

Behandling av ekstremt premature born – kva grenser og kva problem?



Tema:
Pediatri

Årleg blir det i Noreg fødd kring 330 born med svangerskapsalder på 24–27 veker eller fødselsvekt på 500–999 g. God obstetrisk omsorg vil kunne redusere antal tidlege fødselar og optimalisere helsa til mor og foster. Det er stadig diskusjonar omkring nedre grense for å tilby livreddande behandling. Ved fødsel før 24 svangerskapsveker er muligheten for at barnet skal overleve liten, og risikoen for at dei som overlever skal få alvorlege neurologiske sekvele stor. Pre- og postnatal behandling med kortikosteroidar og postnatal behandling med surfaktant reduserer risikoen for alvorleg lungesjukdom. Nye data gir likevel mistanke om at langvarig steroidbehandling kan bidra til neurologiske sekvele. Trass i store teknologiske framskritt dei siste ti åra manglar vi framleis kunnskap om kvi- for mange born får sekvele.

Ekstremt premature born, eller immature born, er definert med ein svangerskapsalder lågare enn 28 svangerskapsveker, og/eller ei fødselsvekt under 1 000 g. Ein inkluderer såleis born med nokså forskjellige problemstillingar, nemleg umogne born med fødselsvekt svarande til svangerskapsalder, og born med høgare svangerskapsalder og vekstretardasjon. Dei fleste problemstillingane rundt slike born er likevel like.

Antal born

Årleg blir det i Noreg fødd om lag 300 born med fødselsvekt 500–999 g og om lag 200 med svangerskapsalder 24–27 veker (1). Det er naturleg nok stor overlapping mellom gruppene, slik at det er grunn til å tru at det samla sett er 320–330 som kan definerast som ekstremt premature.

Når vi samanliknar oss med USA, har vi relativt få ekstremt premature fødselar i Noreg (2). Mykje tyder på at vi også har fleire vekstretarderte born og færre med lav svangerskapsalder. Årsaka til dette er ukjent, men det er grunn til å tru at gode sosiale forhold betyr mykje, internasjonalt synest for tidleg fødsel knytt til lavare sosialklassar.

Obstetrisk omsorg

I Noreg antar ein at kring 80% av premature fødselar er fødselar som kjem i gang av seg sjølv, medan 20% skuldast at ein avbryt svangerskapet på grunn av sjukdom som

Hallvard Reigstad

hallvard.reigstad@haukeland.no

Barneklubben
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Trond Markestad

Kommunelegekontoret
2830 Raufoss

Reigstad H, Markestad T.

Treatment of the immature baby. Which limits? What problems?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 711–4.

In Norway about 300 babies with a birthweight of 500–999 grams and 200 with a gestational age of 24–27 weeks are born annually. This gives a total of 320–330 babies who come under the definition of extreme prematurity.

Obstetric care is important in order to avoid premature birth, or, when premature birth is unavoidable, to find the optimal time and place for delivery.

There is ongoing discussion of what constitutes reasonable lower limits for offering life support. The survival rate for babies born before 24 gestational weeks is low and the risk of serious neurological damage high. The risk of severe lung disease is reduced with pre- and postnatal treatment with corticosteroids and postnatal treatment with surfactant, but excessive corticosteroid treatment may possibly increase the risk of neurological damage. Despite major recent progress in the treatment of the preterm baby, significant understanding of why disabilities occur is lacking.

☞ Se også side 664

medfører fære for mor eller foster (3). Årsaka til spontan for tidleg fødsel er ofte ukjent, men ein kjenner ein del risikofaktorar som inngrep på cervix, infeksjon i fødselvegar (også når mor er klinisk upåverka) og fleirlingsvangerskap.

Dersom ein mistenkjer premature rier eller avgang av fostervatn, må den gravide henvisast til fødeavdeling. Ved trugande fødsel vil ein gje kortikosteroidar og rihemmande middel for om mogeleg å hindre eller utsetje fødselen.

