

Vård av extremt för tidigt födda barn

**En vägledning för vård av barn födda före
28 fullgångna graviditetsveckor**

Du får gärna citera Socialstyrelsens texter om du uppger källan, exempelvis i utbildningsmaterial till självkostnadspris, men du får inte använda texterna i kommersiella sammanhang. Socialstyrelsen har ensamrätt att bestämma hur detta verk får användas, enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk (upphovsrättslagen). Även bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten, och du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

ISBN 978-91-7555-206-4
Artikelnummer 2014-9-10

Publicerad www.socialstyrelsen.se, september 2014

Förord

Socialstyrelsen har utarbetat en vägledning för vård av extremt för tidigt födda barn, det vill säga barn som är födda före 28 fullgångna graviditetsveckor. Vägledningen riktar sig till vårdgivare och verksamhetschefer ansvariga för neonatalvård med syftet att stödja utformningen av en god vård till alla extremt för tidigt födda barn.

Socialstyrelsen skickade en enkät till företrädare för neonatalenheter i Sverige där de kunde beskriva vilka områden som var viktiga att diskutera på nationell nivå. Med utgångspunkt från de inkomna enkätsvaren anordnade Socialstyrelsen en hearing för ledningsansvariga neonatologer i Sverige. Syftet med mötet var att diskutera aktuella problemområden inom vården av nyfödda. I hearingen deltog även representanter från Socialstyrelsen och vetenskapliga råd i pediatrik, obstetrik, barnanestesiologi och intensivvård. Innehållet i vägledningen har utformats efter områden som professionen identifierat som viktiga och där behovet av nationella rekommendationer är som störst.

I oktober 2013 skickades en remissutgåva till landstingen, föräldraorganisationer och professionsföreträdare. Vägledningen har reviderats utifrån de synpunkter som inkom.

Flera experter inom neonatologi har deltagit i arbetet med vägledningen. Experterna har arbetat i olika grupper, vilka har letts av Lars Björklund, Mats Eriksson, Lena Hellström Westas, Stellan Håkansson, Mikael Norman och Staffan Polberger. Projektledare vid Socialstyrelsen har varit Michael Soop, Andor Wagner, Charlotte Fagerstedt och Eleonora Björkman.

Lars-Erik Holm
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Inledning	8
Ändamål och målgrupp	8
Vägledningens innehåll	9
Bästa tillgängliga kunskap	9
Förutsättningar för vården	11
Patientens delaktighet	11
Ledningssystem – vårdgivarens ansvar	11
Omhändertagande före och direkt efter födelsen	13
Prenatalt omhändertagande	13
Stabilisering av barnet direkt efter födelsen	14
Transporter av vårdkrävande, nyfödda barn	16
Transportorganisation	16
Lungsjukdomar och andningsunderstöd	18
Akut lungsjukdom (respiratory distress syndrome)	18
Icke-invasivt andningsunderstöd	19
Respiratorvård	20
Syrgasbehandling	21
Bronkopulmonell dysplasi	22
Persisterande ductus arteriosus	25
Preventiva åtgärder	25
Diagnostik av PDA	26
Behandling av PDA	27
Den omogna hjärnan	30
Hjärnskador	30
Metoder för att upptäcka hjärnskador	31
Förebygga hjärnskador – riskfaktorer	32
Infektioner	33
Förebygga spridning av infektioner	33
Nutrition – en förutsättning för tillväxt och utveckling	35
Näringsintag och övervakning av tillväxten	35
Parenteral nutrition	37
Vätske- och saltbalans	37
Enteral nutrition	38

Prematuritetsretinopati.....	39
Smärtbehandling.....	41
Smärtskattning	41
Icke-farmakologisk smärtbehandling.....	42
Farmakologisk smärtbehandling.....	43
Omvårdnad.....	45
Patient- och familjecentrerad vård.....	45
Dilemman kring livsuppehållande behandling	48
Ställningstagande	48
Föräldrarnas delaktighet.....	49
Dokumentation.....	49
Uppföljning av barnen	51
Projektorganisation	52
Projektledning	52
Deltagare i expertgrupp lungsjukdomar	52
Deltagare i expertgrupp transporter.....	53
Deltagare i expertgrupp PDA.....	53
Deltagare i expertgrupp den omogna hjärnan, smärtbehandling och omvårdnad	54
Deltagare i expertgrupp nutrition	54
Bilaga 1. Rekommenderat näringsintag	55
Bilaga 2. Exempel på smärtskattningsinstrument	57
Referenser	58

Sammanfattning

När ett barn föds extremt för tidigt, det vill säga före 28 fullgångna graviditetsveckor, krävs särskilda resurser och kompetenser. Vården av dessa barn är komplicerad och vårdpersonalen ställs ofta inför svåra medicinska bedömningar. Denna vägledning är tänkt att stödja vårdgivare och verksamhetschefer ansvariga för neonatalvård att ge en god vård till alla extremt för tidigt födda barn. Vägledningen innehåller rekommendationer inom områden där behovet av stöd har ansetts som störst.

Extremt för tidigt födda barn som fötts på regionklinik har visats ha en väsentlig högre överlevnad än barn födda på andra sjukhus. Detta motiverar att omhändertagandet av mor och barn bör ske på sjukhus med stor erfarenhet av specialiserad obstetrik och neonatal intensivvård. Det bör även finnas tillgång till en väl fungerande transportorganisation med specialiserad personal både för mammor med hotande förtidsbörd och för de extremt för tidigt födda barn som är i behov av att flyttas efter födelsen.

Barnen drabbas ofta av allvarliga komplikationer och sjukdomar som kan leda till både akuta och framtida problem. Nästan alla extremt för tidigt födda barn behöver någon form av andningsunderstöd och många behöver avancerad respiratorvård. Många barn har ett långvarigt behov av extra syrgas och alla måste övervakas noga för att undvika ögonskador (prematuritetsretinopati). Cirkulationsproblem är vanliga och över hälften av barnen får behandling för att stänga ductus arteriosus, vilket är en fosterförbindelse i cirkulationen och om den kvarstår öppen kan det få negativa effekter. Akut lungsjukdom och sviktande cirkulation bidrar till att extremt för tidigt födda barn ofta drabbas av blödningar och syrebrist i centrala nervsystemet. Barnens omogna hjärnor bör därför bedömas fortlöpande och faktorer som kan påverka hjärnans utveckling och funktion negativt bör minimeras.

För att främja de omogna barnens hälsa och utveckling är det centralt att vården bedrivs på ett sådant sätt att vårdrelaterade infektioner förebyggs och att smärta och stress minimeras. Smärtbehandling bör i första hand ske genom icke-farmakologiska metoder, men vid behov även med läkemedel.

För att optimera tillväxten bör utarbetade nutritionsrekommendationer följas. De extremt för tidigt födda barnen har ett näringsbehov som vida överstiger det hos fullgångna nyfödda, samtidigt som näringstillförseln ofta försvåras av omogna organfunktioner och komplikationer från magtarmkanalen.

Att få ett extremt för tidigt fött barn innebär en stor påfrestning för familjen. Vården bör organiseras så att den är patient- och familjecentrerad, där barnets och familjens individuella behov respekteras så långt det är möjligt och där föräldrarna stöds och kontinuerligt informeras om barnets tillstånd och prognos.

Extremt för tidigt födda barn bör följas på kort och lång sikt för att öka vårdens kunskap om följderna av en extremt för tidig födelse. Ett strukturerat uppföljningssystem ger förutsättningar för att utvärdera och ständigt förbättra vården för dessa barn.

Inledning

En normal graviditet varar i cirka 40 veckor. Sker förlossningen före 37 fullgångna graviditetsveckor definieras barnet som för tidigt fött och om förlossningen sker före 28 fullgångna graviditetsveckor (28 veckor och 0 dagar) definieras barnet som extremt för tidigt fött. Graviditetslängden kan beräknas från första dagen i den senaste menstruationen, men för större träffsäkerhet dateras de flesta graviditeter i Sverige med ultraljud gjorda i vecka 16–18.

I Sverige föds varje år över 400 barn extremt för tidigt (0,4 procent av alla födslar), varav drygt 300 är levande födda (0,3 procent av totalt antal levande födda) [1, 2]. Överlevnadschansen för dessa barn förbättras ständigt och Sverige är ett av de länder som uppvisar den högsta överlevnaden i världen. I en nationell studie rapporterades 70 procent ettårsöverlevnad för barn som fötts levande före 27 fullgångna veckor. Ettårsöverlevnaden var högre för barn som föddes på en regionklinik jämfört med ett annat sjukhus (74 procent respektive 56 procent) [3, 4]. Det medicinska födelseregistret visar att omkring 90 procent av de extremt för tidigt födda barnen som föddes efter 27 fullgångna veckor levde vid en månads ålder [1].

Extremt för tidigt födda barn riskerar att drabbas av allvarliga sjukdomar i nyföddhetsperioden och av senare följdttillstånd i form av neurologisk och kognitiv funktionsnedsättning, syn- och hörselskador, utvecklingsförsening och beteendeavvikelser. I den nationella studien behövde de flesta barnen respiratorvård, mer än hälften behandlades för öppetstående ductus arteriosus, 10 procent drabbades av en svår hjärnblödning och drygt 30 procent utvecklade omogenhetsförändringar i ögats näthinna (prematuritetsretinopati) [3, 4]. Vid 2,5 års ålder hade de flesta (drygt 70 procent) av barnen ingen eller endast lindrig påverkan på kognition, språk eller motorik, 7 procent hade utvecklat cerebral pares och mindre än 1 procent var blinda eller döva [5]. Dessa barn har även följts upp vid 6,5 års ålder men resultaten har ännu inte sammanställts. Vården bör följa konsekvenserna av en extremt för tidig födelse både på kort och på lång sikt. Det är bland annat vanligare att extremt för tidigt födda barn har ett högre blodtryck än jämnåriga barn och därför sannolikt även en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom senare i livet [6].

Ändamål och målgrupp

Socialstyrelsen har av regeringen fått i uppdrag att utforma vägledningar, rekommendationer och kunskapsöversikter för bland annat nyföddhetsvården.

Målgruppen för denna vägledning är vårdgivare och verksamhetschefer ansvariga för neonatalvård. Vägledningen är tänkt att stödja dem till att ge en god vård till alla extremt för tidigt födda barn samt att underlätta kvalitets-säkring och uppföljningar.

Vägledningens innehåll

För att säkra vården av extremt för tidigt födda barn finns behov av vägledning inom flera områden. Elva områden har ansetts som särskilt angelägna:

- omhändertagande före och direkt efter födelsen
- transporter
- lungsjukdomar och andningsunderstöd
- persisterande ductus arteriosus, PDA
- hjärnskador
- infektioner
- nutrition
- prematuritetsretinopati, ROP
- smärtbehandling
- omvårdnad
- uppföljning.

Varje område behandlas närmare i var sitt kapitel, men överlappar till viss del varandra. Detaljnivån på områdena skiljer sig något åt, där infektioner, ROP och uppföljning beskrivs mer överskådligt eftersom det inom dessa områden till viss del redan finns aktuellt kunskapsunderlag och rekommendationer. Vägledningen inleds med ett kapitel som beskriver grundförutsättningarna för vården av extremt för tidigt födda barn utifrån den befintliga lagstiftningen. I slutet av vägledningen finns ett kapitel som tar upp etiska dilemman kring livsuppehållande behandling.

Vägledningens rekommendationer bör ses i sin helhet, men i de grå bedömningsrutorna finns två olika nivåer: svarta och ofyllda punkter. De svarta punkterna berör mer strukturella och övergripande områden, vilka är tänkta att vägleda vårdgivare och verksamhetschefer att ge goda förutsättningar för en god vård. De ofyllda punkterna svarar på hur en sådan vård kan uppnås.

Vägledningen och dess rekommendationer baseras på bästa tillgängliga kunskap utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet, och den grundas på lagar, förordningar, föreskrifter, riktlinjer, överenskommelser och allmänna råd.

Bästa tillgängliga kunskap

Det vetenskapliga underlaget har kartlagts utifrån vetenskapliga artiklar som undersöker behandlingseffekter men antalet systematiska översikter som rör extremt för tidigt födda barn är begränsat. Därför består bästa tillgängliga kunskap även av enskilda vetenskapliga artiklar, översiktsartiklar och information från professionella organisationer eller liknande. Detta underlag benämns som *systematisk kartläggning* i grå bedömningsrutor, med detaljerad källhänvisning i texten.

En stor del av kunskapen i vägledningen har inhämtats från svenskt neonatalt kvalitetsregister (SNQ) och den nationella studien EXPRESS (extremely preterm infants in Sweden study). SNQ är en nationell kartläggning av hela den neonatala vårdens omfattning, innehåll och utfall över tid [7]. EXPRESS är både en studie och uppföljning av 1011 barn som föd-

des före graviditetsvecka 27 under perioden 2004–2007 [3]. Denna vägledning behandlar emellertid vården av barn födda före 28 fullgångna graviditetsveckor, vilket är tidpunkten som definierar en extremt för tidig födelse.

När vetenskapligt underlag inte har funnits eller varit svagt har ett konsensusförfarande mellan experter använts och beprövad erfarenhet tagits tillvara för att ta fram rekommendationer. Detta benämns som *konsensus mellan expertgruppernas ordförande* i grå bedömningsrutor. Socialstyrelsen utsåg fem expertgrupper med totalt 41 experter som har en gedigen erfarenhet av neonatalvård. Socialstyrelsen och experterna identifierade gemensamt de områden där rekommendationer behövdes för att säkra och ge stöd för vården av extremt för tidigt födda barn. Expertgrupperna har fått utbildning och hjälp i litteratursökningen av Socialstyrelsen. Varje grupp har haft en ordförande och de har träffat Socialstyrelsen kontinuerligt för att stämma av arbetet med vägledningen.

Förutsättningar för vården

Den som ansvarar för vården av extremt för tidigt födda barn behöver ta hänsyn till vissa grundförutsättningar. Det är vårdens skyldighet att erbjuda god vård. Hälso- och sjukvården regleras i flera lagar, förordningar och föreskrifter. I hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), HSL, står det bland annat att ledningen av hälso- och sjukvården skall vara organiserad så att den tillgodoser hög patientsäkerhet och god kvalitet av vården samt främjar kostnads-effektivitet. Där det bedrivs hälso- och sjukvård ska det finnas den personal, de lokaler och den utrustning som behövs för att god vård ska kunna ges.

Läs mer

- De grundläggande bestämmelserna för en god vård finns beskrivna i HSL, i patientsäkerhetslagen (2010:659), PSL, och i patientdatalagen (2008:355), PDL.

Patientens delaktighet

I HSL står det att en god vård ska bygga på respekt för patientens självbestämmande och integritet samt främja goda kontakter mellan patienten och hälso- och sjukvårdspersonalen. Vården och behandlingen ska så långt det är möjligt utformas och genomföras i samråd med patienten. När det gäller vården av extremt för tidigt födda barn handlar kravet om patientinflytande snarare om att det finns rätt kompetens för att bedöma barnets signaler, beteende och samspel med föräldrarna och familjen samt om att involvera föräldrarna i utformningen av vården.

I HSL och i PSL finns allmänna regler om att patienten ska ges individuellt anpassad information om sitt hälsotillstånd och om de metoder som finns för undersökning, vård och behandling. Om informationen inte kan lämnas till patienten ska den i stället lämnas till en närstående om det inte finns hinder för detta i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) eller i PSL.

Ibland finns flera behandlingsalternativ som stämmer med vetenskap och beprövad erfarenhet. Då ska patienten, och i detta fall föräldrarna, få möjlighet att välja och få det alternativ som föredras, om det är motiverat utifrån tillståndet och kostnaderna (HSL och PSL).

Ledningssystem – vårdgivarens ansvar

Vårdgivaren ska ansvara för att det finns ett ledningssystem för verksamheten. Ledningssystemet ska användas för att systematiskt och fortlöpande utveckla och säkra verksamhetens kvalitet, enligt 3 kap 1 § Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete. Vårdgivaren ska planera, leda och kontrollera verksamheten på ett sätt som leder till att kravet på god vård i HSL respektive tandvårdslagen (1985:125) upprätthålls. Med en vårdgivare menas en statlig

myndighet, ett landsting, en kommun, en enskild näringsidkare (privat vårdgivare) eller annan juridisk person som bedriver hälso- och sjukvård.

Det ska finnas någon som svarar för verksamheten (verksamhetschef) inom hälso- och sjukvården (HSL). Denna ledningsfunktion måste vara tydlig för att hälso- och sjukvården ska kunna kontrolleras på ett effektivt sätt och för att patienter, närstående, personal och tillsynsmyndigheten ska veta till vem man kan vända sig för att kunna ställa frågor om verksamheten. Verksamhetschefen ansvarar för den löpande verksamheten och för att kraven på en säker och god vård tillgodoses i det medicinska omhändertagandet av patienten. Däremot behöver verksamhetschefen inte ha medicinsk kompetens, och får därför låta någon med tillräcklig kompetens och erfarenhet fullgöra vissa ledningsuppgifter (HSL).

Fast vårdkontakt – trygghet, kontinuitet och samordning i vården

- Socialstyrelsen anser att ett extremt för tidigt fött barn har ett livshotande tillstånd och därför bör den fasta vårdkontakten vara en läkare.

Verksamhetschefen ska säkerställa att patientens behov av trygghet, kontinuitet, samordning och säkerhet i vården tillgodoses. Om det är nödvändigt för att tillgodose dessa behov, eller om patienten begär det, ska verksamhetschefen utse en fast vårdkontakt för patienten (HSL). Verksamhetschefen ska ansvara för att det för en patient med ett livshotande tillstånd ska utses en legitimerad läkare som fast vårdkontakt. Detta ska göras så snart som möjligt efter det att en behandlande läkare har konstaterat tillståndet, enligt 2 kap. 3 § Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:7) om livsuppehållande behandling. Extremt för tidigt födda barn under neonatal intensivvård har ett livshotande tillstånd och därmed ska de ha en fast vårdkontakt som är en läkare. Den fasta vårdkontakten har ansvar för att samordna och planera patientens vård, enligt 2 kap. 4–7 § SOSFS (2011:7).

