

2017



## **Prognose for og oppfølging av ekstremt premature barn**

Systematisk oversikt

<b>Utgitt av</b>	Folkehelseinstituttet, Avdeling for kunnskapsoppsummering, Kunnskapssenteret
<b>Tittel</b>	Prognose for og oppfølging av ekstremt premature barn: En systematisk oversikt
<b>English title</b>	Prognosis and follow-up of extreme preterm infants: a systematic review
<b>Ansvarlig</b>	Camilla Stoltenberg, direktør
<b>Forfattere</b>	Hilde Tinderholt Myrhaug, prosjektleder, forsker, Folkehelseinstituttet Kjetil Gundro Brurberg, seniorforsker Laila Hov, seniorrådgiver Kari Håvelsrud, seniorrådgiver Liv Merete Reinar, seksjonsleder
<b>ISBN</b>	978-82-8082-799-9
<b>Prosjektnummer</b>	KS-11322
<b>Publikasjonstype</b>	Systematisk oversikt
<b>Antall sider</b>	51(130 inklusiv vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Nasjonalt råd for prioritering i helse-og omsorgstjenesten
<b>Emneord(MeSH)</b>	Extremely Premature; prognosis; follow-up; gestation; survival; mortality
<b>Sitering</b>	Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Håvelsrud K og Reinar LM. Prognose for og oppfølging av ekstremt premature barn: En systematisk oversikt [Prognosis and follow-up of extreme preterm infants: a systematic review] Rapport – 2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.
<b>Forsidebilde</b>	Colourbox.com

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>3</b>
<b>HOVEDBUdSKAP</b>	<b>5</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>6</b>
Innledning	6
Metode	6
Resultat	7
Diskusjon	8
Konklusjon	9
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>10</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)</b>	<b>11</b>
Background	11
Objective	11
Method	11
Results	12
<b>FORORD</b>	<b>15</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>16</b>
Dagens praksis i Norge	17
<b>METODE</b>	<b>19</b>
Inklusjonskriterier	19
Eksklusjonskriterier	20
Litteratursøk	20
Artikkelutvelging	20
Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier	21
Dataekstraksjon	21
Analyser	21
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	22
Etikk23	
<b>RESULTATER</b>	<b>24</b>
Beskrivelse av inkluderte studier	25
Risiko for skjevheter i inkluderte studier	25
Overlevelse fra 0 til 3 års alder	25
Risiko for funksjonsnedsettelse ved 1,5 til 3 års alder	33

Risiko for cerebral parese (CP)	38
Risiko for blindhet	39
Risiko for hørselstap	39
<b>DISKUSJON</b>	<b>41</b>
Hovedfunn	41
Kvaliteten på forskningsresultatene	41
Styrker og svakheter	43
Hvor generaliserbare er resultatene?	44
Overenstemmelse med andre oversikter	44
Resultatenes betydning for praksis og forskning	44
Kunnskapshull	45
<b>KONKLUSJON</b>	<b>46</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>47</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>52</b>
Vedlegg 1. Søkestrategi	52
Vedlegg 2. Sjekkliste for systematiske skjevheter	59
Vedlegg 3. Ekskluderte studier med begrunnelse	60
Vedlegg 4. Karakteristika over inkluderte studier	82
Vedlegg 5. Risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier	94
Vedlegg 6. Overlevelse beregnet i forhold til alle fødsler	99
Vedlegg 7. Metaanalyser av overlevelse gruppert etter observasjonstid	100
Vedlegg 8. Metaanalyser av overlevelse ved fødsel i svangerskapsuke 25-27	103
Vedlegg 9. Resultattabell prognose for overlevelse 0-3 år	106
Vedlegg 10. Metaanalyser og subgruppeanalyser for prognose av funksjon	112
Vedlegg 11. Resultattabell for prognose over funksjonsnedsettelse målt ved 1-3 år	118
Vedlegg 12. Metaanalyser over risiko for CP	123
Vedlegg 13. Resultattabell over risiko for CP, nedsatt hørsel og syn	124
Vedlegg 14. Metaanalyser over risiko for blindhet	126
Vedlegg 15. Metaanalyser over risiko for svært nedsatt hørsel	127
Vedlegg 16. Liste over pågående studier eller studier som er publisert etter søket var utført	128

# Hovedbudskap

Omtrent en halv prosent av alle fødsler i Norge skjer før svangerskapsuke 28. Disse ekstremt prematurt fødte barna har en økt risiko for død rundt og etter fødsel og en økt risiko for funksjonsnedsettelse som cerebral parese, nedsatt syn og hørsel, lærevansker og psykiske vansker. Behandlingen av ekstremt premature barn har endret seg fra år 2000, og overlevelsen er forbedret i høyinntektsland. Grensen for når man gir livreddende behandling har også endret seg. Denne systematiske oversikten oppsummerer studier som omhandler hvordan det går med ekstremt premature barn som får livreddende behandling, målt på overlevelse og funksjonsnivå frem til 3 års alder.

Vi har oppsummert 52 studier, der 47 av studiene har estimert sannsynlighet for overlevelse og 22 studier har estimert risikoen for funksjonstap hos barn født i uke 22-27.

Denne systematiske oversikten viser at:

- Sannsynligheten for overlevelse hos levende-fødte barn var 9 % (95 % konfidensintervall (KI) 3-22) for barn født i uke 22 og 55 % (95 % KI 39-70) for barn født i uke 24. Dokumentasjonen ble vurdert til moderat og lav kvalitet.
- Over to tredjedeler av barna som var født i uke 25-27 overlevde. Prognoseestimatene på tvers av studiene var mindre varierende enn ved uke 22-24.
- Det er stor usikkerhet rundt sannsynligheten for alvorlige og mindre alvorlige funksjonsnedsettelse for barn født i uke 22 til 24. Kvaliteten på dette dokumentasjonsgrunnlaget ble vurdert til lav og svært lav.

## Tittel:

Prognose for og oppfølging av ekstremt premature barn: En systematisk oversikt

Publikasjonstype:

## Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- Innhente
- Kritisk vurdere og
- Sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder

## Svarer ikke på alt:

Denne systematiske oversikten svarer ikke på prognose og oppfølging av barn født etter svangerskapsuke 27 og/eller født i lav- og middelinntektsland. Oppfølgingstiden i inkluderte studier er kun til 3 års alder.

## Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten

## Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet Juni 2015 og et supplerende søk ble utført i desember 2015.

## Eksterne fagfeller:

Trond Markestad, professor emeritus, UiB  
Arild Rønnestad, Dr. med, seksjonsleder OUS, RH, og førsteamanuensis, UiO  
Jens Grøgaard, Dr. med, seniorrådgiver, Helsedirektoratet  
Dag Moster, professor, UiB og overlege, Haukeland universitetssykehus

---

# Sammendrag

---

## Innledning

---

I dag føder omtrent en halv prosent av alle gravide før svangerskapsuke 28. Disse barna har økt risiko for død rundt og etter fødsel. De har også økt risiko for funksjonsnedsettelse av alvorlig eller mindre alvorlig art. I Norge er det sjelden at barn født før fullgåtte 23 svangerskapsuker tilbys aktiv livreddende behandling. Konsensuskonferansen i 1998 anbefalte å vurdere livreddende behandling fra 23 svangerskapsuker og seks dager (fra fullgåtte 24 svangerskapsuker). I 2005 var grensen ved 23 svangerskapsuker. Metoden for hvordan terminen ble fastsatt under graviditeten kan påvirke behandlingsgrensene. I Norge oppgir de forskjellige føde- og barneavdelingene å ha nokså like behandlingsgrenser for å gi akutt livreddende behandling.

Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten ga Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet i oppdrag å oppsummere studier som har vurdert hvordan det går med ekstremt premature barn som har fått akutt livreddende behandling. For premature barn født før svangerskapsuke 28 er overlevelse betydelig forbedret i høyinntektsland de siste ti-årene. Noen studier viser også bedring i prognosen for alvorlige funksjonsnedsettelse hos barn født før svangerskapsuke 28.

Vi har oppsummert kunnskap fra nasjonal og internasjonal forskning hvor prognose og oppfølging ble målt som overlevelse fra og med fødsel. Vi har også oppsummert helse-relaterte utfallsmål hos barnet etter at det ble utskrevet fra sykehus.

---

## Metode

---

Vi utarbeidet en systematisk oversikt over observasjonsstudier (kohortstudier) publisert fra og med år 2000. Vi søkte i juni 2015 etter studier i følgende databaser: Cochrane Central, PubMed, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL ISI Web of Science, SveMed+ og Maternity and Infant Care.

Vi brukte følgende inklusjonskriterier for å velge ut studier:

*Populasjon:* Barn født fra og med svangerskapsuke 22<sup>dag 0</sup> til og med svangerskapsuke 27<sup>dag 6</sup>, fødselsår fra og med 1998. De skal ha fått livreddende behandling. *Kontekst:* Høyinntektsland. *Utfallsmål:* overlevelse, funksjonsnedsettelse som cerebral parese, autisme, ADHD, nedsatt syn, lungeproblemer, skoleprestasjoner.

Eksklusjonskriterier var studier publisert før 2000, studier som kun rapporterte fødselsvekt, studier som rapporterte effekt av tiltak (som medikamenter, ernæring, utstyr) og studier som ikke var publisert i fulltekst.

To personer gikk gjennom søkeresultatene uavhengig av hverandre. Utvelgelsen baserte seg på titler og sammendrag. Videre gjorde to personer, uavhengig av hverandre, en vurdering av 506 fulltekstartikler opp mot inklusjonskriteriene. Vi vurderte også risikoen for systematiske feil ved hjelp av domener i en tilpasset sjekkliste for kohortstudier rapportert i Kunnskapssenterets håndbok, Slik oppsummerer vi forskning. Vi hentet ut relevant informasjon fra inkluderte studier. Vi registrerte henholdsvis overlevelsesrate og risiko for ulike typer funksjonsnedsettelse for fødsler ved ulik svangerskapsuke. Metaanalyser gjennomførte vi i statistikkprogrammet R ved bruk av statistikkpakken «metafor». Videre, benyttet vi også R for å lage balansediagram for alle metaanalyser. Vi brukte RevMan for andre analyser.

Vi brukte Grading of Recommendations Assessments, Development and Evaluation (GRADE) for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen for overlevelse ved fødsel i svangerskapsuke 22 til 24. Vi brukte også GRADE for å vurdere tillit til estimat for sannsynligheten for å unngå funksjonsnedsettelse og risikoen for alvorlige funksjonsnedsettelse ved fødsel i uke 22-24, målt etter halvannet og tre år.

---

## Resultat

---

Vi inkluderte 53 artikler. Det var 47 studier med estimert overlevelse hos ekstremt premature barn født i uke 22 til 27. Det var 22 studier som rapporterte sykelighet blant ekstremt premature barn. Studiene var fra Australia, Belgia, Canada, Storbritannia, Finland, Frankrike, Japan, Nederland, Norge, Portugal, Singapore, Spania, Sveits, Sverige, Taiwan, Tyskland, USA og Østerrike.

I alt 26 av de 47 studiene som målte prognose for overlevelse hadde lav risiko for systematiske skjevheter. For studier med prognose for sykelighet hadde 12 av 22 studier høy risiko for systematiske skjevheter. Årsaken til vurderingen for høy risiko for skjevheter var: liten og /eller ikke representativ populasjon, ikke oppgitt metode for fastsettelse av gestasjonsalder i svangerskapet og ikke rapportert blinding av utfallsmål.

### Overlevelse

*For fødsler i svangerskapsuke 22 (22<sup>0</sup> – 22<sup>6</sup>)* var overlevelsesraten på tvers av alle studier 33 % (95 % konfidensintervall (KI) 27 til 40). Dette resultatet gjelder barn som ble overført til intensivavdeling. Dersom overlevelsen ble beregnet med alle levendefødte barn i uke 22 ble overlevelsesraten 9 % (95 % KI 3 til 22). Prognoseestimatene på tvers av studiene varierte. Vi vurderte at dokumentasjonen var av moderat til lav kvalitet.

*For fødsler i svangerskapsuke 23 (23<sup>0</sup> – 23<sup>6</sup>)* var overlevelsesraten på tvers av alle studier 48 % (95 % KI 31 til 66). Dette resultatet gjelder barn som ble overført til intensivavdeling. Dersom vi beregner overlevelsen for alle levendefødte barn i uke 23, blir

overlevelsesraten 27 % (95 % KI 12 til 51). Det var stor variasjon i rapportert overlevelse (heterogenitet) i materialet. Vi vurderte at dokumentasjonen var av moderat kvalitet.

For fødsler i svangerskapsuke 24 (24<sup>0</sup> - 24<sup>6</sup>) var overlevelsesraten på tvers av alle studier 68 % (95 % KI 51 til 81). Dette resultatet gjelder barn som ble overført til intensivavdeling. Dersom vi beregner overlevelsen for alle levendefødte barn i uke 24, blir overlevelsesraten 55 % (95 % KI 39 til 70). Det var stor variasjon i rapportert overlevelse (heterogenitet) på tvers av studiene. Vi vurderte at dokumentasjonen var av moderat kvalitet.

For fødsler i svangerskapsuke 25 til 27 (25<sup>0</sup> - 27<sup>6</sup>) fant vi en betydelig høyere overlevelsessannsynlighet sammenliknet med fødslene i uke 22 til 24. Det var mindre heterogenitet i disse analysene. For fødsler i uke 27 ble overlevelsen beregnet til cirka 90 %. Vi har ikke vurdert kvaliteten på dokumentasjonen for disse utfallene.

### **Funksjonsnedsettelse**

Vi har laget metaanalyser over oppfølgingsstudier som har fulgt barna til en alder på 1,5 – 3 år og der funksjonsgrad er vurdert med Bayleys Scales of Infants Development (BSID) II eller III. Denne testen vurderer *sannsynlighet for funksjonsnedsettelse* som ingen, mild, moderat eller alvorlig.

Det er ikke mulig å anslå sannsynligheten for å unngå funksjonsnedsettelse for barn født i uke 22 (to studier med til sammen sju barn). Fire kohortstudier med i alt 24 overlevende barn fant en totalrisiko for *alvorlig* funksjonsnedsettelse på 37 % (95 % KI 21 til 58). For barn født i uke 23 (seks studier, 125 overlevende barn) ble risikoen for alvorlig funksjonsnedsettelse estimert til 20 % (95 % KI 5 til 52). I våre analyser var risikoen for alvorlig funksjonsnedsettelse for barn født i uke 24 mellom 5 og 44 % (åtte studier, 299 overlevende barn). Vi har vurdert vår tillit til estimatene til lav eller svært lav.

Risiko for *cerebral parese* ble estimert til 22 % for barn født i uke 22 og 23 og var 17 % hos barn født i uke 24. Risikoen for *blindhet* (ett eller begge øyne) målt ved to til tre års alder var 10 %. Hos barn født i uke 24 til 25 var risikoen for blindhet to prosent. Når det gjaldt *svært nedsatt hørsel* (dvs. behov for høreapparat for begge ørene) ved to til tre års alder var risikoen estimert fra tre til to prosent hos barn født i uke 22 til uke 26.

---

## **Diskusjon**

---

Kunnskapsgrunnlaget i våre analyser for overlevelse baserte seg på metaanalyser med sju til 18 kohortstudier av 3429 til 9185 levendefødte barn i svangerskapsuke 22 til 27. Dokumentasjonen for sannsynligheten for ingen funksjonsnedsettelse og alvorlig funksjonsnedsettelse for barn født i uke 22 til 24 er basert på to til ni studier med 7 til 299 barn. Dokumentasjonsgrunnlaget er av moderat til svært lav kvalitet noe som betyr at resultatene (prognoseestimatene) er beheftet med til dels stor usikkerhet.



Vi kan likevel si med rimelig sikkerhet at barn som blir født i uke 22 til 24 har betydelig risiko for død og funksjonsnedsettelse, men prognosen blir bedre etter fødsel i uke 24. Metoder for å beregne gestasjonsalder i svangerskapet varierer. I mange studier vi har inkludert var metodene for å beregne termin mangelfullt beskrevet. Dette betyr at det kan være usikkerhet rundt prognoseestimatene, noe som kan forklare deler av variasjonen eller heterogeniteten mellom studiene. En annen viktig variabel som kan forklare ulike prognoser på tvers av studiene, er mangelfulle og ulike beskrivelser av den intensive behandlingen barna fikk og på hvilken indikasjon den ble gitt. Selv om alle studiene er fra høyinntekstland vil det være ulike kulturer for hvor mye intensiv behandling man tilbyr de mest ekstremt premature. Det kan være mange andre forklaringer på ulikheter mellom studier og land. Faktorer som sosioøkonomiske forhold, røyking, overvekt, multiple svangerskap – faktorer som kan påvirke overlevelse og sykkelighet var mangelfullt rapportert i studiene vi inkluderte. I land hvor det for en gitt svangerskapsalder er betydelig forskjell i overlevelse for alle fødte barn (inklusive dødfødte), levendefødte barn og for barn innlagt i en nyfødtafdeling, kan denne variasjonen sannsynligvis forklares delvis med en ulik holdning til å gi akutt livreddende behandling.

Funnene i denne systematiske oversikten er ett av flere grunnlag for diskusjon i fagmiljøene og i Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten. Intensivbehandling til ekstremt premature barn er et felt som har endret seg de siste tjue årene og det ville være interessant å se nærmere på forskjellen som avspeiler seg mellom sentre og land slik det er avdekket i våre metaanalyser. Det er en styrke i vår oversikt at vi har involvert norske eksperter som har gitt innspill underveis på prosjektplan, litteratursøk, analyser, GRADE-vurderinger og rapportutkast. Det er en begrensning at litteratursøket er mer enn ett år gammelt og at oppfølgingstiden i de inkluderte studiene er kort. For å kunne estimere sanne prognoseestimer i framtiden er vi avhengige av at studier rapporterer variabler som metode for å bestemme termin, hvilken livreddende og intensiv behandling som ble gitt og tydelig redegjørelse for hvilke grunnlagstall som ble brukt for å estimere overlevelse.

---

## Konklusjon

---

Ekstremt premature barn født i svangerskapsuke 22 til 24 har betydelig risiko for død. For barn født i uke 25 til 27 er overlevelseshøyden betydelig høyere. Blant de mest ekstremt premature barn som overlever er det stor usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget for funksjonsnedsettelse. Derimot har vi større tillit til dokumentasjonen, og det er mindre risiko for død jo mer modent barnet er ved fødsel. Andel barn som får alvorlig funksjonsnedsettelse varierer fra rundt 37 % i uke 22 og mellom 20 % til 11 % for uke 23-25.

# Key messages

In Norway, approximately half a percentage of all births happen before 27 weeks' gestational age (GA). These extremely preterm infants have an increased risk of mortality and disabilities like cerebral palsy, sight and hearing impairment as well as learning and psychological difficulties.

The treatment of extremely preterm infants has changed since 2000, and the survival rate has improved in high income countries. In addition, the limits of offering life-saving treatment has changed.

This systematic review summarises studies of prognosis of extremely preterm children who have received life-saving treatment on survival and function until three years age.

We have summarised 52 studies, where 47 studies have estimated the prognosis of survival and 22 studies have estimated the risk of impairment in children born at 22-27 weeks of GA.

This systematic review shows that:

- The prognosis of survival among live birth infants was 9% (95% Confidence interval (CI) 3-22)) for children born at 22 weeks of GA, and 55% (95% CI 39-70) for children born at 24 weeks of GA. The quality of evidence was moderate and low.
- About two of three children born at 25-27 weeks of GA survived. These prognosis estimates were less heterogeneous than in week 22-24 GA.
- The risk estimates of severe and less severe disabilities among children born at week 22-24 GA are very uncertain. The quality of evidence was low and very low.

**Title:**  
Prognosis and follow-up of extreme preterm infants

**Type of publication:**  
Systematic review

**Doesn't answer everything:**  
This systematic review does not answer questions about prognosis and follow-up of children born after gestational week 27 and/or born in low and middle income countries. The follow-up in included studies was only until three years of age.

**Publisher:**  
Norwegian Institute of Public Health

**Updated:**  
Last search for studies: June 2015. An additional search was conducted December 2015.

**Peer review:**  
Trond Markestad, professor emeritus, University of Bergen  
Arild Rønnestad, Dr. med, head of unit Oslo University Hospital, Rikshospitalet, and associate professor, University of Oslo  
Jens Grøgaard, Dr. med, senior advisor, The Norwegian Directorate of Health  
Dag Moster, professor, University of Bergen and consultant physician, Haukeland University Hospital

---

# Executive summary (English)

---

## Background

---

In Norway, approximately half a percentage of all births happens before 27 weeks' gestational age (GA). These extremely preterm infants have an increased risk of mortality around and after birth. They also have an increased risk of severe and less severe disabilities. Children born before week 23 GA are seldom offered active life-saving treatment in Norway. According to the consensus conference in 1998, active life-saving treatment was not recommended to children born less than week 24 GA. In 2005, this limit was lowered to week 23 GA. The method on how to determine when a woman is due to deliver might affect the treatment limits. In Norway, responding physicians from different maternity and neonatal intensive care units report similar treatment limits for offering acute life-saving treatment.

The National council for priority setting in healthcare gave the Knowledge centre in the Norwegian Institute of Public Health the assignment to summarize studies of prognosis of extremely preterm children that have received life-saving treatment. During the last decades, the survival of children born before week 28 GA in high-income countries has increased. Some studies also show improvement in risk of severe disabilities among children born before week 28 GA.

---

## Objective

---

To summarise national and international research where prognosis and follow-up was measured for survival from birth and health-related outcomes after discharge from hospital among children born before week 28 GA.

---

## Method

---

We conducted a systematic review based on cohorts published from year 2000. We ran literature searches in Cochrane central, PubMed, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, ISI Web of Science, SveMed+ and Maternity and Infant Care. The following inclusion criteria were used:

Population: Children born from week 22 GA to week 27 GA, born as of 1998. The included children had received life-saving treatment. Context: High-income countries. Outcome measures: Survival, and disabilities as cerebral palsy, autism, AD/HD, impaired sight, lung problems, cognitive skills and other health related outcomes. Exclusion criteria were studies published before year 2000, studies that only reported birth weight, effects of interventions (as medication, nutrition and medical equipment) and studies that were not available in full-text.

Two persons independently examined the search results. This selection was based on the titles and abstracts. Five hundred and six articles were relevant and assessed in full text against our inclusion criteria. We also critically assessed the risk of bias according to a checklist for cohort studies reported in the Knowledge centre's handbook. We extracted relevant information from included studies as survival rate and risk of disabilities at the different weeks of GA. Meta-analyses and balance charts were conducted in R "metaphor." RevMan was used for other analyses. We used the GRADE-methodology (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) to assess our confidence in the estimates of survival among children born in week 22 to 24 GA. GRADE was also used to appraise the likelihood of no disabilities, and the risk of severe disabilities among children born at week 22-24 GA, assessed at 1.5 to three years after birth.

---

## Results

---

We included 53 articles of which 47 studies estimated the survival among children born at week 22 to 27 GA. Twenty-two studies reported morbidity among extremely preterm children. The studies came from Australia, Austria, Belgium, Canada, Germany, Great Britain, Finland, France, Japan, The Nederland, Norway, Portugal, Singapore, Spain, Switzerland, Sweden, Taiwan, and US. Twenty-six of the forty-seven studies that estimated the prognosis of survival had low risk of bias. Twelve of 22 studies that estimated the prognosis of morbidity had high risk of bias. This was due to small or non-representative population, not reporting method of determination of GA and not reporting blinded outcome assessors.

### *Survival*

The survival rate among children born in week 22 (22<sup>0</sup> – 22<sup>6</sup>) and transferred to neonatal intensive care unit (NICU) was estimated to 33% (95% CI 27 to 40), whereas the prognosis of live births, born in week 22 GA was 9% (95% CI 3 to 22). The prognosis estimates varied between the included studies. The certainty of the evidence was moderate to low.

The survival rate among children born in week 23 (23<sup>0</sup> – 23<sup>6</sup>) and transferred to NICU, was estimated to 48% (95% CI 31 to 66). The prognosis of live births, born in week 23 GA was 27% (95% CI 12 to 51). The prognosis estimates varied between the included studies. The certainty of the evidence was moderate.