Tradisjonell rihemmande behandling med terbutalin medfører ein viss risiko både for biverknader hos den gravide og for intrauterin asfyksi, og slik behandling må difor skje med god overvaking. Nyare data tyder på at ein kan oppnå meir effektiv og tryggare rihemming med andre medikament som til dømes nifedipin (4).

Det er dokumentert at kortikosteroidar fører til redusert insidens av neonatalt ande-

I Tidsskriftet nr. 5–8/2001 publiseres en serie artikler om pediatri. Pål R. Njølstad har initiert og redigert serien

naudssyndrom og sannsynlegvis også av hjerneblødning (5). Men nyare forskning tyder på at store dosar kortikosteroidar før eller etter fødsel kan føre til mindre lunge- og hjernevokster (6). Dei praktiske konsekvensane av denne forskinga er usikker. Det er grunn til å tru at ein til så lenge bør gje to dosar kortikosteroidar til den gravide ved trugande for tidleg fødsel. Gjentatte dosar til kvinner som ligg i fleire veker med trugande for tidleg fødsel har derimot usikker nytteverdi.

Ein del for tidlege fødselar begynner som primær avgang av fostervatn, utan eller med lite rier. Vanlegaste kjende årsaker er cervixinsuffisiens, oppstigande infeksjon frå fødselsvegane og røyking. Etter avgang av fostervatn er risikoen for oppstigande infeksjon til fosteret betydeleg. Ingen har vist auka risiko ved bruk av kortikosteroidar, på den andre sida er det førebels berre små studiar som har vist redusert risiko ved å gje mor antibiotika.

Å avbryte eit svangerskap før 28 svangerskapsveker på grunn av sjukdom hos mor eller foster er ei avgjerd som berre bør takast av fødselslegar med monaleg erfaring i å behandle kompliserte svangerskap. Oftast vil det også i slike tilfelle vere mogeleg å vente på effekt av kortikosteroidar og eventuelt flytte den gravide til sjukehuset der barnet skal behandlast.

Fleire undersøkingar viser at mortalitet og morbiditet er til dels betydeleg høgare hos born som blir transportert frå sjukehuset der fødselen skjer og til eit anna sjukehus for behandling, enn om fødsel og behandling skjer i same sjukehus (7). Dette er tilfelle også når borna blir transporterte av spesielle henteteam.

Fødselen

Kor tidleg skal ein behandle?

Dette er omdiskutert. Internasjonalt vil ein finne tilhengjarar både av å forsøke å gjenopplive og å behandle alle nyfødde ned mot 21–22 svangerskapsveker og berre å behandle born under 28 svangerskapsveker som viser gode livsteikn.

Panelet som deltok i den norske konsensuskonferansen «Grenser for behandling av for tidlig fødte barn» meinte at born fødd før fullgatte 23 svangerskapsveker berre burde behandlast etter informert samtykke frå foreldra og etter etablert behandlingsprotokoll tilrådd av ein regional komité for medisinsk forskningsetikk, med den grunngevinga at slik behandling må oppfattast som eksperimentell. Det var vidare semje om at born med svangerskapsalder fullgatte 23 til fullgatte 25 svangerskapsveker måtte vurderast individuelt, medan born med svangerskapsalder fullgatte 25 veker eller meir som hovudregel skulle ha livreddande behandling (8). Dei fleste internasjonale sentra bruker tilsvarande retningslinjer.

