

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V12190702

# Behandling og opfølgning af tidligt fødte børn i Danmark

Bo Mølholm Hansen<sup>1</sup> & Jesper Padkær Petersen<sup>2</sup>

1) Børne- og Ungeafdelingen, Nordsjællands Hospital, Hillerød

2) Nyfødt Intensiv, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V12190702

I 2018 blev ca. 6,1% af alle børn i Danmark født tidligt med en gestationsalder (GA) < 37 uger. Overlevelsen er steget i de seneste 50 år for alle grupper af tidligt fødte, og i Danmark overlever nu over 99% af de levendefødte børn med en GA på 32-36 uger (moderat tidligt fødte), ca. 97% med en GA på 28-31 uger (meget tidligt fødte) og ca. 66% med en GA < 28 uger (ekstremt tidligt fødte) [1].

### HOVEDBUDSKABER

- Behandling af tidligt fødte børn skal mindske problemer som følge af umodenhed, minimere risici for komplikationer samt sikre vækst og udvikling.
- Samarbejde med relevante lægelige specialer og ikkelægelige faggrupper er essentielt i behandling og opfølgning af tidligt fødte børn.
- Udviklingsvanskeligheder er de væsentligste senfølger; jo lavere gestationsalder, desto større risiko for senfølger. Men selv ekstremt tidligt fødte vil som oftest få en normal tilværelse.

Neonatologi er det pædiatriske subspecial, hvor man beskæftiger sig med sundhed og sygdom hos nyfødte børn, herunder tidligt fødte. Opfølgning af tidligt fødte børn samt viden om prognose er i klinisk og forskningsmæssig sammenhæng også blevet en del af neonatologien.

I denne artikel skitseres de væsentligste elementer i et typisk indlæggelsesforløb for tidligt fødte børn samt prognose og opfølgning. Komplikationer ved særligt ekstremt tidlig fødsel beskrives kort i **Tabel 1**.

**TABEL 1 /** Alfabetisk oversigt med uddybning over denne artikels centrale termer: dels neonatale komplikationer associeret til tidlig fødsel og dels alment.