The survival rate among children born in week 24 (24<sup>0</sup> – 24<sup>6</sup>) and transferred to NICU, was estimated to 68% (95% CI 51 to 81). The prognosis of live births, born in week 24

GA was 55% (95% CI 39 to 70). The prognosis estimates varied between the included studies. The certainty of the evidence was moderate.

The survival rate among children born in the weeks 25 to 27 (25<sup>0</sup> – 27<sup>6</sup>) was significantly higher, than among children born in the weeks 22 to 24 GA. The prognosis estimates in these analyses were less heterogeneous. The prognosis of children born in week 27 GA was estimated to 90%. We did not assess the certainty of the evidence of these outcomes.

### *Disability*

We conducted meta-analyses based on cohort studies that had followed the surviving children from 1.5 to 3 years age. In these studies, the risk of disability was assessed with Bayleys Scales of Infants Development (BSID) II or III. This test assesses the likelihood of disability as none, mild, moderate or severe.

It was not possible to estimate the likelihood to avoid disability for children born in week 22 GA. This evidence was based on two studies including seven children. Four cohorts including 24 survivors found a risk of severe disability of 37% (95% CI 21 to 58). The risk of severe disability among children born in week 23 GA was estimated to 20% (95% CI 5 to 52). This meta-analysis included six studies of 125 survivors, whereas the risk of severe impairment among children born in week 24 varied between 5 to 44%. This meta-analysis was based on eight studies including 299 surviving children. The certainty of the evidence for these outcomes was low to very low.

The risk of cerebral palsy was estimated to 22% among children born in the weeks 22 and 23 GA, and 17% among children born in week 24 GA. The risk of blindness on one or both eyes among children born at week 23 GA was 10% and assessed at two to three years. Among children born at weeks 24 to 25 GA the risk of blindness was estimated to 2%. Regarding severe hearing loss including the need of hearing aids, the risk was estimated to 2-3% among children born in week 22 to week 26 GA.

---

## **Discussion**

---

The evidence in our analyses for survival was based on meta-analyses with seven to 18 cohort studies with 3429 to 9185 live births in gestational week 22 to 27. The evidence for the likelihood of no disability and serious disability for children born in gestational weeks 22 to 24 was based on two to nine studies with seven to 299 children. The certainty of the evidence is very low to moderate which means that we are very unsure about the results (prognosis estimates). However, we know that children born in gestational weeks 22 to 24 have a significant risk of death and disabilities, and that the prognosis improves after birth in gestational week 24.

Methods to calculate gestational age in pregnancy vary. The methods to predict due date were poorly described in many of the included studies. Because of this, the prognosis estimates may not be reliable and this may explain some of the heterogeneity be-

tween studies. Inadequate descriptions of the intensive treatment the children received and why it was given might explain different prognoses across studies. Even though all the studies were from high-income countries, there are cultural differences concerning how much intensive treatment the most extremely preterm are given. There may be many other explanations for the heterogeneity between studies and countries. The studies we included poorly described factors that can affect survival and morbidity, such as socioeconomic conditions, smoking, overweight, multiple pregnancies. In countries where, at a certain gestational age, there are significant differences in survival for all born children (stillbirths included), for live births and for children admitted to neonatal wards, this variation can probably be partly explained by different attitudes to providing acute life-saving treatment.

The findings in this systematic review will, in addition to other input, be the basis of discussion for the professional community and The National Council for Priority Setting in Health Care. Intensive treatment for extremely preterm children is a field that has changed during the past twenty years and it would be interesting to look more closely at the differences between centres and countries that have been revealed in our meta-analyses. A strength to our review is that we have involved Norwegian experts who along the way have commented on the protocol, literature search, analyses, evidence grading, and report drafts. A limitation to the review is that the literature search is more than a year old, and that the follow-up time in the included studies is short.

To predict accurate and reliable prognosis estimates in the future we need studies that report variables such as methods to predict due date, the life-saving and intensive treatments that were given, and a clear report of the numbers used to estimate survival.

---

## **Conclusion**

---

Extremely preterm children born in gestational week 22 to 24 have a significant risk of death; about half of them do not survive. For children born in gestational weeks 25 to 27 the survival rate is significantly higher. Among the most extremely preterm children who survive, the evidence for disability is uncertain, but the risk decreases the more mature the baby is at birth. The proportion of children who develop a severe disability is approximately 37% in gestational weeks 22 and between 20% and 11% for gestational weeks 23-25.

---

# Forord

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet fikk i oppdrag fra Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten å oppsummere kohortstudier om hvordan det går med ekstremt premature barn (født før svangerskapsuke 28) som har fått akutt livreddende behandling. Prognose og oppfølging ble målt som overlevelse fra og med fødsel. I tillegg målte vi andre helserelevante utfall som motorisk, kognitiv- og språklig utvikling etter at barnet ble utskrevet fra sykehuset.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder og forsker, Hilde Tinderholt Myrhaug
- Seniorforsker Kjetil Gundro Brurberg
- Seniorrådgiver Laila Hov
- Seniorrådgiver Kari Håvelsrud
- Seksjonsleder Liv Merete Reinar

Takk til ekstern ekspertgruppe ved Trond Markestad, Dag Moster, Jens Grøgaard og Arild Rønnestad for innspill på prosjektplan, søkestrategi, metaanalyser og rapport. Takk også til Brynjar Fure og Atle Fretheim for kommentarer og nøye gjennomlesning av rapporten. Til slutt, takk til bibliotekar Ingvild Kirkehei for gjennomføring av det systematiske litteratursøket.

## **Oppgitte interessekonflikter**

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Signe Flottorp  
*avdelingsdirektør*

Liv Merete Reinar  
*seksjonsleder*

Hilde Tinderholt Myrhaug  
*prosjektleder*

---

# Innledning

Omkring 5-13 % av alle nyfødte barn i Europa og USA fødes prematurt (1;2). En prematur fødsel er definert som en fødsel som inntreffer før fullgatte 37 svangerskapsuker (pluss 0 til 6 dager) eller færre enn 259 dager siden første dag av kvinnens siste menstruasjon (3). Fødsel mellom 32<sup>0</sup> og 35<sup>6</sup> fullgatte svangerskapsuker er definert til moderat eller sen prematur fødsel, fødsel mellom fullgatte 28<sup>0</sup> og 31<sup>6</sup> uker som svært prematur og fødsel før fullgatte 28 uker som ekstremt prematur. Med fødsel i svangerskapsuke 22, menes fødsel etter 22 fullgatte uker, 22 pluss 0 til 6 dager (også beskrevet som 22<sup>0</sup> – 22<sup>6</sup>).

Prematur fødsel er assosiert med lavere overlevelse og forhøyet risiko for cerebral parese (CP), synsnedsettelse, lærevansker, psykiske vansker og kroniske sykdommer, særlig nedsatt lungefunksjon, i voksen alder (1). I følge en oversiktsartikkel fra 2010 (4) er kohorter av ekstremt premature barn født på 1980- og 1990-tallet av liten verdi for å predikere utfall hos premature barn født i dag. Dette skyldes at den akutte livredende behandlingen har endret seg betraktelig rundt og etter tusenårsskiftet.

De økonomiske kostnadene knyttet til ekstremt premature fødsler kan være betydelige og det skyldes intensivbehandling, forventet bruk av helsetjenester og ekstra behov for opplæring på skole over mange år (5). En høyere andel vil også få behov for diverse trygdeytelser senere. For familier som rammes, kan også de sosiale belastningene bli store, enten det dreier seg om premature barn som ikke overlever, uavklarte situasjoner eller belastende uker og noen ganger måneder på sykehus (1).

En oversiktsartikkel med studier fra 41 land med over 131 millioner levende fødsler, viste at 5 % av alle premature fødsler skjedde før uke 28 (1). Disse tallene ble støttet av en annen oversikt (2). I 2015 inntraff 0.4 % (227/58896) av alle fødsler i uke 22-27 i Norge (6).

Flere kohortstudier viser at overlevelse blant barn født før fullgatte 28 svangerskapsuker i høyinntektsland er forbedret de siste tiårene (7-9). En svensk kohortstudie fra 2013 rapporterte også lavere risiko for funksjonsnedsettelse for ekstremt premature barn (10), enn tidligere rapportert i andre kohorter (11-14).

En systematisk oversikt fra 2013 har oppsummert resultater fra kohortstudier på overlevelse hos barn født før fullgatte 24 uker (15). Oversikten har sett på overlevelse ved utskrivelse fra sykehus i kohorter fra USA, men forfatterne undersøkte ikke risiko for



funksjonsnedsettelse. En annen systematisk oversikt fra 2013 har oppsummert kohortstudier av ekstremt premature på neurologiske utfall (16). Vi kjenner ikke til andre systematiske oversikter som har oppsummert prognosestudier av ekstremt premature barn på både overlevelse og eventuelle funksjonsnedsettelse som følge av ekstremt prematur fødsel. Det er derfor behov for systematiske oversikter som oppsummerer hvordan det går med ekstremt premature barn som får livreddende behandling, slik at vi kan få sikrere kunnskap om prognoser for denne gruppen av barn.

---

## Dagens praksis i Norge

---

Grensen for å tilby aktiv livreddende behandling varierer blant høyinntektsland. Norge er på nivå med flere land i Europa og Nord-Amerika, selv om f.eks. noen høyspesialiserte fødeinstitusjoner i USA tilbyr behandling til barn født i uke 22. Land som Frankrike og Nederland har en mer restriktiv holdning enn Norge.

Alle barn født fra og med uke 24 får aktiv pre-og postnatal behandling i Norge, dersom det ikke foreligger medisinske kontraindikasjoner. I Norge har behandlingsgrensen i praksis endret seg fra svangerskapsuke 24 i 1998 til uke 23 i 2005 ifølge respondende leger (17). Videre viste denne tverrsnittstudien at halvparten av de respondende legene oppga at grensen for å gi livreddende behandling var for liberal. Spesielt gjaldt dette leger som jobbet i avdelinger uten retningslinjer for behandling av ekstremt premature. Fire av fem leger mente at det var uakseptabelt å behandle barn med svangerskapsalder på 22 fullgatte uker (17). Over 83 % av de spurte legene rapporterte at deres praksis fulgte konsensus-retningslinjene fra 1998 (17).

Nyfødtintensiv avdelingen ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet (RH) og Ullevål har per i dag ikke retningslinjer som oppfordrer til aktiv behandling ved 22 uker. OUS' retningslinjer tilsier aktiv behandling inklusive steroider for å modne lungene og ri hemmende medikamenter fra uke 23 om ikke foresatte motsetter seg dette etter grundig informasjon. I perioden 2009-2014 er det kun Rikshospitalet, Bodø og Stavanger som har behandlet totalt åtte barn født i svangerskapsuke 22 (18). En kartlegging utført i november 2016 viste at dagens praksis for utøvelse av livreddende behandling til barn født i svangerskapsuke 22 og 23 kanskje ikke var så varierende som tidligere antatt (Tabell 1) (19). Disse tallene viser at dagens praksis for nedre behandlingsgrense er svangerskapsuke 23, og at foreldrenes ønsker tillegges sterkere vekt ved nedre behandlingsgrenser. Noen av disse fødeavdelingene oppgir også at behandling før uke 23 er mulig, men lite aktuelt dersom behandling ikke er et sterkt begrunnet ønske fra foreldrene.

	Prenatale steroider – tidligst fra uke	Behandling under uke 23 <sup>0</sup>	Nedre behand- lingsgrense
Helse Nord, Tromsø	22 <sup>5</sup>	Nei	23 <sup>0</sup>
Helse Midt, Trond- heim	22 <sup>5</sup>	Mulig, men lite ak- tuelt*	23 <sup>0*</sup>
Helse Midt, Åle- sund	23 <sup>0**</sup>	Nei	23 <sup>0</sup>
Helse Vest, Stav- anger	22 <sup>5</sup>	Nei	23 <sup>0</sup>
Helse Vest, Bergen	23 <sup>0</sup>	Nei	23 <sup>0</sup>
Helse SørØst, Riks- hospitalet	23 <sup>0</sup>	Mulig, men lite ak- tuelt*	23 <sup>0*</sup>
Helse SørØst, Ulle- vål	23 <sup>0</sup>	Mulig, men lite ak- tuelt*	23 <sup>0*</sup>

\*Foreldrenes ønske tillegges stor vekt

\*\*22<sup>5</sup> kan vurderes for full steroideffekt

Tabell 1. Nedre behandlingsgrenser for premature rapportert fra helseforetakene i 2016

### Fastsettelse av termin

I Norge har man de siste årene (fra 2005) brukt to ulike beregningsmetoder for fastsettelse av fødselstermin ved ultralydundersøkelsen i uke 18 (17-19); Terminhjulet eller e-snurra. Terminhjulet baserer seg på måling av fostrets hodeomkrets, biparietal diameteren av hodet og lårbenets lengde. Dette er basis for å fastsette tid for siste menstruasjon hos den gravide og deretter legge til 282 dager for å få fram fødselsterminen. Nye e-snurra måler biparietal diameteren og lårbenslengden ved ultralydundersøkelsen i uke 18 og beregner ut fra disse målinger fødselsterminen direkte uten å gå via siste menstruasjon. Svangerskapslengden med denne metode er 283 dager.

Studier har vist at de to metodene kan gi forskjellige fødselsterminer. Disse forskjellene i metodene slår særlig ut dersom fostret er stort eller lite i forhold til svangerskapets lengde (20). Forskjellen kan være opp til fem dager avhengig av fostrets størrelse. HelseDirektoratet fant at disse forskjellene var problematiske ved fastsettelse av enhetlig øvre abortgrense, fastsettelse av intervensjon ved ekstremt prematuritet og ved overtidighet. HelseDirektoratet vedtok derfor at kun én ultralydsmetode skulle brukes i landet for å unngå ulike svangerskapslengder og ulike fødeterminer. Nye e-snurra ble ansett være den beste vitenskapelige metoden til dette formål.

---

# Metode

Vi søkte systematisk etter enkeltstudier (kohorter, longitudinelle studier), systematiske oversikter over kohorter og systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier. Dersom vi fant relevante systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier, planla vi å bruke disse for å identifisere studier som møtte våre inklusjonskriterier, samt å behandle «armene» i studiene som kohorter. Videre oppsummerte vi resultater fra studiene og vurderte kvaliteten på dokumentasjonen. Godkjent prosjektplan ble registrert i PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/)) med nummer CRD42016047230.

---

## Inklusjonskriterier

---

Studiedesign (i prioritert rekkefølge):

1. Systematiske oversikter over kohorter fra og med år 2000
2. Systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier fra og med år 2000
3. Kohorter (publisert fra og med år 2000)

<b>Populasjon:</b>	Ekstremt premature barn som har fått livreddende behandling rundt og etter år 1998. Med ekstremt premature barn menes barn født fra og med svangerskapsuke 22 til og med 27 (dvs. gestasjonsalder (GA) 22. <sup>0</sup> -27 <sup>6</sup> som er fastsatt av ultralyd eller menstruasjonsdato)
<b>Kontekst:</b>	Høyinntekstland (dvs. land som det er naturlig å sammenlikne seg med, som de skandinaviske landene, Storbritannia, Canada, Australia og USA)
<b>Utfall:</b>	Primær: Overlevelse målt fra og med fødsel for både kohorter og randomiserte kontrollerte studier  Sekundære: Cerebral parese (CP), autisme, ADHD, nedsatt syn, lungeproblemer, skoleprestasjoner, og/eller andre helserelaterte utfallsmål. Disse utfallsmålene ble målt fra og med utskrivelse til hjemmet for kohorter og med $\geq 5$ års oppfølgingstid for randomiserte kontrollerte studier
<b>Språk:</b>	Engelsk, tysk, fransk, norsk, svensk og dansk

---

## **Eksklusjonskriterier**

---

Studier som ikke var publisert i fulltekst ble ikke inkludert. Studier som kun rapporterte fødselsvekt ble ikke inkludert. Studier publisert før år 2000, studier fra lav- og middelinntektsland og studier som kun undersøkte prognostiske faktorer og prognostiske modeller, ble ikke inkludert. Randomiserte kontrollerte studier identifisert via systematiske oversikter med mindre enn 5 års oppfølgingstid på sekundære utfallsmål, ble også ekskludert.

---

## **Litteratursøk**

---

Søkestrategien ble utviklet av forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei i samarbeid med intern arbeidsgruppe. Søkene er gjengitt i sin helhet i vedlegg 1.

Søk etter systematiske oversikter ble utført i juni 2015, og vi søkte i følgende databaser: Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE Database of Abstracts of Reviews of Effects, HTA Database, Epistemonikos, PubMed, MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cinahl, Prospero og POP-database. Søket bestod av emneord og tekstord for ekstremt premature barn (f.eks. extremely premature, gestation age 22) og ble avgrenset med filter for systematiske oversikter (f.eks. systematic review, meta-analysis).

Søk etter kohortstudier ble utført i juni 2015 og vi søkte i følgende databaser: Cochrane CENTRAL, PubMed, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, ISI Web of Science, Sve-Med+ og Maternity and Infant Care. Søket bestod av emneord og tekstord for ekstremt premature barn, avgrenset med publikasjons år f.o.m. 2000 og søkefilter for kohortstudier (f.eks. cohort, longitudinal study, prospective study, survival, morbidity).

Vi søkte også etter pågående og upubliserte studier i Clinicaltrials.gov og WHO International Clinical Trials Registry.

For å finne flere relevante studier, gjorde vi i desember 2015 et supplerende søk med flere typisk brukte tittelord for kohortstudier (f.eks. trajectory, development, population study). Vi samlet også inn referanselister fra ekspertgruppen.

---

## **Artikkelutvelging**

---

To personer gikk igjennom resultatene fra søkene uavhengig av hverandre. Ved tvil eller uenighet ble en tredje person konsultert. Den første utvelgelsen av litteraturen skjedde på basis av tittel og sammendrag av artiklene identifisert i søkene og i henhold til seleksjonskriteriene spesifisert ovenfor. Den andre utvelgelsen skjedde på basis av fulltekst og i henhold til de samme seleksjonskriteriene.

---

## Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier

---

Studier som møtte våre inklusjonskriterier ble vurdert for metodisk kvalitet ved bruk av en tilpasset sjekklister for kohorter beskrevet i Kunnskapscenterets håndbok; "Slik oppsummerer vi forskning", 2013 (21), se vedlegg 2. Vi vurderte følgende: studiedeltakernes representativitet, pålitelig måling av utfall og eksposisjon (dvs. metode for fastsettelse av gestasjonsalder), tilstrekkelig oppfølgingstid til å påvise positive og negative utfall, frafallsanalyse og blinding av utfallsmåler (vedlegg 2). Vi ønsket ikke å sammenlikne risiko mellom grupper av eksponerte (ekstremt prematurfødte) og ikke-eksponerte, og vi vurderte derfor ikke sannsynligheten for forvekslingsfaktorer, om studien rapporterte styrkeberegning eller om de eksponerte eller ikke-eksponerte var fra samme populasjon. To personer gjorde denne vurderingen uavhengig av hverandre. Ved uenighet diskuterte vi vurderingene med en tredje person.

---

## Dataekstraksjon

---

Prosjektleder hentet ut relevant informasjon fra de inkluderte studiene og beskrev dette i oppsummeringstabeller. Følgende data ble ekstrahert fra de inkluderte studiene: 1) karakteristika ved studien (som forfattere, publiseringsår, land, antall deltakere), 2) karakteristika ved barna (fødselsår for barna i kohorten, gestasjonsalder (GA), metode for fastsetting av gestasjonsalder, 3) karakteristika ved foreldre (multiple svangerskap, alder, røyking, mormunn- og morkakesvikt, infeksjoner, utdanningsnivå hos mor, fars inntekt, mor og fars sosiale klasse og etnisitet), 4) rapportert behandling (type livreddende behandling som surfaktant, oksygen, ernæring, organisering av tjenesten), og 5) utfall (alder ved måling, utfallsmål og hovedresultater). Én prosjektmedarbeider gikk igjennom beskrivelsene for å sikre at all relevant informasjon var kommet med.

---

## Analyser

---

### Beregning av andeler

Vi gjennomgikk alle relevante studier og registrerte henholdsvis overlevelsesrater og risiko for ulike typer funksjonsnedsettelse for prematurfødte ved ulike gestasjonsalder. Andeler ( $p$ ) ble beregnet som antall barn ( $n$ ) som opplevde en bestemt hendelse dividert på det totale antall barn ( $N$ ) som ble undersøkt.

### Sammenstilling og metaanalyser

Risiko for systematiske feil, metoder for bestemmelse av gestasjonsalder og oppfølgingstid ble tillagt vekt når vi vurderte hvilke studier det var hensiktsmessig å sammenstille i metaanalyser. Ekstern ekspertgruppe ble konsultert under planleggingen av metaanalysene. Den opprinnelige planen var at metaanalyser skulle gjennomføres i RevMan ved hjelp av en generisk invers varians metode, men denne fremgangsmåten

forutsetter bruk av normalapproksimasjonen for andeler. Mange av de inkluderte studiene rapporterte imidlertid andeler nær null eller 100 % samtidig som antall observerte barn (N) ofte var lavt. I disse tilfellene vil bruk av normalapproksimasjonen være misvisende, og vi valgte derfor å gjennomføre de primære metaanalysene i R (22) ved bruk av statistikkpakken «metafor» (23). Metaanalysene ble gjennomført på logit-transformerte data og ved bruk av en random effektmodell og DerSimonian-Laird estimator. For å kunne konstruere konfidensintervall for studier uten registrerte hendelser la vi til en liten verdi (0,01) i både teller og nevner. Hvilken vekt de ulike studiene fikk i metaanalysene ble bestemt av studienes størrelse (N).

Resultater fra studier som hadde målt motorisk, kognitiv og språklig utvikling ved 1.5-3 års alder med Bayley Scales of Infant Development (BSID II og III) (24;25) ble kategorisert som: ingen funksjonsnedsettelse (skår > 85), mild funksjonsnedsettelse (skår 70-84), moderat funksjonsnedsettelse (skår 55-69) og alvorlig funksjonsnedsettelse (skår < 55) i de inkluderte studiene (26). Utfall som ikke kunne slås sammen i metaanalyser oppsummerte vi deskriptivt.

### Balansediagram (forest plot)

Vi benyttet R og av figurpakken «forest plot» (27) til å lage balansediagram for alle metaanalyser som var gjennomført i R. For andre analyser ble balansediagram laget i RevMan.

---

## Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

---

For å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene, brukte vi Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (28). Denne metoden hjalp oss til å vurdere hvilken grad av tillit vi kan ha til dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene (Tabell 2). GRADE er i utgangspunktet utviklet for å vurdere dokumentasjonen om effekt av tiltak, men kan også benyttes for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen av prognostiske estimater (29).

Vurdering av kvalitet	Betydning
Høy ⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at den sanne prognosen* ligger nær estimatet som er funnet.
Moderat ⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til at den sanne prognosen ligger nær estimatet for hendelser, men det er også en mulighet for at det kan være ulikt.
Lav ⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til estimatet. Det kan være vesentlig ulikt den sanne prognosen.
Svært lav ⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at prognoseestimatet ligger nær den sanne prognosen.

\* prognose er sannsynlighet for fremtidige hendelser

Tabell 2. GRADE-kategorier for betydning av tilliten til prognoseestimer

Etter å ha rådført oss med ekstern ekspertgruppe og oppdragsgiver besluttet vi å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen med GRADE for overlevelse ved fødsel i svangerskapsuke 22-24 og ikke for svangerskapsuke 25-27. Overlevelse ble beregnet i forhold til A) antall barn som ble overført til nyfødttintensiv avdeling (NICU) og B) alle levende-fødte. Vi brukte også GRADE for å vurdere vår tillit til estimater for sannsynligheten for å unngå funksjonsnedsettelse og risikoen for å oppleve alvorlige funksjonsnedsettelse ved fødsel i gestasjonsuke 22-24 og målt med Bayleys Scales of Infants Development (BSID II og III) ved 1.5-3 år.