I ein del tilfelle vil det vere avvik mellom termin rekna frå siste menstruasjons første



Barn fødd etter 26 svangerskapsveker, fødselsvekt 800 g. Barnet er intubert nasotrakealt, og har nasogastrisk sonde for enteral ernæring. Barnet har arteriekateter i høgre a. radialis og sentralvenøst kateter (for parenteral ernæring) innlagt frå venstresidig kubitalvene. På thorax har barnet EKG-elektroder, i epigastriet sensor for kontinuerleg transkutan registrering av pCO₂ og pO₂. Barnet har venekanyle i vene på høgre fotrygg og pulsoksimeterprobe festa til venstre forfot. Begge bilete er gjengjevne med løyve frå foreldra

dag og termin bestemt ved ultralydundersøking. Vanlegvis vil ultralyd gje beste estimat på svangerskapslengde.

Korleis stabilisere det nyfødde barnet?

Dei aller fleste ekstremt premature born vil ha behov for assistert ventilasjon. Ved dei fleste sjukehus i Noreg vil ein ganske raskt etter fødselen intubere barnet og gje surfak-

tant. Det er god eksperimentell dokumentasjon for at forsiktig ventilasjon straks etter fødselen, helst først etter at det er gitt surfaktant, reduserer den mekaniske lungeskaden som ein mest alltid påfører så umodne born, uansett ventilasjonsmåte (9).

I Noreg blir det i dag berre brukt naturleg surfaktant, som har dokumentert betre effekt enn syntetisk surfaktant med tanke på mortalitet og morbiditet. Ved fødsel før 28 svangerskapsveker utviklar 80–90 % av dei nyfødde borna andenaudssyndrom, og mange vil difor gje surfaktant profylaktisk, dersom ein finn indikasjon for å intubere barnet.

Dei fleste ekstremt premature born vil ha behov for parenteral ernæring, ofte også for vasoaktive medikament i kontinuerleg infusjon. Det blir difor anbefalt å legge inn sentralvenøst kateter, anten som navlevenekateter eller kateter innlagt perkutant gjennom perifer vene. Både på grunn av at mange av desse borna har ustabilt blodtrykk og på grunn av behov for blodprøvar blir det vidare anbefalt å legge inn arteriekateter, anten som navlearteriekateter, eller som kateter i perifer arterie (vanlegvis a. radialis eller a. tibialis posterior).

Viktige problemområde ved intensivbehandling av ekstremt premature born

Sentralnervesystemet

Med moderne ultralydapparat med høg oppløysing vil ein finne at over halvparten av alle ekstremt premature born har hjerneblødningar (10). Årsaker kan vere relaterte til pre-, peri- og postnatale forhold. Blødningane utgår vanlegvis frå germinal matrix, ein struktur som på dette tidspunktet i utviklinga har blodkar som er svært utsette for forandringar i perfusjon.

Vanlegvis blir blødningane gradert i I-IV (tab 1). Grad I- og II-blødningar, som er dei vanlegaste, påvirkar ikkje sjølve hjerneparenkymet, og har ikkje negativ prognostisk betyding, medan grad III- og IV-blødningar, alt etter utbreiing, vil medføre risiko for meir eller mindre alvorleg hjerneskode (11).

Periventrikulær leukomalasi, som består av atrofiske område lateralt for sideventrikulane, ofte gjennomsett av større eller mindre cyster, ser ein oftast først 3–4 veker etter den utløyssande skaden, som ofte er sviktande sirkulasjon.

Risikoen for sekvele er spesielt stor ved lav svangerskapsalder. I ei prospektiv undersøking i Storbritannia og Irland av born fødd etter 25 eller færre svangerskapsveker, hadde 23 % alvorlege neurologiske sekvele eller sansesekvele, og totalt 49 % hadde ei eller anna form for sekvele ved 30 månaders korrigerert alder (12) (tab 2).

Lungene

Ekstremt premature born har både umoge respirasjonssenter, mjuk brystvegg, lite muskulatur og i dei fleste tilfelle også meir eller mindre alvorleg andenaudssyndrom.