Samverkan

Extremt för tidigt födda barn kan behöva vård, hjälp och stöd från olika huvudmän, vårdgivare och verksamheter. Vårdgivarens ansvar för planering och samverkan inom hälso- och sjukvården regleras till exempel i HSL och i 4 kap. 6 § SOSFS (2011:9). Där står det att vårdgivaren ska identifiera de processer där samverkan behövs för att förebygga att patienter drabbas av vårdskada. Det ska även framgå av processerna och rutinerna hur samverkan ska bedrivas i den egna verksamheten och med vem (andra vårdgivare, verksamheter och myndigheter) samverkan ska möjliggöras.

Omhändertagande före och direkt efter födelsen

Omhändertagandet av extremt för tidigt födda barn kräver särskilda resurser och kompetenser och bör därför i största möjliga utsträckning erbjudas på sjukhus med stor erfarenhet av specialiserad neonatalvård. I studien EXPRESS (extremely preterm infants in Sweden study) hade barn som föddes på en regionklinik en högre ettårsöverlevnad än barn födda på andra sjukhus (74 procent respektive 56 procent) [3, 4]. Det fanns också en skillnad mellan olika regioner, där ett mer aktivt (frekvens av olika interventioner) obstetriskt och neonatalt omhändertagande var associerat med en högre ettårsöverlevnad [8].

Prenatalt omhändertagande

Socialstyrelsens bedömning

- Det obstetriska omhändertagandet av en kvinna med hotande extrem förtidsbörd och det omedelbara omhändertagandet av det extremt för tidigt födda barnet bör i största möjliga utsträckning ske på sjukhus med stor erfarenhet av sådan specialiserad vård. Vid omhändertagandet bör
 - kortikosteroider ges till alla kvinnor med hotande extremt för tidig förlossning.
 - föräldrarna om möjligt informeras om innebörden av extremt för tidig födelse i god tid innan barnet föds.
 - Den viktigaste omedelbara åtgärden är att försöka förlänga graviditeten, detta under förutsättning att det inte föreligger fara för moderns eller barnets liv eller framtida hälsa.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning, data från studien EXPRESS och riktlinjer från en europeisk konsensuspanel av neonatologer.

Vid hotande förtidsbörd före 28 veckor bör, förutsatt att förlossningen inte är omedelbart förestående, den blivande modern transporteras till ett sjukhus med tillgång till specialiserad obstetrik och neonatalvård. En transport i god tid innan förväntad förlossning möjliggör en obstetrisk bedömning, diskussion med neonatolog och att de blivande föräldrarna kan informeras i god tid.

Kortikosteroider till kvinnor med hotande förtidsbörd minskar risken för neonatal död och allvarliga sjukdomar hos barnet [9]. Randomiserade studier av prenatala steroider innehåller få barn födda före 28 graviditetsveckor, men

analyser av stora patientmaterial talar för att steroider har effekt redan efter 22 till 23 graviditetsveckor [10, 11].

Stabilisering av barnet direkt efter födelsen

Socialstyrelsens bedömning

- Vården bör organiseras så att ett neonatalteam finnas på plats när ett extremt för tidigt barn föds.
 - För att undvika värmeförluster bör barnet snarast efter födelsen och utan föregående avtorkning insvepas i plast.
 - Navelsträngen bör klämmas av tidigast efter 45–60 sekunder. Undantag från detta är barn som kräver omedelbara upplivningsåtgärder.
 - En sensor för pulsoximetri bör snarast placeras på barnets högra handled för att mäta hjärtfrekvens och syremättnad.
 - Om barnet andas bör andningen tidigt understödjas med kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP).
 - Vid CPAP eller manuell ventilation används initialt 21–30 procent syrgas.
 - Surfaktant i trakea bör ges selektivt till barn som behöver intuberas på grund av kvarstående andningssvikt och otillräckligt svar på icke-invasivt andningsunderstöd.
 - Barnet bör få möjlighet att vara nära sina föräldrar innan det flyttas till neonatalenhet.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning, WHO-rekommendationer, riktlinjer från en europeisk konsensuspanel av neonatologer och konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

När ett extremt för tidigt barn föds bör ett neonatalteam finnas på plats för att understödja barnet i övergången till livet utanför livmodern. Teamet bör bestå av minst en läkare, vanligen en specialist i neonatologi med god vana vid andningsunderstöd och intubering av för tidigt födda barn, samt en sjuksköterska med erfarenhet av neonatal intensivvård.

Stabiliseringen av barnet bör alltid ske nära barnets föräldrar. Efter stabilisering kan det finnas möjlighet att låta barnet komma till mammans famn en kort stund, vid behov med bibehållet andningsunderstöd. Partnern kan (beroende på lokala förutsättningar) hjälpa till med att till exempel väga barnet och lägga in det i kuvösen, och bör sedan få möjlighet att följa med barnet till neonatalenheten.

Värme och avnavling

Genom att svepa in barnets kropp i plast utan föregående avtorkning minskar värmeförluster orsakade av avdunstning från huden, och därmed risken för undertemperatur hos barn födda före 28 graviditetsveckor [12].

WHO rekommenderar avnavling efter tidigast 60 sekunder, oavsett mognadsgrad, förutsatt att barnet inte behöver omedelbara upplivningsåtgärder [13]. En systematisk översiktsstudie visade att fördröjd avnavling hos för tidigt födda barn var associerat med lägre blodtransfusionsbehov, bättre cirkulatorisk stabilitet och lägre risk för nekrotiserande enterokolit (inflammation i tarmen). I dessa studier ingick dock relativt få extremt för tidigt födda barn [14].

Andningsunderstöd

De flesta extremt för tidigt födda barn skriker och andas spontant efter födel- sen. De behöver ofta någon form av andningsunderstöd, men har vanligen inget omedelbart behov av trakeal intubation [15]. En normal eller stigande hjärtfrekvens är det viktigaste och tidigaste tecknet på att barnet stabiliseras och har ett acceptabelt gasutbyte. Hos alla extremt för tidigt födda barn bör kontinuerlig mätning av hjärtfrekvens och syremättnad med pulsoximetri (mätning genom en klämma) påbörjas så snart som möjligt. Pulsoximeters sensor bör placeras på höger handled för tillförlitligast mätning.

Tidig behandling med kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP, continuous positive airway pressure) är det viktigaste sättet att understödja barnets andning, och behandlingen har visat sig kunna minska behovet av respiratorvård [16-18]. Inandningsgasen bör om möjligt vara uppvärmd och befuktad. Vid CPAP-behandling eller manuell ventilation används initialt 21–30 procent syrgas, och senare ändringar i syrgastillförseln bör styras utifrån puls och syremättnad. Denna rekommendation baseras på en systematisk behandlingsöversikt som visade en lägre dödlighet hos för tidigt födda barn som fick låg (21–30 procent) jämfört med hög (60–100 procent) syrgas- tillförsel [19] och på svenska riktlinjerna för neonatal hjärtlungräddning [20].

Med reservation för ett bristande vetenskapligt underlag och liten klinisk erfarenhet av tidig CPAP till de mest omogna barnen, födda före 25 veckor, rekommenderas inte längre att intubera extremt för tidigt födda barn enbart för att ge surfaktant [21, 22]. Intubation bör endast göras på barn som inte svarat på manuell maskventilation med normaliserad hjärtfrekvens samt på barn som spontanandas men som har en kvarstående påtagligt ansträngd andning och onormalt låg syremättnad trots ökat CPAP-tryck och ökad syrgas- tillförsel. Sådana barn bör ges surfaktant så snart tuben kommit på plats. Kli- nisk erfarenhet talar för att en del av dessa barn kan extuberas till näs-CPAP redan innan de överförs till en neonatalenhet.

Läs mer

- Evidensbaserat omhändertagande vid födelsen av barn med mycket låg födelsevikt (Soll, RF, Pfister, RH. *Evidence-based delivery room care of the very low birth weight infant*. Neonatology. 2011; 99(4):349-54).

Transporter av vårdkrävande, nyfödda barn

Extremt för tidigt födda barn kan ibland behöva flyttas från en vårdenhet till en annan. Det saknas information om antalet transporter av extremt för tidigt födda barn specifikt, men uppgifter i svenskt neonatalt kvalitetsregister (SNQ) visar att det i Sverige årligen transporteras cirka 2 500 nyfödda barn samt 600 gravida kvinnor [7]. Det kan vara riskfyllt att akut transportera ett vårdkrävande nyfött barn eller gravid kvinna mellan olika sjukvårdsenheter, och situationen ställer stora krav på kompetens, utrustning och transportlogistik. Transportregistreringen inom SNQ gör det möjligt att fortlöpande utvärdera verksamhetens omfattning och kvalitet.

Organisationen för neonatala transporter i Sverige är i vissa avseenden tillfredsställande men behöver ändå förbättras, särskilt för att utjämna regionala skillnader i tillgänglighet till kvalificerade transportteam.

Transportorganisation

Socialstyrelsens bedömning

- Specialiserad neonatalvård kräver en väl fungerande transportorganisation med schemalagd beredskap.

Bedömningen baseras på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Transporten är en del av vårdkedjan och ska därför utformas så att den tillgodoser kraven på trygghet, kontinuitet, samordning, dokumentation och säkerhet i vården, enligt hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), HSL. Det innebär i praktiken att den ansvariga sjukvårdspersonalen behöver ha den kompetens som krävs för att förbereda patienten och för att ge optimal vård under transporten, samt att man använder ändamålsenlig utrustning och säkra färdmedel.

Behovet av neonatala transporter

Vanliga orsaker till en akut neonatal transport är att barnet behöver specialiserad neonatalvård som inte kan erbjudas vid den enhet där födelsen skett. Vanliga orsaker är för tidig födelse och livshotande komplikationer såsom andningsproblem, medfödda hjärtfel, missbildningar eller andra tillstånd som kräver kirurgiska åtgärder. Om specialiserad neonatalvård anses vara nödvändigt bör den gravida kvinnan om möjligt transporteras före födelsen. Om förlossningen har kommit igång bör transportteamet istället bege sig till det aktuella sjukhuset för att finnas på plats innan barnet föds [23]. Barnet återtransporteras till sitt hemsjukhus eller lägre vårdnivå när tillståndet medger

det. Även återtransporten är vanligen en kvalificerad åtgärd som kräver ett neonatalteams kompetens och erfarenhet.

Behov av en förbättrad transportorganisation

Neonatala transporter bör organiseras med beredskap, så att barnet kan transporteras så snart som möjligt, och utföras av ett specialiserat transportteam. Teamet kan anpassas efter behov, men för vårdkrävande nyfödda barn är det lämpligt om det består av minst en läkare och en sjuksköterska med god erfarenhet av neonatal intensivvård och transporter. Det är särskilt viktigt att barnet stabiliseras och förbereds inför transporten för att minimera risken för komplikationer under pågående transport [24].

För närvarande finns transportteam med en ständig schemalagd beredskap som utgår från Umeå, Uppsala och Stockholm. Arbetsteamerna sköter i första hand transporter i den egna regionen men vid behov, och om det är möjligt, kan de utföra transporter i andra regioner. Ibland har patient, utrustning och personal av organisatoriska skäl lastats om vid en länsgräns under en markbunden neonatal transport, vilket inte kan anses vara en god och säker vård för extremt för tidigt födda barn.

I landets övriga delar finns ännu ingen motsvarande organisation. Neonatala transporter behövs även där, men det saknas en organiserad verksamhet med personal som har schemalagd beredskap och ett transportteam får därför sammankallas när ett akut behov uppstår. Risken är då att transporten blir fördröjd och det kan även vara svårt att mobilisera personal med rätt kompetens.

Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) har gjort en nationell utredning om luftburen ambulanssjukvård, och slutsatserna därifrån överensstämmer i hög grad med de nationella behoven av luftburna neonatala transporter. Det gäller särskilt behovet av att samordna dirigeringen av transportererna [25].

Läs mer

- Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2009:10) om ambulanssjukvård m.m.

Lungsjukdomar och andningsunderstöd

För många extremt för tidigt födda barn är andningssvikt och behov av andningsunderstöd dominerande problem från de första levnadsminuterna och inte sällan under en stor del av den fortsatta vårdtiden. De flesta av barnen utvecklar också någon grad av kronisk lungsjukdom med behov av extra syrgastillförsel under lång tid. I den nationella studien EXPRESS (extremely preterm infants in Sweden study) behövde 85 procent respiratorbehandling någon gång under vårdtiden och mediantiden för denna behandling var elva dagar. Av de överlevande barnen fick 73 procent diagnosen bronkopulmonell dysplasi (BPD) eftersom de fortfarande behövde extra syrgastillförsel vid en ålder motsvarande 36 graviditetsveckor [26].

Socialstyrelsens bedömning

- De flesta extremt för tidigt födda barn utvecklar någon grad av lungsjukdom och därför bör varje enhet som vårdar dem ha väl utarbetade behandlingsrutiner samt utrustning för och vana av att ge nödvändigt andningsunderstöd.

Bedömningen baseras på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Akut lungsjukdom (respiratory distress syndrome)

Socialstyrelsens bedömning

- Vid respiratory distress syndrome (RDS) med tilltagande andningsbesvär och stigande syrgasbehov bör surfaktant ges tidigt i förloppet. Efter tillförsel av surfaktant bör tidig extubation eftersträvas.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning och riktlinjer från en europeisk konsensuspanel av neonatologer.

Respiratory distress syndrome (RDS) är en lungsjukdom som ofta drabbar för tidigt födda barn. Sjukdomen uppstår vid spontan eller mekanisk ventilation av en omogen lunga med brist på surfaktant och kännetecknas obehandlad av ett stigande syrgasbehov och tilltagande andningsbesvär under första

levnadsdygnet. Sjukdomen kan förebyggas eller behandlas genom tillförsel av surfaktant i trakea. Bäst effekt uppnås om surfaktant ges tidigt i sjukdomsförloppet och det bör därför finnas dygnet runt-beredskap för intubation och surfaktantbehandling på alla enheter som vårdar extremt för tidigt födda barn under deras första levnadsdygn.

En rekommenderad behandlingsstrategi i europeiska riktlinjer är att ge surfaktant till barn födda före 26 graviditetsveckor om syrgasbehovet är över 30 procent och stigande, och till barn födda efter 26–27 veckor om syrgasbehovet är över 40 procent och stigande. Om barnet efter 8–12 timmar har ett fortsatt högt syrgasbehov till följd av sin lungsjukdom kan en andra dos surfaktant ges.

Två strategier har visats effektiva för surfaktanttillförsel under pågående icke-invasivt andningsunderstöd: surfaktant som antingen ges under en kortvarig intubation genom trakealtuben (INSURE, intubation surfactant extubation) eller utan intubation genom en tunn kateter ner i trakea. De svenska erfarenheterna av katetertekniken är hittills begränsade.

Vid INSURE ges vanligen kortverkande sömnmedel och analgetikum, varefter barnet intuberas och surfaktant tillförs genom tuben. Barnets andning stötts tills extubering åter bedöms vara möjlig [27, 28]. Surfaktanttillförsel enligt INSURE kan upprepas om barnet har god egenandning. En födelsevikt under 750 g är en identifierad riskfaktor för behov av respiratorvård efter INSURE, och dessa barn bör som regel inte extuberas direkt igen efter en andra dos surfaktant.

Läs mer

- I ett europeiskt konsensusdokument, godkänt av European Association of Perinatal Medicine, finns riktlinjer för behandling av RDS (Sweet, DG, Carnielli, V, Greisen, G, Hallman, M, Ozek, E, Plavka, R, et al. *European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update*. Neonatology. 2013; 103(4):353-68).

Icke-invasivt andningsunderstöd

Socialstyrelsens bedömning

- Nasalt kontinuerligt positivt luftvägstryck (näs-CPAP) bör vara förstahandsval som andningsunderstöd till extremt för tidigt födda barn.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning och riktlinjer från en europeisk konsensuspanel av neonatologer.

Ett andningsunderstöd betecknas som icke-invasivt om det sker på annat sätt än genom en trakealtub. Begreppet inkluderar nasalt kontinuerligt positivt luftvägstryck (näs-CPAP, nasal continuous positive airway pressure), olika

former av nasal ventilation via mask eller näsproppar (NIPPV, nasal intermittent positive pressure ventilation) samt administration av uppvärmd och befuktad syrgas eller luft via högflödesgrimba (HFNC, high flow nasal cannula).

Näs-CPAP som primärt andningsunderstöd minskar risken för behov av respiratorvård vid RDS och minskar också risken för att en extubering misslyckas [29]. Hos extremt för tidigt födda barn används CPAP ofta som andningsunderstöd vid kronisk andningssvikt med benägenhet för andningsuppehåll och långvarigt behov av extra syrgas. Olika CPAP-system skiljer sig avsevärt åt när det gäller tryckstabilitet och adderat andningsarbete, men den kliniska betydelsen av detta är oklar [30]. Personalens erfarenhet vid att applicera CPAP och hantera barnen under pågående behandling har troligen en avgörande betydelse för resultatet.

För NIPPV används i Sverige oftast modifierade CPAP-system som växlar mellan två CPAP-nivåer. Dessa system har fått en stor användning trots begränsat vetenskapligt stöd. En studie där 1009 barn med födelsevikt mindre än 1000 g ingick visade ingen skillnad mellan NIPPV- och näs-CPAP-behandling [31].

HFNC är bäst dokumenterat för att förhindra reintubering efter avslutad respiratorvård. Två randomiserade studier med sammanlagt 435 barn födda före 32 fullbordade veckor visade att HFNC var likvärdigt med näs-CPAP på denna indikation [32, 33] och resulterade i mindre nästrauma hos de extremt för tidigt födda barnen [34]. I Sverige har HFNC mest använts som alternativ till CPAP-behandling vid långvarigt behov av andningsunderstöd.