---

## **Etikk**

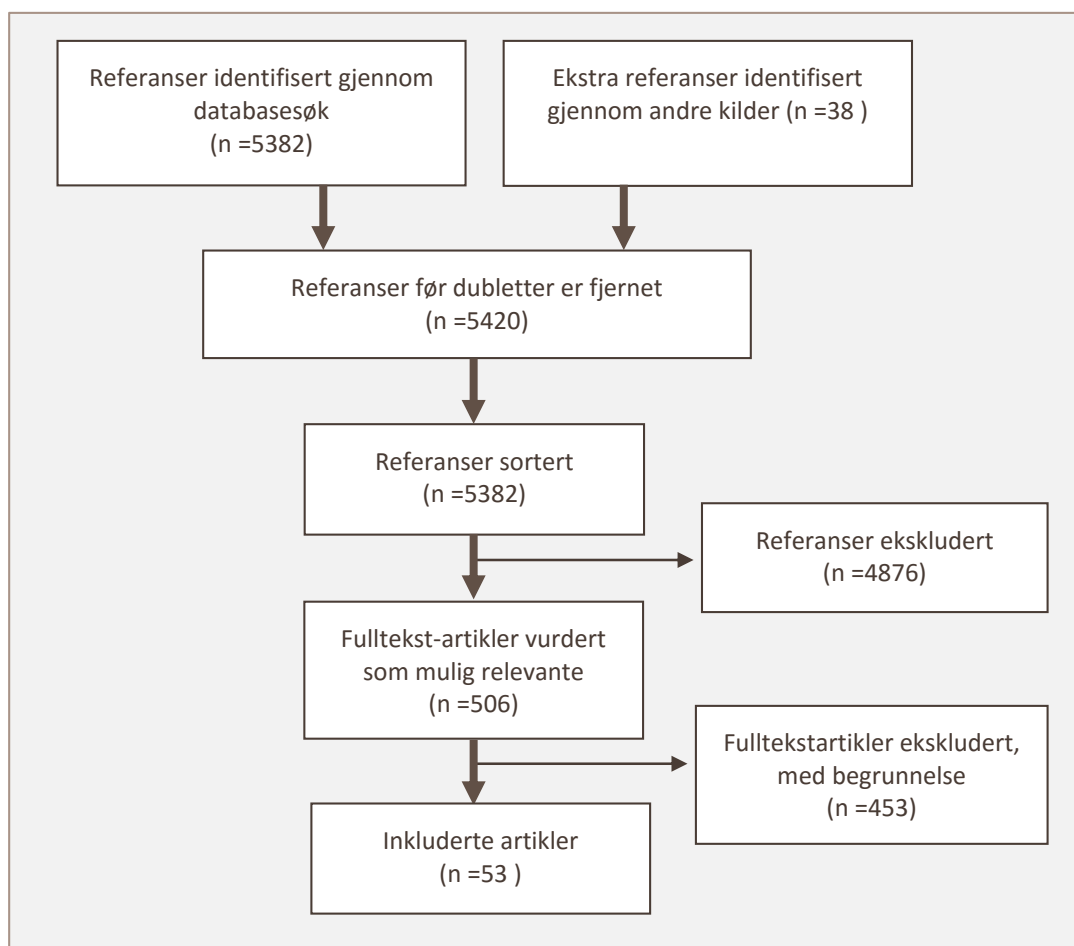
---

Dette kunnskapsgrunnlaget, inkludert ulike aspekter som etiske dilemmaer, skal diskuteres videre i Nasjonalt råd for prioritering i helse- og omsorgstjenesten.

# Resultater

## Resultater av litteratursøket

Søket gav totalt 5420 treff, hvorav 229 var systematiske oversikter (Figur 1). Kun én av disse oversiktene møtte våre inklusjonskriterier (15). Fra denne oversikten ble kun én relevant kohortstudie identifisert (30). Siden det oppdaterte søket identifiserte en mer oppdatert kohort fra samme forfatter, Stoll (31), ble kun den nyeste kohortstudien inkludert. Ingen systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier ble inkludert, fordi de ikke rapporterte resultater per svangerskapsuke. Vi leste 506 enkeltstudier i fulltekst, hvorav 453 ble ekskludert (Vedlegg 3).



Figur 1. Flytdiagram over utvelgelse av artikler



---

## Beskrivelse av inkluderte studier

---

Vi inkluderte i alt 52 kohortstudier med til sammen 53013 barn født før 28 svangerskapsuker. Kohortstudiene var publisert i perioden 2004 til 2015, og barna var født i perioden 1996-2011. Studiene kom fra 18 høyinntektsland; Australia, Belgia, Canada, England, Finland, Frankrike, Japan, Nederland, Norge, Portugal, Singapore, Spania, Sveits, Sverige, Taiwan, Tyskland, USA og Østerrike. For karakteristika ved inkluderte studier se vedlegg 4.

I alt har 47 studier estimert overlevelse hos barn født i uke 22-27 (7;9;10;12-14;31-70). 22 studier har rapportert morbiditet blant ekstremt prematurfødte barn (10;13;39;40;43;44;46;47;52;53;55;59;66-68;71-78).

---

## Risiko for skjevheter i inkluderte studier

---

Vi vurderte risikoen for skjevheter i inkluderte studier med en tilpasset versjon av «sjekklister for kohorter» hentet fra håndboka «Slik oppsummerer vi forskning» (21), (se vedlegg 2).

I alt 26 av 47 studier som målte prognosen for overlevelse ble vurdert til å ha lav risiko for skjevheter (vedlegg 5). For studier som målte prognosen for morbiditet (funksjonsnedsettelse, CP, blindhet og nedsatt hørsel ved 18 til 42 måneder) ble 12 av 22 studier vurdert å ha en høy risiko for skjevheter (vedlegg 5). Årsak til vurdering for høy risiko for skjevheter var; liten og/eller ikke representativ populasjon, ikke oppgitt metode for fastsettelse av gestasjonsalder og ikke rapportert blinding av utfallsmåler.

---

## Overlevelse fra 0 til 3 års alder

---

Forfattere beregnet overlevelsessannsynligheter på ulike måter. Noen beregnet overlevelse for alle fødsler (inkludert dødfødsler), andre beregnet overlevelse for levendefødte barn eller for barn som ble overført til nyfødtintensiv (NICU) for å få akutt livreddende behandling. Den ene måten er ikke nødvendigvis riktigere enn den andre, men hvordan brøken beregnes er selvfølgelig avgjørende for hvordan resultatet bør fortolkes. For å tydeliggjøre ulike måter å beregne overlevelsessannsynligheter på, har vi laget to sett med metaanalyser: én analyse beregner overlevelse for barn som ble innlagt på NICU (A) og den andre analysen beregner overlevelse for levendefødte barn (B). Studier er inkludert i metaanalyser uavhengig av om de rapporterer sannsynlighet for overlevelse frem til utskrivelse til hjemmet og/eller til treårsalderen.

Metaanalysene omfatter 23 studier som alle hadde lav risiko for systematiske skjevheter (10;12;14;31;34;36-38;40-44;48-50;59;61;64;66;68;71;79).

## Fødsler i svangerskapsuke 22

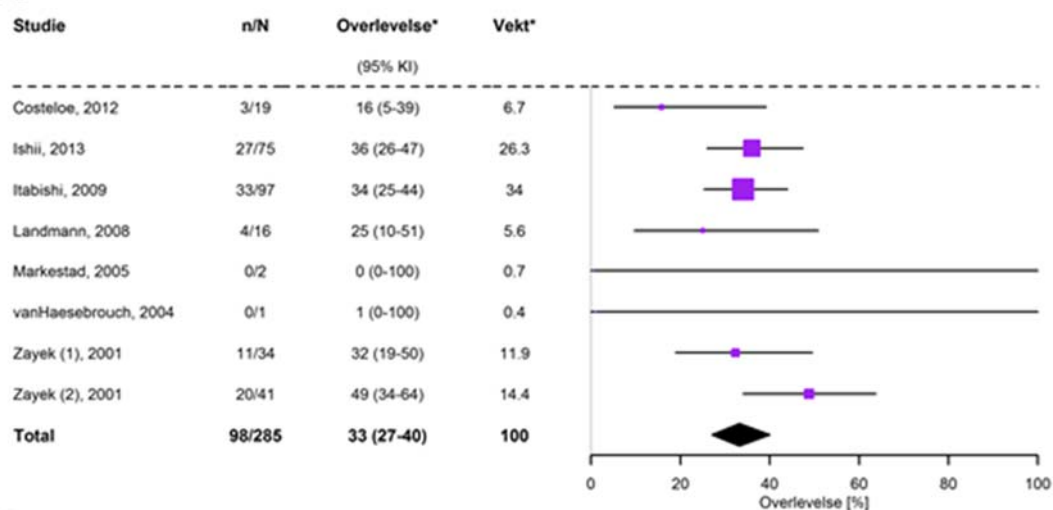
Den beregnede overlevelsesraten på tvers av alle inkluderte studier var 33 % (95 % KI 27- 40) når vi beregnet overlevelse som prosentandel av barn som ble overført til intensivavdeling (Figur 2A) og 9 % (95 % KI 3-22) dersom vi beregnet overlevelsen som prosentandel av alle levendefødte barn (Figur 2B). Tre studier rapporterte totaloverlevelse for alle fødsler, altså inkludert dødfødsle (38;50;64), og alle de tre studiene rapporterte tilnærmet null prosent overlevelse (Vedlegg 6).

Metaanalysene i figur 2 viser at det var stor variasjon i prognoseestimatene mellom studiene. Vi kan se enkeltestimater som strekker seg helt fra null til 40 prosent overlevelse (Figur 2B). De inkluderte studiene hadde ulik oppfølgingstid, men subgruppeanalyser basert på oppfølgingstid viste at dette i liten grad bidrar til å forklare heterogeniteten (Vedlegg 7).

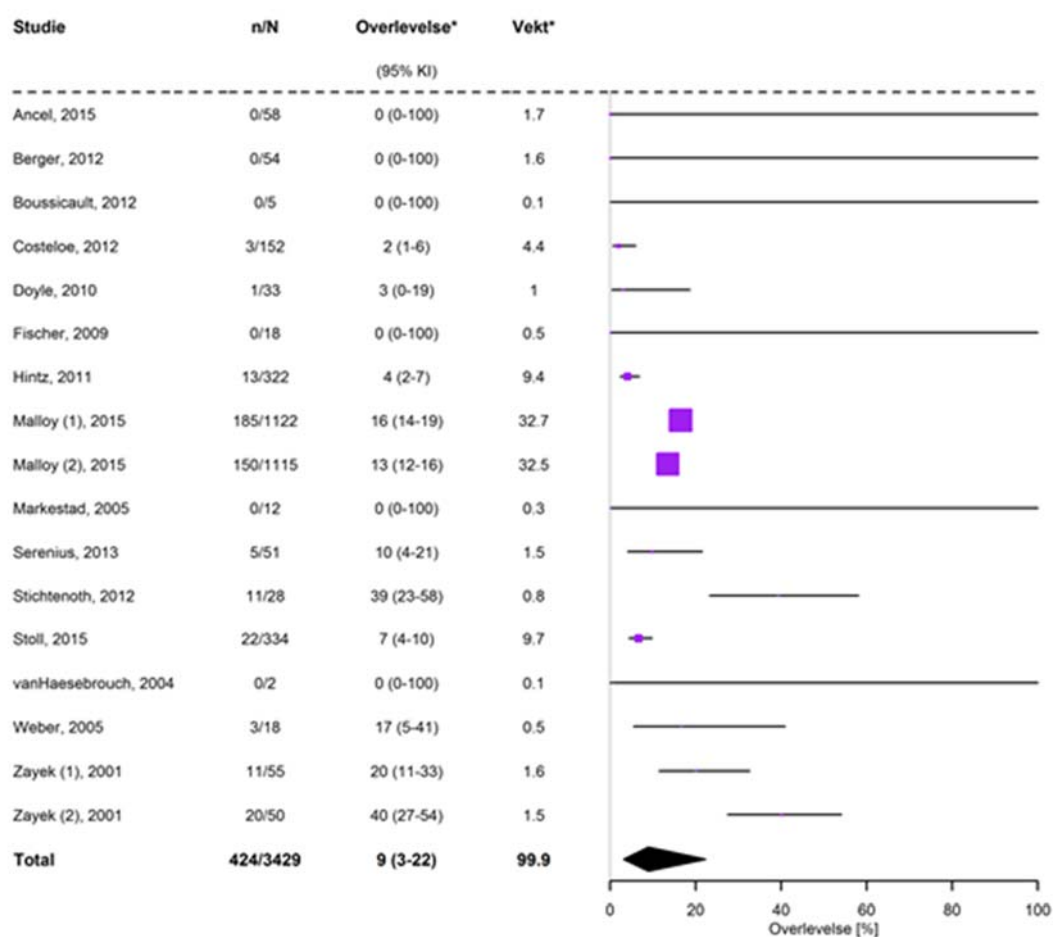
En faktor som er interessant med tanke på heterogenitet, er stor variasjon i andelen levendefødte som overføres til nyfødtintensiv. Blant studiene som oppgav relevante tall ser vi for eksempel at i én studie ble 19 av 152 barn (13 %) overført til nyfødtintensiv (38), mens tilsvarende andel var 41 av 50 (82 %) i en annen (68).

Begrensninger i de tilgjengelige studiene gjør det vanskelig å utforske heterogeniteten i detalj, men kontekstuelle forskjeller kan være viktig. Noen studier hentet data fra nasjonale registre (38;50), mens andre hentet data fra enkeltstående høyspesialiserte sykehus (68). Videre er det viktig å være klar over at studiene er utført i ulike land med ulike retningslinjer for behandling og behandlingsgrenser. Metodene som benyttes for bestemmelse av gestasjonsalder varierte også, og dette kan bidra til systematiske skjevheter mellom studiene (vedlegg 4). Dette blir diskutert videre i diskusjonskapitlet.

**A**



**B**



Figur 2. Prognoser for overlevelse for barn født i uke 22 beregnet i forhold til A) barn overflyttet NICU eller B) alle levendefødte barn. For studier med null overlevelse har vi lagt til en liten verdi i teller og nevner for å kunne inkludere studien i balansediagram og metaanalyse.

### **Fødsler i svangerskapsuke 23**

Den beregnede overlevelsesraten på tvers av alle inkluderte studier var 48 % (95 % KI 31 – 66) for overlevelse beregnet som prosentandel av barn som ble overført til intensivavdeling (Figur 3A) og 27 % (95 % KI 12 – 51) for overlevelse beregnet som prosentandel av alle levendefødte barn (Figur 3B). Totaloverlevelse beregnet for alle fødsler var 10 % (95 % KI 5 – 20; Vedlegg 6).

I alle analysene er det stor variasjon i rapportert overlevelse mellom de ulike studiene. For barn som ble overført til intensivavdeling varierte for eksempel overlevelsen fra 8 % (64) til 68 % (68). Andel levendefødte barn som ble overført til intensivavdeling var høyere enn for svangerskapsuke 22, men varierte fra 64 % (38) til 93 % (68). Det var imidlertid kun mulig å beregne denne andelen i et lite utvalg av studiene.

Den store variasjonen i prognoseestimatene vi fant på tvers av studier tilsier at vår tiltro til totalestimatene må graderes ned. Subgruppeanalyser der studiene er gruppert etter oppfølgingstid, overlevelse til utskrivning versus ett- eller toårs overlevelse bidrar ikke til å forklare den store variasjonen bedre (Vedlegg 7). Vi antar at mange andre ulikheter mellom de inkluderte studiene kan bidra til å forklare heterogenitet som tidligere nevnte kontekstuelle faktorer. Datagrunnlaget er gjennomgående for lite og for usikkert til at vi har kunnet utforske disse forskjellene statistisk.

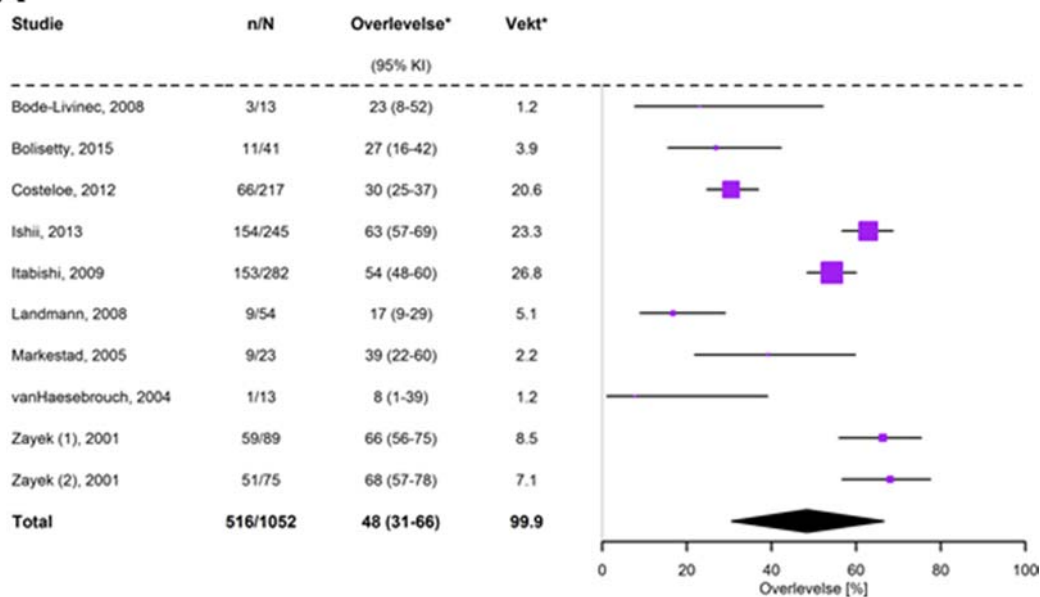
### **Fødsler i svangerskapsuke 24**

Overlevelsesrate på tvers av alle inkluderte studier var 68 % (95 % KI 51 – 81) blant barn som ble overført til intensivavdeling (Figur 4A) og 55 % (95 % KI 39 – 70) blant alle levendefødte barn (Figur 4B). Totaloverlevelse beregnet for alle fødsler var 29 % (95 % KI 19 – 42; Vedlegg 6).

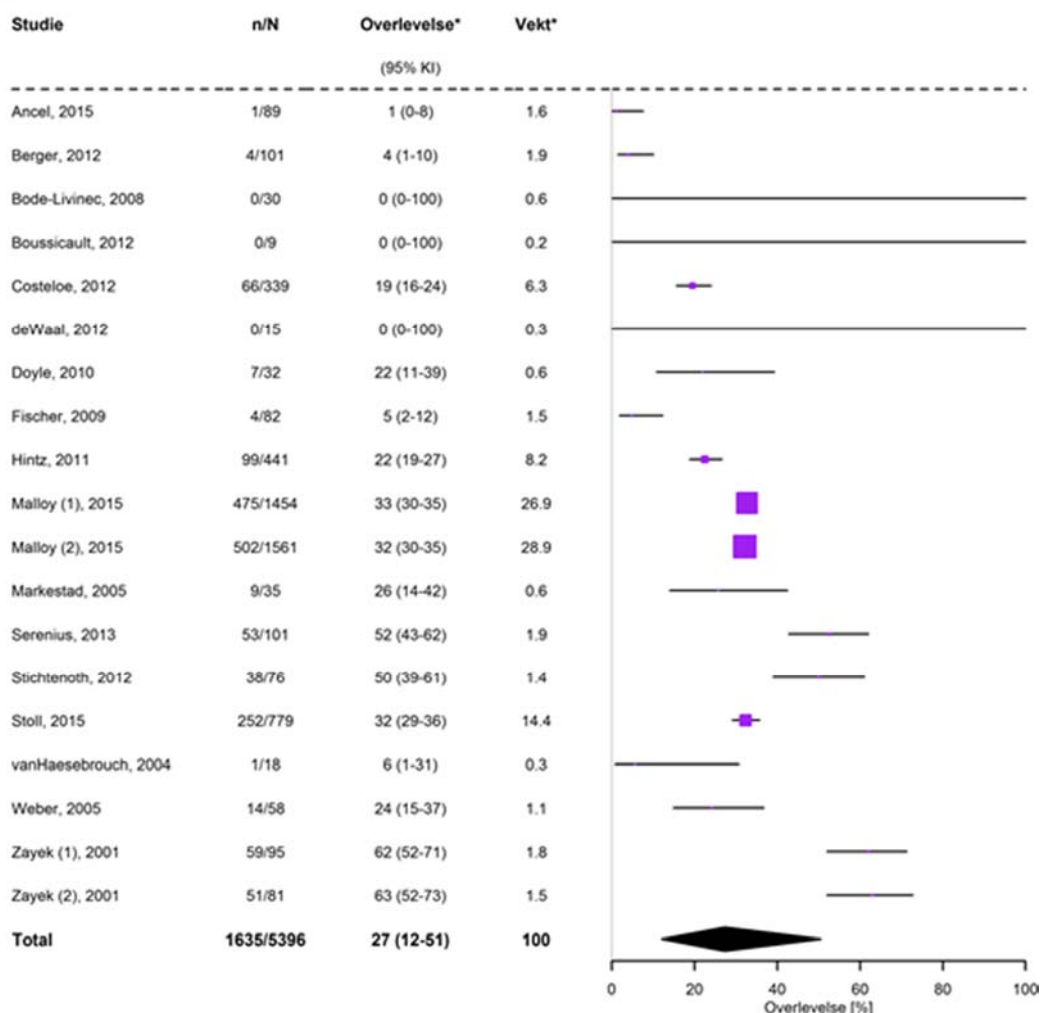
I alle analysene er det stor variasjon i rapportert overlevelse mellom de ulike studiene ( $I^2 > 90\%$ ). For barn som ble overført til intensivavdeling varierte for eksempel overlevelsen fra 23 % (40) til 96 % (68). I alle studier som oppga relevante data var andel levendefødt barn som ble overført til intensivavdeling høyere enn 80 prosent.

Den store variasjonen vi ser på tvers av studier tilsier at vår tiltro til totalestimatene svekkes. Subgruppeanalyser der studiene er gruppert etter oppfølgingstid, overlevelse til utskrivning versus ett- eller toårs overlevelse viser ikke tegn til subgruppeeffekt (Vedlegg 7), men andre tidligere nevnte kontekstuelle ulikheter kan bidra til å forklare variasjonen i prognoseestimatene mellom de inkluderte studiene. Datagrunnlaget er gjennomgående for lite og for usikkert til at vi har kunnet utforske disse forskjellene statistisk.