Term	Forkortelse	Uddybning
<i>Neonatale komplikationer associeret til tidlig fødsel</i>		
Bronkopulmonal dysplasi	BPD	En udviklingsforstyrrelse af de umodne lunger der klinisk viser sig ved behov for O <sub>2</sub> /respiratorisk støtte > 28 dage hos børn med GA < 32 uger Moderat BPD: defineres som behov for supplerende O <sub>2</sub> /respiratorisk støtte ved PMA = 36 uger og ses hos 20-40 % af ekstremt tidligt fødte børn Svær BPD: defineres som behov for mere end 30% O <sub>2</sub> ved PMA = 36 uger, der er enkelte tilfælde om året i Danmark Ud over præmaturitet er særligt respiratorbehandling associeret med BPD
Cystisk periventrikulær leukomalaci	cPVL	Er formentligt knyttet til perioder med iskæmi/hypoksi og inflammation Skader i den hvide substans efterlader cyster Ved multicystiske cPVL er risikoen for cerebral parese næsten 100% Findes ved rutineultralydskanninger som laves ved GA < 32 uger Relativt sjælden Diffus PVL er hyppigere og kan erkendes ved ultralydskanning som ventrikeldilatation
Intraventricular hæmorrhage	IVH	Knyttet til den germinative matrix og ses ved GA < 32 uger Blødningerne gradueres efter deres størrelse og udbredning, IVH-grad 1-3 Grad 4-blødninger ligger i hjerneparenkymet og tilskrives venøse infarkter med sekundær blødning Grad 3-4-blødninger øger risikoen for cerebral parese og andre funktionelle udviklingsforstyrrelser betragteligt IVH findes ved rutineultralydskanninger som laves ved GA < 32 uger IVH-grad 3-4 ses hos 5-10% ved GA < 32 uger
Nekrotiserende enterokolitis	NEC	Patohistologisk kendetegnet ved udbredt tarminflammation oftest svarende til terminale tyndtarm og den mest proksimale del af tyktarmen Tarmperforation kan også optræde Klinisk relativt dårligt defineret Ætiologien er multifaktoriel og NEC ses også hos børn født til terminen Disponerende faktorer er særligt præmaturitet men en række andre faktorer har betydning herunder »lav vægt for GA«, nedsat tarmperfusion, ernæring Modermælk beskytter Behandlingen er primært konservativ med faste og antibiotika men de sværeste tilfælde opereres Operationskrævende NEC har høj mortalitet NEC ses hos omkring 10% af ekstremt tidligt fødte børn
Persisterende ductus arteriosus	PDA	Optræder hyppigt Betydning for udvikling af neonatal morbiditet diskuteres Nuværende behandles medicinsk med ibuprofen, hvis en ekkokardiografi finder tegn til belastning af hjertet hos det syge barn Enkelte børn får ligeret PDA kirurgisk under indlæggelsen
Retinopathy of prematurity	ROP	En sygdom der opstår i blodkarrene i nethinden Den findes i varierende grader og er i de fleste tilfælde selvlimiterende De svære tilfælde kan ubehandlet medføre nethindeløsning og blindhed Sygdommen ses hos tidligt fødte, GA < 32 uger Disponerende faktorer udover præmaturitet er dårlig vækst og O <sub>2</sub> -behandling, hvilket indebærer monitorering af O <sub>2</sub> -sat ved O <sub>2</sub> -behandling: høj O <sub>2</sub> -sat øger risikoen Alle børn med GA < 32 uger screenes regelmæssigt for ROP indtil karrene i retina er alderssvarende modnet, omkring terminstidspunktet Ved svære grader af ROP behandles enten med intravitreal bevacizumab eller fotolaserkoagulation Omkring 3,5% af GA < 32 uger behandles og 0,6% får nedsat syn pga. ROP
<i>Alment</i>		
Gestationsalder	GA	-
Human milk fortifier	-	Tilskud til human mælk, indeholder protein, kalorier, mineraler, sporstoffer, vitaminer
Iltmætning i arterielt blod	O <sub>2</sub> -sat	Monitoreres transkutant
Postmenstruel alder	PMA	GA + barnets levealder
Respiratorisk distress-syndrom	-	Skyldes nedsat produktion af surfaktant, som nedsætter overfladespændingen i alveolerne Viser sig klinisk ved hurtig vejrtrækning, knirken, indtrækninger, spil af alae nasi samt øget O <sub>2</sub> -behov

## INDLÆGGELSESFORLØB OG BEHANDLING

Et tæt samarbejde mellem obstetrik og føtalmedicin er essentielt. Timing og forberedelse af fødslen er vigtig. Ved fødsel i GA < 28 uger tilstræbes prænatal overflytning af den gravide til en obstetrisk afdeling med tilhørende højt specialiseret funktion i neonatologi. Indgift af kortikosteroid til den gravide, der er i truende fødsel ved GA < 34 uger, for at modne barnets lunger har markant effekt på barnets morbiditet [2] og kombineres ofte med tokolysebehandling i 48 timer mhp. at udskyde fødslen for at opnå den fulde effekt af kortikosteroidet [3]. Sen afnavling, hvis barnets kliniske tilstand tillader det, anbefales i stigende omfang, da det synes at reducere mortaliteten [4].

Det tidligt fødte barn er umodent, og behandling og pleje skal imødegå en række problemer, der er associeret med tidlig fødsel, og minimere risici for komplikationer. Samtidig skal vækst og organudvikling sikres. Facilitering af forældretilknytningen er en central del af patientforløbene, og derfor medindlægges mindst én forælder, som tidligt inddrages i plejen for hurtigt at blive barnets primære omsorgsperson(er).

Indlæggelsesforløb og behandling afhænger især af barnets GA: jo tidligere født, desto længere og mere kompleks er indlæggelsen. Udskrivelsen sker typisk omkring terminstidspunktet, og den sidste del af indlæggelse kan ofte foregå i hjemmet via tidligt hjemmeophold (THO).