Det finns ännu inte något övertygande vetenskapligt stöd för att använda vare sig NIPPV eller HFNC som primärt andningsunderstöd eller för att behandla återkommande andningsuppehåll. Efter extubering är NIPPV eller HFNC förmodligen likvärdiga med CPAP. I nuläget rekommenderas näs-CPAP som förstahandsval vid samtliga ovanstående indikationer.

Respiratorvård

Socialstyrelsens bedömning

- Respiratorvård av extremt för tidigt födda barn bör endast bedrivas på enheter med stor erfarenhet av sådan vård.
 - Respiratorvård bör endast användas då andra metoder för andningsunderstöd är otillräckliga. Vårdtiderna i respirator bör vara så korta som möjligt.

Bedömningen baseras på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Respiratorbehandling av extremt för tidigt födda barn är specialiserad neonatalvård och för att uppnå en god kvalitet krävs stor vana och ett stort patientunderlag. En läkare med kompetens inom neonatal intensivvård bör alltid finnas nära tillgänglig. Det bör också finnas dygnet runt-beredskap för

att upptäcka och åtgärda komplikationer till respiratorvården, såsom oavsiktlig extubering, tubstopp och pneumotorax (lungbristning).

Intubation och respiratorvård bör endast användas då andra metoder för andningsunderstöd har misslyckats eller är otillräckliga. Målet för respiratorbehandlingen är att understödja gasutbytet och att uppnå acceptabla blodgaser i väntan på att barnet ska klara att andas utan trakealtub. Andetagsvolym och blodgaser bör noggrant övervakas. Ett måttligt förhöjt partialtryck av koldioxid i blodet (hyperkarbi) kan accepteras, men däremot är en mer uttalad hyperkarbi under de första levnadsdygnen associerat med en ökad risk för intraventrikulär hjärnblödning. Hypokarbi (låga koldioxidtryck) är associerat med en ökad risk för cerebral pares och bör noga undvikas [35].

Respiratorer som används för ventilation av extremt för tidigt födda barn måste ha tillförlitlig mätning av andetagsvolym och ska kunna användas både för volymstyrd konventionell ventilation och för högfrekvent oscillatorisk ventilation (HFOV).

HFOV har ett signifikant användningsområde då effekten av konventionell ventilation är otillräcklig (högt syrgasbehov eller behov av höga topptryck). HFOV kan också användas som första ventilationssätt och var i en systematisk översikt, från mer än 3000 patienter, likvärdig med konventionell ventilation för att förebygga utfallen död, BPD eller neurologisk skada; dock saknas med något undantag långtidsuppföljningar avseende lungfunktionen [36]. Lokal erfarenhet och behandlingstradition är av stor betydelse för att uppnå goda behandlingsresultat, oavsett valet av ventilationssätt.

Syrgasbehandling

Socialstyrelsens bedömning

- Det bör finnas rutiner för syrgasbehandling som inkluderar dosering och justering av syrgastillförseln.
 - Målområdet för syremättnad rekommenderas att ligga på mellan 91–95 procent.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning och internationella riktlinjer utformade av neonatala samarbetsnätverk.

- Barnets syremättnad bör övervakas med pulsoximetri till dess att andningen är helt stabil och det inte längre behövs något andningsunderstöd eller extra syrgas.

Bedömningen baseras på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Extremt för tidigt födda barn är känsliga för både hyperoxi (för högt syrgastryck) och hypoxi (för lågt syrgastryck) i blodet. Hyperoxi tidigt i livet, liksom stora fluktuationer i syresättningen, är associerat med en ökad risk för ögonskada (prematuritetsretinopati, ROP). En lägre syreexponering minskar

riskan för ögonskada, men en alltför strikt restriktion är associerad med en ökad dödlighet [37].

Syrgastillförseln styrs efter barnets syremättnad, som mäts med pulsoxiometri (mätning genom en klämman). Målområdet för syremättnad är därmed avgörande för hur mycket syrgas barnet kommer att exponeras för, men vilket målområde som är optimalt är fortfarande oklart. Målområdet för syremättnad rekommenderas att ligga på mellan 91–95 procent för alla barn som behandlas med extra syrgas oavsett ålder.

I fem aktuella studier, omfattande nästan 5000 extremt för tidigt födda barn, var randomisering till ett lägre (85–89 procent) jämfört med ett högre (91–95 procent) målområde associerat med en minskad risk för svår ROP (11 respektive 14 procent) men till priset av en ökad dödlighet (19 respektive 17 procent) och en ökad risk för nekrotiserande enterokolit (inflammation i tarmen, 11 respektive 9 procent) [38]. De flesta enheter i Sverige har tills nyligen använt ett målområde för syremättnad på 88–92 procent, som sedan ofta justerats uppåt med stigande ålder hos det för tidigt födda barnet. Det saknas vetenskapligt stöd för ett sådant förfaringsätt [39]. Det är väsentligt att enheter som ändrar sina syrgasbehandlingsrutiner följer effekter på tänkbara utfall, speciellt förekomsten av ROP.

Bronkopulmonell dysplasi

Socialstyrelsens bedömning

- Diagnoskriteriet för bronkopulmonell dysplasi (BPD) bör vara kvarstående, förhöjt syrgasbehov vid en ålder som motsvarar 36 fullgångna graviditetsveckor.

Bedömningen baseras på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

- För att förebygga BPD bör koffeincitrat ges inför extubering och till CPAP-vårdade barn med apnéer (andningsuppehåll).
- För att förebygga och tidigt behandla BPD kan systemisk tillförsel av kortikosteroider i låg dos ges till barn som fortfarande respiratorvårdas vid omkring två veckors ålder utan förbättring av sin lungsjukdom. Ordinationen ges efter en individuell bedömning.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning, riktlinjer från en europeisk konsensuspanel av neonatologer och på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Definition av BPD

Diagnosen bronkopulmonell dysplasi (BPD) definieras utifrån barnets syrgasbehov vid en ålder som motsvarar 36 fullgångna graviditetsveckor (36 veckor och 0 dagar). Ett kvarstående syrgasbehov vid denna tidpunkt har ansetts vara en indikator både på svårighetsgraden av barnets lungsjukdom och på risken för framtida lungproblem.

Eftersom diagnosen ställs utifrån barnets syrgasbehov blir incidensen av BPD vid olika neonatalenheter i hög grad beroende på enheternas indikationer för syrgasbehandling. Det finns ett behov av att definiera BPD på ett mer objektivt sätt och av att använda en definition enligt svårighetsgrad eftersom barn med svår BPD skiljer sig väsentligt från barn med lindrigare BPD när det gäller symtom, allmän prognos och framtida lungfunktion [40-42]. För att inte överdiagnostisera BPD bör ett standardiserat test med gradvis reduktion av extra syrgastillförsel göras hos barn som vid 36 veckors mognadsgrad har ≤ 30 procent syrgas i inandningsluften (barn som behöver över 30 procent syrgas får BPD-diagnos utan testning). Testet kan göras med syrgas på huv eller högflödesgrimm, och det innebär att syrgastillförseln sänks gradvis under kontinuerlig monitorering av barnets syremättnad. I den ursprungliga versionen av testet ställdes inte BPD-diagnos om barnet behöll en syremättnad på ≥ 88 procent under 60 minuter i rumsluft [43, 44], men kriterierna har ändrats i senare studier och skulle behöva standardiseras för svenska förhållanden. Syftet med testet är inte att bestämma barnets syrgasbehov utan att standardisera diagnostiken, bland annat för att möjliggöra jämförelser i utfall mellan olika enheter. Att ingen BPD-diagnos ställs behövs därför inte innebära att barnets syrgasbehandling ska avbrytas.

Förebyggande åtgärder och behandling av BPD

Många olika medicinska behandlingar har använts för att förebygga eller behandla BPD, men det vetenskapliga underlaget har varierat.

Vätsketillförseln till extremt för tidigt födda barn måste individualiseras eftersom både en för hög och en för låg tillförsel sannolikt har stor betydelse för utvecklingen av BPD [45].

Vätskedrivande läkemedel (diuretika) kan vara indicerade vid akut lungödem hos barn som ligger i respirator eller CPAP-behandlas. Furosemid, som är den vanligaste vätskedrivande medicinen, bör undvikas om barnet har risk för öppetstående ductus arteriosus eller behandlas farmakologiskt för att uppnå ductuslutning [46, 47]. Det finns heller inget vetenskapligt stöd för kronisk diuretikabehandling, som helst bör undvikas eftersom den kan leda till förkalkningar i njurarna och urkalkning av skelettet.

Koffeincitrat till barn med upprepade andningsuppehåll och till barn i respirator inför extubering minskar risken för BPD, sannolikt på grund av ett minskat behov av respiratorvård [48-53]. Det är tveksamt om det är till någon nytta att ge koffeincitrat till symptomfria barn eller barn som inte behöver något andningsunderstöd.

Det vetenskapliga stödet är inte entydigt när det gäller behandling med systemsteroider till extremt för tidigt födda barn [54-57]. Den patientansvarige neonatologen behöver därför göra en individuell bedömning för att väga den eventuella nyttan med minskad risk för BPD mot risken för biverkningar på kort och lång sikt. Hos extremt för tidigt födda barn som fort-

farande kräver respiratorvård efter två veckors ålder kan det vara motiverat att ge en kort steroidkur i låg dos för att underlätta extubering och minska BPD-risken.

I väntan på ytterligare studieresultat går det i dagsläget inte att rekommendera vare sig inhalede kortikosteroider eller β -stimulerare för att förebygga eller behandla BPD [58-61]. Inhalationsbehandling med kväveoxid har inte visats förebygga BPD och förbättrar heller inte prognosen vid etablerad svår lunginsufficiens (otillräcklig lungfunktion) [62, 63].

Persisterande ductus arteriosus

Ductus arteriosus är ett blodkärl som förbinder lungartären med stora kroppspulsådern (aorta) under fostertiden. Kärlet hålls under fostertiden öppet av prostaglandiner eftersom cirkulation genom lungorna då inte är nödvändigt. Efter födelsen sluter sig blodkärlet snabbt, vanligen under det första dygnet, men hos för tidigt födda barn är stängningen ofta fördröjd. I Sverige behandlas cirka 60 procent av de extremt för tidigt födda barnen för persisterande ductus arteriosus (PDA) och det är vanligare desto kortare graviditetslängden varit [4, 26].

När flödesmotståndet i lungkretsloppet minskar uppstår vid PDA ett läckage av blod från aorta till lungartären (en så kallad vänster–höger-shunt). Om shuntblodflödet blir betydande uppkommer symtom i form av ökad andnings- och hjärtfrekvens, ökat syrgasbehov och ibland respiratorberoende. Barnet kan också få hjärtsvikt, apnéer (andningsuppehåll), blodtrycksfall, njursvikt och matsmältningsproblem. PDA har associerats med intra-ventrikulär hjärnblödning (IVH), nekrotiserande enterokolit (NEC, inflammation i tarmen) och kronisk lungsjukdom (brankopulmonell dysplasi, BPD) [64].

Trots att PDA är vanligt och kan få betydande konsekvenser för barnet, är det vetenskapliga stödet otydligt när det gäller lämpligast diagnostik och behandling [65]. Diagnostiken bygger som regel på ultraljudsundersökningar av hjärtat (ekokardiografi), men det finns inga enhetliga kriterier för när PDA blir betydande och ska behandlas [66, 67]. PDA går att stänga farmakologiskt eller kirurgiskt, men behandlingen har ifrågasatts eftersom det är vanligt med spontan, fördröjd slutning av PDA [64, 68]. Farmakologisk behandling är dessutom mindre effektiv bland de extremt för tidigt födda barnen än hos de mer mogna barnen [69].

Preventiva åtgärder

Socialstyrelsens bedömning

- De preventiva åtgärderna för persisterande ductus arteriosus (PDA) bör omfatta att gravida kvinnor med hotande förtidsbörd behandlas med kortikosteroider eftersom det utöver effekter på lungomognad, också minskar förekomsten av betydande PDA.
- Profylaktisk slutning av ductus arteriosus (med läkemedel eller kirurgi) rekommenderas inte.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning.

För att förebygga betydande PDA bör en intervention påbörjas före födelsen eller under det första levnadsdygnet. Behandling med antenatala (admini-

strerade före födelsen) kortikosteroider rekommenderas till gravida kvinnor med hotande förtidsbörd eftersom det har visat sig minska förekomsten av betydande PDA hos för tidigt födda barn, även om inte alla vetenskapliga studier har kunnat påvisa denna effekt [11, 70, 71]. Kortikosteroider minskar nämligen känsligheten för prostaglandiner som annars håller ductus arteriosus öppen [72-74].

När det gäller extremt för tidigt födda barn har profylaktisk behandling med läkemedel visats minska förekomsten av betydande PDA samt minska behovet av kirurgisk ductuslutning. Det finns dock risk för biverkningar och oklara säkerhetsaspekter. Dessutom är det inte visat att profylaktisk behandling sänker mortaliteten eller förbättrar den psykomotoriska utvecklingen på lång sikt [75-78]. Därför kan behandlingen inte rekommenderas i nuläget.

Profylaktisk ductusligering (inom 24 timmar efter födelsen) hos barn med extremt låg födelsevikt (mindre än 1 000 g) är inte välstuderat. Studier har visat att det vid operation inte fanns någon skillnad i dödlighet, svår prematuritetsretinopati (ROP) eller allvarlig IVH jämfört med standardbehandlingen. Förekomsten av NEC minskade däremot. Det vetenskapliga stödet är inte entydigt huruvida profylaktiskt ductuskirurgi är kopplat till utveckling av BPD [79-82].

Avnavling först efter 30–120 sekunder efter födelsen och tidig CPAP-behandling (continuous positive airway pressure) underlättar cirkulationsomställningen vid födelsen och båda interventionerna har visats minska sådan sjuklighet som också har samband med PDA [14].

Diagnostik av PDA

Socialstyrelsens bedömning

- Diagnostik av PDA bör göras med ekokardiografi där första undersökningstillfället utförs inom ett till tre dygn.

Bedömningen baseras på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Ekokardiografi är det avgörande diagnostiska hjälpmedlet och alla extremt för tidigt födda barn bör genomgå ultraljudsundersökning av hjärtat för utvärdering av PDA, första gången inom ett till tre dygn efter födelsen. Även den kliniska bilden och röntgenfynden kan ha betydelse för att diagnostisera och värdera PDA. Ett lågt diastoliskt blodtryck kan vara ett tecken på PDA, liksom blåsljud på hjärtat vid auskultation och livliga perifera pulsar, särskilt tidigt i förloppet.

Den ekokardiografiska bedömningen är en kvalificerad uppgift som kräver kunskap och erfarenhet. Ductusshuntens storlek är beroende av ductusvidden samt tryck- och resistensförhållandena i både lung- och systemkretsloppet, vilket komplicerar bedömningen. Dessutom är undersökningsförhållandena ofta svåra med mycket begränsade ekokardiografiska fönster. En viktig

aspekt av diagnostiken är också att ett ductusberoende hjärtfel måste ha utslutits innan det kan bli aktuellt med någon ductuslutande behandling.

Trots ett stort antal studier inom området saknas både ett starkt vetenskapligt stöd för eller konsensus kring de diagnostiska kriterierna [2, 4, 8]. Följande ekokardiografiska kriterier kan dock användas som tecken på hemodynamiskt betydande PDA:

- Ductusvidden överstiger 1,5 mm.
- Vänster förmak är förstorat, vilket kan mätas med hjälp av diametern på vänster förmak (LA, ”left atrial”) och aortaroten (Ao, ”aortic”). En LA/Ao-kvot större än 1,5 är tecken på en betydande shunt och värden som överstiger 2 indikerar på en kraftig shunt.
- Barnet har låga eller reverserade diastoliska blodflöden i aorta descendens, mesenterialkärl eller hjärnkärl (en stark indikation).
- Det finns ett diastoliskt framåtflöde i lungartärgrenarna. En slutdiastolisk hastighet överstigande 0,2 m/sek är tecken på en betydande PDA, och en hastighet överstigande 0,5 m/sek indikerar en kraftig shunt.

En ductusundersökning inkluderar vanligen också en bedömning av vänsterkammарstorleken. För de extremt för tidigt födda barnen finns dock för närvarande inga uppgifter om tillförlitliga normalvärden.

På senare tid har biomarkörer såsom pro-BNP, en peptid som utsöndras från myokardiet vid belastning, börjat användas i bedömningen [83]. Erfarenheterna och det vetenskapliga stödet räcker dock inte för att i nuläget ge någon rekommendation.

Behandling av PDA

Socialstyrelsens bedömning

- Tidig behandling av PDA bör övervägas vid förekomst av ett eller flera ekokardiografiska kriterier och kliniska symtom på betydande PDA. Vid intervention bör
 - farmakologisk behandling med ibuprofen användas som förstahandsval vid hemodynamiskt betydande PDA.
 - kirurgisk behandling (ligering av PDA) användas restriktivt, men kan övervägas vid terapivikt, sent recidiv eller vid kontraindikation för farmakologisk behandling.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning och konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Med PDA-behandling avses en intervention som vanligen påbörjas 1–14 dagar efter födelsen och som syftar till att få en symtomgivande PDA att sluta sig. Farmakologisk eller kirurgisk slutning av ductus utgör basen i behandlingsarsenalen. Andelen som inte svarar på farmakologisk behandling är högre bland barn med lägre gestationsålder (mognadsgrad). Den spontana slutningsfrekvensen av PDA är också lägst i denna grupp.

Förutom farmakologisk- och kirurgisk behandling kan även andra interventioner ha effekt. CPAP-behandling har lågt vetenskapligt stöd när det gäller att sluta PDA, men stöds av fysiologisk kunskap och beprövad erfarenhet. Vätskerestriktion har visst stöd i observationsstudier och kan övervägas om det går att säkerställa en fullgod nutrition. Loop-diuretika kan försvåra ductusstängning och dessa läkemedel bör därför bara användas till barn med tydliga kliniska tecken på övercirkulation i lungor och andra tecken på akut hjärtsvikt [84-87]. Blodtransfusion underlättar heller inte slutning av PDA och kan därför inte rekommenderas [88].