**A**

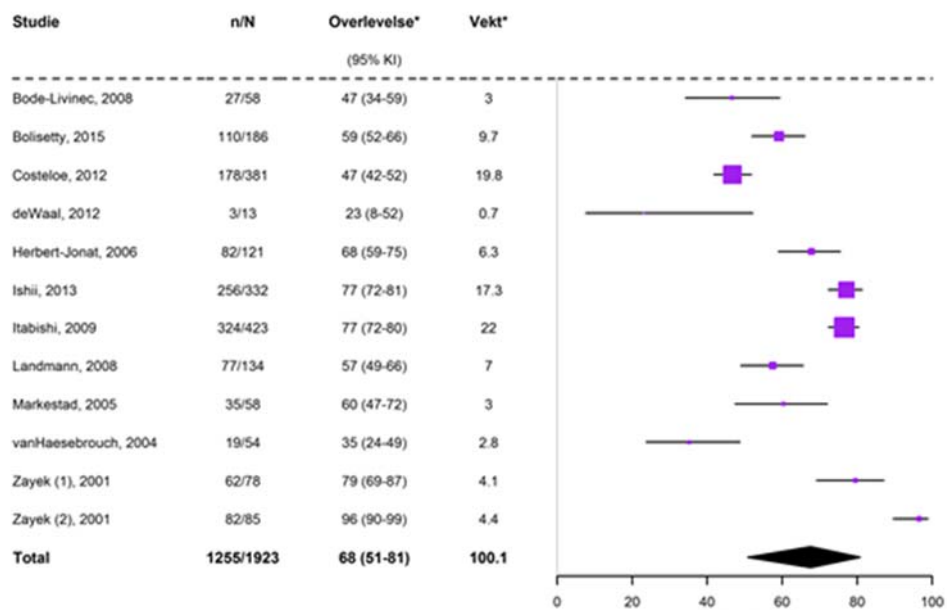


**B**

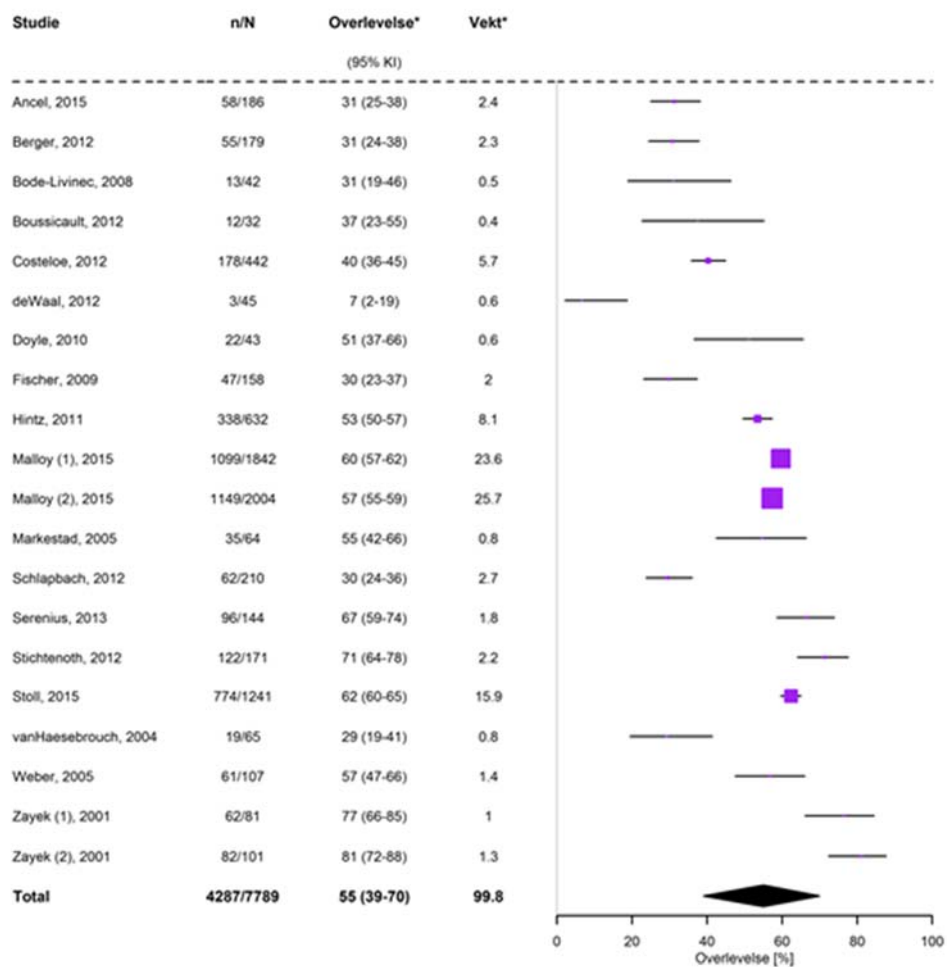


Figur 3. Prognoser for overlevelse ved utskrivelse fra sykehus og frem til treårsalder hos barn født i uke 23 for A) barn overflyttet NICU, og B) alle levendefødte barn

**A**



**B**



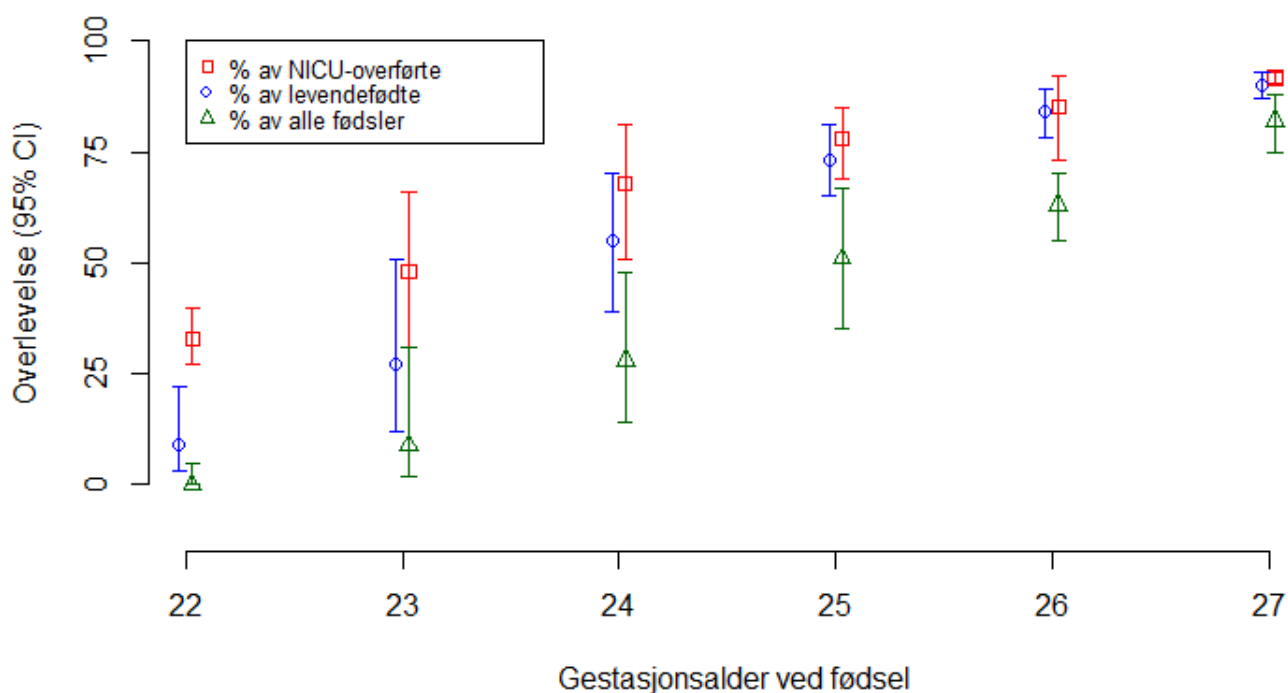
Figur 4. Prognose for overlevelse ved utskrivelse fra sykehus og frem til treårsalder hos barn født i uke 24 for A) barn overflyttet NICU, og B) alle levendefødte barn

## Fødsler i svangerskapsuke 25-27

For fødsler i svangerskapsuke 25-27 sees betydelig høyere overlevelsessannsynligheter sammenliknet med fødsler i svangerskapsuke 22-24 (Figur 5). Statistisk sett forblir heterogeniteten høy også i disse metaanalysene, men balansediagrammene viser at variasjonen gradvis blir mindre uttalt og mindre alvorlig i analysene av overlevelse ved fødsler i svangerskapsuke 26 og 27 (Vedlegg 8). For levendefødte barn og barn som ble overflyttet til nyfødttintensiv i svangerskapsuke 27 er overlevelsen beregnet til cirka 90 %.

## Oppsummering av prognoser for overlevelse hos barn født i uke 22-27

Usikkerhetene rundt estimatene i Figur 5 er store, særlig for fødsler i svangerskapsuke 22 og 23. Det er likevel mulig å se tendenser til jevnt økende overlevelse gjennom hele perioden samtidig som forskjellene mellom de ulike måtene å beregne overlevelse viskes ut. Dette er ikke overraskende funn, men i sum kan det bidra til å styrke tilliten til de resultatene som fremkommer i våre analyser av overlevelse.



Figur 5. Overlevelse blant barn overført til NICU, antall levendefødte eller alle fødsler i svangerskapsuke 22-27. Estimaterne er hentet fra resultatene av metaanalysene.

## Kvalitet på dokumentasjonen

Vi har kun vurdert kvaliteten på dokumentasjonen for overlevelse ved fødsler i svangerskapsuke 22, 23 og 24 med GRADE (Tabell 3). Kvaliteten på dokumentasjonen vurderte vi gjennomgående til å være av moderat eller lav kvalitet, noe som i stor grad skyldes den store variasjonen vi observerer i overlevelse på tvers av de inkluderte studiene. Det er derfor mulig at overlevelsessannsynlighetene vi presenterer for fødsler i svangerskapsuke 22-24 kan ligge nær den sanne prognosen, men kan også være vesentlig ulikt den sanne prognosen som best representer norske forhold.

Overlevelsesfraksjon i forhold til:	Antall studier	Ant. hendelser (n)/ Ant. individer (N)	Overlevelse % (95 % KI)	Kvaliteten på dokumentasjon
<b>Fødsler i svangerskapsuke 22</b>				
Barn overflyttet til NICU	7	98/285	33 % (27-40)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>1,2,3</sup>
Levendefødte barn	15	424/ 3429	9 % (3-22)	⊕⊕⊖⊖ Lav <sup>1,2,3,4</sup>
<b>Fødsler i svangerskapsuke 23</b>				
Barn overflyttet til NICU	9	516/1052	48 % (31-66)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>1,2,3</sup>
Levendefødte barn	17	1635/ 5396	27 % (12-51)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>1,2,3</sup>
<b>Fødsler i svangerskapsuke 24</b>				
Barn overflyttet til NICU	11	1255/1923	68 % (51-81)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>1,2,3</sup>
Levendefødte barn	18	4287/ 7789	55 % (39-70)	⊕⊕⊕⊖ Moderat <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Noen studier bidrar med data fra flere uavhengige kohorter/utvalg

<sup>2</sup> Vi har bare inkludert studier med lav risiko for skjevheter

<sup>3</sup> (-1): Vi har trukket ned for variabilitet i overlevelsesraten mellom studiene

<sup>4</sup> (-1): Vi har trukket ned for vidt konfidensintervall

Tabell 3. Kvaliteten på dokumentasjonen til prognose for overlevelse



## Andre relevante studier

22 studier som ikke ble inkludert i metaanalysene vurderte også prognosen for overlevelse fra 0-3 år hos barn født i uke 22-27 (9;13;33;35;39;46;47;51-58;60;62;63;65;67;70;80). Grunnen til at disse studiene ikke ble inkludert i metaanalysene, var at studiene ble vurdert til å ha uklar eller høy risiko for systematiske skjevheter. Noen av studiene oppga heller ikke tilstrekkelig med data til å kunne inkluderes i metaanalysene. Resultater fra disse studiene finnes i vedlegg 9.

---

## Risiko for funksjonsnedsettelse ved 1,5 til 3 års alder

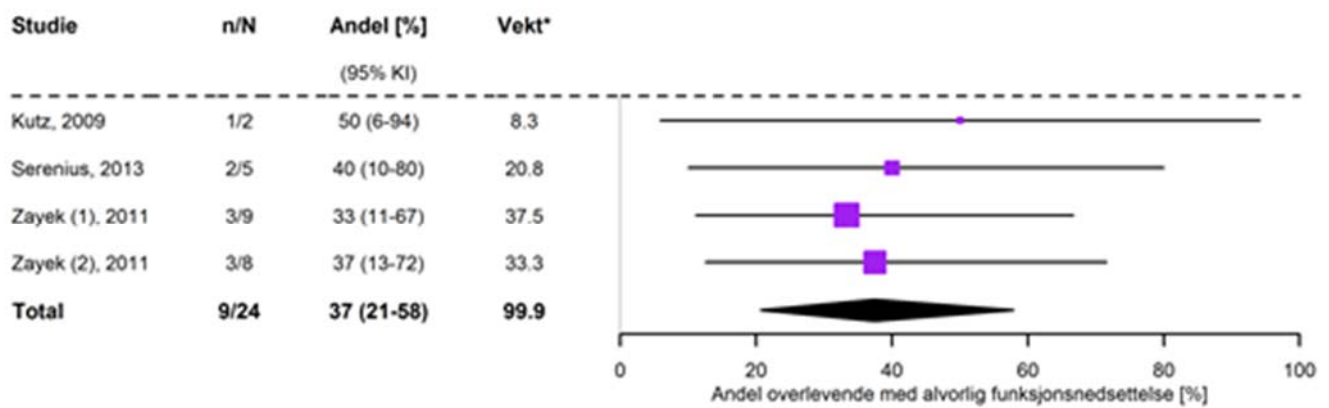
---

Vi identifiserte ti studier (10;13;46;47;53;55;59;68;77;81) som rapporterte risiko for funksjonsnedsettelse (impairment) hos barn født i uke 22-27. Oppfølgingstiden var mellom 1,5 og tre år, og vi vurderte seks av studiene (13;46;47;53;55;77) til å være utsatt for risiko for systematiske feil ved måling av funksjonsnedsettelse.

De aller fleste hadde målt funksjonsgrad med Bayleys Scales of Infants Development (BSID) II eller III (24;25), mens Sommer (77) og medarbeidere benyttet den neurologiske testen til Touwen (82). Det er vanlig å kategorisere resultatet av slike funksjonstester som: 1) ingen funksjonsnedsettelse, 2) mild funksjonsnedsettelse, 3) moderat funksjonsnedsettelse og 4) alvorlig funksjonsnedsettelse. I resultatdelen av denne rapporten har vi valgt å legge vekt på sannsynligheten for å unngå en funksjonsnedsettelse og risikoen for å oppleve en alvorlig funksjonsnedsettelse, mens metaanalysene som viser risiko for mild og moderat funksjonsnedsettelse er gjengitt i Vedlegg 10. Metaanalysene i vedlegg 10 er delt inn i subgrupper avhengig av om studiene benyttet BSID II eller BDSI III til å måle grad av funksjonsnedsettelse. Denne inndelingen gjøres fordi det er fremmet påstander at BSID II overestimerer og BSID III underestimerer funksjonsnedsettelse hos premature barn (26).

## Fødsler i svangerskapsuke 22

To studier (10;46) rapporterte andel overlevende barn uten funksjonsnedsettelse, men de to studiene omfattet kun sju barn til sammen. På grunn av begrensninger i det underliggende datamaterialet og brede konfidensintervall, var det ikke mulig å anslå sannsynligheten for å unngå funksjonsnedsettelse. Fire kohorter estimerte risiko for alvorlig funksjonsnedsettelse (Figur 6). De fire kohortene omfattet i alt 24 barn, men viste konsistente resultater og en totalrisiko for alvorlig funksjonsnedsettelse på 37 % (95 % KI 21-58).

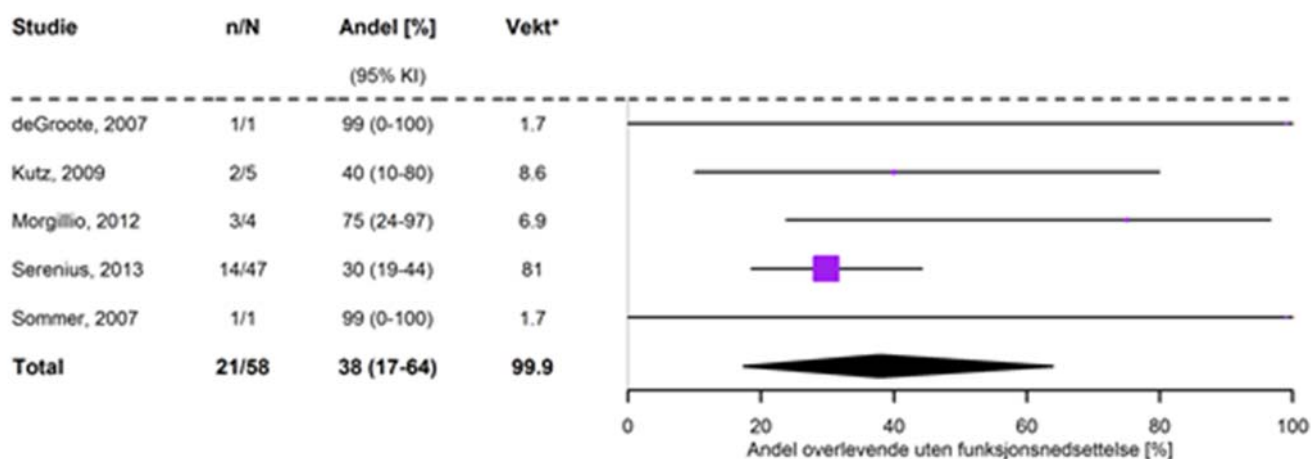
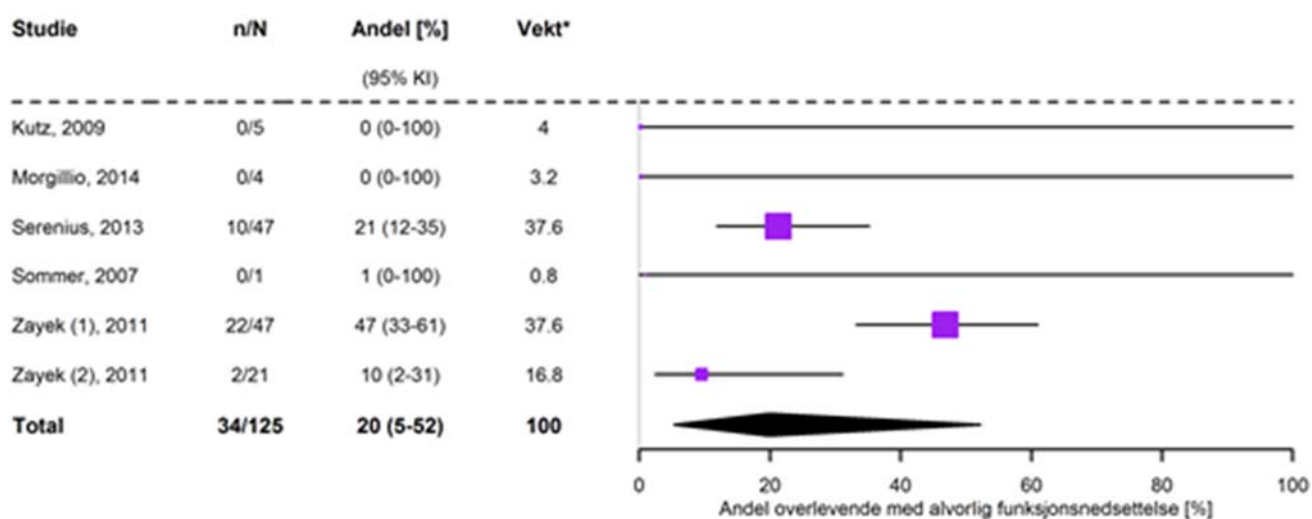


Figur 6. Risiko for alvorlig funksjonsnedsettelse hos barn født i uke 22

### Fødsler i svangerskapsuke 23

Vi inkluderte fem studier som rapporterte sannsynligheten for å unngå funksjonstap etter fødsel i uke 23 (Figur 7A). De fem studiene omfattet i alt 58 deltakere, og to studier omfattet bare én deltaker hver. Den svenske studien til Serenius og medarbeidere (10) var den klart største, og også den studien som ble tillagt klart størst vekt i metaanalysen. I metaanalysen ble sannsynligheten for å unngå funksjonsnedsettelse estimert til 38 % (95 % KI 17-64).

De seks kohortene som ble inkludert i analysene av risiko for alvorlig funksjonsnedsettelse (Figur 7B) omfattet i alt 125 deltakere. Tre studier var svært små, mens studiene til Serenius og medarbeidere (10) og Zayek og medarbeidere (68) bidro med flest deltakere. Totalt sett ble risikoen for alvorlig funksjonsnedsettelse estimert til 20 % (95 % KI 5-52) (Figur 7B).

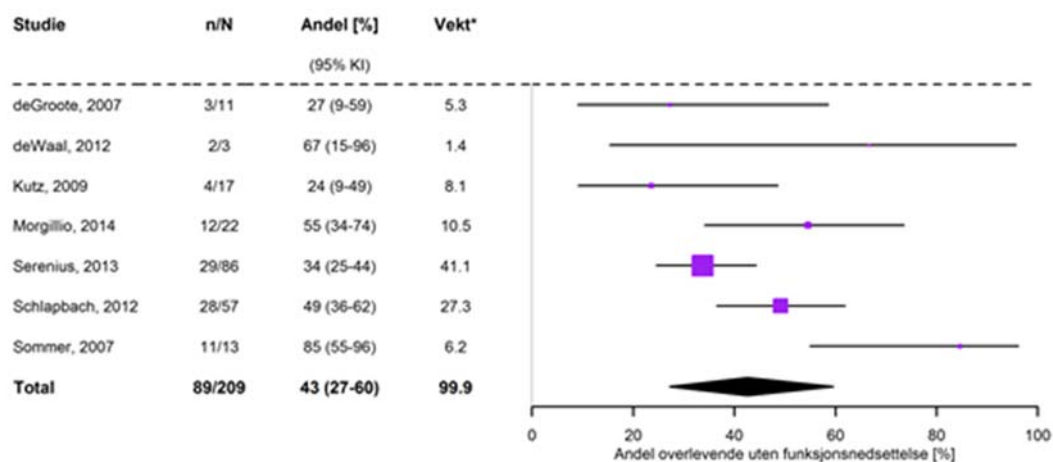
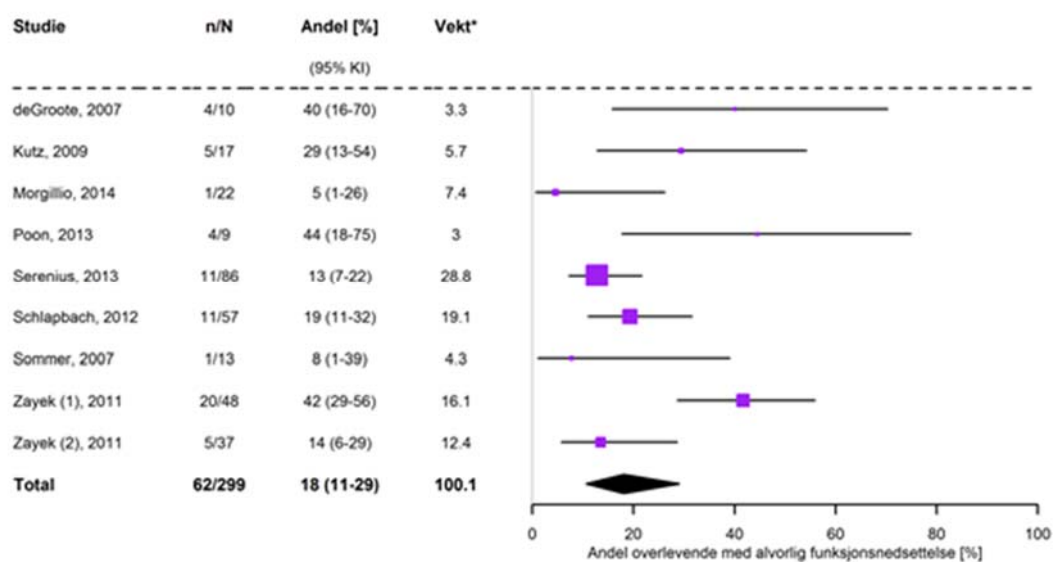
**A****B**

Figur 7. Risiko for A) ingen og B) alvorlig funksjonsnedsettelse hos barn født i uke 23

### Fødsler i svangerskapsuke 24

Metaanalysen som oppsummerte sannsynligheten for å unngå funksjonsnedsettelse for barn født i uke 24 og ved oppfølging etter 1,5 til tre års alder inkluderte sju kohorter. De sju studiene omfattet i alt 209 barn. Metaanalysen indikerer at litt under halvparten, 43 %, av barna unngår funksjonsnedsettelse, men usikkerheten knyttet til dette estimatet er stor (95 % KI 27–60; Figur 8A).

Risikoen for alvorlige funksjonsnedsettelse ved fødsel i uke 24 ligger ifølge våre metaanalyser i området fra 5 til 44 % (Figur 8B). Åtte kohortstudier ble inkludert i analysene, men datagrunnlaget var likevel begrenset til 299 barn. Metaanalysene indikerer en risiko for alvorlig funksjonsnedsettelse på 18 % (95 % KI 11-29) for barn født i uke 24.

**A****B**

Figur 8. Risiko for A) ingen og B) alvorlig funksjonsnedsettelse hos barn født i uke 24

### Kvaliteten på dokumentasjon

Vi har kun vurdert kvaliteten på dokumentasjon med GRADE for uke 22-24 på ingen eller alvorlig funksjonsnedsettelse målt med BSID II, III og Touwen ved 1.5 til 3 års oppfølging (Tabell 4). For disse utfallene varierte kvaliteten på dokumentasjonen mellom lav og svært lav. Det medfører at vi har begrenset og svært liten tillit til prognoseestimatet, og den sanne prognosen (sannsynlighet for fremtidige hendelser) kan være vesentlig ulik prognoseestimatet.