## Moderat tidligt fødte

Omkring 85% af de tidligt fødte børn er moderat tidligt fødte (2018: n = 3.122) [1]. Børn med GA  $\geq$  35 uger indlægges ofte på barselsgangen, og kun omkring 65% af de moderat tidligt fødte indlægges umiddelbart på et neonatalafsnit [1]. Ved fødslen gives evt. maske-continuous positive airway pressure (CPAP) og ilttilskud. Hypotermi undgås ved at pakke barnet ind i varmetæpper. Der kan være behov for nasal CPAP (oftest kortvarig), men respiratorbehandling er sjældent nødvendig. Enkelte børn udvikler betydende respiratorisk distress-syndrom, og omkring 5% behandles med surfaktant [5], som gives intratrakealt ved kortvarig intubation efterfulgt af ekstubation [6]. Der påbegyndes ernæring med enten ammemælk eller mælkeerstatning via en nasogastrisk sonde 1-2 timer efter fødslen, og blodsukkerniveauet kontrolleres. Moderen starter udpumpning af mælk kort tid efter fødslen, og barnet overgår til modermælk i takt med, at denne bliver tilgængelig. Intravenøst givet væske er sjældent nødvendig. Lysbehandling ved hyperbilirubinæmi er almindelig. Perinatalt erhvervede infektioner kan ses, men derudover er bakterielle infektioner sjældne.

## Meget tidligt fødte

De meget tidligt fødte udgør omkring 10% af de tidligt fødte (2018: n = 408) [1].

Indlæggelsesforløbet indeholder de samme elementer som for de moderat tidligt fødte, men er oftest mere komplekst. På fødegangen kan hypotermi forebygges ved at pakke barnet i en plasticpose [7], og der kan være behov for maskeventilation. Der påbegyndes tidlig CPAP-behandling, omkring 30% udvikler respiratorisk distress-syndrom i en grad, der nødvendiggør behandling med surfaktant [5], og 10-20% får behov for respiratorbehandling (som oftest kortvarig) [8]. I de senere år er man også begyndt at give surfaktant til de meget tidligt fødte børn via et tyndt kateter i trachea, imens barnet selv trækker vejret [9]. Præmaturitetsapnøer er almindelige og behandles med caffeincitrat [10] og evt. nasal CPAP, indtil barnets respirationscenter er modnet tilstrækkeligt, hvilket sker omkring postmenstruel alder (PMA), dvs. gestationsalder + barnets levealder (= 33 uger). Monitoreringen opretholdes, til barnet har minimum en PMA på 34 uger. 1-2 timer efter fødslen påbegyndes early feeding med ammemælk, som ofte suppleres med glukose givet intravenøst i de første døgn. Af og til gives der parenteral

ernæring i en kortere periode. Berigelse af amme- og modermælk med ekstra protein og kalorier via en human milk fortifier er almindeligt for at optimere barnets vækst [11]. Infektioner kan ses hos børn med mere komplekse forløb. Svære komplikationer som nekrotiserende enterokolitis, bronkopulmonal dysplasi, præmatur retinopati, cystisk periventrikulær leukomalaci og større intraventrikulær hæmoragi er sjældne (Tabel 1), men der foretages systematisk screening af alle børn med GA < 32 uger med ultralydskanninger af cerebrum og undersøgelse ved en øjenlæge.