Farmakologisk behandling med cyklooxygenashämmare

Farmakologisk behandling av PDA sker i dagsläget med icke-selektiva cyklooxygenashämmare. Ibuprofen rekommenderas som förstahandspreparat vid PDA framför indometacin även om preparaten är jämförbara när det gäller effekten på PDA (tre av fyra barn svarar med slutning av PDA), behandlingssvikt, recidiv och PDA som kräver kirurgi (cirka 10 procent) [89]. Rekommendationen baseras på ibuprofens mer gynnsamma biverkningsprofil (lägre risk för NEC, oliguri och njurpåverkan) [89-91].

Ibuprofen ges intravenöst, vanligen under tre dagar (en dos/dygn) [92, 93] och efter denna behandling kan det bli aktuellt med ytterligare en behandlingsomgång. Det finns ett visst vetenskapligt stöd för att en andra behandlingsomgång medför slutning av ductus arteriosus [94-96]. Clearance (bortforsling) av ibuprofen ökar relativt snabbt med barnets ålder och en högre dos kan då vara effektivare [97-99]. Enteral (via mag-tarmkanalen) ibuprofenbehandling verkar vara lika effektiv som intravenös [89], men enteral administrering kan öka risken för gastrointestinal blödning [76].

Tidig farmakologisk behandling av PDA (under de första levnadsdyggen) har inte visats kunna minska allvarlig neonatal morbiditet såsom BPD, NEC eller ROP jämfört med senare behandling (vid fem till sju dagars ålder) [100].

Kirurgisk behandling

Vart fjärde barn som ingick i studien EXPRESS (extremely preterm infants in Sweden study) opererades för PDA. Operationen skedde vid en medianålder av 18 dagar efter födelsen, och orsaken var i 65 procent av fallen att en farmakologisk ductuslutning hade misslyckats. Resterande del av barnen opererades primärt. En genomgång av alla barn i EXPRESS som behandlats kirurgiskt för PDA visade att nutritionen i samband med operation var bristfällig [101].

Kirurgisk behandling av PDA kan övervägas vid terapivikt eller recidiv efter en farmakologisk behandling. Vidare kan kirurgisk behandling komma ifråga om barnet uppvisar symptom som gör att en farmakologisk behandling kan anses vara relativt eller helt kontraindicerad (ökad blödningsbenägenhet och färsk eller pågående inre blödning i hjärnan eller mag-tarmkanalen) [64]. Vid IVH grad I (lindrigare blödning) rekommenderas att upprepa ultraljudsundersökningen av hjärnan efter ett dygn, och om blödningen är oförändrad anses det inte vara en kontraindikation för farmakologisk behandling. Om blod påvisas i ventrikelsystemet bör bedömningen vara mer försiktig när det

gäller att starta en farmakologisk behandling. En grad IV-blödning (större blödning) bedöms som kontraindikation för farmakologisk behandling.

En försämrad neurosensorisk förmåga har rapporterats bland barn som har opererats för PDA [102, 103]. Tillgänglig data räcker dock inte för att avgöra om sambanden beror på att den opererade gruppen varit särskilt sjuk och sårbar, eller på att det finns riskfaktorer som är specifikt associerade med det kirurgiska ingreppet. Stämbandsförlamning (orsakade av skador på recurrens-nerven) [104] och postoperativt blodtrycksfall [105] har också visats vara vanliga komplikationer och därför bör ductuskirurgi utföras restriktivt på extremt för tidigt födda barn.

Den omogna hjärnan

Extremt för tidigt födda barns omogna hjärnor har en ökad risk att drabbas av skador och avvikande utveckling. Under den neonatala vårdtiden kan flera faktorer påverka och störa hjärnans tillväxt eftersom den befinner sig i en dynamisk utvecklingsfas. Detta medför att barnen har en ökad risk att drabbas av neurologiska och kognitiva funktionsnedsättningar samt av neuropsykiatriska tillstånd såsom ADHD och autism. Dessa tillstånd är associerade med komplikationer som uppstår under graviditeten och neonatalperioden [106-108].

Det har visats att hjärnskadorna minskar med förbättrad neonatalvård [3] och det är därför av största vikt att den initiala vården av dessa barn sker på sjukhus med stor erfarenhet och kompetens av neonatal specialistvård.

Socialstyrelsens bedömning

- Omhändertagandet har stor betydelse för risken att utveckla hjärnblödningar och skador i hjärnans vita substans. Det är därför av största betydelse att vården sker på enheter med stor erfarenhet av extremt för tidigt födda barn.
- Hjärnan bör bedömas fortlöpande för att diagnostisera skador och avvikelser samt för att informera föräldrarna om barnets tillstånd och prognos. Bedömning bör ske med hjälp av
 - kliniska undersökningar.
 - valida undersökningsmetoder för upptäckt av hjärnskada, till exempel ultraljud, elektroencefalografi och magnetisk resonanstomografi.
- Verksamheterna bör utarbeta rutiner för att minska riskfaktorer som är kopplade till utveckling av hjärnskador.
- Neurologisk och kognitiv uppföljning bör ske till skolåldern enligt det nationella uppföljningsprogrammet.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning och konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Hjärnskador

Extremt för tidigt födda barns omogna hjärnor utvecklar lättare skador, såsom blödningar och substansförlust. De hjärnskador som i första hand diagnostiseras i neonatalperioden är så kallade intraventrikulära blödningar (intraventrikulär hemorrhagi, IVH), vilka uppstår i ett område varifrån nervceller migrerar [109-111]. I 90 procent av fallen inträffar IVH under första veckan och vanligen redan under de tre första levnadsdyggen. Storleken på blödningen påverkar prognosen, där lindrigare blödningar (IVH grad I–II) ofta inte medför någon större risk för senare påverkan, medan större blöd-

ningar (IVH grad III–IV) innebär en hög risk för utveckling av senare funktionsnedsättningar.

Cirka 10–15 procent av de extremt för tidigt födda barnen drabbas även av blödning i lillhjärnan. Blödningarna ökar risken för senare kognitiv och motorisk funktionsnedsättning.

Risken för skador i hjärnans vita substans är även högre för dessa barn. Cystisk periventrikulär leukomalaci (cPVL) medför en substansförlust i hjärnan som är kopplad till utveckling av motoriska och perceptuella (uppfattningsförmåga) funktionsnedsättningar. Mer diffus vitsubstansskada är också relativt vanligt.

Förbättrad neonatalvård, som är anpassad för de allra minsta barnen, har medfört att förekomsten av IVH grad III–IV och cPVL (och därmed även risken för cerebral pares) har minskat, men fortfarande drabbas 15–20 procent av de extremt prematurfödda barnen [3].

Metoder för att upptäcka hjärnskador

Neurologisk bedömning kan vara svår att genomföra på extremt för tidigt födda barn. Barnets neurologiska funktion (såsom muskeltonus, aktivitet, kramper, sömn och vakenhet) bör bedömas kliniskt.

Ultraljudsundersökningar av hjärnan kan ge direkt information om morfologisk skada. Både IVH och PVL kan upptäckas, medan blödningar i lillhjärnan kräver stor vana för att kunna ses [109, 111, 112]. Ultraljudsundersökningar bör göras som rutin på samtliga av dessa barn inom de 3 första dagarna, efter 3–7 dagar, efter 14–21 dagar, då barnet nått beräknad fullgången tid samt därutöver vid behov. Vid tilltagande ansamling av cerebrospinalvätska (posthemorragisk ventrikeldilatation, PHVD) och hydrocefalusutveckling (vattenskalle) bör tätare ultraljud göras och tidig kontakt tas med neurokirurg. Barnets huvudomfång bör rutinemässigt mätas varje vecka eller oftare vid behov.

Mer diffus vitsubstansskada kan diagnostiseras med magnetisk resonanstomografi (MR). Redan efter ett dygn har den registrerade hjärnaktiviteten, med EEG (elektroencefalografi) eller amplitud-integrerat EEG (aEEG, ett modifierat EEG), visats vara prediktivt för senare prognos. Det visar på betydelsen av den tidiga hjärnskadans roll för barnets framtida prognos. EEG- och aEEG-undersökningar har även visat att subkliniska (inte fullt utvecklade) epileptiska anfall är relativt vanliga, framförallt hos barn med IVH [109, 111, 112].

Vid fullgången tid, eller veckorna före, bör ultraljud eller MR av hjärnan göras. Skadorna som då kan ses är ofta prediktiva för senare problem, men tyvärr är inte alltid en normal undersökning prediktiv för normal utveckling. Undersökningarna visar att extremt för tidigt födda barn, oavsett hjärnskada eller inte, har en lägre hjärnvolymer när de nått beräknad fullgången tid jämfört med fullgångna barn. Det vetenskapliga stödet är dock inte entydigt om huruvida ultraljud [113, 114] eller MR [115] ger lämpligast prediktiva information.

Förebygga hjärnskador – riskfaktorer

Det finns inga specifika interventioner för att behandla uppkomna hjärnskador utan fokus ligger främst på att bedriva vården på ett sådant sätt att barnens exponering för riskfaktorer som är kopplade till hjärnskador minimeras, så långt det är möjligt. Dessa riskfaktorer innefattar:

- bristande och omogen kontroll av hjärnblodflöde
- instabil cirkulation
- olämpliga blodgasnivåer
- lungomognad
- kronisk lungsjukdom
- andningsuppehåll (apnéer)
- bristande nutrition
- smärta och stress
- kirurgiska ingrepp
- persisterande ductus arteriosus (PDA)
- transporter
- höga bilirubinnivåer
- infektion
- inflammation.

En del av de skador som uppstår kan relateras till barnens relativt låga och omogna reglering av hjärnblodflöde. Barnets blodgasnivåer bör övervakas kontinuerligt eftersom höga koldioxidnivåer medför ökad risk för IVH, medan låga nivåer ökar risken för cPVL och cerebral pares [35]. Enkla vårdåtgärder, såsom blöjbyte och justering av tubläge, kan även påverka hjärnans blodcirkulation och syresättning. Lungomognad och kronisk lungsjukdom är väl kända riskfaktorer för hjärnskada [116]. Ett av de viktigaste resultaten av att ge mödrar antenatala steroider, så att fostrets lungfunktion mognar, är att det även medför minskad risk för IVH.

Både akuta och mer kroniska nutritionsproblem är vanliga hos mycket för tidigt födda barn, vilket ökar risken för skador i och bristande utveckling av hjärnan. Hypoglykemi är associerat med sämre utveckling, men även måttlig hyperglykemi under det första levnadsdygnet innebär en riskfaktor för vitsubstansskada och död hos dessa barn [117]. Ett högt natriumintag samt administrering av hyperosmolära lösningar har visat sig ha ett samband med utveckling av IVH och bör därför undvikas [118].

Frekvent smärta och stress är kopplat till en minskad hjärntillväxt och förändrad hjärnorganisation och kan medföra både akuta, fysiologiska effekter och permanenta förändringar i smärtrespons och centralnervös funktion [119, 120]. Smärtsamma åtgärder bör alltid minimeras. Även kirurgiska ingrepp och transporter ökar risken för hjärnblödningar.

Höga bilirubinnivåer kan leda till hjärnskador orsakade av så kallad kärnikterus, vilket dock är ovanligt i Sverige. Däremot är det vanligare med lindrigare bilirubinencefalopati (reversibel hjärnpåverkan) som till exempel kan yttra sig som uttalad trötthet. De flesta extremt för tidigt födda barnen behöver ljusbehandling för att sänka bilirubinnivån, men hos dessa barn kan det vara svårt att upptäcka symtom och se den karakteristiska gulfärgningen av huden.

Infektioner

Att förebygga infektioner är centralt i alla former av vård. Det blir särskilt tydligt i vården av extremt för tidigt födda barn eftersom de har ett underutvecklat försvar mot infektioner. Samtidigt medför vården av dessa barn, liksom all intensivvård, stora infektionsrisker, bland annat genom många invasiva åtgärder och användning av avancerad teknisk utrustning.

Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) kräver att vården håller en god hygienisk standard och hygienkravet finns även reglerat i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2007:19) om basal hygien inom hälso- och sjukvården m.m. Det finns även krav på infektionsförebyggande åtgärder i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2011:9) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete.

Förebygga spridning av infektioner

Socialstyrelsens bedömning

- Enheter som vårdar extremt för tidigt födda barn bör ha säkerhetsrutiner som syftar till att förebygga uppkomsten av infektioner och smittspridning.
- Extremt för tidigt födda barn vårdas ofta på flera sjukhus och därför bör vårdgivarna samordna sina vårdhygieniska rutiner och den information som rör smittrisker.
- I det systematiska kvalitetsarbetet är det nödvändigt att registrera vårdrelaterade infektioner, med uppföljning och återkoppling.

Bedömningen baseras på hygienkrav i hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) och Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2007:19 och SOSFS 2011:9) samt på kunskapsunderlag och rapporter från Socialstyrelsen och rekommendationer från Läkemedelsverket.

Vårdrelaterade infektioner är ett dokumenterat problem vid flera neonatalenheter. Brister i vårdhygien har speciellt uppmärksammats i samband med spridning av multiresistenta bakterier, bland annat så kallade ESBL-bildande gramnegativa tarmbakterier [121].

Trånga vårdutrymmen kan öka risken för vårdrelaterade infektioner, vilket beskrivs i SOSFS (2011:9). De extremt för tidigt födda barnen bör vårdas i ändamålsenliga lokaler, vilket inte alltid är fallet i dag. Den medicintekniska utrustningen kräver alltmer plats och föräldramedverkan i vården gör att varje barn behöver betydligt mer utrymme än tidigare.

Föräldrarnas medverkan är en viktig och central del av svensk neonatalvård, och därför måste verksamheterna ha rutiner för att informera föräldrarna om de hygienregler som gäller. Basala hygienregler ska alltid

tillämpas vid patientnära arbete för att förebygga spridning av patient- och sjukhusflora. Då ett extremt för tidigt fött barn vårdas på flera olika sjukhus behövs en samordning mellan olika vårdgivares hygienrutiner.

Användningen av antibiotika inom neonatal intensivvård är omfattande. Antibiotikabehandlingen påbörjas ofta innan infektionsmisstanken bekräftas eftersom allvarliga infektioner är förhållandevis vanliga och symtomen vanligen svårtolkade i början av förloppet. Läkemedelsverket har utformat rekommendationer för behandling av allvarliga neonatala infektioner [122], där det bland annat går att läsa att: ”antibiotikabehandling måste utformas optimalt med avseende på antibiotikaval och behandlingstidens längd för att minimera riskerna för behandlingssvikt och resistensutveckling”.

Läs mer

Information från Läkemedelsverket:

- Rekommendationer för behandling av neonatal sepsis (*Neonatal sepsis - ny behandlingsrekommendation*. Information från Läkemedelsverket. 2013; 24(3):15-25).
- Vikten av hygienrutiner för att förebygga infektioner och av ett förnuftigt antibiotikaanvändande (Riesenfeld-Örn, I, Aspevall, O. *Vårdrelaterade infektioner, antibiotika och antibiotikaresistens*. Information från Läkemedelsverket. 2013; 24(3):77).

Information från Socialstyrelsen:

- Probleminventering och åtgärdsförslag för smittspridning inom svensk neonatalsjukvård (*Smittspridning inom svensk neonatalsjukvård, probleminventering och åtgärdsförslag*. Socialstyrelsen; 2011).
- Ett kunskapsunderlag om att förebygga vårdrelaterade infektioner (*Att förebygga vårdrelaterade infektioner – Ett kunskapsunderlag*. Socialstyrelsen; 2006).

Nutrition – en förutsättning för tillväxt och utveckling

Extremt för tidigt födda barn har ofta ett otillräckligt näringsintag och uppvisar en postnatal tillväxthämning som delvis kan förklaras av undernäring [123]. Barnen är unika när det gäller näringsbehov och nutritionen under de första levnadsåren spelar en stor roll. För att uppnå en normal tillväxt och utveckling bör för tidigt födda barn växa enligt kurvan för normal foster-tillväxt [124]. Den fetala tillväxten är mycket snabbare än spädbarns-tillväxten, vilket medför att extremt för tidigt födda barn behöver mer näring än fullgångna barn. Ett barn som till exempel föds efter 24 fullgångna graviditetsveckor och väger omkring 700 g förväntas femdubbla sin kroppsvikt under de följande 3,5 månadernas vårdtid på en neonatalenhet. Nutritionen ska inte enbart resultera i en normal tillväxt, det vill säga vikt, längd, huvudomfång och kroppssammansättning, utan även i en normal tillväxt och utmognad av samtliga organsystem.

Näringsintag och övervakning av tillväxten

Socialstyrelsens bedömning

- Barnets näringsintag behöver säkerställas genom individuell näringsberäkning och utvärderas kontinuerligt för att upptäcka näringsbrist, näringsöverskott eller rubbningar i ämnesomsättningen.
 - Rekommenderat näringsintag finns i bilaga 1.
 - Barnets vikt bör inte gå ner mer än 5–10 procent under de tre första levnadsdygna.
- Barnets nutrition och tillväxt bör följas efter utskrivningen.

Bedömningen baseras på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Extremt för tidigt födda barn har stor risk för att bli undernärda under vårdtiden på en neonatalenhet [123, 125]. Detta är på kort sikt förknippat med dålig tillväxt och på lång sikt med svåra komplikationer såsom synnedsättning, utvecklingsstörning och hjärt- och kärlsjukdom [6]. Det är inte möjligt att ge några generella rekommendationer för näringsintag eftersom behovet av näring varierar och beror på i vilken graviditetsvecka barnet föds, postnatal ålder, hälsotillstånd, vikt, tillväxtmönster, nutritionstatus och andelen enteral (via mag-tarmkanalen) respektive parenteral (intravenöst) nutrition. Näringsintaget bör således beräknas individuellt med täta intervaller. Rekommenderat näringsintag presenteras i bilaga 1 [126-128].