Tabell 1 Gradering av intraventrikulære blødningar hos for tidleg fødte born

Grad I. Blødning i germinal matriks, subependymalt eller maksimalt 10 % av sideventrikkelen (om lag 35 % av intraventrikulære blødningar)

Grad II. Intraventrikulær blødning med fylling av 10–50 % av ventrikkelen (om lag 40 % av intraventrikulære blødningar)

Grad III. Fylling av meir enn 50 % av ventrikkelen med dilatasjon av ventrikelsystemet

Grad IV. Grad III-blødning og intraparenkymatøs blødning

Dei aller fleste vil difor ha behov for ei eller anna form for assistert ventilasjon. Samstundes er slike umogne lunger sårbare både for mekanisk stress og oksidasjonsskade.

Etter at surfaktant blei kommersielt tilgjengeleg på begynnelsen av 1990-talet, overlever fleire ekstremt premature born, og ein opplever sjeldnare alvorlege komplikasjonar som luftlekkasjesyndrom (pneumothorax og interstitielt emfysem). Dei fleste norske avdelingar som behandlar små premature born, bruker også oscillerande ventilasjon, eit respiratorprinsipp som utset lungene for mindre trykkforskjellar og synest å kunne redusere risikoen for barotraume. Likevel vil ganske mange utvikle grader av kronisk lungesjukdom (bronkopulmonal dysplasi).

Bronkopulmonal dysplasi, ofte definert som at eit tidlegare prematurt barn har behov for oksygentilskot etter 36 svangerskapsveker, er ei av dei viktigaste dødsårsakene hos små premature, og kan også medføre langvarig respiratorbehandling.

Det har lenge vore kjent at kortikosteroidar i farmakologiske dosar er effektive med tanke på å redusere respiratorbehandlingstid, og ved enkelte avdelingar har over 50 % av små premature fått slik behandling. Fleire studier tyder no på at gjentatte store dosar kortikosteroidar prenatalt og farmakologiske dosar postnatalt aukar risikoen for neurologiske sekvele (13).

All den tid det ikkje er dokumentert effekt av gjentatt behandling prenatalt synest det rimeleg å forlate denne praksisen. Sameleis bør ein postnatalt berre gje kortikosteroidar på spesifikk indikasjon, til dømes for å kunne ekstubere eller unngå å måtte intubere barnet (6).

Det er velkjent at tidlegare premature born har auka risiko for å utvikle obstruktiv lungesjukdom. Nokre rapportar tyder også på at born som har gjennomgått bronkopulmonal dysplasi, varig har til dels særst redusert lungevolum (tab 3) (14).

Sirkulasjon

Det er omdiskutert kva som er akseptabelt blodtrykk og akseptabel sirkulasjon (15). Ein reknar med at ustabile blodtrykk er ein av mange risikofaktorar for hjerneblødningar.

Eit middelarterieblodtrykk som svarer til antal svangerskapsveker, med eit blodtrykk på 26 mm Hg som nedre grense for dei mest umogne borna, synest å vere alminneleg akseptert.

For å oppnå eit slikt blodtrykk viser det seg at dei fleste ekstremt premature born må ha spesifikk behandling, vanlegvis som



Same barn ved utreise, 37 svangerskapsveker, vekt 2 500 g. Barnet var respiratorbehandla i 11 døgn, fekk deretter CPAP-behandling via nasofaryngeal tube i 45 døgn og fekk så oksygentilførsel i 15 døgn. Hemodynamisk betydningsfull persisterande ductus arteriosus blei lukka kirurgisk ved sju dagars alder. Barnet fekk parenteral ernæring i 12 døgn og lysbehandling i tre døgn. Cerebral ultralyd var normal ved tre undersøkingar under opphaldet

kombinasjon av behandling med krystalloider og/eller blodprodukt og sympatikomimetika.

Det er omdiskutert om albuminløysingar er betre eller dårlegare enn krystalloider, så langt er det ikkje dokumentert forskjell verken i verknader eller biverknader. På same måte er det omdiskutert kva sympatikomimetikum som er best. Dei fleste bruker dopamin, men både dobutamin, adrenalin og noradrenalin blir brukt på enkelte avdelingar.