Utfall	Antall studier	Ant. hendelser (n)/ Ant. individer (N)	Rate (95 % KI)	Kvalitet på dokumentasjon
<b>Fødsler i svangerskapsuke 22</b>				
Andel som unngår funksjonsnedsettelse	2	1/7	Ikke mulig å beregne	
Risiko for alvorlig funksjonsnedsettelse	4	9/24	37 % (21-58)	⊕⊕⊖⊖ Lav <sup>1,2</sup>
<b>Fødsler i svangerskapsuke 23</b>				
Andel som unngår funksjonsnedsettelse	5	21/58	38 % (17-64)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1,2,3</sup>
Risiko for alvorlig funksjonsnedsettelse	6	34/125	20 % (5-52)	⊕⊖⊖⊖ Svært lav <sup>1,2,3</sup>
<b>Fødsler i svangerskapsuke 24</b>				
Andel som unngår funksjonsnedsettelse	7	89/209	43 % (27-60)	⊕⊕⊖⊖ Lav <sup>1,3</sup>
Risiko for alvorlig funksjonsnedsettelse	9	62/299	18 % (11-29)	⊕⊕⊖⊖ Lav <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> (-1) Trukket ned for metodisk kvalitet på grunn av inkluderte studier med høy risiko for skjevheter

<sup>2</sup> (-1) Trukket ned for bredt konfidensintervall

<sup>3</sup> (-1) Trukket ned for prognosevariabilitet mellom studiene

*Tabell 4. Kvalitet på dokumentasjon til risiko for ingen eller alvorlig funksjonsnedsettelse hos overlevende født i uke 22-24.*

### **Fødsler i svangerskapsuke 25-27**

For svangerskapsuke 25 er sannsynligheten for å unngå funksjonsnedsettelse estimert til 56 % (95 % KI 42-69) og risikoen for alvorlig funksjonsnedsettelse estimert til 11 % (95 % KI 7-18). Disse to metaanalysene bestod av henholdsvis 7 studier med 428 barn og 8 studier med 485 barn. Sannsynligheten for å unngå funksjonsnedsettelse og risikoen for alvorlig funksjonsnedsettelse hos barn født i uke 26 ble estimert til 66 % (95 % KI 46-81) og 9 % (95 % KI 4-21). Seks studier med 572 barn inngikk i metaanalysen over overlevelse med ingen funksjonsnedsettelse og 7 studier med 604 barn rapporterte risikoen for alvorlig funksjonsnedsettelse. For barn født i uke 27 var sannsynligheten for ingen funksjonsnedsettelse estimert til 69 % (95 % KI 64-74) der to studier og 333 barn inngikk i metaanalysen. Risikoen for alvorlig funksjonsnedsettelse hos barn født i uke 27 ble estimert til 4 % (95 % KI 0-43), hvor kunnskapsgrunlaget bestod av to studier og 333 barn. Disse metaanalysene finnes ikke som vedlegg. Vi har ikke vurdert kvaliteten på dokumentasjonen for disse utfallene.

## Andre relevante studier

I tillegg vurderte syv studier risikoen for funksjonsnedsettelse hos ekstremt premature barn (39;51;52;58;67;71;75). Disse studiene målte funksjonsnedsettelse på andre måter enn med BSID II eller III og var derfor for ulike til å slå sammen i metaanalyser. Resultater fra disse studiene finnes i vedlegg 11.

---

## Risiko for cerebral parese (CP)

---

Fire studier (55;66;68;76) har målt risiko for CP hos tilsammen 715 overlevende barn ved ett til tre års alder. To av studiene (55;76) var vurdert til å ha høy risiko for systematiske feil, mens de to resterende studiene ble vurdert til å ha uklar risiko for systematiske feil. I studien til Weber (66) ble CP målt etter definisjonen til Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)(83), og Zayek (68) viste til Rosenbaum sin definisjon (84). Poon (55) og Munck (76) viste til definisjoner eller beskrivelser som samsvarer med de to tidligere nevnte definisjonene.

### Fødsler i svangerskapsuke 22

To tilgjengelige studier viste risikoen for CP mellom 13-33 % (66;68). De to studiene omfattet til sammen kun 20 barn, og vår metaanalyse estimerer risikoen for CP til 22 % (95 % KI 4 - 39) i denne gruppen (Vedlegg 12).

### Fødsler i svangerskapsuke 23

Data fra fire ulike kohorter rapporterte risikoen for CP fra 10 % (68) til 50 % (66). Studiene omfattet i alt 85 barn, og metaanalysen vår estimerer forekomsten av CP til 22 % (95 % KI 7-37) i denne gruppen (vedlegg 12).

### Fødsler i svangerskapsuke 24

Data fra fem kohorter som har fulgt opp 146 barn som er født i svangerskapsuke 24 angir tall for risikoen for CP mellom 5 % (68) og 33 % (66) (Vedlegg 12). En metaanalyse av de fem kohortene resulterte i at risikoen for CP ble estimert til 17 % (95 % KI 5-30) i denne pasientgruppen.

### Fødsler i svangerskapsuke 25-26

For barn født i uke 25 og 26 ble risikoen for CP beregnet til rundt 16 % i metaanalyser som omfattet fire studier med henholdsvis 218 og 246 barn. Konfidensintervallene strakk seg fra ca. 8 % til litt over 20 %. Det vil si at konfidensintervallene var noe smalere enn for fødsler i svangerskapsuke 22-24. Det er fortsatt usikkerhet om prognoseestimatene gjenspeiler den sanne prognosen (Vedlegg 12).

## Andre relevante studier

Risikoen for CP ble også rapportert i to andre studier som ikke ble inkludert i våre metaanalyser (43;44). Hinz (43) oppga kun resultater for risikoen for alvorlig CP med

Gross Motor Function Classification System nivå IV-V og Ishii (44) brukte en gammel definisjon av CP. Resultatene fra disse studiene er listet i vedlegg 13.

---

## Risiko for blindhet

---

Tre studier (43;44;68) vurderte prognosen for blindhet på ett eller begge øyne. Til sammen fulgte de tre studiene opp 1428 barn født i uke 22-27 i mellom 1,5 og tre år. Vi har vurdert alle de tre studiene til å ha uklar risiko for systematiske feil.

### Fødsler i svangerskapsuke 22

Tre kohorter fulgte opp i alt 40 barn hvorav fire var blinde på ett eller begge øyne. Metaanalysen estimerte risikoen for blindhet til ti prosent, med 95 % konfidensintervall som strakk seg fra 1 til 19 %. Metaanalysen viste ikke store variasjoner i prognoseestimert på tvers av studiene (Vedlegg 14).

### Fødsler i svangerskapsuke 23

Data fra tre ulike kohorter rapporterte forekomst av blindhet mellom 5 og 13 % (68). Studiene omfattet i alt 186 barn, og metaanalysen estimerer risikoen for blindhet til ti prosent (95 % KI 5 – 14) i denne gruppen. Metaanalysen var ikke forbundet med heterogenitet (Vedlegg 14).

### Fødsler i svangerskapsuke 24

Fem kohorter (872 barn) fra tre ulike studier (43;44;68) ble slått sammen i metaanalyser og viste at risikoen for blindhet var i underkant av to prosent i denne gruppen. Metaanalysen var ikke forbundet med heterogenitet, og konfidensintervallet var smalt (95 % KI 1-3) (Vedlegg 14).

### Fødsler i svangerskapsuke 25

Tre kohorter med til sammen 330 barn visste alle at risikoen for blindhet var svært nær null hos denne gruppen.

### Andre relevante studier

To studier (72;73) målte nedsatt syn som retinopati hos premature (RoP) ved 2.5 år og 4 år. Resultater fra disse studiene finnes i vedlegg 13.

---

## Risiko for hørselstap

---

Fem studier (43;44;55;68;76) rapporterte risikoen for nedsatt hørsel i begge ører definert ved behov for høreapparat. Til sammen ble 1598 barn fulgt opp frem til de var mellom to og fem år gamle. Vi vurderte studien til Munck (76) til å ha høy risiko for systematiske feil, mens de tre andre studiene ble vurdert å ha uklar risiko for systematiske feil.

### **Fødsler i svangerskapsuke 22**

Tre kohorter fulgte opp i alt 40 barn hvorav én (3 prosent) hadde et definert hørselstap. På grunn av få hendelser (n=1) valgte vi å ikke slå sammen resultatene i metaanalyse.

### **Fødsler i svangerskapsuke 23**

Data fra tre ulike kohortstudier rapporterte risikoen for hørselstap til mellom null (68) og 33 % (76). Studiene omfattet i alt 190 barn, og metaanalysen estimerte risikoen for hørselstap til i underkant av 4 % (95 % KI 1 – 7) i denne gruppen. I metaanalysen var det lite variasjon i rapportert hørselstap mellom de ulike studiene (Vedlegg 15).

### **Fødsler i svangerskapsuke 24**

Sju kohorter (882 barn) fra fem ulike studier (43;44;55;68;76) ble slått sammen i metaanalyse og viste at risikoen for blindhet var i underkant av tre prosent i denne gruppen. Metaanalysen var ikke forbundet med heterogenitet, og konfidensintervallet var smalt (95 % KI 1-5) (Vedlegg 15).

### **Fødsler i svangerskapsuke 25**

Data fra fire ulike kohorter rapporterte risikoen for hørselstap mellom null (68) og 13 prosent (55). Studiene omfattet i alt 366 barn, og metaanalysen estimerte risikoen for hørselstap til under to prosent (95 % KI 0 – 3) i denne gruppen. Metaanalysen var ikke forbundet med heterogenitet (Vedlegg 15).

### **Fødsler i svangerskapsuke 26**

Data fra tre kohorter rapporterte risikoen for hørselstap mellom null og tre prosent (68). På grunn av få hendelser (n=1) valgte vi å ikke slå sammen resultatene i metaanalyse.

### **Andre relevante studier**

En studie (55) målte også risikoen for nedsatt hørsel som krevde høreapparat, men den rapporterte ikke krav om nedsatt hørsel i begge ører. Studien ble derfor ikke inkludert i metaanalysene. For resultater fra denne studien-se vedlegg 13. Denne studien målte også nedsatt syn, men ikke blindhet. Den er derfor ikke inkludert i metaanalyser.



---

# Diskusjon

---

## Hovedfunn

---

Metaanalysene i denne systematiske oversikten viste at sannsynligheten for overlevelse hos levendefødte barn var fra 9 % (95 % KI 3-22) for barn født i uke 22 til 55 % (95 % KI 39-70) for barn født i uke 24. For barn overflyttet til nyfødtintensiv og født ved samme gestasjonsalder, var sannsynligheten for overlevelse 33 % (95 % KI 27-40) til 68 % (95 % KI 51-81). Denne variasjonen i prognoseestimatene på tvers av studiene medfører at vår tillit til estimatene svekkes.

Prognosen for overlevelse ved utskrivelse for levendefødte barn i uke 25-27 var henholdsvis 73 % (uke 25), 84 % (uke 26) og 90 % (uke 27). Det var mindre variasjon i overlevelseshraten for disse barna, sammenliknet med barn født i uke 22-24.

Metaanalysene viste at for barn født i uke 22 var sannsynligheten for å unngå funksjonsnedsettelse ikke mulig å anslå, mens risikoen for alvorlige funksjonsnedsettelse var omkring 37 % (95 % KI 21-58). For barn født i uke 24 var sannsynligheten for ingen funksjonsnedsettelse 43 % (95 % KI 27-60) og 18 % (95 % KI 11-29) for alvorlige funksjonsnedsettelse. Disse utfallene ble målt med BSID II og III ved 1,5-3 år etter fødsel.

Risikoen for CP ble estimert til 22 % (95 % KI 4-39) hos barn født i uke 22 og 23 og 17 % (95 % KI 5-30) hos barn født i uke 24. Risikoen for blindhet på ett eller begge øyne målt ved 2-3 års alder var 10 % (95 % KI 1-19) for barn født i uke 22 og 23. Hos barn født i uke 24-25 var risikoen rundt to prosent. For utfallsmålet svært nedsatt hørsel ved 2-3 år, var risikoen 3 % med smal feilmargin hos overlevende barn født i uke 23 og 24.

---

## Kvaliteten på forskningsresultatene

---

Kunnskapsgrunnlaget for overlevelse baserte seg på metaanalyser med 7- 18 kohortstudier og 3429 til 9185 levendefødte barn i uke 22-27. Den store variasjonen i prognoseestimatene for overlevelse mellom studiene tilsier at vår tiltro til totalestimatene må tones ned. Kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget for barn født i uke 22-24 er derfor vurdert til moderat og lav. Det indikerer at disse estimatene sannsynlig ligger nær den sanne prognosen, men det kan også være ulike.

Variasjonen i overlevelsesestimaterne på tvers av studiene kan skyldes flere variabler. Én av variablene kan være ulike metoder for å regne ut gestasjonsalder. Også i Norge praktiseres litt ulike metoder. I studiene som inngår i denne systematiske oversikten var metodene for å beregne termin og gestasjonsalder som oftest mangelfullt beskrevet. Det medfører at det er usikkerhet rundt prognoseestimaterne og det kan også forklare deler av heterogeniteten mellom studiene på prognose for overlevelse.

Den intensive behandlingen som ble gitt barna i de inkluderte studiene var mangelfullt beskrevet. Selv om studiene var hentet fra land som vi i Norge kan sammenlikne oss med, var det likevel ulikheter når det gjaldt den intensive behandlingen og behandlingsgrensene. Noen land, slik som Portugal, Sveits, Holland, Tyskland og Frankrike gir ifølge inkluderte studier ikke intensiv behandling til barn født i uke 22 og 23. De tilbyr kun symptomlindrende behandling (comfort care). Dette ser vi i studien til de Waal (40) som har hentet data fra Holland hos levendefødte barn i uke 23 og som rapporterte en lavere overlevelsesprognose enn Zayek og medarbeidere (68) som har innhentet data fra ett høyspesialisert sykehus i USA.

Det er også stor variasjon i hvordan data er samlet inn. Noe data er hentet fra nasjonale registre eller frivillige registre og noe data har regional eller lokal opprinnelse. Dataene fra Markestad og medarbeidere (50), som gjaldt alle barna som ble født i Norge i 1999 og 2000 med svangerskapsalder under 28 uker, er hentet fra Medisinsk fødselsregister, og validert mot fortløpende registreringer ved føde- og barneavdelingene. Disse dataene fra Markestad (50) har gjennomgående lavere overlevelsesprognose enn Zayek og medarbeidere (68) som rapporterte data fra ett sykehus. Variasjon i den intensive behandlingen, d.v.s. holdning til å tilby aktiv livreddende behandling, og datainnsamlingen kan bidra til å forklare variasjonen i prognoseestimaterne mellom studiene for barn født i uke 22-24.

Sosio-demografiske faktorer ved mor og far som utdanningsnivå, alder, røyking, overvekt, mormunn- og morkakesvikt, infeksjoner, og multiple svangerskap var mangelfullt rapportert i inkluderte studier. Dette er variabler som også kan påvirke prognosen for overlevelse og morbiditet.

Vi forsøkte å utforske sammenhenger mellom overlevelse og fødselsår uten å finne åpenbare tegn til en slik sammenheng. På grunn av begrensninger i datamaterialet var det ikke mulig å konkludere.

Metaanalysene som estimerte prognosen for grad av funksjonsnedsettelse, CP, betydelig nedsatt hørsel, og blindhet inneholdt færre studier, studier med høy risiko for systematiske feil og færre hendelser enn prognosene for overlevelse. Vi vurderte kun kvaliteten på dokumentasjonen med GRADE for ingen funksjonsnedsettelse og alvorlig funksjonsnedsettelse for barn født i uke 22-24. Denne dokumentasjonen var basert på to til ni studier med 7 til 299 barn. Vår tillit til resultatene ble vurdert til lav og svært lav. Det medfører at det er stor usikkerhet beheftet med disse prognoseestimaterne.

Kvaliteten på dokumentasjonen for prognose for overlevelse og morbiditet hos barn født i uke 25-27 ble ikke vurdert med GRADE. Det ble vurdert i samarbeid med eksterne

ekspertgruppe og oppdragsgiver at kun de viktigste utfallene under uke 25 skulle vurderes med GRADE. Dette skyldes også at usikkerheten rundt disse prognoseestimatene var mindre på grunn av flere deltakere og mindre heterogenitet mellom studiene (dvs. prognoseestimatene var relativt konsistente) sammenliknet med de samlede estimatene som ble hentet fra barn født i uke 22-24.

---

## **Styrker og svakheter**

---

### **Svakheter**

I kohortstudier er det ingen etablert og konsekvent terminologi for å beskrive studie-design eller metoden som er brukt. Vi har tatt hensyn til dette i litteratursøket ved å søke på ulike ord som typisk brukes i kohortstudier, f.eks. *longitudinal*, *prospective*, *follow-up*, *mortality*, *survival* og *morbidity*. Vi har også fått tilbakemelding fra ekspertgruppen om studier som ikke er kommet med i søket. Til tross for at vi har gjort et grundig søk, kan vi likevel ha gått glipp av relevante studier.

Hoved søket er snart 15 måneder gammelt. Det innebærer at nyere publiserte studier eventuelt kan bidra til å endre prognoseestimatene. Søket i WHO ICTRP ga få treff på prognosestudier. Dette kan skyldes at protokoller til prognosestudier ikke registreres i like høy grad som randomiserte kontrollerte studier. Som vist i vedlegg 16 finnes det pågående studier og nylig publiserte studier som kan bidra til å endre våre konklusjoner.

I studiene vi inkluderte ble funksjonsnivå målt med BSID ved 1,5 til 3 års alder, og målet er at BSID skal predikere fremtidig og senere funksjonsnivå når det gjelder motoriske, evnemessige og sansemessige funksjon. En systematisk oversikt som inkluderte studier med langtidsoppfølging har imidlertid vist at de ulike domeneene i BSID har begrenset prediktiv verdi for barnas videre utvikling (85). BSID er antakelig noe bedre egnet til å predikere kognitiv funksjon enn motorisk funksjon, men den relativt korte oppfølgingstiden i våre inkluderte studier og de begrensede prediktive egenskapene til BSID gjør at man nå være varsom med å trekke sikre konklusjoner om sammenhengene mellom ekstreme prematurfødsler og risiko for funksjonsnedsettelse seinere i livet.

### **Styrker**

Prognosen for overlevelse blant ekstremt premature barn avhenger av hvilke grunnlagstall man bruker. Vi har derfor laget metaanalyser basert på tall for alle fødsler (dvs. inkludert dødfødsler), levendefødte (dvs. uten dødfødsler) og basert på tall for barn flyttet til NICU (dvs. de barna som overlever initialfasen på fødeavdelingen). Dette mener vi er en styrke ved denne systematiske oversikten.

Vi oppgir også prognosen for hver enkelt gestasjonsuke. Det anser vi som en styrke når beslutninger skal tas vedrørende livreddende behandling for ekstremt premature barn.

Vi har hatt et tett samarbeid med en ekstern ekspertgruppe som har kommentert på prosjektplan, søkestrategi, metaanalyser, GRADE-vurderinger og utkast til rapport.

Ekspertgruppen representerte flere fagmiljøer innen behandling av ekstremt premature barn. I ettertid ser vi at denne gruppen også burde ha vært supplert med en obstetriker og fostermedisiner for å ha oppmerksomhet rettet mot hele forløpet fra foster-, fødsel-, nyfødt -og småbarnsperioden.

---

## Hvor generaliserbare er resultatene?

---

For å øke generaliserbarheten av resultatene til norsk kontekst, var kravet at alle inkluderte studier var av nyere dato (publisert fra og med år 2000 og frem til 2015) og fra land som det var naturlig å sammenlikne seg med.

Denne oversikten inneholder studier fra 18 høyinntektsland. Resultatene er hentet fra store nasjonale kohorter og fra høyspesialiserte enkeltsykehus. Det er stor variasjon i overlevelsesprognosene mellom de inkluderte studiene. Det kan indikere at konteksten påvirker estimatene. Dersom vi sammenlikner resultatene på overlevelse ved uke 22-24 med den eneste norske studien (50) som er inkludert i metaanalysene, ser vi at fra og med uke 23 er resultatene sammenfallene. Den identifiserte heterogeniteten i kunnskapsgrunnlaget kan likevel svekke generaliserbarheten av resultatene til en norsk kontekst.

Markestad (50) brukte ikke BSID II eller III for å vurdere risiko for funksjonsnedsettelse. Dette er måleverktøy som er utbredt i Norge. Vårt kunnskapsgrunnlag over sannsynlighet for funksjonsnedsettelse er basert på studier som har brukt BSID II eller III, men vi bidrar kun med prognoser for funksjonsnedsettelse frem til tre års alder.

---

## Overenstemmelse med andre oversikter

---

Vi kjenner til én systematisk oversikt som har oppsummert prognosestudier på overlevelse (15). Denne oversikten inkluderte kun åtte studier fra USA. Metaanalysen rapporterte prognose for overlevelse ved utskrivelse for barn født i uke 21-24. Prognosen var estimert til 46 % (95 % KI 41-51). Siden denne oversikten ikke oppga overlevelsesraten for hver svangerskapsuke, kan vi ikke sammenlikne den direkte med våre resultater.

Moore (16) har oppsummert ni studier over risiko for moderat til alvorlig og alvorlig funksjonsnedsettelse. Denne oversikten har slått sammen studier som har målt funksjonsnedsettelse på ulike måter. Moore (16) rapporterte risiko for alvorlig funksjonsnedsettelse på 31 % for barn født i uke 22, 17 % for barn født i uke 23 og 21 % for barn født i uke 24. Vi har kun slått sammen studier som har brukt BSID II og III for å måle funksjon. Våre prognoseestimer ligger litt høyere enn Moore (16) sine estimat for uke 22-23. For uke 24 er vårt prognoseestimat noe lavere.

---

## Resultatenes betydning for praksis og forskning

---

Denne systematiske oversikten viser at:

Fra og med uke 24 overlever mer enn halvparten av barna som blir født levende eller flyttet til NICU. Overlevelsen for barn født før uke 25 er fra 9 % til 55 %.

Prognoseestimatene for overlevendefødte barn i ukene 22-24 er usikre når det gjelder risiko for funksjonsnedsettelse, CP, blindhet og nedsatt hørsel frem til tre år alder.

For å estimere det sanne prognoseestimatet er vi avhengige av god rapportering av variabler som metode for å bestemme gestasjonsalder (GA), hvilken livreddende og intensiv behandling som ble gitt og tydelig redegjørelse for hvilke bakgrunnstall som er brukt for å estimere overlevelse.

Det er viktig at måleinstrument som anses som «gullstandard» brukes for å måle funksjonsnedsettelse i fremtidige prognosestudier. Dette vil bidra til at det er lettere å oppsummere resultater fra flere prognosestudier i metaanalyser.

I oversikten har vi ikke tatt med variasjonen i kostnad og i belastning for den nyfødte å gjennomgå intensiv nyfødtbehandling. Begge faktorene vil øke med avtagende svangerskapsalder.

---

## Kunnskapshull

---

Basert på denne systematiske oversikten, ser vi at det er behov for prognosestudier med lang oppfølgingstid om:

- Skoleprestasjoner
- Atferdsvansker
- Autisme
- Psykisk helse
- Egenrapportert og foreldrerapportert livskvalitet
- Lungeproblemer
- Motoriske vansker
- Cerebral parese
- Andre funksjonsnedsettelse, bl.a. sosiale utfordringer

---

# Konklusjon

Denne systematiske oversikten viser at sannsynligheten for overlevelse hos ekstremt premature barn, varierer mellom 9 % (95 % KI 3-22) til 33 % (95 % KI 27-40) for barn født i uke 22, avhengig av om man bruker tall fra levendefødte barn eller barn overflyttet til intensivavdeling. Tre studier som rapportere overlevelse blant alle barn født i uke 22 fant at nesten ingen av barna overlevde.

Den store variasjonen mellom studienes prognoseestimer i ukene 22-24 kan skyldes ulike metoder for å beregne gestasjonsalder, ulike kilder for å innhente data, og ikke minst ulik tilnærming til livreddende behandling lokalt, regionalt og nasjonalt. Denne variasjonen bidrar også til å svekke vår tillit til disse estimatene. Fra uke 24 til uke 27 overlever mer enn halvparten (55-90 %) av barna som blir født levende eller flyttet til intensivavdeling. Det er mindre variasjon på tvers av studier i overlevelsesprognosene hos barn født i uke 25-27 enn hos barn født i uke 22-24.