Det extremt för tidigt födda barnet kommer snabbt att få stora ackumulerade näringsbrister om det ordinerade näringsintaget är lägre än det re-

kommenderade, och det är därför nödvändigt att ta ställning till näringsintaget på daglig basis [129]. Näringsintaget är som lägst under de första fyra levnadsveckorna [123] och viktnedgången snabbast under den första veckan, men barnen uppvisar ofta en fortskridande tillväxthämning när det gäller vikt, längd och huvudomfång under de första fyra veckorna. Under denna period får barnen vanligtvis en kombination av parenteral och enteral nutrition. Andra riskperioder för undernäring är vid kirurgi [101], när barnet har skrivits ut från neonatalenheten och när barnet går över från sonduppfödning till amning eftersom det då det blir svårare att beräkna näringsintaget. Amningen är dock viktig och bröstmjolk är den bästa maten för barnen. Efter hemgången varierar uppföljningen och rådgivningen till föräldrarna, och tillväxthastigheten kan snabbt minska om barnet inte är moget att själv reglera sitt intag eller har svårigheter att äta. För att optimera tillväxten och utvecklingen är det viktigt att barnen följs upp på mottagningsbesök, inom den neonatala öppenvården eller i samverkan med primärvården eller specialistmottagningar [130].

Det saknas effektutvärderingar av de övre gränserna för ett säkert intag av många näringsämnen. Ett onödigt högt intag av järn (till exempel vid blodtransfusioner), som inte kan utsöndras från kroppen, har bland annat kopplats till försämrad tillväxt och ökad risk för infektioner och prematuritetsretinopati [131, 132].

Tillväxtmätningar

Vikten mäts om möjligt dagligen, medan längd och huvudomfång kan mätas en gång i veckan. Eventuella tillväxtavvikelse tydliggörs genom att plotta tillväxten mot den normala tillväxtkurvan för friska foster. Under de första tre levnadsdygnen kommer en initial viktning, som inte bör vara mer än 5–10 procent, men efter det förväntas barnet växa parallellt med den intrauterina tillväxtkurvan. Barn som har full enteral nutrition och en god och stabil tillväxt kan vägas varannan dag [133].

Blodprover

Under de första två levnadsveckorna behöver nivån av glukos och elektrolyter samt syra-basstatus i blodet följas. Det gäller särskilt då barnet är kliniskt instabilt. Även triglycerider, urea och kreatinin behöver följas upp. Indikationen för blodprov måste vägas mot de negativa effekterna såsom smärta och blodbrist.

Parenteral nutrition

Socialstyrelsens bedömning

- Parenteral nutritionslösning bör ges snarast (inom några timmar) efter födelsen, kombinerat med tidig start av enteral tillförsel av bröstmjök.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning.

Parenteral nutrition är en invasiv behandling som innebär en hög risk för komplikationer (särskilt vårdrelaterade infektioner) och därför bör det finnas en stor erfarenhet, väl fungerande rutiner och en noggrann övervakning av behandlingen.

Redan under de första levnadstimmarna kräver barnets snabba tillväxt en mycket hög tillförsel av energi och näringsämnen. Detta kan åstadkommas med en koncentrerad parenteral nutritionslösning, via en central ven, i kombination med en snabb ökning av den enterala tillförseln av bröstmjök [134, 135].

Vätske- och saltbalans

Socialstyrelsens bedömning

- Vätske- och saltbalansen bör kontrolleras noggrant, speciellt under den första levnadsveckan.

Bedömningen baseras på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

En adekvat vätske- och saltbalans är nödvändig för att undvika rubbningar såsom dehydrering, övervätskning, elektrolytrubbningar och metabol acidos, som i sin tur kan leda till ökad mortalitet och morbiditet [45].

Hos extremt för tidigt födda barn motsvarar kroppens totala vätskeinhåll 90 procent av födelsevikten. Barnens njurfunktion är omogen, begränsad och ligger på gränsen till njursviktsnivåer. Dessa speciella förhållanden gör att vätske- och saltbalansen är snäv; rubbningar är vanliga och små obalanser kan få stora konsekvenser, framför allt under de första levnadsveckorna.

En tidig tillförsel av fosfat, kalcium och magnesium bör eftersträvas. Låga mängder av natrium och kalium kan tolereras i samband med tillfredsställande nutrition. Vätske- och natriumkloridintagen bör begränsas under de tre första levnadsdygnen (bilaga 1). Ibland krävs vätskebegränsning även senare av kliniska skäl, och då är det extra viktigt att tillgodose en tillräcklig näringstillförsel genom att använda tillräckligt koncentrerade näringsprodukter.

Enteral nutrition

Socialstyrelsens bedömning

- Verksamheterna bör ha skriftliga rutiner för hantering av bröstmjolk och bankmjolk, samt tillgång till bröstpump. Bröstmjolkstillförsel bör
 - vara förstahandsvalet vid enteral nutrition
 - berikas individuellt för att optimera nutritionen
 - uppmuntras efter utskrivning i form av amning.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning.

Mag-tarmkanalens funktionella mogna sker snabbare om den enterala tillmatningen startas tidigt, vilket också minskar behovet av parenteral nutrition och därmed risken för invasiva infektioner [136, 137]. Den enterala nutritionen trappas upp med målsättningen att nå full enteral nutrition inom 14 dagar från födelsen.

Om möjligt bör barnet få droppar av mammans råmjolk eller bröstmjolk i munnen eftersom det ger infektionsskydd och positiv smakstimulans [138]. Bröstmjolk är överlägsen som nutrition till extremt för tidigt födda barn, bland annat eftersom det minskar risken för att utveckla nekrotiserande enterokolit (tarminflammation) [139]. Om mamman saknar egen mjolk är bankmjolk (givarmjolk) det bästa alternativet (efter föräldrarnas medgivande) [139]. Först i tredje hand kan det bli aktuellt att använda modersmjölksersättning till för tidigt födda barn. För att gynna amningen är det bra om urmjölkningen om möjligt sker inom sex timmar efter förlossningen samt att fortsätta med urmjölkningar minst sex gånger per dygn [140]. Även hudmot-hudkontakt mellan barn och mamma stödjer mjolkproduktionen och barnets amningsbeteende [141]. Föräldrarna bör få information, helst redan före förlossningen, om betydelsen av råmjolk och bröstmjolk samt vikten av tidig urmjölkning.

Uppfödning med oberikad bröstmjolk, framför allt bankmjolk, innebär en stor risk för proteinbrist samt brist på energi och olika mineraler. För att näringsintaget via bröstmjölken ska bli tillräckligt behöver mjölken analyseras och nästan alltid berikas [142, 143]. Berikningen bör individualiseras eftersom det minskar risken för under- och övernutrition. Det enklaste sättet för att åstadkomma en lämplig berikning är att regelbundet näringsanalysera bröstmjölakens innehåll av protein, fett och kolhydrater [144].

Prematuritetsretinopati

Extremt för tidigt födda barn riskerar att drabbas av ögonjukdomen prematuritetsretinopati (ROP) som beror på en förändrad blodkärlsutveckling i ögat. Kärnpåverkan kan läka av sig själv och synskadan kan förebyggas genom att i tid behandla med laser eller frysning. Drygt 30 procent av de extremt för tidigt födda barnen utvecklar allvarlig ROP som kräver akut behandling för att förhindra att näthinnan lossnar och synen förloras (mindre än 1 procent av barnen är blinda) [5].

Risken att drabbas av ROP blir högre ju tidigare barnet föds, vilket beror på deras mer utvecklade blodkärl i näthinnan. Syrgastillförseln till dessa barn bör ligga på en lämplig och stabil nivå eftersom barnen är känsliga för både höga (hyperoxi) och låga syrgastryck i blodet. Hyperoxi och stora fluktuationer i syresättningen tidigt i livet är associerade med en ökad risk för ROP. Risken för ROP minskar vid en lägre syrgasexponering, men en alltför strikt restriktion är associerad med en ökad dödlighet [37]. En närmare beskrivning av syrgasbehandling ges i vägledningens kapitel om lungsjukdomar och andningsunderstöd.

Undernäring och proteinbrist har kopplats till ökad risk för ROP och det finns ett visst vetenskapligt stöd för att även ett högt intag av järn ökar risken [131, 132].

Diagnostik och behandling

Socialstyrelsens bedömning

- Det bör finnas rutiner för regelbundna ögonläkarundersökningar för att tidigt diagnostisera prematuritetsretinopati (ROP).
- Avancerad ROP (stadium 3–4) kräver akut ögonkirurgisk behandling (vanligtvis laser) och görs under generell anestesi.

Bedömningen baseras på Sveriges ögonläkarförenings riktlinjer och konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Screening för ROP bör omfatta alla extremt för tidigt födda barn och genomföras enligt Sveriges ögonläkarförenings riktlinjer [145]. Undersökningsresultatet bör registreras i nationellt kvalitetsregister (SNQ med sidoregistrat SWEDROP) [146]. Ögonundersökning för bedömning av ROP är en smärt-sam procedur och smärtan förebyggs med ögondroppar i kombination med icke-farmakologiskt stöd [147, 148].

Läs mer

- En kunskapsöversikt om prematuritetsretinopati (Holmström, G. *Retinopathy of prematurity, state of the art - dokument 2012*. [cited 2014-07-01]; Available from: <http://swedeye.org/wp-content/uploads/ROP-2012.pdf>).

Smärtbehandling

För tidigt födda barn som vårdas på neonatala intensivvårdsenheter utsätts ofta för smärta på grund av sin omogenhet, olika sjukdomstillstånd, komplikationer och vårdprocedurer. Smärtan kan få negativa konsekvenser, både på kort och på lång sikt, eftersom det omogna barnet är inne i en känslig period med kraftig tillväxt och differentiering av centrala nervsystemet. Därför bör antalet smärtsamma ingrepp minimeras och smärtsamma tillstånd behandlas.

Smärta bör i första hand hanteras genom en icke-farmakologisk behandling, men det finns omständigheter då farmakologisk smärtbehandling är nödvändig. Flertalet av de läkemedel som används är ofullständigt testade och dokumenterade (effekt, säkerhet och dosering) för extremt för tidigt födda barn, varför behandlingen mestadels utgår från beprövad erfarenhet snarare än från vetenskapligt stöd. Att läkemedel saknar godkänd indikation behöver inte betyda att kunskapen är otillräcklig då det ofta finns god klinisk erfarenhet av dem.

Extremt för tidigt födda barn bör försäkras smärtfrihet, så långt det är möjligt, trots att de har andra fysiologiska förutsättningar för att reagera och uttrycka sin smärta jämfört med fullgångna barn. Riskerna med läkemedelsbehandling (toxisk påverkan och biverkningar) måste vägas mot den smärta barnet upplever utan smärtstillande läkemedelsbehandling och även mot de skador som kan uppstå på grund av smärtan. Denna balansgång är svår, men mycket viktig, och modern neonatal smärtbehandling utgår därför från en så kallad multimodal balanserad strategi [149]. Denna strategi innebär regelbunden smärtskattning, individualiserad beteendestödjande (icke-farmakologisk) behandling samt, vid behov, också farmakologisk behandling.

Smärtskattning

Socialstyrelsens bedömning

- För diagnostik av smärta bör smärtskattning användas med hjälp av valida instrument (anpassade efter ålder, mognadsgrad och typ av smärta) så långt det är möjligt.

Bedömningen baseras på svenska riktlinjer från Svensk Barnsmärtförening och riktlinjer som utarbetats av en internationell konsensusgrupp.

Såväl internationella som nationella riktlinjer och rutiner förespråkar att alla enheter som vårdar nyfödda barn ska ha rutiner som inkluderar en strukturerad modell för smärtskattning [150, 151]. Det är grundläggande med en objektiv smärtskattning för att kunna ge en adekvat och säker smärtbehandling till dessa barn. Det finns ingen gyllene regel för objektiv smärtskattning, men vanligen används olika observationsskalor. Det är dock angeläget att

man väljer valida instrument som är utarbetade för barnets mognadsgrad och typ av smärta, såsom akut procedursmärta eller kontinuerlig smärta och stress (till exempel vid respiratorvård eller postoperativ vård). Bilaga 2 visar de smärtskattningsinstrument som ofta används och som rekommenderas i dagens neonatalvård.

Icke-farmakologisk smärtbehandling

Socialstyrelsens bedömning

- Antalet smärtsamma ingrepp bör minimeras.
- Extremt för tidigt födda barn bör alltid få ett icke-farmakologiskt individualiserat omhändertagande för att minska upplevelsen av smärta och stress. Detta kan innefatta
 - att vårdmiljön är genomtänkt och optimerad, till exempel lugn.
 - att föräldrarna är delaktiga.
 - att hud-mot-hudvård och stödjande sammanhållning används.
 - att barnet är mätt, torrt och varmt inför procedurer.
 - att barnet ligger bekvämt.
 - att barnet ges möjlighet till ett icke-nutritivt sugande.

Bedömningen baseras på svenska riktlinjer från Svensk Barnsmärtförening och riktlinjer som utarbetats av en internationell konsensusgrupp.

Barn som vårdas på neonatala enheter genomgår dagligen ett stort antal mer eller mindre smärtsamma åtgärder. De allra minsta och yngsta patienterna är mest känsliga och kan till och med uppleva ett blöjbyte eller en vändning som smärtsam. Grundprincipen är att antalet smärtsamma ingrepp alltid bör minimeras.

Det finns flera icke-farmakologiska strategier som kan minska barnets smärteaktion och ha en lugnande effekt. Vårdmiljön bör optimeras, bland annat genom att minimera störande syn- och hörselintryck. Ett exempel på detta är dämpad direktbelysning, framförallt till en början när barnet är extra känsligt.

Barnet bör vara mätt, torrt och varmt inför smärtsamma procedurer. Barnet bör även få hjälp med så kallat icke-nutritivt sugande, vilket innebär att barnet suger på till exempel en napp, en hand eller ett finger (sitt eget eller förälderns) [152]. Om det är möjligt bör föräldrarna alltid engageras i smärtbehandlingen, dels för att kunna rapportera barnets smärta och dels för att de ska kunna tillämpa stöttande åtgärder såsom hud-mot-hudvård (HMH) eller stödjande sammanhållning [153].

Farmakologisk smärtbehandling

Socialstyrelsens bedömning

- Varje enhet bör ha väl utarbetade farmakologiska smärtbehandlingsrutiner som även är lämpade för akuta situationer. Rutinerna bör omfatta smärta vid till exempel:
 - procedursmärta, inklusive intubation
 - postnatal och postoperativ smärta
 - behandling av kontinuerlig smärta och stress under respiratorbehandling.
- Farmakologisk behandling bör administreras i tid inför smärtsamma procedurer och bör alltid kompletteras med ett icke-farmakologiskt stöd.

Bedömningen baseras på svenska riktlinjer från Svensk Barnsmärtförening och riktlinjer som utarbetats av en internationell konsensusgrupp.

Mer smärtsamma ingrepp, som till exempel nålstick, inläggning av central venkateter eller av dränage, intubation, operation och respiratorbehandling, kräver oftast farmakologisk smärtbehandling utöver den icke-farmakologiska behandlingen som alltid utgör basen i smärtbehandlingsstrategin.

Den farmakologiska behandlingen kan innefatta både analgetiska (smärtstillande) och sedativa (lugnande eller sövande) läkemedel som är valda utefter hur smärtsamt tillståndet eller åtgärden är. Det finns klinisk erfarenhet av vilka preparat som bör användas till extremt för tidigt födda barn men det vetenskapliga stödet är begränsat. Ordination av läkemedel bör ske med en medveten strategi. Varje enhet bör ha rutiner med behandlingsförslag som är väl inarbetade, som är säkra att använda även i en akut situation och som noggrant dokumenteras och följs upp.

För lätt till medelsvår smärta kan smärtstillande effekt ofta uppnås genom att ge söta lösningar (koncentrerad glukos eller sukros) i munnen på nyfödda barn [154]. De positiva effekterna har även setts hos extremt för tidigt födda barn, även om det vetenskapliga stödet är begränsat [155]. Premedicinering bör i princip alltid ges inför intubation, förutom direkt efter födelsen eller i andra akuta situationer när en intravenös ingång saknas. Postoperativ smärta och smärtsamma tillstånd, såsom till exempel nekrotiserande enterokolit, bör alltid behandlas farmakologiskt. Vid respiratorbehandling kan ett icke-farmakologiskt stöd vara tillräckligt om inget annat skäl till smärta föreligger, till exempel något smärtsamt tillstånd eller vid postoperativ vård. Läkemedelsbehandling kan dock bli aktuellt med ökad ålder och behandlingstid eftersom den upplevda stressen av respiratorvård då kan tillta [156].

Läkemedel bör administreras i tid inför en smärtsam procedur. Vid kombinationer av läkemedel bör de ges sekventiellt utifrån anslagstid, egenskaper och effekt. Preparat med snabb anslagstid och kort effektvaraktighet anses idealiska för en kortvarig och akut procedur såsom intubation [157]. Vid

sedering bör barnet ha ett stabilt blodtryck eftersom detta alltid medför en viss risk för blodtrycksfall. Sedering med bensodiazepiner avråds till extremt för tidigt födda barn [158].

Läkemedelssubstanser absorberas och elimineras vanligen långsammare hos nyfödda barn, vilket är ytterligare förstärkt hos extremt för tidigt födda barn. Om flera läkemedel används samtidigt är det önskvärt att hitta en effektiv kombination med så få läkemedel som möjligt eftersom kombinationer kan vara riskfyllda. I vissa fall, framförallt vid bruk av opioider, kan det dock vara fördelaktigt att använda kombinationer av flera olika läkemedel där de olika preparatens effekt förstärker varandra, vilket leder till att styrkan på doserna kan minskas och därmed också bieffekterna av de enskilda läkemedlen. Detta gäller till exempel vid postoperativ vård då behandling med både paracetamol, opioider och klonidin kan bli aktuellt.

Utsättningstiden av viss analgetika, till exempel av opioider, bör individualiseras. Tiden beror på vilken dos barnet har fått samt på hur länge behandlingen har pågått. Först bör en successiv minskning av dosens storlek ske och därefter en minskning av antalet doser. Abstinenssymtom kan vara svårtolkade hos extremt för tidigt födda barn men om symtom uppkommer bör man återgå till ursprungsdosen och därefter vänta med fortsatt dosminskning tills dess att barnet är abstinensfritt.