I enkelte materiale finn ein at opp mot 50 % av born med fødselsvekt mindre enn 800 g har symptomatisk persisterande ductus arteriosus (16). Vanlegaste symptom er lunge- og sirkulasjonssvikt. Det er omdiskutert kor tidleg og med kva metode ein eventuelt skal lukke denne. Medikamentell lukking med indometacin eller andre prostaglandinsyntesehemmarar vil svikte hos

Tabell 2 Risikofaktorar for neurologisk skade

Lav svangerskapsalder
Intrauterin asfyksi
Alvorleg andenaudssyndrom
Perinatal sepsis og meningitt
Posthemoragisk hydrocephalus
Periventriculær leukomalasi

Tabell 3 Risikofaktorar for bronkopulmonal dysplasi

Tidleg avgang av fostervatn
Lav svangerskapsalder
Oksygenbehandling (oksygentoksisitet)
Overtrykksventilasjon
Persisterande ductus arteriosus
Luftlekkasjesyndrom
Infeksjon

ein del born, og kan vere assosiert til nekrotiserande enterokolitt. Kirurgisk lukking inneber eit forholdsvis stort kirurgisk inngrep på eit barn som oftest har respirasjons- og sirkulasjonssvikt, men med eit vellukka inngrep er ductus permanent lukka, noko som ofte raskt fører til betre lungefunksjon og sirkulasjon (17).

Tarmfunksjon

Små premature har umogen tarm med dårleg peristaltikk og ufullstendig opptak av næring. Vanlegvis er det nødvendig med parenteral ernæring samstundes med at enteral ernæring blir forsiktig introdusert. Det er ikkje uvanleg at det går 2–3 veker før borna tåler enteral ernæring åleine.

Nekrotiserande enterokolitt er, som navnet fortel, ein betennelsestilstand med nekrose av delar av eller av heile tarmveggen. Tilstanden er vanlegast hos ekstremt premature born med ein insidens opp mot 5 % og er årsaka til opp mot 6 % av neonatale dødsfall hos ekstremt premature (18). Årsaka er i stor grad ukjent, men viktigaste risikofaktorar er lav svangerskapsalder, intrauterin vekstretardasjon og perinatal infeksjon. Tidleg og forsiktig morsmjølkernæring synest å gje eit visst vern (19).

Hos små premature med nekrotiserande enterokolitt vil tarmen ofte perforere, og behandlinga vil då oftast vere kirurgisk ved at ein fjernar det affiserte området og anten legg fram stomi eller lagar ende-til-ende-anastomose. I mindre alvorlege tilfelle unngår ein perforasjon, og behandlinga er då avlastning av tarmen og parenteral ernæring.

Infeksjon

Infeksjon i fødselsvegane er sannsynlegvis ei viktig årsak til for tidleg fødsel. Korioamnionitt, som kan oppstå både etter kort og lengre tids avgang av fostervatn, medfører stor risiko for sepsis hos ekstremt premature born. Korioamnionitt er også sterkt assosiert til alvorlege cerebrale sirkulasjonsforstyringar.

Gruppe B-streptokokkar er vanlegast og slike infeksjonar har ofte mest stormande forløp, men både gram negative stavbakteriar og anaerobe bakteriar kan føre til liknande sjukdomsbilete. Listeria, som kan smitte fosteret både transplacentært og ved fødselen, og som kan føre til svært alvorleg sepsis, blir sjeldan påvist i Noreg.

Ekstremt premature born har dårleg infeksjonsforsvar. På grunn av stor risiko for perinatal smitte og invasive prosedyrar blir antibiotika difor ofte gitt nokså liberalt. Utbreidd bruk av breispektra antibiotika, varm og fuktig luft og svekka immunforsvar hos borna aukar risikoen for kolonisering med

multiresistente, koagulasenegative stafylokokkar og gramnegative bakteriar som *Pseudomonas* og *Serratia*. Internasjonalt kjem det også rapportar om aukande problem med soppinfeksjonar (20).