Metaanalyser i denne systematiske oversikten viser at andel barn som får alvorlig funksjonsnedsettelse varierer fra rundt 37 % i uke 22 og mellom 20 % til 11 % for ukene 23-25. Disse prognosene og prognosene for cerebral parese, blindhet og nedsatt hørsel, er svært usikre.

---

# Referanser

1. Blencowe H CS, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;9(379(9832)):2162-72.
2. Goldenberg RL CJ, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84.
3. World Health Organization. Preterm birth. [oppdatert 2016; lest 19.12.2016]. Tilgjengelig fra: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/)
4. Baron IS, Rey-Casserly C. Extremely preterm birth outcome: A review of four decades of cognitive research. *Neuropsychol Rev* 2010;20(4):430-52.
5. Nordermoen A, Bratlid D. Kostnader ved behandling av svært for tidlig fødte barn. *Tidsskr Nor Legeforen* 2010;130:1130-4.
6. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister og abortregisteret. Statistikkbank. F6 Svangerskapsvarighet. [lest 03.11.2015]. Tilgjengelig fra: <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>
7. Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009;301(21):2225-35.
8. Field D, Draper ES, Fenton A, Papiernik E, Zeitlin J, Blondel B, et al. Rates of very preterm birth in Europe and neonatal mortality rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(4):F253-F6.
9. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics* 2009;124(3):866-74.
10. Serenius F, Kallen K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmstrom 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.
11. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, Group EPS. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352(1):9-19.
12. Herber-Jonat S, Schulze A, Kribs A, Roth B, Lindner W, Pohlandt F. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003). *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):16-22.
13. De Groote I, Vanhaesebrouck P, Bruneel E, Dom L, Durein I, Hasaerts D, et al. Outcome at 3 years of age in a population-based cohort of extremely preterm infants. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):855-64.
14. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandez X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011. Results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015;169(3):230-8.
15. Salihu HM, Salinas-Miranda AA, Hill L, Chandler K. Survival of pre-viable preterm infants in the United States: A systematic review and meta-analysis. *Semin Perinatol* 2013;37(6):389-400.

16. Moore GP, Lemyre B, Barrowman N, Daboval T. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age: A meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2013;167(10):967-74.
17. Miljeteig I, Markestad T, Norheim OF. Physicians' use of guidelines and attitudes to withholding and withdrawing treatment for extremely premature neonates in Norway. *Acta Paediatr* 2007;96(6):825-9.
18. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering. Behandling og oppfølging av ekstremt premature barn. [lest 18.03.2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.prioritering.no/saker/behandling-og-oppfolging-av-ekstremt-premature-barn>
19. Moster D, Universitetet i Bergen. Kartlegging. Personlig meddelelse. 23.11.2016.
20. Økland I. Biases in second-trimester ultrasound dating related to prediction models and fetal measurements. [PhD-avhandling]: Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet NTNU; 2012.
21. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning: håndbok for nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utg. [oppdatert 2015; lest 01.03.2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/slik-oppsummerer-vi-forskning>
22. R Core team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical computing, Vienna, Austria. [lest 2016]. Tilgjengelig fra: [www.R-project.org](http://www.R-project.org)
23. Viechtbauer W. Conducting meta-analysis in R with the metafor package. *Stat Softw* 2010;36(3):1-48.
24. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. 2nd edn. San Antonio, TX: Psychological Cooperation; 1993.
25. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd edn. San Antonio, TX: Harcourt Assessment; 2006.
26. Johnson S, Moore T, Marlow N. Using the Bayley III to assess neurodevelopmental delay: which cut-off should be used? *Pediatr Res* 2014;75(5):670-4.
27. Gordon M, Lumley T. Forest plot: Advanced Forest plot using "grid" graphics. R package version 1.3. [oppdatert 2015; lest 01.10.2016]. Tilgjengelig fra: <https://cran.r-project.org/web/packages/forestplot/forestplot.pdf>
28. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj* 2008;336(7653):1106-10.
29. Iorio A, Spencer F, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ* 2015;350:h870.
30. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
31. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314:1039-51.
32. Abdel-Latif ME, Kecskes Z, Bajuk B, NSW and the ACT Neonatal Intensive Care Audit Group. Actuarial day-by-day survival rates of preterm infants admitted to neonatal intensive care in New South Wales and the Australian Capital Territory. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(3):F212-F7.
33. Agarwal P, Sriram B, Lim SB, Tin AS, Rajadurai VS. Borderline viability - neonatal outcomes of infants in Singapore over a period of 18 years (1990-2007). *Ann Acad Med Singapore* 2013;42(7):328-37.
34. Berger TM, Steurer MA, Woerner A, Meyer-Schiffer P, Adams M, Swiss Neonatal N. Trends and centre-to-centre variability in survival rates of very preterm infants (<32 weeks) over a 10-year-period in Switzerland. *Arch Dis Child* 2012;Fetal and neonatal edition. 97(5):F323-8.



35. Binet ME, Bujold E, Lefebvre F, Tremblay Y, Piedboeuf B. Role of gender in morbidity and mortality of extremely premature neonates. *Am J Perinatol* 2012;29(3):159-66.
36. Bodeau-Livinec F, Marlow N, Ancel PY, et al. Impact of intensive care practices on short-term and long-term outcomes for extremely preterm infants: comparison between the British Isles and France. *Pediatrics* 2008;122(5):e1014-21.
37. Bolisetty S, Legge N, Bajuk B, Lui K, New South W, the Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data C. Preterm infant outcomes in New South Wales and the Australian Capital Territory. *J Paediatr Child Health* 2015;51:713-21.
38. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012;345(7886):14.
39. D'Amore A, Broster S, Le Fort W, Curley A, East Anglian Very Low Birthweight Project. Two-year outcomes from very low birthweight infants in a geographically defined population across 10 years, 1993-2002: comparing 1993-1997 with 1998-2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(3):F178-85.
40. De Waal K, Kluckow M, Osborn D, Paradisis M, Evans N. Population-based diameter percentiles for measurement of central blood flow in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2012;48:10.
41. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr* 2010;156(1):49-53.e1.
42. Fischer N, Steurer MA, Adams M, Berger TM. Survival rates of extremely preterm infants (gestational age <26 weeks) in Switzerland: Impact of the Swiss guidelines for the care of infants born at the limit of viability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(6):F407-F13.
43. Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Das A, Bell EF, Vohr BR, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2011;127(1):62-70.
44. Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics* 2013;132(1):62-71.
45. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Harada K. Morbidity and mortality of infants born at the threshold of viability: Ten years' experience in a single neonatal intensive care unit, 1991-2000. *Pediatr Int* 2006;48(1):33-9.
46. Kutz P, Horsch S, Kuhn L, Roll C. Single-centre vs. population-based outcome data of extremely preterm infants at the limits of viability. *Acta Paediatr* 2009;98(9):1451-5.
47. Kyser KL, Morriss Jr FH, Bell EF, Klein JM, Dagle JM. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2012;119(4):795-800.
48. Landmann E, Misselwitz B, Steiss JO, Gortner L. Mortality and morbidity of neonates born at <26 weeks of gestation (1998-2003). A population-based study. *J Perinat Med* 2008;36(2):168-74.
49. Malloy MH. Changes in infant mortality among extremely preterm infants: US vital statistics data 1990 vs 2000 vs 2010. *J Perinatol* 2015;35:885-90.
50. Markestad T, Kaaresen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115(5):1289-98.
51. Michikata K, Sameshima H, Sumiyoshi K, Kodama Y, Kaneko M, Ikenoue T. Developmental changes in catecholamine requirement, volume load and corticosteroid supplementation in premature infants born at 22 to 28 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 2010;86(7):401-5.

52. Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 2012;345(7886):15.
53. Morgillo D, Morgillo-Mitchell J, Fontana M, Steurer M, Schmitt-Mechelke T, Bauder F, et al. Outcome of extremely low gestational age newborns (ELGANs) following a pro-active treatment approach: A Swiss single centre experience over 10 years. *Swiss Med Wkly* 2014;144(w14014).
54. Nguyen TP, Amon E, Al-Hosni M, Gavard JA, Gross G, Myles TD. "Early" versus "late" 23-week infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3):226.e1-6.
55. Poon WB, Ho SKY, Yeo CL. Short- and Long-Term Outcomes at 2, 5 and 8 Years Old for Neonates at Borderline Viability-An 11-Year Experience. *Annals Academy of Medicine Singapore* 2013;42(1):7-17.
56. Rieger-Fackeldey E, Schulze A, Pohlandt F, Schwarze R, Dinger J, Lindner W. Short-term outcome in infants with a birthweight less than 501 grams. *Acta Paediatr* 2005;94(2):211-6.
57. Rocha G, Guimaraes H. On the limit of viability extremely low gestational age at birth. *Acta Med Port* 2011;24 Suppl 2:181-8.
58. Garcia-Munoz Rodrigo F, Diez Recinos AL, Garcia-Alix Perez A, Figueras Aloy J, Vento Torres M. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: The EPI-SEN study and the SEN1500 network of the Spanish neonatal society (Sociedad Espanola de Neonatologia). *Neonatology* 2015;107:120-9.
59. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, Aebischer M, Grunt S, Borradori-Tolsa C, et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr* 2012;12:198.
60. Seaton SE, King S, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Babies born at the threshold of viability: changes in survival and workload over 20 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(1):F15-F20.
61. Stichtenoth G, Demmert M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, et al. Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: Data of the birth year 2010 Cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr* 2012;224(4):276-81.
62. Su B-H, Hsieh W-S, Hsu C-H, Chang J-H, Lien R, Lin C-H, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: Comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol* 2015;56(1):46-52.
63. Sugiura T, Kouwaki M, Togawa Y, Sugimoto M, Togawa T, Koyama N. Neurodevelopmental outcomes at 18 months' corrected age of infants born at 22 weeks of gestation. *Neonatology* 2011;100(3):228-32.
64. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: Outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics* 2004;114(3):663-75.
65. Veit-Sauca B, Boulahtouf H, Mariette JB, Thevenot P, Gremy M, Ledesert B, et al. Regionalization of perinatal care helps to reduce neonatal mortality and morbidity in very preterm infants and requires updated information for caregivers. [French]. *Arch Pediatr* 2008;15(6):1042-8.
66. Weber C, Weninger M, Klebermass K, Reiter G, Wiesinger-Eidenberger G, Brandauer M, et al. Mortality and morbidity in extremely preterm infants (22 to 26 weeks of gestation): Austria 1999-2001. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(21-22):740-6.
67. Wong D, Abdel-Latif ME, Kent AL. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: A regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(1):F12-F20.
68. Zayek MM, Trimm RF, Hamm CR, Peevy KJ, Benjamin JT, Eyal FG. The limit of viability: A single regional unit's experience. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(2):126-33.

69. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Kunzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010;157(5):733-9.e1.
70. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: Impact on mortality and morbidity. *Neonatology* 2013;103(4):252-8.
71. Boussicault G, Branger B, Savagner C, Roze JC. Survival and neurologic outcomes after extremely preterm birth. [French]. *Arch Pediatr* 2012;19(4):381-90.
72. Holmström GE, Källen K, Hellström A, Jakobsson PG, Serenius F, Stjernqvist K, et al. Ophthalmologic outcome at 30 months' corrected age of a prospective Swedish cohort of children born before 27 weeks of gestation. The extremely preterm infants in Sweden study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(2):182-9.
73. Jacobson L, Hard AL, Horemuzova E, Hammaren H, Hellstrom A. Visual impairment is common in children born before 25 gestational weeks - Boys are more vulnerable than girls. *Acta Paediatr* 2009;98(2):261-5.
74. Leversen KT, Sommerfelt K, Ronnestad A, et al. Prediction of neurodevelopmental and sensory outcome at 5 years in Norwegian children born extremely preterm. *Pediatrics* 2011;127(3):e630-8.
75. Leversen KT, Sommerfelt K, Ronnestad A, Kaaresen PI, Farstad T, Skranes J, et al. Predicting neurosensory disabilities at two years of age in a national cohort of extremely premature infants. *Early Hum Dev* 2010;86(9):581-6.
76. Munck P, Haataja L, Maunu J, Parkkola R, Rikalainen H, Lapinleimu H, et al. Cognitive outcome at 2 years of age in Finnish infants with very low birth weight born between 2001 and 2006. *Acta Paediatr* 2010;99(3):359-66.
77. Sommer C, Urlesberger B, Maurer-Fellbaum U, Kutschera J, Muller W. Neurodevelopmental outcome at 2 years in 23 to 26 weeks old gestation infants. *Klin Padiatr* 2007;219(1):23-9.
78. Sugiura T, Kouwaki M, Togawa Y, Sugimoto M, Togawa T, Koyama N. Neurodevelopmental outcomes at 18 months' corrected age of infants born at 22 weeks of gestation in japan. *J Perinat Med* 2011;39.
79. Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, et al. Mortality Rates for Extremely Low Birth Weight Infants Born in Japan in 2005. *Pediatrics* 2009;123(2):445-50.
80. Zeitlin J, Ancel PY, Delmas D, Breart G, Papiernik E, Dehan M, et al. Changes in care and outcome of very preterm babies in the Parisian region between 1998 and 2003. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(3):F188-F93.
81. de Waal CG, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Walther FJ. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in the Netherlands in 2007. *PLoS One* 2012;7(7):e41302.
82. Touwen B. *Neurological Development in infancy*. London: William Heinemann Medical Books; 1976.
83. Surveillance of Cerebral Palsy Europe (SCPE). Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:816-24.
84. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007;109:8-14.
85. Luttikhuisen dos Santos EdK, JF; Kønigs, M van Elburg, RM; Oosterlaan, J, . Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early Hum Dev* 2013;Jul; 89(7):487-96.

---

# Vedlegg

---

## Vedlegg 1. Søkestrategi

---

### **Søk 1 Systematiske oversikter**

Dato for søk: 15.6.2015

Databaser søkt: Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE Database of Abstracts of Reviews of Effects, HTA Database, Epistemonikos, PubMed, MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cinahl, Prospero, POP-database

Søkestrategi: ekstremt premature barn AND systematiske oversikter.

Ingen års avgrensning.

Søketreff totalt: 321

Søketreff etter dublettkontroll: 229

### **Cochrane Library**

Søketreff: Cochrane Database of Systematic Reviews 36, DARE 7, HTA 2

- #1 MeSH descriptor: [Infant, Extremely Premature] explode all trees
- #2 (extreme\* near/3 (prematu\* or preterm\*)):ti,ab,kw
- #3 ((week\* or wk) near/3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") near/10 (born or preterm or premature or deliver\* or birth or gestation\*)):ti,ab,kw
- #4 ((born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*) near/10 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") near/3 (week\* or wk)):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Infant, Premature] this term only
- #6 MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees
- #7 (#3 or #4) and (#5 or #6)
- #8 #1 or #2 or #7

### **Ovid MEDLINE, Embase, PsycINFO**

Søketreff:

Embase 1980 to 2015 Week 24: 166

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present: 140

PsycINFO 1806 to June Week 2 2015: 7

Søketreff etter Ovid dublettkontroll:

Embase 1980 to 2015 Week 24: 158

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present: 46  
PsycINFO 1806 to June Week 2 2015: 5

1. Infant, Extremely Premature/ use pmoz
2. (extreme\* adj3 (prematu\* or preterm\*)).tw.
3. ((week\* or wk) adj3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj10 (born or preterm or premature or deliver\* or birth or gestation\*)).tw.
4. ((born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*) adj10 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj3 (week\* or wk)).tw.
5. \*Infant, Premature/ use pmoz or \*Premature birth/ use pmoz or \*prematurity/ use emez or \*premature birth/ use psyh
6. (3 or 4) and 5
7. ((week\* or wk) adj3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj10 (born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*)).ti.
8. or/1-2,6-7
9. ((systematic\* adj2 (review\* or overview)) or meta-anal\* or (search\* adj2 (database\* or systematic\*)) or (review\* and (medline or pubmed))).mp,pt.
10. 8 and 9
11. remove duplicates from 10

### **Epistemonikos**

Søketreff: Overviews 0, systematic reviews 18, structured summary 3

Advanced search

(title:( "extremely premature" OR "extremely preterm" ) OR abstract:( "extremely premature" OR "extremely preterm" ))

### **Cinahl**

Søketreff: 14

S13 S7 AND S11 Limiters - Exclude MEDLINE records

S12 S7 AND S11

S11 S8 OR S9 OR S10

S10 TI ( (systematic\* N2 (review\* or overview)) or meta-anal\* or (search\* N2 (database\* or systematic\*)) or (review\* and (medline or pubmed)) ) OR AB ( (systematic\* N2 (review\* or overview)) or meta-anal\* or (search\* N2 (database\* or systematic\*)) or (review\* and (medline or pubmed)) )

S9 (MH "Meta Analysis")

S8 (MH "Systematic Review")

S7 S1 OR S6

S6 S4 AND S5

S5 S2 OR S3

S4 (MH "Infant, Premature") OR (MH "Labor, Premature")

S3 TI ( (born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*) N10 (22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28) N3 (week\* or wk) ) OR AB ( (born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*) N10 (22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28) N3 (week\* or wk) )

S2 TI ( (week\* or wk) N3 (22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28) N10 (born or preterm or premature or deliver\* or birth or gestation\*) ) OR AB ( (week\* or wk) N3 (22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28) N10 (born or preterm or premature or deliver\* or birth or gestation\*) )

S1 TI ( extreme\* N3 (prematu\* or preterm\* ) ) OR AB ( extreme\* N3 (prematu\* or preterm\* ) )

### **PubMed**

Søketreff: 6

(systematic review OR meta-analysis or meta-analysis) AND publisher[sb]

### **CRD Databases**

Søketreff: DARE 18, HTA 3

- 1 MeSH DESCRIPTOR Infant, Extremely Premature EXPLODE ALL TREES
- 2 (extremely premature)
- 3 (extremely preterm)
- 4 #1 OR #2 OR #3

### **PROSPERO**

Søketreff: 5

Søk 1

All fields: extremely premature

Søk 2

All fields: extremely preterm

### **POP Database**

Søketreff: 0

Keywords: premature

### **Søk 2 Kohortstudier**

Dato for søk: 23.6.2015

Søket ble fagfelleurdert av Gyri Hval Straumann.

Databaser søkt: Cochrane CENTRAL, PubMed, MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cinahl, ISI Web of Science, SveMed, Maternity and Infant Care.

Søkestrategi: ekstremt premature barn AND kohortstudier AND publikasjonsår 2000-2015.

Søketreff totalt: 6229

Søketreff etter dublettkontroll: 4874

### **Cochrane CENTRAL**

Søketreff: 199

Ekstrasøk på "very preterm" 24.6.2015 ga 28 nye referanser.

#1 MeSH descriptor: [Infant, Extremely Premature] explode all trees

#2 (extreme\* near/3 (prematu\* or preterm\*))

#3 ((week\* or wk) near/3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28"))

near/10 (born or preterm or premature or deliver\* or birth or gestation\*)

#4 ((born or preterm or premature or deliver\* or birth or gestation\*) near/10 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28")) near/3 (week\* or wk))

#5 MeSH descriptor: [Infant, Premature] this term only

#6 MeSH descriptor: [Premature Birth] explode all trees

#7 ((prematu\* or preterm\*) and (infan\* or babies or child\*)):ti

#8(#3 or #4) and (#5 or #6 or #7)  
 #9((week\* or wk) near/3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28")  
 near/10 (born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*)):ti  
 #10 (periviable next (birth\* or deliver\* or gestation\*))  
 #11 (threshold near/2 viability)  
 #12 "extremely low" next gestation\* next age\*  
 #13 #1 or #2 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12  
 #14 cohort\* or ((longitudin\* or prospective\* or retrospective\* or follow-up or prog-  
 nos\* or observational or epidemiol\*) near/3 (study or studies or analys\* or data)) or  
 (register next stud\*)  
 #15 (mortality or survival or morbidity) near/2 study  
 #16 disease next course\*  
 #17 (mortality or morbidity or survival or longitudin\* or prospective\* or retrospec-  
 tive\* or "follow-up" or prognos\* or observational or epidemiol\* or "long-term"):ti  
 #18 #14 or #15 or #16 or #17  
 #19 #13 and #18  
 #20 MeSH descriptor: [Infant, Extremely Premature] explode all trees and with  
 qualifier(s): [Growth & development - GD, Psychology - PX]  
 #21 #19 or #20 Publication Year from 2000 to 2015  
 #22 ((very next (preterm\* or prematur\*)) and ((week\* or gestation\*) near/3 ("22"  
 or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") near/3 (week\* or gestation\*))) or  
 (very next (preterm\* or prematur\*)):ti  
 #23 cohort\*  
 #24 #22 and #23  
 #25 #24 not #21

### **MEDLINE, Embase, PsycINFO (via Ovid)**

Søketreff MEDLINE: 2614

Søketreff Embase: 2972

Søketreff PsycINFO: 207

Søketreff totalt etter Ovid dublettkontroll: 3975

Ekstrasøk på «very preterm» 24.6.2015 ga 672 nye unike referanser.

1. Infant, Extremely Premature/ use pmoz
2. (extreme\* adj3 (prematu\* or preterm\*)).tw.
3. ((week\* or wk) adj3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj5  
(born or preterm or premature or deliver\* or birth or gestation\*)).tw.
4. ((born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*) adj5 ("22" or "23" or  
"24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj3 (week\* or wk)).tw.
5. (gestation\* adj3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj3 gesta-  
tion\*)).tw.
6. Infant, Premature/ use pmoz or \*Premature birth/ use pmoz or \*prematurity/ use  
emez or premature birth/ use psyh or ((prematu\* or preterm\*) and (infan\* or babies  
or child\* or newborn\* or new\* born\* or neonate\*)).ti.
7. (3 or 4 or 5) and 6
8. ((week\* or wk) adj3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj5  
(born or preterm\* or prematur\* or deliver\* or gestation\*)).ti.
9. (periviable adj (birth\* or deliver\* or gestation\*)).tw.
10. (threshold adj2 viability).tw.