Läs mer

- Verksamheter som ska ta fram rutiner kan få stöd av riktlinjer från en arbetsgrupp inom Svensk Barnsmärtförening (Svensk Barnsmärtförening. *Nationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta i nyföddhetsperioden*, reviderad 2013 [cited 2014-07-04]; Available from: <http://www.svenskbarnsmartforening.se/svenskbarnsmartforening/dokument/Nationella-riktlinjer-2013.pdf>).
- Det finns information från Läkemedelsverket om farmakologiska preparat till fullgångna barn som kan ge viss vägledning även för vården av extremt för tidigt födda barn (*Behandling av barn i samband med smärt samma procedurer i hälso- och sjukvård – kunskapsdokument*. Information från Läkemedelsverket. 2014; 25(3):9-22).

Omvårdnad

Vården av extremt för tidigt födda barn inriktar sig på att rädda liv, men även på att främja barnets långsiktiga hälsa och utveckling. Ända från födelsen och fortsatt genom hela vårdtiden bör omvårdnaden anpassas efter barnets aktuella utvecklingsnivå så att stimuli blir så gynnsamma som möjligt och negativa effekter av stress och smärta så små som möjligt. En högkvalitativ omvårdnad bör vara individualiserad, utvecklingsstödande och familjecentrerad.

Patient- och familjecentrerad vård

Socialstyrelsens bedömning

- Vården av extremt för tidigt födda barn bör organiseras så att den är patient- och familjecentrerad. Detta innebär att vården bör:
 - vara individualiserad
 - vara utvecklingsstödande
 - erbjuda familjevård
 - erbjuda samvård
 - aktivt involvera och informera föräldrarna.

Bedömningen baseras på systematisk kartläggning och konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Patient- och familjecentrerad vård är ett förhållningssätt där vården inte begränsas till att bara vara sjukdomsorienterad utan vidgas till att omfatta andra behov hos både barnet, föräldrar och eventuella syskon. FN:s barnkonvention ligger till grund för barnets rättigheter som en egen individ och som en del av familjen [159, 160]. Det finns även specifika policydokument för familjecentrerad [161, 162] och neonatal omvårdnad [163, 164].

En patient- och familjecentrerad vård innebär bland annat följande:

- Familjevård erbjuds, vilket innebär att föräldrar och barn inte skiljs åt. Vården bör därmed bereda plats så att föräldrar kan bo på nyföddhetsenheten.
- Mammor med egna medicinska behov bör i möjligaste mån samvårdas med barnet på nyföddhetsenheten.
- Familjens individuella behov respekteras så långt det är möjligt.
- Föräldrarnas känslomässiga behov uppmärksammas. Föräldrarna bör erbjudas psykosocialt stöd och stöd i bindnings- och anknytningsprocessen, vilket även inkluderar amningsstöd (se även kapitlet om nutrition).
- Föräldrarna uppmuntras att ta eget ansvar för barnets omvårdnad. Utvecklingen gynnas av en hög föräldranärvaro och tidiga interventioner som fokuserar på samspelet mellan barnet och föräldrarna.

- All information delas med föräldrarna, om det inte finns något hinder för det i offentlighets- och sekretesslagen eller föräldrabalken 6 kap. 3 § och 4 §.
- Samarbetet mellan föräldrar och personal underlättas.

En patient- och familjecentrerad vård är central för en framgångsrik bindning och anknytning mellan barn och föräldrar. Anknytningen är avgörande för hjärnans utveckling och barnets förmåga till stresshantering, som i sin tur påverkar barnets allmänna utveckling och dess framtida hälsa. En god anknytning är även viktig för att föräldrarna ska känna sig trygga i sitt föräldraskap [165]. Den korta graviditetstiden kan dock försvåra detta eftersom föräldrarna kan få en naturlig krisreaktion och eftersom anknytningen måste utvecklas under neonatalvårdstiden. Dessutom ger extremt för tidigt födda barn svaga signaler och har ofta ett annorlunda och mer svårtolkat beteende jämfört med fullgångna barn [166, 167]. Det är därför väsentligt att det inom enheterna finns kompetens att läsa det för tidigt födda barnets signaler.

Utvecklingsstödjande omvårdnad

Utvecklingsstödjande vård baseras delvis på den medicinska behandlingen, men även på sociologi och beteendevetenskap. Grunden är kompetensen att förstå barnets beteende, att stödja barnets självreglering (till exempel av nervsystemet, vakenhet och interaktion med omgivningen) samt att gynna föräldrarnas och vårdpersonalens samspel med barnet. Individuellt anpassad utvecklingsstödjande vård bör erbjudas då vården ger positiva kortsiktiga effekter och ökar barnets välbefinnande under neonatalvårdtiden, även om de långsiktiga effekterna har ett svagare vetenskapligt stöd. Genom att individanpassa vården och eftersträva en lugn omgivning ökar möjligheterna till en ostörd sömn och en mer gynnsam utveckling för barnet. De positiva effekterna på barnets utveckling blir tydligare med lägre mognadsgrad.

Det finns olika interventionsprogram som kan användas inom vården av extremt för tidigt födda barn. NIDCAP (newborn individualized developmental care and assessment program) är ett program som kan utföras under hela vårdtiden, med början direkt efter födelsen, vilket är betydelsefullt ur ett neurobiologiskt utvecklingsperspektiv [168]. Ett centralt moment i NIDCAP är den individuella bedömningen av barnets mottaglighet för, och förmåga att, hantera stimuli. Andra moment är positionering av barnet, anpassning av den omgivande miljön samt handhavande vid specifika vårdåtgärder. Det finns ett visst vetenskapligt stöd för att NIDCAP har positiva kortsiktiga effekter på de allvarigare formerna av bronkopulmonell dysplasi samt minskar incidensen av nekrotiserande enterokolit och förbättrar situationen för familjerna. Studierna visade även positiva långsiktiga effekter på barnens beteende och motorik [163, 169]. Andra studier har visat att NIDCAP har positiv inverkan på hjärnans mognad och på den kognitiva utvecklingen [170, 171] samt leder till kortare vårdtider [172].

På många neonatalenheter används en modifierad NIDCAP-vård som arbetar mot samma mål, med samma medel, men inte fullt ut inbegriper alla observationsmoment. Metoderna MITP (mother infant transaction program) och IBAIP (infant behavioral assessment and intervention program) bygger på samma teoretiska bas som NIDCAP. Metoderna är framförallt avsedda att

användas efter utskrivningen och syftar till att stärka kommunikationen mellan barn och föräldrar. MITP har visats minska stressnivån hos föräldrarna under barnets första år och vid fem års ålder sågs en gynnsam påverkan på barnets kognitiva utveckling [173, 174]. IBAIP har också visats förbättra den motoriska utvecklingen för barn med födelsevikt under 1 500 g och vid femårsuppföljningen uppvisades en bättre kognition (performance IQ) samt förmåga att koordinera synintryck och rörelsemönster (visuell-motorisk integration) [175, 176].

En ofta använd metod, som bör erbjudas dygnet runt, är hud-mot-hudvård (HMH, även benämnd känguruvård eller kangaroo mother care, KMC). Metoden bygger på att barnet har direkt hudkontakt med en förälder eller nära familjemedlem. Det vetenskapliga stödet för metodens positiva effekter finns framför allt i låginkomstländer [177-179]. Studier har visat att HMH bidrog till minskad dödlighet, färre allvarliga infektioner och andra medicinska tillstånd, bättre temperaturreglering samt förkortad vårdtid. Metoden har även visats ha smärtlindrande effekter [152, 180, 181] och positiv påverkan på barnets tillväxt, mödrars tillfredsställelse och bindning till barnet efter utskrivningen [182], mammans mjölkproduktion och barnets amningsbeteende [141]. Längre amningstid påverkar i sin tur barnets kognitiva utveckling positivt [182].

Dilemman kring livsuppehållande behandling

- Hälso- och sjukvården ska erbjuda alla barn en god hälso- och sjukvård på samma villkor som befolkningen i övrigt. Alla levande födda barn ska ges en chans till överlevnad, oavsett ålder, så länge det är förenligt med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Vården av extremt för tidigt födda barn är komplicerad. Den innefattar ställningstaganden som rör livsduglighet utanför fosterlivet och beslut om att avstå från eller avbryta livsuppehållande behandling. Den nationella studien EXPRESS (extremely preterm infants in Sweden study) visade att 40 procent av barnen som överlevt minst 24 timmar, men som senare avled under pågående neonatal intensivvård, dog efter ett beslut om att avbryta livsuppehållande åtgärder.

EXPRESS visade att det fanns stora skillnader i vården mellan barn födda vid graviditetsvecka 22 och 23: neonatalt omhändertagande (48 jämfört med 83 procent), intubation vid födelsen (59 jämfört med 81 procent) samt överlevnad vid förlossning och inläggning på neonatal intensivvårdsavdelning (38 jämfört med 81 procent) [4]. Handläggning får inte ske endast utifrån graviditetslängd eftersom vården inte får diskriminera en patient på grund av ålder, vilket framgår av hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), HSL, och diskrimineringslagen (2008:567). Dessutom begränsas en sådan handläggning av träffsäkerheten i graviditetsdateringen och av individuella variationer i mognadsgrad och riskfaktorer.

Ställningstagande

Det är omöjligt att ge detaljerad vägledning som går att tillämpa i alla olika situationer. Vårdpersonalen måste med stöd av sin yrkeskunskap göra de medicinska bedömningarna (6 kap. patientsäkerhetslagen [2010:659], PSL, samt i 2 och 3 kap. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd [SOSFS 2011:7] om livsuppehållande behandling). En förutsättning för vårdpersonalens arbete är att vårdgivaren säkerställer att det finns ett ledningssystem som används för att systematisk och fortlöpande utveckla och säkra verksamhetens kvalitet (3 kap. 1 § Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd [SOSFS 2011:9] om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete). Oklara och svårbedömda lägen kommer alltid att uppstå och ibland är det nödvändigt att överväga om det är förenligt med vetenskap och beprövad erfarenhet att ge livsuppehållande behandling om ytterligare botemedel inte finns att erbjuda (principerna utgår från HSL, 6 kap. PSL, SOSFS [2011:7] och Socialstyrelsens handbok *Om att ge eller inte ge livsuppehållande behandling - Handbok för vårdgivare, verksamhetschefer och personal* [183]). Det är en självklarhet att undvika eller avbryta de åtgärder som gör mer skada än nytta. I vissa situationer och efter en individuell bedömning, kan

ansvarig läkare bedöma att livsuppehållande behandling inte ska inledas även om barnet visar livstecken vid födelsen.

- ”Inför ett ställningstagande till att inte inleda eller inte fortsätta livsuppehållande behandling ska den fasta vårdkontakten rådgöra med minst en annan legitimerad yrkesutövare. Den fasta vårdkontakten bör även rådgöra med andra yrkesutövare som deltar eller har deltagit i patientens vård” (3 kap. 2 § SOSFS [2011:7]). ”Om det ännu inte finns någon planeringsansvarig läkare utsedd för patienten ska ansvarig överläkare eller bakjour tillämpa bestämmelserna...” (3 kap. 4 § SOSFS [2011:7]).
- Patienten ska erbjudas en palliativ vård med så god livskvalitet och symptomlindring som möjligt [183].
- Återkommande samråd och informerande samtal med föräldrarna eller närstående ska ges (HSL och SOSFS [2011:7]).

Föräldrarnas delaktighet

Det är angeläget att föräldrarna så tidigt som möjligt informeras om barnets tillstånd och överlevnadschanser. Enligt svensk rätt är vårdnadshavaren legal ställföreträdare för patienter under 18 år och ska bestämma om barnets personliga angelägenheter. Föräldrarnas önskemål om barnets vård ska respekteras så länge det kan anses gagna barnets intresse och rätten till ett liv av värde samt att det är förenligt med en sakkunnig och omsorgsfull vård som uppfyller kraven på vetenskap och beprövad erfarenhet (6 kap. PSL, 6 kap. 11 § föräldrabalken [1949:381] och Socialstyrelsens handbok om livsuppehållande behandling [183]).

En läkare kan inte tvingas att utföra en åtgärd som inte skulle vara till nytta för patienten men det kan ibland vara betydelsefullt att ge föräldrar eller närstående tid, under förutsättning att det inte medför lidande för barnet, att inse tillståndets utsiktslösa prognos innan behandling avbryts. Om en förälder inte vill att livsuppehållande behandling inleds är det viktigt att vårdkontakten förvissa sig om att man förstår informationen, kan inse och överblicka konsekvenserna av att behandlingen inte inleds eller fortsätter, har haft tillräckligt med tid för sina överväganden, och står fast vid sin inställning (4 kap 1 § SOSFS 2011:7).

Dokumentation

Ett sätt att säkerställa barnets och föräldrarnas både moraliska och legala rättigheter, samt att kvalitetssäkra vården, är att individualisera ställningstagandena och att förbättra dokumentationen kring beslut om att avstå från eller avbryta livsuppehållande behandling av extremt för tidigt födda barn. En god dokumentation, rutiner och en tydlig ansvarsfördelning gör det lättare att utreda olika händelseförlopp i vården, till exempel om ett beslut om livsuppehållande behandling senare ifrågasätts. Krav på dokumentation ställs i 3 kap. Socialstyrelsen föreskrifter och allmänna råd (SOSFS 2008:14) om informationshantering och journalföring i hälso- och sjukvården samt i 3 kap. 3 § SOSFS (2011:7) där det står: ”Den fasta vårdkontakten ska i patientjournalen dokumentera

1. sitt ställningstagande till livsuppehållande behandling,
2. när och på vilka grunder han eller hon har gjort sitt ställningstagande,
3. när och med vilka yrkesutövare han eller hon har rådgjort,
4. vid vilka tidpunkter samråd med patienten har förekommit,
5. om samråd med patienten inte har varit möjligt och i så fall orsaken till detta,
6. när och på vilket sätt patienten och närstående har fått individuellt anpassad information i enlighet med 2 b § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), och
7. vilken inställning till den livsuppehållande behandlingen som patienten eller närstående gett uttryck för.”

Uppföljning av barnen

Socialstyrelsens bedömning

- Verksamheter som vårdar extremt för tidigt födda barn bör följa upp barnen på kort och lång sikt.

Bedömningen baseras på konsensus mellan expertgruppernas ordförande.

Ökad överlevnad bland för tidigt födda barn och förändrade behandlingsmetoder innebär ökad kunskap om de långsiktiga och ofta komplexa följderna av för tidig födelse. För att öka kunskapen och förbättra arbetet ytterligare krävs ett strukturerat uppföljningssystem som innefattar flera olika professioner och som följer barnen upp till skolåldern. Svensk förening för neonatologi vill möjliggöra en likvärdig uppföljning av neonatala riskbarn i Sverige och föreningen håller därför på att utforma nationella rekommendationer för en sådan strukturerad uppföljning [184].

Syftet med en sådan uppföljning är att tidigt identifiera och diagnostisera avvikelser hos det enskilda barnet, och därmed ge förutsättningar för tidig behandling och lämpligt stöd till barnet och dess familj. Genom att samla in och sammanställa uppföljningsdata går det även att följa upp kvaliteten och vetenskapligt utvärdera den neonatala vården och behandlingen. Svensk uppföljningsdata är också nödvändigt för att kunna informera nyblivna föräldrar till svårt sjuka barn om deras barns framtida prognos. I detta är svenskt neonatalt kvalitetsregister, SNQ, en viktig kunskapskälla.