Mortaliteten ved sepsis hos små premature er høg. Ein del barn med sepsis vil også utvikle meningitt, med høg mortalitet og betydelig risiko for nevrologiske sekvele.

Sansedefektar

Insidensen av prematuritetsretinopati er omvendt proporsjonal med svangerskapsalder og fødselsvekt, slik at det i enkelte materiale er funne at 80–90 % av born med fødselsvekt under 1000 g har retinopatiforandringar. Nøye kontrollert oksygentilførsel har ført til lavare insidens hos born med fødselsvekt over 1000 g, mens insidensen hos born med lavare fødselsvekt har vore uendra (21).

Med adekvat kryobehandling er det i dag vanlegvis mogeleg å unngå alvorleg synshemming. Etter 1986 har ingen born som primært har fått behandling ved Haukeland Sykehus blitt blinde, men nokre har utvikla strabisme eller myopi. To-tre born har årleg fått kryobehandling (22). For å unngå at born blir alvorleg synshemma er det viktig å ha eit kontrollopplegg der erfaren augelege kontrollerer risikoborn til dei aldersmessig har passert antatt termin.

Born med fødselvekt under 1000 g har opp mot 10 % risiko for nevrogen, alvorleg hørselstap (23). Hørselen bør rutinemessig undersøkast før utreise frå sykehus.

Kor mange born overlever?

Tal for kor mange som overlever kan reknast som prosent av antal innlagde born, som prosent av antal levandefødde born eller som prosent av alle fødde born. Dersom ein vil vurdere kor gode utsikter eit barn har til å overleve ved ein viss svangerskapsalder, bør ein sjå på overlevande i forhold til alle fødselar, eventuelt levande fødde. Antal overlevande i forhold til innleggelsar i ein nyføddintensivavdeling vil seie noko om i kva grad avdelinga satsar ved ein viss svangerskapsalder, og kvaliteten på behandlinga som blir gitt.

I ei prospektiv undersøking av alle born fødde i Storbritannia og Irland med ein svangerskapsalder på 20–25 veker i ein timånersperiode i 1995, viste 1185 av 4004 born livsteikn ved fødselen. 843 av desse blei innlagde i nyføddintensivavdeling. Av 811 som blei innlagde og som ved endeleg vurdering fall i gruppa born med svangerskapsalder 20–25 veker, blei 314 utskrevne i live. Av born fødd levande ved 23 svangerskapsveker blei 11 % utskrevne i live, tilsvarande for 24 og 25 svangerskapsveker var 26 % og 44 % (12). Norske data er ufullstendige, men kan tyde på liknande overleving (24).

Har vi riktige satsingsgrenser?

Intensivbehandling av små premature kan representere eit stort dilemma. Vi veit at ein

del born vil få meir eller mindre alvorlege sekvele, oftast som sentralnervøse skadar, men også kronisk lungesjukdom og sansedefektar kan føre til monaleg redusert livskvalitet.

I ein del tilfelle, som til dømes ved bilaterale blødningar i hjerneparenkymet, eller ved svært langvarig respiratorbehandling utan at barnet kan klare seg utan respirator, kan vi nokså sikkert fastslå at barnet vil få ein så redusert livskvalitet at det må vere rett å avslutte intensivbehandling.

Norges forskningsråds konsensuskonferanse om «Grenser for behandling av for tidlig fødte barn» konkluderte med at fødsel og behandling av born fødd før fullgatte 26. svangerskapsveke bør sentraliserast til regionsjukehus (8). I dei fleste land det er naturleg å samanlikne med, er behandling av små premature born meir sentralisert enn i Noreg. Argument for å behalde eit relativt desentralisert tilbod er vanskar for den gravide med å vere langt heimanfrå i opptil fleire veker, og vanskar med trygg transport av den gravide i trugande fødsel.