11. extremely low gestation\* age\*.tw.
12. or/1-2,7-11
13. (cohort\* or ((longitudin\* or prospective\* or retrospective\* or follow-up or prognos\* or observational or epidemiol\*) adj3 (study or studies or analys\* or data)) or register stud\*).mp,pt,md.
14. ((mortality or morbidity or survival) adj2 study).mp,pt,md.
15. (mortality or morbidity or survival).ti.
16. (longitudin\* or prospective\* or retrospective\* or follow-up or prognos\* or observational or epidemiol\* or long-term).ti.
17. disease course\*.mp.
18. 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19. 12 and 18
20. Infant, Extremely Premature/gd, px use pmoz [Growth & Development, Psychology]
21. 19 or 20
22. limit 21 to yr="2000 -Current"
23. remove duplicates from 22
24. ((very adj (preterm\* or prematur\*)) and ((week\* or gestation\*) adj3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj3 (week\* or gestation\*))).tw. or (very adj (preterm\* or prematur\*)).ti.
25. cohort\*.mp.
26. 24 and 25
27. limit 26 to yr="2000 -Current"
28. remove duplicates from 27
29. 28 not 23 [Ekstrasøk på "very premature"]

## **PubMed**

Søketreff: 65

(extremely premature OR extremely preterm) AND (cohort OR longitudin\* OR prospective\* OR retrospective\* OR follow-up OR prognos\* OR observational OR epidemiol\* OR long-term or mortality OR morbidity OR survival) AND publisher [sb]

## **Cinahl**

Søketreff: 99

S15 S7 AND S13 Limiters - Exclude MEDLINE records; Published Date: 20000101-20150631

S14 S7 AND S13

S13 S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12

S12 TI mortality or morbidity or survival or longitudin\* or prospective\* or retrospective\* or "follow-up" or prognos\* or observational or epidemiol\* or "long-term"

S11 (MH "Prospective Studies+") OR (MH "Retrospective Design") OR (MH "Non-experimental Studies")

S10 TI "disease course" OR AB "disease course"

S9 TI ( ((mortality or morbidity or survival) ) N2 study ) OR AB ( ((mortality or morbidity or survival) N2 study) )

S8 TI ( (cohort\* or ((longitudin\* or prospective\* or retrospective\* or "follow-up" or prognos\* or observational or epidemiol\*) N3 (study or studies or analys\*



or data)) or "register stud\*") ) OR AB ( (cohort\* or ((longitudin\* or prospec-  
tive\* or retrospective\* or "follow-up" or prognos\* or observational or epi-  
demiol\*) N3 (study or studies or analys\* or data)) or "register stud\*") )

S7 S1 OR S6

S6 S4 AND S5

S5 S2 OR S3

S4 (MH "Infant, Premature") OR (MH "Labor, Premature") or TI (prematu\* and  
(infan\* or babies or child\*))

S3 TI ( (born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*) N10 (22 or 23 or  
24 or 25 or 26 or 27 or 28) N3 (week\* or wk) ) OR AB ( (born or preterm or  
premature or deliver\* or gestation\*) N10 (22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or  
28) N3 (week\* or wk) )

S2 TI ( (week\* or wk) N3 (22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28) N10 (born or pre-  
term or premature or deliver\* or birth or gestation\*) ) OR AB ( (week\* or wk)  
N3 (22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28) N10 (born or preterm or prema-  
ture or deliver\* or birth or gestation\*) )

S1 TI ( extreme\* N3 (prematu\* or preterm\*) ) OR AB ( extreme\* N3 (prematu\* or  
preterm\*) )

### **ISI Web of Science**

Søketreff: 975

# 8 #6 AND #1 Refined by: Databases: ( WOS ) Timespan=2000-2015

# 7 #6 AND #1

# 6 #5 OR #4 OR #3 OR #2

# 5 TITLE: ("mortality" or "morbidity" or "survival" or "prognos\*")

# 4 TOPIC: ("disease course\*")

# 3 TOPIC: (("mortality" or "morbidity" or "survival") NEAR/2 "study")

# 2 TOPIC: ("cohort\*" or (("longitudin\*" or "prospective\*" or "retrospective\*" or  
"follow-up" or "prognos\*" or "observational" or "epidemiol\*") NEAR/3  
("study" or "studies" or "analys\*" or "data")) or "register stud\*")

# 1 TOPIC: (("extremely premature" or "extremely preterm"))

### **SveMed**

Søketreff: 36

1 extremely premature MeSH

2 (ekstremt OR extremt OR extremely) AND (prematu\* OR preterm\* OR "för tidigt  
föd\*" OR "for tidlig født\*" OR "for tidligt født\*")

3 #1 OR #2

4 #1 OR #2 AND year:[2000 TO 2015]

### **Maternity and Infant Care (via Ovid)**

1971 to May 2015

Søketreff: 880

1 (extreme\* adj3 (prematu\* or preterm\*)).tw.

2 ((week\* or wk) adj3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj10  
(born or preterm or premature or deliver\* or birth or gestation\*)).tw.

- 3 ((born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*) adj10 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj3 (week\* or wk)).tw.
- 4 premature.de.
- 5 (prematu\* and (infan\* or babies or child\*)).ti.
- 6 (prematu\* adj5 (infan\* or babies or child\*)).tw.
- 7 (2 or 3) and (4 or 5 or 6)
- 8 ((week\* or wk) adj3 ("22" or "23" or "24" or "25" or "26" or "27" or "28") adj10 (born or preterm or premature or deliver\* or gestation\*)).ti.
- 9 1 or 7 or 8
- 10 (cohort\* or ((longitudin\* or prospective\* or retrospective\* or follow-up or prognos\* or observational or epidemiol\*) adj3 (study or studies or analys\* or data)) or register stud\*).mp,pt.
- 11 ((mortality or morbidity or survival) adj2 study).mp,pt.
- 12 (mortality or morbidity or survival).ti.
- 13 (longitudin\* or prospective\* or retrospective\* or follow-up or prognos\* or observational or epidemiol\* or long-term).ti.
- 14 disease course\*.mp.
- 15 or/10-14
- 16 9 and 15
- 17 limit 16 to yr="2000 -Current"

### **Supplerende søk i MEDLINE, Embase og PsycINFO**

Nye søketreff: 279

1. (extreme\* adj3 (premature or preterm)).tw
2. (outcome or survival or mortality or morbidity or follow-up or longterm or long-term or trajector\* or development).ti
3. (population adj3 study).tw
4. 2 or 3
5. 1 and 4
6. Limit 5 to yr=2000-Current
7. Remove duplicates from 6

---

## Vedlegg 2. Sjekkliste for systematiske skjevheter

---

### SJEKKLISTE FOR KOHORTER FOR PROSJEKT 1038

---

Artikkel: .....

Vurdert av: .....

	Ja	Uklart	Nei
1. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?			
Kommentar:			
2. Var studien prospektiv?			
Kommentar:			
3. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig? NB! GA målt med ultralyd eller siste mens første dag?			
Kommentar:			
4. Er det utført frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?			
Kommentar:			
5. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?			
Kommentar:			
6. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet?			
Kommentar:			

---

## Vedlegg 3. Ekskluderte studier med begrunnelse

---

### Ekskludert på grunn av feil studie design (N=39):

1. Eleven year follow-up shows extremely preterm children are three times as likely to have psychiatric disorder than full-term infants. *Medical News Today* 2010.
2. Youngest preemies' survival rate unchanged. *Health Finder* 2010.
3. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *Child Care Health Dev* 2013;39(2):301-2.
4. Agut T, Poo P, Launes C, Auffant M, Iriondo M. Incidence of cerebral palsy in a cohort of preterm infants with a gestational age of less than 28 weeks. [French]. *Anales de Pediatria* 2014;82(1):49-50.
5. Allegaert K, Cassey V, Naulaers G, Vanhale C, Devlieger H, Casteels I. Dopamine is an indicator but not an independent risk factor for grade 3 retinopathy of prematurity in extreme low birthweight infants [9]. *Br J Ophthalmol* 2004;88(2):309-10.
6. American Thoracic S. Extremely preterm babies face long-term lung deficits. *Medical News Today* 2010.
7. Bhandari V, Finer NN, Ehrenkranz RA, et al. Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal outcomes. *Pediatrics* 2009;124(2):517-26.
8. Brogardh-Roth S. The preterm child in dentistry. Behavioural aspects and oral health. *Swedish Dental Journal - Supplement* 2010;(208):11-85.
9. Chavez-Valdez R, McGowan J, Cannon E, et al. Contribution of early glycemic status in the development of severe retinopathy of prematurity in a cohort of ELBW infants. *J Perinatol* 2011;31:749-56.
10. Dewan H, Morris JM, Kilpatrick S. Perinatal survival rate is 20% after premature rupture of membranes prior to 23 weeks gestation - Meta-analysis. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* 2002;4(3):114-5.
11. Doyle LW, Anderson PJ. Pulmonary and neurological follow-up of extremely preterm infants. *Neonatology* 2010;97(4):388-94.
12. Doyle LW, Anderson PJ. Long term outcome for the tiniest or most immature babies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(2):71.
13. Fauchere JC, Bucher HU, Moriette G, Pollak A. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003). *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(5):e60; author reply e-1.
14. Felderhoff-Muser U. [Long-term outcome of neurologic development after extremely premature birth]. [German]. *Kinderkrankenschwester : Organ der Sektion Kinderkrankn-pflege / Deutsche Gesellschaft fur Sozialpadiatrie und Deutsche Gesellschaft fur Kinderheilkunde* 2011;30(1):3-7.
15. Fellman V, Kushnerenko E, Mikkola K, Ceponiene R, Leipala J, Naatanen R. Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: A possible sign of cognitive dysfunction? *Pediatr Res* 2004;56(2):291-7.
16. Finnstrom O. [Swedish extremely premature children do better seen from an international point of view]. *Lakartidningen* 2005;102(49):3775-6.
17. Fledelius HC, Bangsgaard R, Slidsborg C, Lacour M. Refraction and visual acuity in a national Danish cohort of 4-year-old children of extremely preterm delivery. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2015;93(4):330-8.
18. Fuessl HS. The high price of very preterm birth. [German]. *MMW-Fortschritte der Medizin* 2008;150(32-35):23.
19. Gaddlin PO. Follow-up studies of very low birthweight children in Sweden. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2011;100(7):940-9.
20. Gortner L. [Long-term outcome for very preterm neonates]. *Klin Padiatr* 2008;220(2):55-6.
21. Gortner L, Landmann E. Prognosis of extremely premature babies. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005;153(12):1148-+.
22. Groenendaal F. Long term follow-up of extremely preterm neonates. *BMJ* 2012;345(7886):10.
23. Groenendaal F, Kornelisse R, Hukkelhoven C. Survival at a gestational age of 24 weeks in the Netherlands. *JAMA pediatrics* 2014;168(6):582.
24. Hellgren K. Important long term follow-up of visual function, perception and cognition in extremely preterm infants. *Barnläkaren* 2014;13(2):13-4.

25. Kmietowicz Z. No change in rate of severe disability among very premature babies. *BMJ* 2012;345(7886):3.
26. Lowe J, Watkins J, Edwards M, Henderson J, Kotecha S. Levels of physical activity in children born preterm or at low birthweight. *Eur Respir J* 2014;44.
27. Marston L, Peacock JL, Calvert SA, Greenough A, Marlow N. Factors affecting vocabulary acquisition at age 2 in children born between 23 and 28 weeks' gestation. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(8):591-6.
28. Modi N. Survival after extremely preterm birth. *BMJ* 2008;336(7655):1199-200.
29. Msall ME, Tremont MR. Measuring functional outcomes after prematurity: Developmental impact of very low birth weight and extremely low birth weight status on childhood disability. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2002;8(4):258-72.
30. Pascoe L, Roberts G, Doyle LW, Lee KJ, Thompson DK, Seal ML, et al. Preventing academic difficulties in preterm children: A randomised controlled trial of an adaptive working memory training intervention - IMPRINT study. *BMC Pediatr* 2013;13(1).
31. Platt MJ. Long-term outcome for very preterm infants. *Lancet* 2008;371(9615):787-8.
32. Reading R. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *Child Care Health Dev* 2013;39(2):302-3.
33. Saugstad OD. Better prognosis for the extremely premature infants. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010;130(1):52-4.
34. Smith LK, Draper ES, Field D. Long-term outcome for the tiniest or most immature babies: survival rates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(2):72-7.
35. Tanne JH. Swedish national study reports improved survival for extremely preterm infants. *Br Med J* 2009;338.
36. Urlesberger B, Muller W. Prognosis of preterm infants with a birth weight < 1,501 g. [German]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2004;44(1):19-24.
37. Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD, Bann CM, Hintz SR, Das A, et al. Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes. *J Pediatr* 2012;161(2):222-8.e3.
38. Zachariassen G. Nutrition, growth, and allergic diseases among very preterm infants after hospital discharge. *Dan Med J* 2013;60(2):B4588.
39. Zeitlin J, Ancel P-Y. Interpreting data on the health outcomes of extremely preterm babies. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2011;96(5):F314-F6.

**Ekskludert fordi de var dubletter (N=8):**

1. Agarwal P, Sriram B, Rajadurai VS. Neonatal outcome of extremely preterm Asian infants <28 weeks over a decade in the new millennium. *J Perinatol* 2015;35(4):297-303.
2. Austeng D, Kallen K, Hellstrom A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, et al. Regional differences in screening for retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks of gestation in Sweden - the EXPRESS study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2014;92(4):311-5.
3. Austeng D, Kallen KBM, Ewald UW, Jakobsson PG, Holmstrom GE. Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009;127(10):1315-9.
4. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: Prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ* 2008;336(7655):1221-3.
5. Group E. 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.
6. Kallen K, Serenius F, Westgren M, Marsal K, Fritz T, Holmgren PA, et al. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: Prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:1203-14.
7. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2011;128(2):e348-57.
8. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity - Moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358(16):1672-81.

**Ekskludert fordi studiene ikke kom fra relevante land og skrevet på ekskluderte språk (N=5)**

1. Badiee Z, Naseri F, Sadeghnia A. Early versus delayed initiation of nasal continuous positive airway pressure for treatment of respiratory distress syndrome in premature newborns: A randomized clinical trial. *Adv* 2013;2:4.
2. Benitez A, Schapira IT, Aspres N, Fels V, Galindo A, Largaia M. Distanced evolution of premature neonates born before the twenty-ninth week of gestation: Morbidity, growth and development during the first 2 years of life. *Saludarte* 2002;2(4):19-31.
3. Peter V, Judit J, Agnes H, Botond B, Timea K, Barbara P, et al. Changes in the outcome of extremely low birth weight infants less than 500 grams in the First Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University. *Orv Hetil* 2015;156(10):404-8.
4. Procianoy RS, Koch MS, Silveira RC. Neurodevelopmental Outcome of Appropriate and Small for Gestational Age Very Low Birth Weight Infants. *J Child Neurol* 2009;24(7):788-94.
5. Zlatohlavkova B, Kytmarova J, Kubena AA, Fleischnerova A, Dokoupilova M, Plavka R. Five-year survival without major disability of extremely preterm infants born at 22-27 weeks' gestation admitted to a NICU. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2010;99(11):1618-23.

**Ekskludert på grunn av feil oppfølgingstid (N=16):**

1. Aikawa H, Noro M. Low incidence of sight-threatening retinopathy of prematurity in infants born before 28 weeks gestation at a neonatal intensive care unit in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2013;230(3):185-90.
2. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-Associated Pneumonia in Extremely Preterm Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit: Characteristics, Risk Factors, and Outcomes. *Pediatrics* 2003;112(6 I):1283-9.
3. Austeng D, Kallen KBM, Hellstrom A, Tornqvist K, Holmstrom GE. Natural history of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2010;128(10):1289-94.
4. Chavez-Valdez R, McGowan J, Cannon E, et al. Contribution of early glycemic status in the development of severe retinopathy of prematurity in a cohort of ELBW infants. *J Perinatol* 2011;31:749-56.
5. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W, et al. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003;111(3):469-76.
6. Davis JW, Jary S, Cairns PA, Harding D, Luyt K. Improved cognitive ability in preterm infants: The impact of a sepsis reduction care bundle. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:A51.
7. Farstad T, Bratlid D, Medbo S, Markestad T. Bronchopulmonary dysplasia - Prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2011;100(1):53-8.
8. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012;40(1):93-9.
9. Herrmann K, Carroll K. An Exclusively Human Milk Diet Reduces Necrotizing Enterocolitis. *Breastfeed Med* 2014;9(4):184-90.
10. Isaza G, Arora S. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *Can J Ophthalmol* 2012;47(3):296-300.
11. Kennedy KA, Wrage LA, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Evaluating retinopathy of prematurity screening guidelines for 24- to 27-week gestational age infants. *J Perinatol* 2014;34(4):311-8.
12. Khodabux CM, Hack KEA, Von Lindern JS, Brouwers H, Walther FJ, Brand A. A comparative cohort study on transfusion practice and outcome in two Dutch tertiary neonatal centres. *Transfus Med* 2009;19(4):195-201.
13. Leppanen M, Lapinleimu H, Lehtonen L, Rautava P. Growth of extremely preterm infants born in 2001-2010. *Acta Paediatr* 2013;102(2):206-8.
14. Rahkonen P, Heinonen K, Lano A, Raikkonen K, Metsaranta M, Andersson S, et al. Mother-child interaction is associated with developmental outcome in extremely low gestational age children. *Arch Dis Child* 2012;97:A361.

15. Tashiro J, Perez EA, Sola JE. Reduced Hospital Mortality With Surgical Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Premature, Extremely Low Birth Weight Infants: A Propensity Score-matched Outcome Study. *Ann Surg* 2015.
16. Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, Pellicano A, Dargaville PA, Australian, et al. Trends in use and outcome of newborn infants treated with high frequency ventilation in Australia and New Zealand, 1996-2003. *J Paediatr Child Health* 2007;43(3):160-6.

**Ekskludert fordi de var postere (N=116):**

1. Neurologic development after extreme prematurity. *ACOG Clinical Review* 2005;10(4):11-2.
2. Extreme prematurity and behavioral problems. *ACOG Clinical Review* 2009;14(2):12-.
3. Abstracts of the 15th Annual Congress of the Perinatal Society of Australia and New Zealand, PSANZ 2011. *J Paediatr Child Health* 2011;47.
4. *Perinatal Medicine* 2011. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96.
5. A.M DO, Piga S, Coletti MF, De Marchis C, Cuttini M. Eating, sleeping, hyperactivity and attention problems in very preterm children at 12, 24, 36 months follow-up. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2011;100:16.
6. Ahmed I, Walker K, Midgley P, Thomas A. Neutrophil oxidative burst in response to chemical and bacterial stimulation in preterm infants and expression of adhesion molecules. *Br J Haematol* 2009;145:74.
7. Alexandrou G, Karlen J, Skiold B, Norman M, Aden U, Vanpee M. Hyperglycemia during the first days of life and mortality in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2007;96:32-.
8. Allegaert K, Cassey V, Naulaers G, Vanhale C, Devlieger H, Casteels I. Dopamine is an indicator but not an independent risk factor for grade 3 retinopathy of prematurity in extreme low birthweight infants [9]. *Br J Ophthalmol* 2004;88(2):309-10.
9. Anca B, Stamatina M, Visan A. Neurologic outcome in babies under 32 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2013;41.
10. Ancel PY. Survival of very preterm children born in 2011: First results of the epipage 2 cohort study. *Arch Dis Child* 2012;97:A30.
11. Andrews B, Lagatta J, Caldarelli L, Spelke B, Meadow W. Does morbidity parallel mortality for extremely premature infants? And what would it mean if it didn't? *Pediatr Res* 2009;66 (4):471.
12. Aragon M, Nim A, Lowe J, Ohls RK. Effects of erythropoiesis stimulating agents and parental stress on development of former preterm infants. *J Investig Med* 2014;62 (1):200.
13. Arnfield E, Jordan R, Pareezer L, Ware R, Boyd RN. Impact of preterm versus term birth on comorbidities and functional outcomes in preschool age children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:69.
14. Arora V, Cayabyab R, Durand M, Ramanathan R. Graded oxygen saturation targets for premature infants in relation to outcomes. *J Investig Med* 2013;61 (1):205.
15. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. The effect of differing oxygen saturation targeting ranges on long term growth and development of extremely preterm, oxygen dependent infants: The Boost Trial. *Pediatr Res* 2002;51(4):378a-9a.
16. Austin NC, Spencer C, Pritchard V, Woodward L. Neuromotor outcomes of a regional cohort of children born very preterm at 9 years. *J Paediatr Child Health* 2010;46:23.
17. Ballard RA, Keller RL, Black DM, Ballard PL, Asselin J, Eichenwald EC, et al. Treatment of ventilated preterm (PT) infants with late surfactant does not increase survival without bronchopulmonary dysplasia(BPD) at 36 WK PMA. *Arch Dis Child* 2014;99:A30.
18. Bickle Graz M, Schneider J, Truttmann AC. From 1990 to 2011: Does cerebral palsy still affect preterm children? *Arch Dis Child* 2014;99:A390-A1.
19. Blennow M, Ewald U, Fritz T, Fellman V, Hellstrom-Westas L, Holmgren PA, et al. HIGH ONE-YEAR SURVIVAL AFTER ACTIVE PERINATAL CARE: EXTREMELY PRETERM INFANTS IN SWEDEN (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2009;98:8-.
20. Bodeau-Livinec F, Marchand-Martin L, Zeitlin J, Kaminski M. Comparison of neurodevelopmental outcomes at 5 years in very preterm singletons and twins-the epipage cohort study. *Am J Epidemiol* 2010;171:S52.
21. Boland RA, Davis PG, Dawson JA, Crossman MR, Stewart MJ, Doyle LW. Does having a dedicated neonatal transport team attend outborn births at 23 to 28 weeks' gestation in non-tertiary hospitals reduce the risk of infant mortality and serious morbidity? *J Paediatr Child Health* 2015;51:136.

22. Bora S, Pritchard VE, Austin NC, Woodward LJ. Mental health outcomes in early school aged children born very preterm. *J Paediatr Child Health* 2010;46:47.
23. Bora S, Pritchard VE, Moor S, Woodward LJ. Measurement of attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology in children born very preterm. *J Paediatr Child Health* 2012;48:106.
24. Boulet C, Debillon T, Cottreau S, Sellier E, Jannel C, Cneude F. Outcome at 4-year-old children born before 29 weeks of gestation. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2014;27:367.
25. Bowen JR, Paradisis M, Bajuk B, Vincent T. Improved developmental outcome at 12 months corrected age in neonates born at less than 26 weeks gestation in NSW/ACT from 1992 to 2006. *J Paediatr Child Health* 2010;46:22.
26. Bratlid D, Farstad T, Norwegian Extreme Premature S. PRENATAL MATERNAL STEROID TREATMENT - EFFECT ON MORTALITY AND BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA (BPD) IN EXTREMELY PREMATURE INFANTS. *Pediatr Res* 2010;68:226-.
27. Bruel A, Roze JC, Querre MP, Boivin M, Kesler GR, Launay EA. Renal outcome in childhood of very preterm babies with neonatal acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2014;29(9):1671.
28. Calogero C, Da Fre M, Rusconi F, Fenu G, Sly PD, Lombardi E. Lung function in preschool children born very preterm with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2013;42.
29. Calogero C, Drovandi L, Da Fre M, Lombardi E, Voller F, Rusconi F. Sleep disordered breathing (SDB) at age 5 in a cohort of very preterm (VP) children and controls. *Eur Respir J* 2013;42.
30. Camba F, Cespedes M, Felipe A, Pin S, Medina D, Perapoch J. Results of the follow-up program of extremely preterm infants born at 23 to 25 weeks' gestation. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012;25:92.
31. Chen S, Oei J, Barbara B, Abdel-Latif ME, Lui K. Changes and consequences of respiratory support for very premature infants admitted to neonatal Intensive Care Units (NICUS) in New South Wales (NSW) and the Australian Capital Territory (ACT) between 1995 and 2006. *J Paediatr Child Health* 2011;47:67.
32. Cheng Y, Shaffer B, Kaimal A, Caughey A. Twin gestations at periviable gestational age: Are two worse than one. *Am J Obstet Gynecol* 2009;1):S248.
33. Coenen AA, French NP, Jacques A. How do very preterm infants (VP) attending a physiotherapy group score on the alberta infant motor scale (AIMS)? *J Paediatr Child Health* 2012;48:107.
34. Costeloe K, Hennessy EM, Stacey F, Draper ES. SURVIVAL OF EXTREMELY PRETERM INFANTS BY HOSPITAL DESIGNATION. *Acta Paediatr* 2009;98:13-.
35. Costeloe KL, Draper ES, Hennessy EM, Myles J. Epicure 2: early survival of extremely preterm babies in 2006; changes since 1995. *Acta Paediatr* 2007;96:171-.
36. Craig S, McCall E, Bell A, Tubman R. Improving survival for infants of <26 weeks' gestation, 1995-2005. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(3):F229-F30.
37. Cuttini M, Lacchei M, Riccio G, Giorno C, Rosa C, Melon C, et al. Outcome of very preterm children at school age: Results from the area-based italian action follow-up study. *Arch Dis Child* 2014;99:A372-A3.
38. Davidson K, Burchfield D, Ogunleye O, Chelliah A, Ho M, Egerman R, et al. Recent center level data may be more appropriate for periviable counseling versus the historic NICHD cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2015;1):S102-S3.
39. Davis JW, Jary S, Cairns PA, Harding D, Luyt K. Improved cognitive ability in preterm infants: The impact of a sepsis reduction care bundle. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:A51.
40. Deb-Rinker P, Leon JA, Gilbert NL, Rouleau J, Shah PS, Sauve R, et al. A detailed examination of infant mortality rates in Canada and selected high income countries. *Paediatrics and Child Health (Canada)* 2014;19(6):e93.
41. Dooley CB. The behavioral and developmental outcome of extremely low birth weight infants: A focus on emotional regulation. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2005;66(3-B):1755.
42. Dorris S. Burden of early childhood asthma in children born preterm or with a history of chronic lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012;1):AB151.
43. Drougia A, Zeki A, Hotoura E, Papassava ME, Pappas K, Andronikou S. Trends in survival and cerebral palsy among very preterm infants (<31 weeks) in northwest greece: A 22-year review. *J Perinat Med* 2013;41.