Projektorganisation

Projektledning

Lars Björklund	<i>ordförande expertgrupp lungsjukdomar, och ansvarig för avsnittet omhändertagande med.dr. och överläkare, Skånes universitetssjukvård</i>
Mats Eriksson	<i>ordförande expertgrupp omvårdnad, smärtbehandling och hjärnan, samt vetenskapligt råd vid Socialstyrelsen</i> docent, Örebro universitet, och specialistsjuksköterska, Universitetssjukhuset Örebro
Lena Hellström Westas	<i>vetenskapligt råd vid Socialstyrelsen och expertgruppssammankallande</i> professor, Uppsala universitet, och överläkare, Akademiska sjukhuset
Stellan Håkansson	<i>ordförande expertgrupp transporter</i> docent och överläkare, Norrlands universitetssjukhus
Mikael Norman	<i>ordförande expertgrupp PDA</i> professor, Karolinska Institutet, och verksamhetschef och överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Staffan Polberger	<i>ordförande expertgrupp nutrition</i> docent och överläkare, Skånes universitetssjukvård
Eleonora Björkman	projektledare (2014), Socialstyrelsen
Charlotte Fagerstedt	projektledare (2013–2014), Socialstyrelsen
Anette Richardson	enhetschef, Socialstyrelsen
Michael Soop	projektledare (2010–2011), Socialstyrelsen
Andor Wagner	projektledare (2012), Socialstyrelsen

Deltagare i expertgrupp lungsjukdomar

Thomas Abrahamsson	med.dr. och överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping
Veronica Berggren	leg. barnsjuksköterska, Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Kajsa Bohlin	med.dr., Karolinska Institutet, och överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Kristina Bry	professor och överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus
Johanna Dalström	barnläkare Falu lasarett
Aijaz Farooqi	med. dr. och överläkare, Norrlands universitetssjukhus

Ola Hafström	med.dr., överläkare och sektionschef, Skånes universitetssjukvård
Baldvin Jónsson	docent, Karolinska Institutet, och överläkare och sektionschef, Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Kenneth Sandberg	docent och leg. läkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus
Richard Sindelar	med. dr. och överläkare, Akademiska barnsjukhuset

Deltagare i expertgrupp transporter

Uwe Ewald	adj. professor och överläkare, Akademiska sjukhuset
Anders Fernlöf	sjukhusingenjör, Akademiska sjukhuset
Barbara Graffman	barnläkare och neonatolog, Universitetssjukhuset i Linköping
Boubou Hallberg	med.dr., Karolinska Institutet, och överläkare och sektionschef, Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Tova Hannegård-Hamrin	specialistläkare anestesi- och intensivvård, biträdande överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Elisabeth Hentz	med.dr. och överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus
Sven Johansson	överläkare, Länssjukhuset Ryhov
Johan Robinson	överläkare, Norra Älvsborgs Länssjukhus
Bo Selander	överläkare, Centralsjukhuset Kristianstad
Johannes van den Berg	sjuksköterska, vik. lektor och transportledare, Norrlands universitetssjukhus
Ulf Westgren	docent, Lunds Universitet, och överläkare, Helsingborgs Lasarett

Deltagare i expertgrupp PDA

Anna-Karin Edstedt Bonamy	med.dr. och biträdande överläkare, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset
Ola Hafström	se ovan
Stellan Håkansson	se ovan
David Ley	professor och överläkare, Skånes universitetssjukvård
Per Winberg	med.dr. och överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus

Deltagare i expertgrupp den omogna hjärnan, smärtbehandling och omvårdnad

Lena Hellström Westas se ovan

Ann-Sofi Ingman specialistsjuksköterska och NIDCAP-tränare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus

Elisabeth Norman med.dr. och överläkare, Skånes universitetssjukvård

Mats Blennow professor, Karolinska Institutet, och överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus

Björn Westrup med.dr., Karolinska Institutet, och överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus

Deltagare i expertgrupp nutrition

Magnus Domellöf docent och enhetschef, Umeå universitet

Ann Dsilna Lindh med.dr., Karolinska Institutet, och specialist-sjuksköterska, Astrid Lindgrens Barnsjukhus

Uwe Ewald se ovan

Renée Flacking med.dr. och lektor, Högskolan Dalarna, och senior research fellow, University of Central Lancashire, UK

Elisabeth Olhager med.dr., överläkare och verksamhetschef, Skånes universitetssjukvård

Mireille Vanpée med.dr., Karolinska Institutet, och överläkare och ST-studierektor, Astrid Lindgrens Barnsjukhus

Inger Öhlund fil.dr. och barndietist, Norrlands universitetssjukhus

Bilaga 1. Rekommenderat näringsintag

Näringsämne (kg/d) ^a	Dag 0 ^b	Dag 4 ^c	EN fulldos ^d	TPN fulldos ^e
Vätska (ml)	80–100	130–160	135–200	135–180
Energi (kcal)	50–60	105–125	115–135	90–115
Protein/aa (g)	2–2,4	3,5–4,5	4,0–4,5	3,5–4
Kolhydrater (g)	7–10	11–16	9–15	13–17
Glukos (mg/kg/min)	5–7	-	-	9–12
Fett (g)	1,0–1,5	4–6	5–8	3(–4)
DHA (mg)	-	-	12–60	11–60
Arakidonsyra (mg)	-	-	18–45	14–45
Na (mmol)	0–1	2–4	3–7	3–7
K (mmol)	0–1	1,0–2,5	2–3	2–3
Cl (mmol)	0–1	2–4	3–7	3–7
Ca (mmol)	0,5–1,5	2,2–2,7	3,0–3,5	1,5–2
P (mmol)	0,5–1,5	1,7–2,5	2–3	1,5–1,9
Mg (mg)	0–4	6–11	8–15	4,3–7,2
Fe (mg)	-	0	2–3	0,1–0,2
Zn (mg)	-	1–1,5	1,5–2,5	0,4–0,45
Cu (µg)	-	70–110	120–200	20–25
Se (µg)	-	2–5	2–7	2–5
Mn (µg)	-	0–4	1,0–7,5	0–1
I (µg)	-	10–30	10–50	10
Vit A (RE) (IE)	-	1 000–2 300	1 300–3 300	700–1 500
Vit D (IE)	-	220–600	400–1 000	40–160
Vit E (TE) (mg)	-	2,2–7	2,2–11	2,8–3,5
Vit K (µg)	-	4,4–20	4,4–28	4,4–16
Vit C (mg)	-	13–35	11–46	15–25
Tiamin B1 (µg)	-	140–300	140–300	200–350
Riboflavin B2 (µg)	-	150–300	200–400	150–200
Pyridoxin B6 (µg)	-	45–250	45–300	150–200
Niacin (NE) (mg)	-	0,4–7,0	0,4–5,5	4–7
Pantoten (mg)	-	0,3–2,0	0,3–2,1	1–2
Biotin (µg)	-	1,7–12,0	1,7–16,5	5–8
Folat (µg)	-	35–90	35–100	35–80
Vit B12 (µg)	-	0,1–0,6	0,1–0,77	0,1–0,5

Referens: [126-128]

^a För samtliga enheter avses per kilo kroppsvikt och dygn. Som kroppsvikt används aktuell vikt förutom de första dygnen då födelsevikten används, tills den har uppnåtts och passerats.

^b Dag 0 definieras här som födelsedagen, det vill säga från födelsen till nästföljande dags morgon. Rekommendationen gäller heldygn och behöver justeras ned individuellt beroende på vid vilken tidpunkt barnet är fött.

^c Barnet bör få fulldos nutrition åtminstone från och med levnadsdag fyra (men fortfarande viss vätskebegränsning). Rekommendationen i denna kolumn är ungefärlig och baserad på 50 procent enteral och 50 procent parenteral nutrition. De exakta målen (som ska beräknas individuellt) beror på proportionerna parenteral tillförsel av näringsämnet i fråga, så målen kommer

till exempel att vara något lägre än angivet om barnet får en större andel parenteral nutrition.

^d Rekommenderat intag vid full enteral nutrition (EN).

^e Rekommenderat intag vid total parenteral nutrition (TPN).

Bilaga 2. Exempel på smärtskattningsinstrument

Smärtskattningsinstrument	Referens	Dimensioner	Inriktning	Validerad för gestationsålder
ALPS-Neo	Astrid Lindgren and Lund children's hospitals pain and stress assessment scale for preterm and sick newborn infants	[185]	Beteende: ansiktsuttryck, vakenhetsgrad, aktivitet och tonus i extremiteter. Fysiologiska: andning	Kontinuerlig < 42 veckor som vårdas på neonatalenhet direkt postnatalt
ALPS 1	Astrid Lindgren children's hospital pain assessment scale for term neonates		Beteende: ansiktsuttryck, vakenhetsgrad, aktivitet och tonus i extremiteter. Fysiologiska: andning	Kontinuerlig Fullgångna till en månads ålder
BIIP	Behavioral Indicators of Infant Pain	[186]	Beteende: ansiktsuttryck, handaktivitet, sömn	Procedur 23–32 veckor
COMFORT -neo		[187]	Beteende: ansiktsuttryck, vakenhetsgrad, rörelse och tonus i extremiteter, gråt	Kontinuerlig 24–43 veckor
EDIN	E'chelle Douleur Inconfort Nouveaune	[188]	Beteende: ansiktsuttryck, kroppsrörelser, sömnkvalitet, kontakt, tröstbarhet	Kontinuerlig 34–37 veckor
NFCS	Neonatal Facial Coding System	[189, 190]	Beteende: ansiktsuttryck	Procedur och Kontinuerlig
NIPS	Newborn Infant Pain Scale	[191]	Beteende: ansiktsuttryck, andningsmönster, extremitetsrörelser, vakenhetsgrad, gråt	Procedur
N-PASS	Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale	[192]	Beteende: gråt, vakenhetsgrad, ansiktsuttryck, extremitetstonus Fysiologiska: hjärtfrekvens, andningsfrekvens, blodtryck, syremättnad	Procedur och Kontinuerlig 23–40 veckor
PIPP PIPP-R	Premature Infant Pain Profile Premature Infant Pain Profile-Revised	[193] [194]	Beteende: ansiktsuttryck Fysiologiska: hjärtfrekvens, syremättnad Kontext: gestationsålder, vakenhetsgrad	Procedur 24–48 veckor

Referenser

1. Graviditeter, förlossningar och nyfödda barn. Medicinska födelseregistret 1973–2012 Assisterad befruktning 1991–2011. Socialstyrelsen; 2013.
2. Barn och ungas hälsa, vård och omsorg 2013. Socialstyrelsen; 2013.
3. EXPRESS. Extremely Preterm Infants in Sweden Study 2004-2007. [cited 2014-07-01]; Available from: <http://express-study.se/>
4. EXPRESS-Group, Fellman, V, Hellstroö-Westas, L, Norman, M, Westgren, M, Källén, K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009; 301(21):2225-33.
5. Serenius, F, Källén, K, Blennow, M, Ewald, U, Fellman, V, Holmström, G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2013; 309(17):1810-20.
6. Singhal, A, Cole, TJ, Fewtrell, M, Kennedy, K, Stephenson, T, Elias-Jones, A, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*. 2007; 115(2):213-20.
7. SNQ. Svenskt neonatalt kvalitetsregister. [cited 2014-07-01]; Available from: <http://www.snq.se/>
8. Serenius, F, Sjörs, G, Blennow, M, Fellman, V, Holmström, G, Marsal, K, et al. EXPRESS study shows significant regional differences in one-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014; 103(1):22-37.
9. Roberts, D, Dalziel, S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (3):CD004454.
10. Wapner, R, Jobe, AH. Controversy: antenatal steroids. *Clin Perinatol*. 2011; 38(3):529-45.
11. Mori, R, Kusuda, S, Fujimura, M, Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr*. 2011; 159(1):110-4 e1.
12. McCall, EM, Alderdice, F, Halliday, HL, Jenkins, JG, Vohra, S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (3):CD004210.
13. World Health Organisation. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: WHO Press; 2012.
14. Rabe, H, Diaz-Rossello, JL, Duley, L, Dowswell, T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (8):CD003248.
15. O'Donnell, CP, Kamlin, CO, Davis, PG, Morley, CJ. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2010; 156(5):846-7.

16. Morley, CJ, Davis, PG, Doyle, LW, Brion, LP, Hascoet, JM, Carlin, JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008; 358(7):700-8.
17. Finer, NN, Carlo, WA, Walsh, MC, Rich, W, Gantz, MG, Laptook, AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010; 362(21):1970-9.
18. Dunn, MS, Kaempf, J, de Klerk, A, de Klerk, R, Reilly, M, Howard, D, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics.* 2011; 128(5):e1069-76.
19. Saugstad, OD, Aune, D, Aguar, M, Kapadia, V, Finer, N, Vento, M. Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at ≤ 32 weeks. *Acta Paediatr.* 2014; 103(7):744-51.
20. Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), A-orfp. Asfyxi och Neonatal HLR, Rapport nr 70. 2013 [cited 2014-07-01]; Available from: https://www.sfog.se/media/141497/info70_web.pdf
21. Rojas-Reyes, MX, Morley, CJ, Soll, R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (3):CD000510.
22. Sweet, DG, Carnielli, V, Greisen, G, Hallman, M, Ozek, E, Plavka, R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology.* 2013; 103(4):353-68.
23. McNamara, PJ, Mak, W, Whyte, HE. Dedicated neonatal retrieval teams improve delivery room resuscitation of outborn premature infants. *J Perinatol.* 2005; 25(5):309-14.
24. Hellström-Westas, L, Hanseus, K, Jogi, P, Lundström, NR, Svenningsen, N. Long-distance transports of newborn infants with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2001; 22(5):380-4.
25. Vård på vingar-Nationell samordning av luftburen ambulanssjukvård. Sveriges Kommuner och Landsting,; 2012.
26. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.* 2010; 99(7):978-92.
27. Bohlin, K, Gudmundsdottir, T, Katz-Salamon, M, Jonsson, B, Blennow, M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol.* 2007; 27(7):422-7.
28. Welzing, L, Kribs, A, Huenseler, C, Eifinger, F, Mehler, K, Roth, B. Remifentanyl for INSURE in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. *Acta Paediatr.* 2009; 98(9):1416-20.
29. Davis, PG, Henderson-Smart, DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2):CD000143.
30. Drevhammar, T, Nilsson, K, Zetterström, H, Jonsson, B. Comparison of seven infant continuous positive airway pressure systems using simulated neonatal breathing. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; 13(2):e113-9.
31. Kirpalani, H, Millar, D, Lemyre, B, Yoder, BA, Chiu, A, Roberts, RS, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013; 369(7):611-20.

32. Collins, CL, Holberton, JR, Barfield, C, Davis, PG. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *J Pediatr.* 2013; 162(5):949-54 e1.
33. Manley, BJ, Owen, LS, Doyle, LW, Andersen, CC, Cartwright, DW, Pritchard, MA, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med.* 2013; 369(15):1425-33.
34. Collins, CL, Barfield, C, Horne, RS, Davis, PG. A comparison of nasal trauma in preterm infants extubated to either heated humidified high-flow nasal cannulae or nasal continuous positive airway pressure. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(2):181-6.
35. Graziani, LJ, Spitzer, AR, Mitchell, DG, Merton, DA, Stanley, C, Robinson, N, et al. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics.* 1992; 90(4):515-22.
36. Cools, F, Askie, LM, Offringa, M, Asselin, JM, Calvert, SA, Courtney, SE, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2010; 375(9731):2082-91.
37. Chow, LC, Wright, KW, Sola, A, CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics.* 2003; 111(2):339-45.
38. Saugstad, OD, Aune, D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2014; 105(1):55-63.
39. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics.* 2000; 105(2):295-310.
40. Jobe, AH, Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(7):1723-9.
41. Ehrenkranz, RA, Walsh, MC, Vohr, BR, Jobe, AH, Wright, LL, Fanaroff, AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005; 116(6):1353-60.
42. Hjalmarson, O, Sandberg, KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2005; 146(1):86-90.
43. Walsh, MC, Wilson-Costello, D, Zadell, A, Newman, N, Fanaroff, A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003; 23(6):451-6.
44. Walsh, MC, Yao, Q, Gettner, P, Hale, E, Collins, M, Hensman, A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004; 114(5):1305-11.
45. Bell, EF, Acarregui, MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, updated 2010; (1):CD000503.
46. Stewart, A, Brion, LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (9):CD001453.

47. Stewart, A, Brion, LP, Ambrosio-Perez, I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (9):CD001817.
48. Henderson-Smart, DJ, Davis, PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (12):CD000139.
49. Henderson-Smart, DJ, De Paoli, AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (12):CD000140.
50. Spitzer, AR. Evidence-based methylxanthine use in the NICU. *Clin Perinatol.* 2012; 39(1):137-48.
51. Schmidt, B, Anderson, PJ, Doyle, LW, Dewey, D, Grunau, RE, Asztalos, EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012; 307(3):275-82.
52. Schmidt, B, Roberts, RS, Davis, P, Doyle, LW, Barrington, KJ, Ohlsson, A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006; 354(20):2112-21.
53. Schmidt, B, Roberts, RS, Davis, P, Doyle, LW, Barrington, KJ, Ohlsson, A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007; 357(19):1893-902.
54. Halliday, HL, Ehrenkranz, RA, Doyle, LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1):CD001144.
55. Halliday, HL, Ehrenkranz, RA, Doyle, LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1):CD001145.
56. Halliday, HL, Ehrenkranz, RA, Doyle, LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1):CD001146.
57. Watterberg, KL, American Academy of Pediatrics. Committee on, F, Newborn. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010; 126(4):800-8.
58. Bassler, D, Halliday, HL, Plavka, R, Hallman, M, Shinwell, ES, Jarreau, PH, et al. The Neonatal European Study of Inhaled Steroids (NEUROSIS): an eu-funded international randomised controlled trial in preterm infants. *Neonatology.* 2010; 97(1):52-5.
59. Shah, SS, Ohlsson, A, Halliday, HL, Shah, VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (5):CD002057.
60. Shah, VS, Ohlsson, A, Halliday, HL, Dunn, M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (5):CD001969.
61. Ng, G, da Silva, O, Ohlsson, A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (6):CD003214.
62. Barrington, KJ, Finer, NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (12):CD000509.

63. Mercier, JC, Hummler, H, Durrmeyer, X, Sanchez-Luna, M, Carnielli, V, Field, D, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9738):346-54.
64. Hamrick, SE, Hansmann, G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010; 125(5):1020-30.
65. Bose, CL, Laughon, MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(6):F498-502.
66. McNamara, PJ, Sehgal, A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(6):F424-7.
67. Zonnenberg, I, de Waal, K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr*. 2012; 101(3):247-51.
68. Vanhaesebrouck, S, Zonnenberg, I, Vandervoort, P, Bruneel, E, Van Hoestenbergh, MR, Theyskens, C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(4):F244-7.
69. Malviya, M, Ohlsson, A, Shah, S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD003951.
70. Morales, WJ, Angel, JL, O'Brien, WF, Knuppel, RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol*. 1989; 73(5 Pt 1):721-6.
71. Crowther, CA, Haslam, RR, Hiller, JE, Doyle, LW, Robinson, JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367(9526):1913-9.
72. Clyman, RI, Mauray, F, Roman, C, Heymann, MA, Ballard, PL, Rudolph, AM, et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs. *Am J Physiol*. 1981; 241(3):H415-20.
73. Clyman, RI, Mauray, F, Roman, C, Rudolph, AM, Heymann, MA. Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to prostaglandin E2. *J Pediatr*. 1981; 98(1):126-8.
74. Momma, K, Takao, A. Increased constriction of the ductus arteriosus with combined administration of indomethacin and betamethasone in fetal rats. *Pediatr Res*. 1989; 25(1):69-75.
75. Fowlie, PW, Davis, PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (3):CD000174.
76. Ohlsson, A, Shah, SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (7):CD004213.
77. Koch, J, Hensley, G, Roy, L, Brown, S, Ramaciotti, C, Rosenfeld, CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006; 117(4):1113-21.
78. Vohr, BR, Allan, WC, Westerveld, M, Schneider, KC, Katz, KH, Makuch, RW, et al. School-age outcomes of very low birth weight

- infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2003; 111(4 Pt 1):e340-6.
79. Mosalli, R, Alfaleh, K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD006181.
 80. Mosalli, R, Alfaleh, K, Paes, B. Role of prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Systematic review and implications for clinical practice. *Ann Pediatr Cardiol*. 2009; 2(2):120-6.
 81. Cassady, G, Crouse, DT, Kirklin, JW, Strange, MJ, Joiner, CH, Godoy, G, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med*. 1989; 320(23):1511-6.
 82. Clyman, R, Cassady, G, Kirklin, JK, Collins, M, Philips, JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2009; 154(6):873-6.
 83. El-Khuffash, A, Molloy, EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(4):F320-4.
 84. Teixeira, LS, McNamara, PJ. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatr*. 2006; 95(4):394-403.
 85. Stewart, A, Brion, LP, Soll, R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (12):CD001454.
 86. Brion, LP, Campbell, DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (3):CD001148.
 87. Green, TP, Thompson, TR, Johnson, DE, Lock, JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med*. 1983; 308(13):743-8.
 88. Bell, EF, Strauss, RG, Widness, JA, Mahoney, LT, Mock, DM, Seward, VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005; 115(6):1685-91.
 89. Ohlsson, A, Walia, R, Shah, SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (4):CD003481.
 90. Watterberg, KL, Gerdes, JS, Cole, CH, Aucott, SW, Thilo, EH, Mammel, MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 2004; 114(6):1649-57.
 91. Peltoniemi, O, Kari, MA, Heinonen, K, Saarela, T, Nikolajev, K, Andersson, S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr*. 2005; 146(5):632-7.
 92. Desfrere, L, Zohar, S, Morville, P, Brunhes, A, Chevret, S, Pons, G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30(2):121-32.