## Ekstremt tidligt fødte

De ekstremt tidligt fødte børn udgør omkring 5% af de tidligt fødte (2018: n = 172) [1]. Indlæggelsesforløbene varierer betragteligt, men er hyppigt meget komplekse. Børnene tilstræbes født på obstetriske afdelinger med tilhørende højt specialiseret funktion i neonatologi. Efter fødslen forebygges hypotermi ved at pakke barnet i en plastikpose, og der påbegyndes maske-CPAP eller ventilation. Intubation og surfaktant givet på fødestuen kan være nødvendig. Der lægges en intravenøs adgang, gives caffeincitrat og startes infusion med glukose 10%. Barnet lægges i en kuvøse med høj luftfugtighed for at minimere perspiratio insensibilis. På neonatalafdelingen kan der anlægges navlearteriekateter mhp. at tage blodprøver og monitorere blodtryk. Ved påvirket kredsløb gives isoton NaCl eller blodtransfusion og evt. inotropi. Der lægges navlevenekateter eller long-line, og der påbegyndes parenteral ernæring samtidig med minimal early feeding med få milliliter ammemælk. Omkring 60% af børnene behandles med surfaktant [5], og en tilsvarende andel behandles med respirator på et tidspunkt i forløbet. Respiratorbehandling tilsigtes at vare så kort tid som muligt (få dage), men lange forløb forekommer [12]. Man forsøger at undgå hyperventilation [13] og at anvende lavt tidalvolumen for at minimere skadelig overdistension af lungerne (volutraume) [14]. Iltprocenten reguleres mhp. at holde iltmætningen på 90-95% [15]. Den enterale ernæring øges gradvist, og inden for 14 dage kan parenteral ernæring som oftest seponeres [16]. Mælken beriges med human milk fortifier, og der er ofte fordøjelsesbesvær i mange uger. Præmaturitetsapnøer er hyppige, og der er behov for langvarig respiratorisk støtte, typisk CPAP, men behandling med high-flow anvendes i stigende omfang [17]. Antibiotikabehandling overvejes efter fødslen, og hvis barnet bliver ustabil. Barnet flyttes til en lokal neonatalafdeling, når det er stabilt og har passeret en PMA på 28 uger. Infektioner ses især i de første leveuger, og svære præmaturitetskomplikationer er fortsat hyppige (Tabel 1).

## ORGANISATION OG CENTRALISERING AF BEHANDLINGEN

Særligt ekstremt tidligt fødte børn har risiko for behandlingskrævende komplikationer, som nødvendiggør et tæt samarbejde med læger fra andre specialer herunder børnekirurger, neurokirurger og øjenlæger, og i de senere år er der sket en centralisering af behandlingen.

## PROGNOSE OG OPFØLGNING

### Viden om tidligt fødte børns prognose

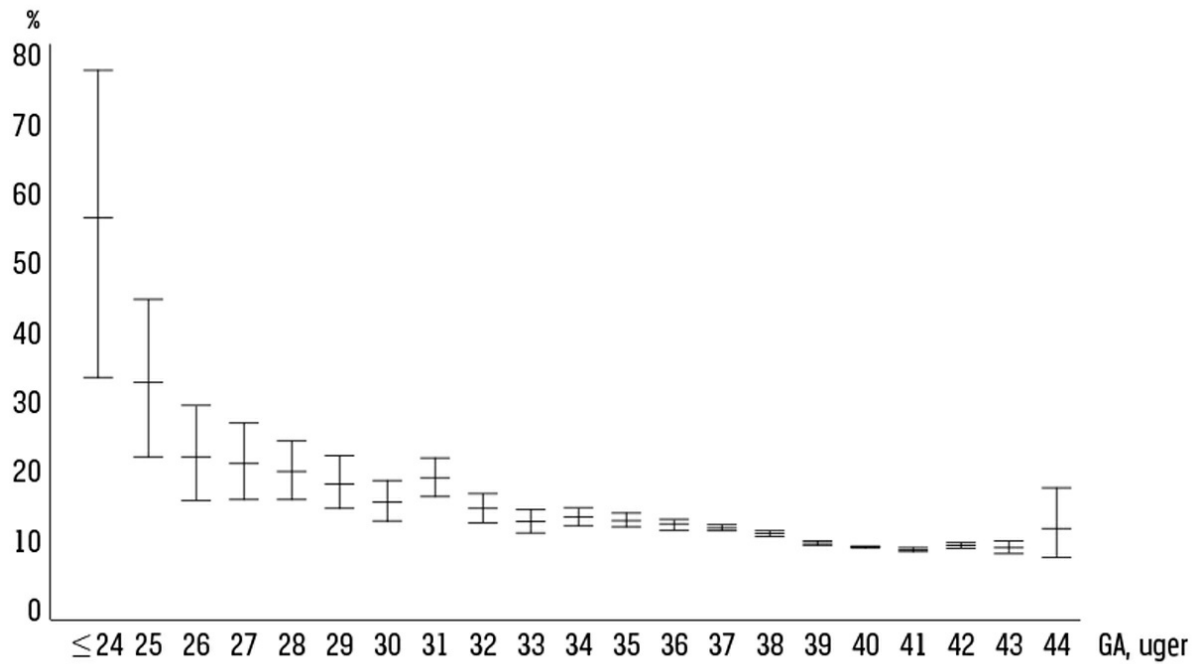
Prognosen for tidligt fødte børn er undersøgt i en lang række studier fra mange forskellige lande, inkl. Danmark [18-20], og mange aspekter er undersøgt helt op i voksenalderen, f.eks. den for tidlige fødsels påvirkning af senere uddannelse, arbejde, indkomst og social integration [21, 22]. Selvom opfølgningsundersøgelser altid lider under tidsforskydningen fra den neonatologiske behandling, er det overordnede billede samstemmende: 1) jo tidligere fødsel, desto større hyppighed af senfølger, 2) senfølger er primært relateret til hjernen: Der er en øget hyppighed af en bred vifte af udviklingsvanskeligheder, mens andre organskader/-forandringer har relativt mindre betydning (det er dog uafklaret, om der i 40-60-årsalderen vil vise sig andre betydende organspecifikke sygdomme), og 3) de fleste af selv ekstremt tidligt fødte børn får en normal tilværelse: De klarer sig i skolen og får uddannelse, job, kæreste og børn. Deres personlighed vil for de flestes vedkommende ikke adskille sig fra baggrundspopulationens [23].