I dei fleste tilfelle vil det vere mogeleg å transportere risikogravide til regionsjukehus. Fleire internasjonale studiar tyder på at sentralisering fører til betre resultat, med fleire overlevande og færre sekvele. Det er ikkje avklart om dette kan overførast til norske forhold.

Ekstremt premature born har stor risiko for død eller sekvele. I mange tilfelle vil dette vere uunngåeleg, andre gongar er det grunn til å tru at betre behandling kunne ført til betre resultat. Det er oppretta eit nasjonalt register for ekstremt premature born. Alle sjukehus som behandlar slike born bør slutte opp om dette registeret, og det må brukast for eventuelt å kunne gje betre behandling, både med tanke på organisering og spesifikke behandlingstiltak.

Konklusjon

Optimal behandling av svangerskap med trugande fødsel før 28. svangerskapsveke er avhengig av godt samarbeid mellom allmennpraktikarar, lokalsjukehus og avdelingar med eit tilbod både i avansert obstettrikk og nyføddmedisin. Sjølv om det teknologisk er gjort vesentlege framskritt, særleg dei siste ti åra, er risikoen for at borna døyr eller får alvorlege sekvele framleis stor, spesielt ved lav svangerskapsalder. Vi manglar framleis kunnskap om kvifor mange born får alvorlege sekvele.

Eit nasjonalt register for ekstremt premature born er nødvendig for å få betre kvalitetskontroll.

Litteratur

1. Fødsler i Norge gjennom 30 år (1967–96). Bergen: Medisinsk fødselsregister, 1997.
2. Stoll BJ, Kliegman RM. Review of mortality and morbidity. I: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, red. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2000: 451–4.

3. Grenser for behandling av for tidlig fødte barn. Konsensuskonferanse. Rapport nr. 13. Oslo: Norges forskningsråd, 1999: 22.
4. Hannah ME. Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet* 2000; 356: 699–700.
5. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 133.
6. Jobe AH. Glucocorticoids in perinatal medicine: misguided rockets? *J Pediatr* 2000; 137: 1–3.
7. The Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing outcome for infants of birthweight 500–999 g born outside level 3 centres in Victoria. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37: 253–7.
8. Grenser for behandling av for tidlig fødte barn. Konsensuskonferanse. Rapport nr. 13. Oslo: Norges forskningsråd, 1999: 13–5.
9. Bjørklund LL, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997; 42: 348–55.
10. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant – current concepts. Part I. *Ann Neurol* 1989; 25: 3–11.
11. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. *Clin Perinatol* 1989; 16: 387–411.
12. Wood NC, Marlow N, Costeloe K, Chir B, Gibson AT, Wilkinson AR, for the EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000; 343: 378–84.
13. French NP, Hagan R, Evans S, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114–21.
14. Jacob SV, Coates AL, Lands LC, Macheish CF, Riley SP, Hornby L et al. Long-term pulmonary sequela of severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998; 133: 193–200.
15. Kopelman AE. Blood pressure and cerebral ischemia in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 1000–2.
16. Trus T, Winthrop AL, Pyle S, Shah J, Langer JC, Lau GYP. Optimal management of patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800 g. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1137–9.
17. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, De Groote K et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343: 674–81.
18. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 1994; 396 (suppl): 2–7.
19. Buescher ES. Host defence mechanisms of human milk and their relations to enteric infections and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21: 247–62.
20. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The national epidemiology survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319–24.
21. Phelps DL. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 705–14.
22. Haugen OH, Markestad T. Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) in the western part of Norway. A population-based retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 305–7.
23. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 725–31.
24. Grenser for behandling av for tidlig fødte barn. Konsensuskonferanse. Rapport nr. 13. Oslo: Norges forskningsråd, 1999: 30–9.