93. Aranda, JV, Varvarigou, A, Beharry, K, Bansal, R, Bardin, C, Modanlou, H, et al. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant. *Acta Paediatr.* 1997; 86(3):289-93.
94. Van Overmeire, B, Smets, K, Lecoutere, D, Van de Broek, H, Weyler, J, Degroote, K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000; 343(10):674-81.
95. Lago, P, Bettiol, T, Salvadori, S, Pitassi, I, Vianello, A, Chiandetti, L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2002; 161(4):202-7.
96. Van Overmeire, B, Follens, I, Hartmann, S, Creten, WL, Van Acker, KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 76(3):F179-84.
97. Hirt, D, Van Overmeire, B, Treluyer, JM, Langhendries, JP, Marguglio, A, Eisinger, MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65(5):629-36.
98. Meissner, U, Chakrabarty, R, Topf, HG, Rascher, W, Schroth, M. Improved closure of patent ductus arteriosus with high doses of ibuprofen. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33(4):586-90.
99. Dani, C, Vangi, V, Bertini, G, Pratesi, S, Lori, I, Favelli, F, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(4):590-6.
100. Cooke, L, Steer, P, Woodgate, P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2):CD003745.
101. Westin, V, Stoltz Sjöström, E, Ahlsson, F, Domellöf, M, Norman, M. Perioperative nutrition in extremely preterm infants undergoing surgical treatment for patent ductus arteriosus is suboptimal. *Acta Paediatr.* 2014; 103(3):282-8.
102. Mirea, L, Sankaran, K, Seshia, M, Ohlsson, A, Allen, AC, Aziz, K, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012; 161(4):689-94 e1.
103. Kabra, NS, Schmidt, B, Roberts, RS, Doyle, LW, Papile, L, Fanaroff, A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr.* 2007; 150(3):229-34, 34 e1.
104. Benjamin, JR, Smith, PB, Cotten, CM, Jaggars, J, Goldstein, RF, Malcolm, WF. Long-term morbidities associated with vocal cord paralysis after surgical closure of a patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2010; 30(6):408-13.
105. Clyman, RI, Wickremasinghe, A, Merritt, TA, Solomon, T, McNamara, P, Jain, A, et al. Hypotension following Patent Ductus Arteriosus Ligation: The Role of Adrenal Hormones. *J Pediatr.* 2014; 164(6):1449-55 e1.

106. Wu, YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8(1):25-9.
107. Hansen-Pupp, I, Hallin, AL, Hellström-Westas, L, Cilio, C, Berg, AC, Stjernqvist, K, et al. Inflammation at birth is associated with subnormal development in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2008; 64(2):183-8.
108. Morsing, E, Asard, M, Ley, D, Stjernqvist, K, Marsal, K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics.* 2011; 127(4):e874-82.
109. Papile, LA, Burstein, J, Burstein, R, Koffler, H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978; 92(4):529-34.
110. Limperopoulos, C, Benson, CB, Bassan, H, Disalvo, DN, Kinnamon, DD, Moore, M, et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. *Pediatrics.* 2005; 116(3):717-24.
111. de Vries, LS, Eken, P, Dubowitz, LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992; 49(1):1-6.
112. Wikström, S, Pupp, IH, Rosén, I, Norman, E, Fellman, V, Ley, D, et al. Early single-channel aEEG/EEG predicts outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012; 101(7):719-26.
113. Horsch, S, Skiöld, B, Hallberg, B, Nordell, B, Nordell, A, Mosskin, M, et al. Cranial ultrasound and MRI at term age in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95(5):F310-4.
114. Skiöld, B, Vollmer, B, Bohm, B, Hallberg, B, Horsch, S, Mosskin, M, et al. Neonatal magnetic resonance imaging and outcome at age 30 months in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2012; 160(4):559-66 e1.
115. Woodward, LJ, Anderson, PJ, Austin, NC, Howard, K, Inder, TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2006; 355(7):685-94.
116. Shepherd, EG, Knupp, AM, Welty, SE, Susey, KM, Gardner, WP, Gest, AL. An interdisciplinary bronchopulmonary dysplasia program is associated with improved neurodevelopmental outcomes and fewer rehospitalizations. *J Perinatol.* 2012; 32(1):33-8.
117. Alexandrou, G, Skiöld, B, Karlen, J, Tessma, MK, Norman, M, Aden, U, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics.* 2010; 125(3):e584-91.
118. Barnette, AR, Myers, BJ, Berg, CS, Inder, TE. Sodium intake and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Ann Neurol.* 2010; 67(6):817-23.
119. Smith, GC, Gutovich, J, Smyser, C, Pineda, R, Newnham, C, Tjoeng, TH, et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann Neurol.* 2011; 70(4):541-9.
120. Brummelte, S, Grunau, RE, Chau, V, Poskitt, KJ, Brant, R, Vinall, J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012; 71(3):385-96.
121. Smittspridning inom svensk neonatalsjukvård, probleminventering och åtgärdsförslag. Socialstyrelsen; 2011.
122. Neonatal sepsis - ny behandlingsrekommendation. Information från Läkemiddelsverket; 2013; 24(3):15-25.
123. Stoltz Sjoström, E, Öhlund, I, Ahlsson, F, Engström, E, Fellman, V, Hellström, A, et al. Nutrient intakes independently affect growth in

- extremely preterm infants: results from a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013; 102(11):1067-74.
124. Niklasson, A, Albertsson-Wikland, K. Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. *BMC Pediatr.* 2008; (8):8.
 125. Stephens, BE, Walden, RV, Gargus, RA, Tucker, R, McKinley, L, Mance, M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123(5):1337-43.
 126. Agostoni, C, Buonocore, G, Carnielli, VP, De Curtis, M, Darmaun, D, Decsi, T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50(1):85-91.
 127. Koletzko, B, Goulet, O, Hunt, J, Krohn, K, Shamir, R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41 Suppl 2:S1-87.
 128. Koletzko, B, Poindexter, B, Uauy, R. Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines; 2014.
 129. Embleton, NE, Pang, N, Cooke, RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001; 107(2):270-3.
 130. Fowler, JK, Anderson, SA, Geggie, JH. Nutrition services in Canadian neonatal follow-up programs. *Can J Diet Pract Res.* 2004; 65(3):118-21.
 131. Dewey, KG, Domellöf, M, Cohen, RJ, Landa Rivera, L, Hernell, O, Lonnerdal, B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr.* 2002; 132(11):3249-55.
 132. Inder, TE, Clemett, RS, Austin, NC, Graham, P, Darlow, BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 1997; 131(4):541-4.
 133. Hill, AS, Nguyen, H, Dickerson, KL. Catch-up growth for the extremely low birth weight infant. *Pediatr Nurs.* 2009; 35(3):181-8.
 134. te Braake, FW, van den Akker, CH, Wattimena, DJ, Huijmans, JG, van Goudoever, JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr.* 2005; 147(4):457-61.
 135. Vlaardingerbroek, H, Veldhorst, MA, Spronk, S, van den Akker, CH, van Goudoever, JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(2):255-68.
 136. Pironi, L, Paganelli, GM, Miglioli, M, Biasco, G, Santucci, R, Ruggeri, E, et al. Morphologic and cytoproliferative patterns of duodenal mucosa in two patients after long-term total parenteral nutrition: changes with oral refeeding and relation to intestinal resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994; 18(4):351-4.

137. Ronnestad, A, Abrahamsen, TG, Medbo, S, Reigstad, H, Lossius, K, Kaaresen, PI, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics*. 2005; 115(3):e269-76.
138. Hanson, LA, Silfverdal, SA. The mother's immune system is a balanced threat to the foetus, turning to protection of the neonate. *Acta Paediatr*. 2009; 98(2):221-8.
139. Arslanoglu, S, Corpeleijn, W, Moro, G, Braegger, C, Campoy, C, Colomb, V, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57(4):535-42.
140. Furman, L, Minich, N, Hack, M. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002; 109(4):e57.
141. Renfrew, MJ, Dyson, L, McCormick, F, Misso, K, Stenhouse, E, King, SE, et al. Breastfeeding promotion for infants in neonatal units: a systematic review. *Child Care Health Dev*. 2010; 36(2):165-78.
142. Kuschel, CA, Harding, JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1):CD000343.
143. de Halleux, V, Rigo, J. Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(2):529S-35S.
144. Michaelsen, KF, Skafte, L, Badsberg, JH, Jorgensen, M. Variation in macronutrients in human bank milk: influencing factors and implications for human milk banking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 11(2):229-39.
145. Holmström, G. Retinopathy of prematurity, state of the art - dokument 2012. [cited 2014-07-01]; Available from: <http://swedeye.org/wp-content/uploads/ROP-2012.pdf>
146. SWEDROP. Svenskt nationellt register för prematuritetsretinopati. [cited 2014-08-11]; Available from: <http://www.medscinet.com/rop/>
147. Kleberg, A, Warren, I, Norman, E, Morelius, E, Berg, A-C, Mat-Ali, E, et al. Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics*. 2008; 121(5):e1267-78.
148. Dempsey, E, McCreery, K. Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; (9):CD007645.
149. Thewissen, L, Allegaert, K. Analgosedation in neonates: do we still need additional tools after 30 years of clinical research? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011; 96(3):112-8.
150. Anand, KJS, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155(2):173-80.
151. Svensk Barnsmärtförening. Nationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta i nyföddhetsperioden. 2013 [cited 2014-07-04]; Available from: <http://www.svenskbarnsmartforening.se/svenskbarnsmartforening/dokument/Nationella-riktlinjer-2013.pdf>

152. Pillai Riddell, RR, Racine Nicole, M, Turcotte, K, Uman Lindsay, S, Horton Rachel, E, Din Osmun, L, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; (10):CD006275.
153. Behandling av barn i samband med smärtsamma procedurer i hälso- och sjukvård – kunskapsdokument. Information från Läkemiddelsverket; 2014; 25(3)9-22.
154. Stevens, B, Yamada, J, Lee, GY, Ohlsson, A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1):CD001069.
155. Johnston, CC, Stremler, RL, Stevens, BJ, Horton, LJ. Effectiveness of oral sucrose and simulated rocking on pain response in preterm neonates. *Pain*. 1997; 72(1-2):193-9.
156. Bellù, R, de Waal, KA, Zanini, R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD004212.
157. Barrington, K. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health*. 2011; 16(3):159-71.
158. Ng, E, Taddio, A, Ohlsson, A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6:CD002052.
159. Cornway, J, Johnson, B, Edgmn-Levitan, S, Schlucter, J, Ford, D, Sodomka, P, et al. Partnering with patients and families to design a parent- and family-centered health care system: A roadmap for the future – a work in progress. 2006 [cited 2014-06-30]; Available from: <http://www.familycenteredcare.org/pdf/Roadmap.pdf>
160. Committe on hospital care and institute for patient- and family-centered care. Patient- and Family-Centered Care and the Pediatrician's Role. *Pediatrics*. 2012; 129(2):394-404.
161. Levin, A. Humane Neonatal Care Initiative. *Acta Paediatr*. 1999; 88(4):353-5.
162. Westrup, B, Kleberg, A, Stjernqvist, K. The Humane Neonatal Care Initiative and family-centred developmentally supportive care. *Acta Paediatr*. 1999; 88(10):1051-2.
163. Symington, A, Pinelli, J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; (2):CD001814.
164. Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU Alert-rapport nr 2006-03.
165. Montiroso, R, Del Prete, A, Bellu, R, Tronick, E, Borgatti, R. Level of NICU quality of developmental care and neurobehavioral performance in very preterm infants. *Pediatrics*. 2012; 129(5):e1129-37.
166. Schore, AN. The effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Mental Health Journal*. 2001; 22(1-2):201-69.
167. Lubbe, W, Van der Walt, CS, Klopper, HC. Integrative literature review defining evidence-based neurodevelopmental supportive care of the preterm infant. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2012; 26(3):251-9.

168. NIDCAP Federation International. Newborn individualized developmental care and assessment program. [cited 2014-06-30]; Available from: <http://www.nidcap.org/>
169. Wallin, L, Eriksson, M. Newborn Individual Development Care and Assessment Program (NIDCAP): a systematic review of the literature. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2009; 6(2):54-69.
170. Als, H, Duffy, FH, McAnulty, G, Butler, SC, Lightbody, L, Kosta, S, et al. NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. *J Perinatol.* 2012; 32(10):797-803.
171. Als, H, Duffy, FH, McAnulty, GB, Rivkin, MJ, Vajapeyam, S, Mulkern, RV, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics.* 2004; 113(4):846-57.
172. Peters, KL, Rosychuk, RJ, Hendson, L, Cote, JJ, McPherson, C, Tyebkhan, JM. Improvement of short- and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP trial. *Pediatrics.* 2009; 124(4):1009-20.
173. Kaarsen, PI, Ronning, JA, Tunby, J, Nordhov, SM, Ulvund, SE, Dahl, LB. A randomized controlled trial of an early intervention program in low birth weight children: Outcome at 2 years. *Early Hum Dev.* 2008; 84(3):201-9.
174. Olafsen, KS, Kaarsen, PI, Handegard, BH, Ulvund, SE, Dahl, LB, Ronning, JA. Maternal ratings of infant regulatory competence from 6 to 12 months: influence of perceived stress, birth-weight, and intervention: a randomized controlled trial. *Infant Behav Dev.* 2008; 31(3):408-21.
175. Koldewijn, K, van Wassenaer, A, Wolf, MJ, Meijssen, D, Houtzager, B, Beelen, A, et al. A neurobehavioral intervention and assessment program in very low birth weight infants: outcome at 24 months. *J Pediatr.* 2010; 156(3):359-65.
176. Van Hus, JW, Jeukens-Visser, M, Koldewijn, K, Geldof, CJ, Kok, JH, Nollet, F, et al. Sustained developmental effects of the infant behavioral assessment and intervention program in very low birth weight infants at 5.5 years corrected age. *J Pediatr.* 2013; 162(6):1112-9.
177. Conde-Agudelo, A, Belizán, JM, Diaz-Rossello, J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; (3):CD002771.
178. Moore, ER, Anderson, GC, Bergman, N, Dowswell, T. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (5):CD003519.
179. Nyqvist, KH, Anderson, GC, Bergman, N, Cattaneo, A, Charpak, N, Davanzo, R, et al. State of the art and recommendations. Kangaroo mother care: application in a high-tech environment. *Acta Pædiatrica.* 2010; 99(6):812-9.
180. Akcan, E, Yigit, R, Atici, A. The effect of kangaroo care on pain in premature infants during invasive procedures. *Turk J Pediatr.* 2009; 51(1):14-8.
181. Cignacco, E, Hamers, JPH, Stoffel, L, van Lingen, RA, Gessler, P, McDougall, J, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *European Journal of Pain.* 2007; 11(2):139-52.

182. Kramer, MS, Aboud, F, Mironova, E, Vanilovich, I, Platt, RW, Matush, L, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(5):578-84.
183. Om att ge eller inte ge livsuppehållande behandling- Handbok för vårdgivare, verksamhetschefer och personal. Socialstyrelsen; 2011.
184. Svensk förening för neonatologi. [cited 2014-08-08]; Available from: <http://neoforeningen.se/>
185. Lundqvist, P, Kleberg, A, Edberg, AK, Larsson, BA, Hellström-Westas, L, Norman, E. Development and psychometric properties of the Swedish ALPS-Neo pain and stress assessment scale for newborn infants. *Acta Paediatr*. 2014; 103(8):833-9.
186. Holsti, L, Grunau, RE. Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP). *Pain*. 2007; 132(3):264-72.
187. van Dijk, M, Roofthoof, DW, Anand, KJ, Guldmond, F, de Graaf, J, Simons, S, et al. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain*. 2009; 25(7):607-16.
188. Debillon, T, Zupan, V, Ravault, N, Magny, JF, Dehan, M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 85(1):F36-41.
189. Grunau, RV, Craig, KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*. 1987; 28(3):395-410.
190. Grunau, RE, Oberlander, T, Holsti, L, Whitfield, MF. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain*. 1998; 76(3):277-86.
191. Lawrence, J, Alcock, D, McGrath, P, Kay, J, MacMurray, SB, Dulberg, C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw*. 1993; 12(6):59-66.
192. Hummel, P, Puchalski, M, Creech, SD, Weiss, MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008; 28(1):55-60.
193. Stevens, B, Johnston, C, Petryshen, P, Taddio, A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996; 12(1):13-22.
194. Stevens, BJ, Gibbins, S, Yamada, J, Dionne, K, Lee, G, Johnston, C, et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin J Pain*. 2014; 30(3):238-43.