Mortaliteten for tidligt fødte børn ligger langt overvejende i de første leveuger, hvorimod præsentationen af eventuelle funktionelle senfølger er afhængig af barnets alder. Neonatale komplikationer er tidlige prædiktorer for senfølger, men kun større strukturelle hjerneskader (identificeres med ultralydskanning af hjernen) synes at have væsentlig betydning for langtidsprognosen [24-26]. I de første leveår identificeres cerebral parese, nedsat syn, hørenedsættelse og svære grader af forsinket udvikling. I vuggestue- og børnehavealderen viser udviklingstest en øget hyppighed af kognitive og motoriske vanskeligheder [18, 20]. Psykiatriske problemstillinger som ADHD og autisme kan diagnosticeres med stigende alder, mens indlærings- og skolevanskeligheder først for alvor viser sig i skolealderen.

I Danmark var prævalensen af cerebral parese for børn, der blev født i 1999-2007 ca. 6%, 5% og 0,7% for hhv. GA < 28 uger, GA 28-31 uger og GA 32-36 uger [27]. Nedsat syn som følge af præmatur retinopati forekom hos omkring 0,6% af børnene med GA < 32 uger [28], mens risikoen for nedsat hørelse ikke var betydeligt øget [20].

I skolen skærpes kravene, når personlige, sociale og faglige kompetencer for alvor skal udvikles. Skolevanskeligheder kan have mange årsager og kan anvendes som et »samlet funktionelt udfald« med betydning for fremtidige muligheder. I en dansk registerundersøgelse med børn, der var født i perioden 1992-1997, undersøgte man, hvor mange børn der ikke havde fået en fuld niendeklasseseksamen, inden de var fyldt 18 år [29]. Studiet viste, at skolevanskeligheder er associeret med hele spektret af GA: jo lavere GA, desto større hyppighed af vanskeligheder (**Figur 1**). Population og individuel attributable risk i relation til GA er vist i **Tabel 2**.

**FIGUR 1 /** Andelen af børn, der ikke gennemførte niendeklasseseksamen før 18-årsalderen i relation til gestationsalder (GA). Data og figuren er fra et populationsbaseret studie af børn født i 1992-1997, n = 374.798 [29].



