägsobstruktion i vuxen ålder. Det är i sammanhanget viktigt att påpeka att samtliga kliniska prövningar som genomförts på KOL är gjorda på patienter med nuvarande eller tidigare rökarnamnes. Evidens saknas alltså även på den stora grupp av KOL-patienter som aldrig rökt. Givetvis måste noggrann information om rökningens skadeverkningsar ges till patientgruppen. I övrigt prövas ofta bronkdilaterande behandling och eventuellt inhalationssteroider enligt nuvarande behandlingsriktlinjer för astma och KOL.

## Sammanfattning

Vi bör vara uppmärksamma på att aldrigrökare med kronisk luftvägsobstruktion sannolikt är en växande patientgrupp och att händelser i neonatalperioden kan vara en orsak.

Det finns inga evidensbaserade riktlinjer för uppföljning eller behandling av patientgruppen. Därför bör man inte klassificera denna patientgrupp som »astma« eller »KOL« och okritiskt behandla därefter, utan betrakta dem som personer med kronisk luftvägsobstruktion, vars genes behöver eftersökas individuellt och som om möjligt bör få individualiserad behandling.

I dag är det oklart huruvida för tidigt födda barn som överlever i vuxen ålder kommer att förlora lungfunktion eller utveckla KOL. Den individuella variationen är stor, och hos dessa patienter bör man vara generös med spirometri, en undersökning som finns etablerad inom primärvården och därmed är väl tillgänglig.

KOL hos vuxna med ursprung i mycket tidig ålder, ibland neonatalt, är ett relativt nytt forskningsfält som expanderat de senaste åren. Först när vi vet mer om förekomst och mekanismer kan nya behandlingsmetoder studeras. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Magnus Sköld har medverkat i rådgivande kommittéer, erhållit föreläsningssarvode och/eller forskningsanslag från Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Pfizer, Roche och Novartis.

Citera som: *Läkartidningen*. 2022;119:21214

## REFERENSER

1. Statistik om graviditeter, förlossningar och nyfödda barn 2019. 8 dec 2020. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020. Artikelnr 2020-12-7051.
2. Fokusrapport 2018. För tidigt födda barn - Vårdkedjan från MHV till Elevhälsan. Stockholm: Stockholm läns landsting; 2018.
3. Norman M, Hallberg B, Abrahamsson T, et al. Association between year of birth and 1-year survival among extremely preterm infants in Sweden during 2004-2007 and 2014-2016. *JAMA*. 2019;321(12):1188-99.
4. Svenskt neonatalt kvalitetsregister (SNQ). Årsrapport 2019.
5. Patel RM. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):318-28.
6. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanina B. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*. 2017;132:170-7.
7. Hwang JS, Rehan VK. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment. *Lung*. 2018;196(2):129-38.
8. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
9. Yu KH, Li J, Snyder M, et al. The genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(3):318-23.
10. Doyle LW, Andersson S, Bush A, et al; Adults born Preterm International Collaboration. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birthweight compared with controls born at term or with normal birthweight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):677-86.
11. Um-Bergström P, Hallberg J, Pourbazargan M, et al. Pulmonary outcomes in adults with a history of bronchopulmonary dysplasia differ from patients with asthma. *Respir Res*. 2019;20(1):102.
12. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al; BOLD Collaborative Research Group. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-63.
13. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-22.
14. Um-Bergström P. From youth to adult: studies on chronic airway obstruction with special reference to events in the neonatal period [avhandling]. Stockholm: Karolinska institutet; 2019.
15. Nationella riktlinjer för uppföljning av neonatala riskbarn. 16 mar 2015. Stockholm: Svenska neonatalföreningen; 2015
16. Ruf K, Thomas W, Brunner M, et al. Diverging effects of premature birth and bronchopulmonary dysplasia on exercise capacity and physical activity - a case control study. *Respir Res*. 2019;20(1):260.
17. Sköld M. KOL drabbar inte bara rökare - en fjärdedel har aldrig rökt. *Läkartidningen*. 2017;114:EI4P.

## SUMMARY

### Lung complications in adults due to premature birth: an increasing patient population that needs to be followed up

Infants born prematurely are susceptible for respiratory disease later in life. In particular, children born before 32 gestational weeks, treated with oxygen or respiratory support and diagnosed with bronchopulmonary dysplasia (BPD) have the highest risk. Airways obstruction is the major lung function impairment, and it can be aggravated in adult life when age-related loss of lung function takes place. Events both in the neonatal period but also during childhood may, at least partly, explain the relatively large proportion of never-smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Individuals born prematurely, specifically those with previous BPD, should have regular follow-ups in order to detect respiratory impairment.