**TABEL 2 /** Risiko for ikke at få niendeklasseseksamen i relation til gestationsalder (GA). Tabellen stammer fra [29].

GA, uger	Attributable risk/ 100 børn <sup>a</sup>	Populationsbaseret attributable risk/100.000 børn <sup>b</sup>
< 28	15,7	65,8
28-31	9,1	171,3
32-34	4,5	209,9
35-36	3,5	334,2
37-38	2,2	728,1
39	0,8	314,7
41 <sup>c</sup>	-0,3	-102,1
≥ 42	0,3	67,7

- a) Angiver stigningen i absolut risiko for ikke at få 9.-klasseseksamen, der kan tilskrives de anførte GA-intervaller sammenholdt med GA = 40 uger.
- b) Angiver hvor mange »ekstra« børn, der ikke får 9.-klasseseksamen, som de anførte GA-intervaller bidrager med pr. 100.000 børn.
- c) Da GA = 40 uger anvendes som reference, og børn født GA = 41 har en lavere risiko for ikke at få 9.-klasseseksamen, er »den øgede risiko« negativ.

### Klinisk opfølgning

Den kliniske opfølgning foregår overvejende lokalt, og for nuværende er der ikke fælles nationale retningslinjer for opfølgningen, men børn med GA < 32 uger følges ambulant i hospitalsregi efter udskrivelsen. De undersøges regelmæssigt, til de når »walking and talking«-alderen, dvs. ca. to år. Børn, der udvikler cerebral parese, visiteres til det neuropædiatriske subspecialt, og tilsvarende gælder ved andre specialespecifikke vanskeligheder. Der er hyppigt en fysioterapeut, ergoterapeut eller sygeplejerske tilkøbt forløbene, som løber parallelt/i samarbejde med de almindelige tilbud i primærsektoren.

Det er ikke påvist, at tidligt fødte børn skal håndteres på en særlig måde, og anbefalingerne baseres på individuelle vurderinger. En del med GA < 32 uger vil erfaringsmæssigt have gavn af struktur og overskuelighed i deres dagligdag, særligt i de første leveår, hvor der også er evidens for øget infektionstilbøjelighed [30]. Psykologiske/pædagogiske vanskeligheder viser sig først for

alvor i børnehaven og skolen, hvor mange af børnene ikke har tilknytning til hospitalet, og den kommunale pædagogisk-psykologisk rådgivning er således primært ansvarlig. Det diskuteres, om opfølgningen er tilstrækkelig, og om kommunerne har tilstrækkelig viden om tidligt fødte børn.

Der arbejdes på en ensartet struktureret evaluering af børnenes udvikling, før behandlingen afsluttes i hospitalsregi, dels for at sikre en god overgang til primærsektoren, dels for at få data til central kvalitetsregistrering. Der er desuden projekter undervejs, hvor man undersøger mulighederne for tidlig opsporing af de børn, der har størst behov for ekstra støtte.

## KONKLUSION

Overlevelsen for tidligt fødte børn i Danmark er stigende. Neonatale komplikationer og funktionelle senfølger er fortsat hyppige, især blandt ekstremt tidligt fødte børn, hvoraf de fleste dog vil få almindelig skolegang, uddannelse og voksenliv. Der er ambulant opfølgning via hospitalet i de første leveår, mens de hyppigste funktionelle senfølger er af psykologisk/pædagogisk karakter og håndteres i kommunerne via pædagogisk-psykologisk rådgivning.

## SUMMARY

Bo Mølholm Hansen & Jesper Padkær Petersen:

Treatment and follow-up of preterm infants in Denmark

Ugeskr Læger 2020;182:V12190702

This review summarises the treatment of preterm infants in Denmark, which is dependent on the collaboration between several medical specialities. The problems of the preterm infants are related to the degree of prematurity, and the treatment should counter these issues, reduce complications related to prematurity and ensure growth and development. Developmental problems are the most common sequelae. There seems to be a dose-effect association between the whole spectrum of gestational age and developmental problems with the highest risk among the extremely preterm children. However, even in this group, most of the children will develop normally.

**Korrespondance:** Bo Mølholm Hansen. [bo.moelholm.hansen@regionh.dk](mailto:bo.moelholm.hansen@regionh.dk)

**Antaget:** 6. februar 2020

**Publiceret på Ugeskriftet.dk:** 30. marts 2020

**Interessekonflikter:** ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**Litteratur:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR



1. Dansk Kvalitetsdatabase for Nyfødte. National årsrapport 2018. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/graviditet-og-foedsel/nyfoedte/> (13. feb 2020).
2. Roberts D, Brown J, Medley N et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
3. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6226.
4. Fogarty M, Osborn DA, Askie L et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:1-18.
5. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F et al. Surfactant need by gestation for very preterm babies initiated on early nasal CPAP: a Danish observational multicentre study of 6,628 infants born 2000-2013. *Neonatology* 2017;111:331-6.
6. Verder H, Robertson B, Greisen G et al. Danish-Swedish Multicenter Study Group. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1051-5.
7. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F17-F23.
8. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL et al. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD004210.
9. Brix N, Sellmer A, Jensen MS et al. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr* 2014;14:155.
10. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.
11. Brown JV, Embleton ND, Harding JE et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD000343.
12. Lando A, Kure Østergaard K, Greisen G. Comparing minimally invasive and proactive initial management of extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2014;103:827-32.
13. Greisen G, Vannucci RC. Is periventricular leucomalacia a result of hypoxic-ischaemic injury? *Biol Neonate* 2001;79:194-200.
14. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD003666.
15. Dansk Kvalitetsdatabase for Nyfødte. National årsrapport 2018. [www.paediatri.dk/neonatologi-vejiltilskudtilpræmature](http://www.paediatri.dk/neonatologi-vejiltilskudtilpræmature) (12. dec 2015).
16. de Waard M, Li Y, Zhu Y et al. Time to full enteral feeding for very low-birth-weight infants varies markedly among hospitals worldwide but may not be associated with incidence of necrotizing enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43:658-67.
17. Soonsawad S, Tongsaawang N, Nuntnarumit P. Heated humidified high-flow nasal cannula for weaning from continuous positive airway pressure in preterm infants: a randomized controlled trial. *Neonatology* 2016;110:204-9.
18. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG* 2018;125:16-25.
19. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E et al. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child* 2006;91:655-60.
20. Hansen BM, Hoff B, Greisen G et al. Early nasal continuous positive airway pressure in a cohort of the smallest infants in Denmark: neurodevelopmental outcome at five years of age. *Acta Paediatr* 2004;93:190-5.
21. Mathiasen R, Hansen BM, Nybo Anderson AM et al. Socio-economic achievements of individuals born very preterm at the age of 27 to 29 years: a nationwide cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:901-8.
22. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
23. Hertz CL, Mathiasen R, Hansen BM et al. Personality in adults who were born very preterm. *PLoS One* 2013;8:e66881.
24. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136:1132-43.
25. Hansen BM, Hoff B, Uldall P et al. Perinatal risk factors of adverse outcome in very preterm children: a role of initial treatment of respiratory insufficiency? *Acta Paediatr* 2004;93:185-9.
26. van Wassenaer-Leemhuis AG, Marlow N, Lees C et al. The association of neonatal morbidity with long-term neurological outcome in infants who were growth restricted and preterm at birth: secondary analyses from TRUFFLE (Trial of

- Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe). *BJOG* 2017;124:1072-8.
27. Hoei-Hansen CE, Laursen B, Langhoff-Roos J et al. Decline in severe spastic cerebral palsy at term in Denmark 1999-2007. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23:94-101.
  28. Slidsborg C, Olesen HB, Jensen PK et al. Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996-2005): is the incidence increasing? *Pediatrics* 2008;121:97-105.
  29. Wiingreen R, Greisen G, Svensson J et al. Low gestational age at birth and difficulties in school – a matter of 'dose'. *PLoS One* 2018;13:e0198482.
  30. Esbjørn BH, Madsen BM, Munck H et al. Ekstremt tidligt fødte børn og forældrenes behov for støtte. *Ugeskr Læger* 2008;170:3331-4.