44. Dudova I, Kasparova M, Markova D, Lukaskova J, Beranova S, Urbanek T, et al. Screening for autism in preterm children with birth weights less than 1500 g. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:S587.
45. Elgen S, Leversen K, Grundt JH, Hurum J, Sundby AB, Elgen IB, et al. Mental health among children born extremely premature: A national population based study. *Eur Psychiatry* 2012;27.
46. Eriksson J, Desantis SM, Neovius M. Long-term mortality outcomes in swedish premature infants: A population based study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2010;99:45.
47. Espinosa MG, Gomez C, Sanchez JE, Gonzalez M, Rodriguez MA, Sanchez T, et al. Survival and morbidity of preterm infant at the limit of viability: The gray zone. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2014;27:370-1.
48. Ferolla C, Arosteguy E, Lima S, Putti P. Psychomotor development follow-up of premature infants born at less than 1000gr of birthweight. *J Perinat Med* 2011;39.
49. Fjortoft T, Stoen R, Vaagen R, Oberg GK, Loennecken M, Adde L. Extremely preterm born infants often present abnormal motor repertoire at 3 months of age. *Dev Med Child Neurol* 2014;56:21.
50. Fjortoft T, Stoen R, Vagen R, Oberg G, Labori C, Sognstad N, et al. Sporadic fidgety movements and abnormal motor repertoire is common in extremely preterm born infants. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:81.
51. Gorantiwar S, Shingde V, Deshpande G, Downe L. Survival rates of extreme premature babies <26 weeks of gestation. *J Paediatr Child Health* 2012;48:121.
52. Grahn A, Horsch S, Skiold B, Blennow M, Uhlen I, Hallberg B. Prevalence of hearing impairments at age four years in extremely preterm infants. *Arch Dis Child* 2012;97:A360-A1.
53. Grisar-Granovsky S, Reichman B, Boyko V, Samueloff A, Schimmel M. Compared mortality and morbidity of preterm low birthweight infants born between 1995-2010: A population based study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208 (1 SUPPL.1):S317-S8.
54. Hafstrom M, Rehn E. Gross motor function in 2.5 years old children with cerebral palsy (CP) born extremely preterm. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:S75-S6.
55. Hermann E, Nogel SC, Deiters L, Stemmler M, Wenzel D, Trollmann R. Neurodevelopmental long-term outcome in VLBW preterm infants born in 2000-2004. *Neuropediatrics* 2010;41 (2).
56. Hood K, Champion P, Woodward L. Early social competence of preschool children born very preterm. *J Paediatr Child Health* 2010;46:47.
57. Hossain S, Oei J, Bajuk B, Bowen J, Abdel-Latif ME, Lui K. Re-hospitalisation and late mortality of extremely preterm neonatal Intensive Care (NICU) survivors - A population data linkage study. *J Paediatr Child Health* 2011;47:83.
58. Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, et al. School-age outcomes of extremely preterm or extremely low birth weight children. *Pediatrics* 2013;131(4):805.
59. Jadcherla S, Moore RK, Khot T, Malkar MB, Gulati IK, Slaughter JL. Relationship between discharge feeding method and neuro-developmental outcomes at 18-24 months of age in former preterm infants. *Gastroenterology* 2015;1):S427.
60. Kelso JM. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: The epicure study. *Pediatrics* 2011;128(SUPPL. 3):S123.
61. Kent AL, Wright IMR, Abdel-Latif ME. Is it still a disadvantage to be born male and extremely preterm in Australia? *J Paediatr Child Health* 2011;47:47-8.
62. Kmietowicz Z. No change in rate of severe disability among very premature babies. *BMJ* 2012;345(7886):3.
63. Kutz P, Supcun-Ritzler S, Roll C. Survival and neurodevelopmental outcome of preterm infants with a gestational age of 22 to 26 weeks in a regional centre. *Arch Dis Child* 2012;97:A363.
64. Lee M, McNicholas C, Pascoe J. COGNITIVE FUNCTION AND FINE MOTOR OUTCOMES IN EXTREMELY PREMATURE US CHILDREN AT AGE 5 YEARS: A LONGITUDINAL STUDY. *Pediatr Res* 2011;70:345-.
65. Limperopoulos C, Sullivan N, Du Plessis A. Prevalence of autism spectrum disorders in ex-preterm survivors of cerebellar injury. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:31-2.
66. Lindstorm K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and ADHD in schoolchildren - A Swedish national cohort study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2010;99:66.

67. Lodha A, Sauve R, Ballantyne M, Creighton D, Majnemer A, Moddemann D. Variation in incidence of cerebral palsy (CP) in preterm infants in the Canadian neonatal follow-up network (CNFUN): 2009-2011. *Paediatrics and Child Health (Canada)* 2014;19 (6):e50.
68. Lowe J, Watkins J, Edwards M, Henderson J, Kotecha S. Levels of physical activity in children born preterm or at low birthweight. *Eur Respir J* 2014;44.
69. Macedo I. Functional limitations, compensatory dependency and increased need of health services above routine, related to chronic diseases, at school age, in a cohort of extremely low birth weight (ELBW) or very preterm newborns (1998-2002). *J Neonatal Perinatal Med* 2010;3 (3):253.
70. Manea AM, Boia M, Iacob D, Dima M. Morbidity and mortality in extremely low birth weight newborn. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2014;27:399-400.
71. Matta N, Young D, Boulton R, Mactier H. Survival of extremely preterm infants (*Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* (2010) 95, (f151-152)). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(6):F464.
72. Mettelman B, Bode M, Gross SJ. Parent's over identification of autism spectrum disorder in extremely premature infants at four years of age. *Arch Dis Child* 2014;99:A40-A1.
73. Molloy CS, Wilson-Ching M, Anderson VA, Anderson PJ, Doyle LW. Is severe ROP related to cognitive outcome for EP adolescents? *J Paediatr Child Health* 2014;50:23.
74. Moore T, Johnson S, Hennessy E, Chisholm P, Marlow N. The EPICure studies: Better survival, better outcomes? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:Fa16.
75. Morton W, Davidson A, Doyle L, Inder T, Anderson P, Hunt R. Neurodevelopmental outcome at seven years of age following neonatal anaesthesia in very preterm infants. *Anaesthesia* 2014;69:37.
76. Msall ME, Miller RJ, Sullivan MC. 17-year outcomes in functioning and participation after preterm birth: Application of the international classification of functioning model. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:47-8.
77. Mudigonda K, Blennow M, Hallberg B, Kowalski J, Serenius F. Intraventricular haemorrhage grade 1-2 in extremely preterm infants does not impair neurodevelopmental outcome at 2.5 years: The express cohort study. *Arch Dis Child* 2014;99:A26.
78. Munoz-Garcia M, Millan-Miralles L, Santiago-Gutierrez C, Martinez-Padilla MC, De La Cruz-Moreno J. Impact of neonatal morbidities on clinical outcome and predictors of mortality in preterm infants with low birth weight. *Arch Dis Child* 2014;99:A462-A3.
79. Natalucci G, Latal B, Bucher HU, Berger TM, Adams M. 2-year-outcome of surviving preterm infants (gestational age 23-25 weeks) in Switzerland: Impact of the 2002/Swiss guidelines for the care of infants born at limit of viability. *Arch Dis Child* 2014;99:A386.
80. Norman M, Johansson S, Vanpee M, Edstedt-Bonamy AK. Blood pressure in 2%-year-old children born extremely preterm. *J Hypertens* 2010;28:e406-e7.
81. Nubani R, Burnett C, Verhulst S, Batton D, Batton B. National variance in infant mortality following extremely preterm birth. *Pediatr Res* 2011;70 (4):430.
82. Orton JL, Spittle AJ, Fox LM, McGinley JL. Developmental and neurosensory outcomes for a cohort of extremely preterm or extremely low birth weight infants from the royal women's hospital, Melbourne. *J Paediatr Child Health* 2013;49:86.
83. Perez Diaz L, Lopez Soriano B, Aviles Mejias S, Cerrillos Gonzalez L, Torrejon Cardoso R. Neonatal mortality in premature infants and mode of delivery. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2010;23:487-8.
84. Pignotti MS. Extremely preterm births: recommendations for treatment in European countries. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2008;93(6):1403-6.
85. Pirie S, Deshmukh M, Gill A. Outcomes for extremely premature infants requiring respiratory support at term. *J Paediatr Child Health* 2011;47:73.
86. Prichard VE, Austin N, Woodward LJ. School readiness at age 4 and later educational progress of children born very preterm. *J Paediatr Child Health* 2012;48:20.
87. Psiouri L, Orme J, Menon G, Kissack C, Johnston E, Piyasena C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years corrected age following highly conservative treatment of the patent ductus arteriosus in extremely low gestational age neonates (ELGANs). *Cardiol Young* 2012;22:S112.
88. Reidy N, Morgan A, Doyle LW, Thompson DK, Anderson PJ. Predicting language abilities in children born very preterm and/or very low birthweight at 7 years of age. *J Paediatr Child Health* 2012;48:39.

89. Reynolds MV, Meldrum SJ, Simmer KN, Vijayasekaran S, French NP. Voice outcomes following very preterm birth. *J Paediatr Child Health* 2015;51:43.
90. Roberts G, Anderson P, Lim J, Doyle L. School readiness in very preterm infants compared with term controls: Biological and environmental influences. *J Paediatr Child Health* 2010;46:13.
91. Schindler T, Tan A, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. Preterm outcomes based on days within each gestational week at borderline viability. *J Paediatr Child Health* 2015;51:82.
92. Schlapbach L, Natalucci G, Proietti E, Adams M, Grunt S, Borradori C, et al. Duration of mechanical ventilation and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants- preliminary data from the swiss neonatal network. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161:34.
93. Scratch SE, Doyle LW, Anderson PJ, Lee K, Hunt RW. Transient hypothyroxinaemia in very preterm infants (VPT) and neurodevelopmental outcomes at age 7 years. *J Paediatr Child Health* 2012;48:109.
94. Serenius F, Ewald U, Fellman V, Hafstrom M, Hellgren K, Kallen K, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants at 6.5 years of age; extremely preterm infants study in Sweden (express). *Arch Dis Child* 2014;99:A131.
95. Serenius FH, Sjors G, Blennow M, Fellman V, Holmstrom G, Marsal K, et al. Regional differences in peri-and neonatal outcomes of extremely preterm infants in sweden (EXPRESS). *Arch Dis Child* 2012;97:A59.
96. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, et al. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics* 2008;122(2):e287-93.
97. Stutte S, Gohlke B, Wolfle J, Bartmann P, Peiler A. Development of postnatal head circumference and its impact on coordinative skills in very premature infants at 9.5 years of age. *Horm Res Paediatr* 2012;78:219-20.
98. Suetin A, Anderson VA, Doyle LW, Anderson PJ. Social functioning in very preterm preschoolers. *J Paediatr Child Health* 2013;49:38.
99. Tan LZ, Abdel-Latif ME, Bajuk B, Lui K, Oei J. Neurodevelopmental outcomes (NDO) of extremely preterm infants of substance using mothers (ISMS) in New South Wales (NSW) and the Australian Capital Territory (ACT), Australia. *J Paediatr Child Health* 2011;47:42.
100. Tay V, Bolisetty S, Bajuk B, Lui K, Smyth J. Influence of admission temperature on hospital outcomes in extremely preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2014;50:62.
101. Todd DA, Broom M, Luig M, Goyen TA, Holmes H, Shadbolt B. Chronic lung disease in preterm babies <29 weeks: Developmental outcomes at 2-3 years. *J Paediatr Child Health* 2015;51:133.
102. Toftlund L, Agertoft L, Halken S, Zachariassen G. Lung function in 6 year old children born very preterm and fed different diets post discharge. *Arch Dis Child* 2014;99:A71.
103. Tsekoura E, Sdoni E, Kotsia E, Orfanidou I, Matziota A, Alexopoulou E. The epidemic of multiple births: Data from a tertiary center follow up program of high risk neonates. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2014;27:424.
104. Tutdibi E, Preisegger V, Misselwitz B, Gortner L. Neonatal characteristics and risk factors of preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia (BPD): A population-based study. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161:64-5.
105. Ulrich C, Szykaruk M, Hill J, Natale R, Lee DSC. Changes in postnatal growth outcomes in very preterm small for gestational age infants. *Paediatrics and Child Health* 2011;16:41A.
106. Ure AM, Treyvaud K, Thompson DK, Pascoe L, Roberts G, Lee KJ, et al. Neonatal brain abnormalities associated with autism spectrum disorder in children born very preterm. *J Paediatr Child Health* 2014;50:35.
107. Van Dommelen P, Verkerk PH, Van Straaten HLM. Hearing loss by week of gestation and categories of birth weight in very preterm neonates: A population-based study. *Arch Dis Child* 2014;99:A35.
108. Vargas LB, Weiss MG, Bhanot S, Topudurti S, Sajous CH. Effects of surfactant on the survival rate and incidence of intraventricular hemorrhage in infants with birth weight <1000 grams during three different periods in a single tertiary center. *Pediatr Res* 2009;66 (4):482.
109. Vollaeter M, Clemm H, Thorsen E, Oymar K, Roksund O, Markestad T, et al. Alveolar nitric oxide (NO) in children born extremely preterm (EP). *Eur Respir J* 2014;44.

110. Wang K, Barton L. Survival and outcomes of 23 weeks gestation infants over time. *J Investig Med* 2014;62 (1):282.
111. Wilson K, Nagy A, Green C, Boyd D, Ratnavel N, Mohinuddin S. Factors influencing early neonatal mortality in retrieved extreme preterm neonates. *Arch Dis Child* 2012;97:A229.
112. Wong D, Mohamed AL, Kent AL. Differences in mortality and morbidity with a complete course of antenatal steroids compared to incomplete/no antenatal steroids in extremely premature neonates. *J Paediatr Child Health* 2013;49:99.
113. Woodward LJ, Bora S, Moor S. Psychiatric outcomes at age 9 of a regional cohort of children born very preterm. *J Paediatr Child Health* 2012;48:39.
114. Yates HL. Admission of ex-premature babies to PICU in their first two years of life. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:A27.
115. Zeitlin J, Edstedt Bonamy AK, Bonet M, Draper ES, Epice E. Tradeoffs between mortality and morbidity for very preterm infants: Results from the Epice cohort. *Arch Dis Child* 2014;99:A129.
116. Zivanovic S, Lo J, Paris MA, Lunt A, Thomas M, Odedra R, et al. Longitudinal study of lung function in very prematurely born infants. *Eur Respir J* 2013;42.

#### **Ekskludert pga feil ved populasjon (N=148):**

1. Abily-Donval L, Pinto-Cardoso G, Chadie A, Guerrot AM, Torre S, Rondeau S, et al. Comparison in outcomes at two-years of age of very preterm infants born in 2000, 2005 and 2010. *PLoS One* 2015;10(2).
2. Abitbol CL, Bauer CR, Montane B, Chandar J, Duara S, Zilleruelo G. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003;18(9):887-93.
3. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):156-63.
4. Agerholm H, Rosthoj S, Ebbesen F. Developmental problems in very prematurely born children. *Dan Med Bull* 2011;58(6).
5. Ahner R, Bikas D, Rabl M, Al-Kouatly HB, Krauss AN, McCullough LB, et al. Ethical implications of aggressive obstetric management at less than 28 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80(2):120-5.
6. Alshaikh B, Yee W, Lodha A, Henderson E, Yusuf K, Sauve R. Coagulase-negative staphylococcus sepsis in preterm infants and long-term neurodevelopmental outcome. *J Perinatol* 2014;34(2):125-9.
7. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117(3):828-35.
8. Anderson P, Doyle LW, Potgieter ST. Children born very preterm or with extremely low birth weight, show increased neurobehavioural impairment compared with normal birth weight children. *Evidence-Based Healthcare* 2004;8(1):33-5.
9. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Spencer-Smith MM, Roberts G, Doyle LW. Attention problems in a representative sample of extremely preterm/extremely low birth weight children. *Dev Neuropsychol* 2011;36(1):57-73.
10. Andrews RE, Simpson JM, Sharland GK, et al. Outcome after preterm delivery of infants antenatally diagnosed with congenital heart disease. *J Pediatr* 2006;148(2):213-6.
11. Andrews WW, Cliver SP, Biasini F, Peralta-Carcelen AM, Rector R, Alriksson-Schmidt AI, et al. Early preterm birth: association between in utero exposure to acute inflammation and severe neurodevelopmental disability at 6 years of age. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):466.e1-.e11.
12. Arad I, Durkin MS, Hinton VJ, Kuhn L, Chiriboga C, Kuban K, et al. Long-term cognitive benefits of antenatal corticosteroids for prematurely born children with cranial ultrasound abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):818-25.
13. Aralikatti AKV, Mitra A, Denniston AKO, et al. Is ethnicity a risk factor for severe retinopathy of prematurity? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(3):F174-F6.
14. Asztalos E, Barrett JF, Lacy M, Luther M. Evaluating 2 year outcome in twins < or = 30 weeks gestation at birth: a regional perinatal unit's experience. *Twin Res* 2001;4(6):431-8.

15. Atkinson J, Anker S, Rae S, Weeks F, Braddick O, Rennie J. Cortical visual evoked potentials in very low birthweight premature infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 2002;86(1):F28-31.
16. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE, Halvorsen. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax* 2009;64(5):405-10.
17. Bakewell-Sachs S, Medoff-Cooper B, Escobar GJ, et al. Infant functional status: the timing of physiologic maturation of premature infants. *Pediatrics* 2009;123(5):e878-86.
18. Bocca-Tjeertes IFA, Van Buuren S, Bos AF, Kerstjens JM, Ten Vergert EM, Reijneveld SA. Growth of preterm and full-term children aged 0-4 years: Integrating median growth and variability in growth charts. *J Pediatr* 2012;161(3):460-5.e1.
19. Bodeau-Livinec F, Zeitlin J, Blondel B, Arnaud C, Fresson J, Burguet A, et al. Do very preterm twins and singletons differ in their neurodevelopment at 5 years of age? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(6):F480-F7.
20. Bonsante F, Iacobelli S, Gouyon JB. Routine probiotic use in very preterm infants: Retrospective comparison of two cohorts. *Am J Perinatol* 2013;30(1):41-6.
21. Bora S, Pritchard VE, Chen Z, Inder TE, Woodward LJ. Neonatal cerebral morphometry and later risk of persistent inattention/hyperactivity in children born very preterm. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55(7):828-38.
22. Bora S, Pritchard VE, Moor S, Woodward LJ. Measurement of attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology in children born very preterm. *J Paediatr Child Health* 2012;48:106.
23. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 2008;93(2):F108-14.
24. Braid S, Donohue PK, Strobino DM. The impact of wealth on the cognitive development of children who were preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2012;12(4):225-31.
25. Brogardh-Roth S, Stjernqvist K, Matsson L. Dental behavioural management problems and dental caries prevalence in 3- to 6-year-old Swedish children born preterm. *Int J Paediatr Dent* 2008;18(5):341-7.
26. 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.
27. Burguet A, Monnet E, Roth P, Menget A. Comparison of neurological outcome at one and two years age of very preterm infants: Risk factors for a misdiagnosis of cerebral impairment at one year of age. [French]. *Arch Pediatr* 2000;7(2):125-31.
28. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2011;306(21):2348-58.
29. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DSC, Chien LY, Lee SK. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(1):220-6.
30. Chiarelli L, Mirea L, Yang J, Lee SK, Shah PS. Neonatal Outcomes in Very Preterm Singleton Infants Conceived Using Assisted Reproductive Technologies. *Am J Perinatol* 2015;32(6):515-22.
31. Claas MJ, Bruinse HW, Koopman C, Van Haastert IC, Peelen LM, De Vries LS. Two-year neurodevelopmental outcome of preterm born children <750 g at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(3):F169-F77.
32. Cooke RWI, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Child* 2003;88(6):482-7.
33. Cooke RW. Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm. *Arch Dis Child* 2004;89:201-6.
34. Corchia C, Da Fre M, Di Lallo D, Gagliardi L, Macagno F, Carnielli V, et al. Mortality and major morbidities in very preterm infants born from assisted conception or naturally conceived: Results of the area-based ACTION study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14(1).
35. Cristea AI, Carroll AE, Davis SD, Swigonski NL, Ackerman VL. Outcomes of children with severe bronchopulmonary dysplasia who were ventilator dependent at home. *Pediatrics* 2013;132(3):e727-34.

36. Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, et al. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011;127(4):e913-20.
37. Cuttini M, Caravale B, Carnielli V, Chiandotto V, Contoli B, Corchia C, et al. A two-year follow-up study of very preterm infants in Italy: aims and study design. *Paediatrics and Child Health* 2009;19(SUPPL. 2):S145-S52.
38. De Kieviet JF, Oosterlaan J, Van Zwol A, Boehm G, Lafeber HN, Van Elburg RM. Effects of neonatal enteral glutamine supplementation on cognitive, motor and behavioural outcomes in very preterm and/or very low birth weight children at school age. *Br J Nutr* 2012;108(12):2215-20.
39. Deforge H, Andre M, Hascoet JM, Fresson J, Toniolo AM. [Impact of very preterm birth on visuospatial processes at 5 years of age]. *Arch Pediatr* 2009;16(3):227-34.
40. Demauro SB, Patel PR, Medoff-Cooper B, Posencheg M, Abbasi S. Postdischarge feeding patterns in early- and late-preterm infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50(10):957-62.
41. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, et al. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(3):F193-F5.
42. Dinesen SJ, Greisen G. Quality of life in young adults with very low birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:F165-F169.
43. Doyle LW, Anderson PJ. Adult outcome of extremely preterm infants. *Pediatrics* 2010;126(2):342-51.
44. Ekeus C, Lindstrom K, Lindblad F, et al. Preterm birth, social disadvantage, and cognitive competence in Swedish 18- to 19-year-old men. *Pediatrics* 2010;125(1):e67-73.
45. Empana JP, Subtil D, Truffert P. In-hospital mortality of newborn infants born before 33 weeks of gestation depends on the initial level of neonatal care: the EPIPAGE study. *Acta Paediatr* 2003;92(3):346-51.
46. Eryigit-Madzwamuse S, Wolke D. Attention problems in relation to gestational age at birth and smallness for gestational age. *Early Hum Dev* 2015;91(2):131-8.
47. Faebo Larsen R, Hvas Mortensen L, Martinussen T, Nybo Andersen AM. Determinants of developmental coordination disorder in 7-year-old children: a study of children in the Danish National Birth Cohort. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(11):1016-22.
48. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, et al. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 2006;118(5):2209-10.
49. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: A Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 2006;118(5):e1452-e65.
50. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung Function and Respiratory Symptoms at 11 Years in the Children Born Extremely Preterm The EPICure Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(2):237-45.
51. Field D, Draper ES, Fenton A, Papiernik E, Zeitlin J, Blondel B, et al. Rates of very preterm birth in Europe and neonatal mortality rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(4):F253-F6.
52. Fily A, Truffert P, Ego A, Depoortere MH, Haquin C, Pierrat V. Neurological assessment at five years of age in infants born preterm. *Acta Paediatr* 2003;92(12):1433-7.
53. Fjortoft T, Stoen R, Vaagen R, Oberg GK, Loenneken M, Adde L. Extremely preterm born infants often present abnormal motor repertoire at 3 months of age. *Dev Med Child Neurol* 2014;56:21.
54. Foix-L'Heliass L, Marret S, Ancel PY, et al. Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very preterm infants: the EPIPAGE cohort study. *BJOG* 2008;115(2):275-82.
55. Foulder-Hughes LA, Cooke RWI. Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(2):97-103.
56. Goyen TA, Lui K. Developmental coordination disorder in "apparently normal" schoolchildren born extremely preterm. *Arch Dis Child* 2009;94(4):298-302.
57. Greenough A, Alexander J, Boorman J, Chetcuti PA, Cliff I, Lenney W, et al. Respiratory morbidity, healthcare utilisation and cost of care at school age related to home oxygen status. *Eur J Pediatr* 2011;170(8):969-75.
58. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PAJ, Hagan J, et al. Preschool healthcare utilisation related to home oxygen status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(5):F337-F41.

59. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Hammerman C, Samueloff A, et al. Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years. *Early Hum Dev* 2014;90(12):821-7.
60. Hack M, Taylor HG, Drotar D, et al. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of schoolaged children born with extremely lowbirth-weight in the 1990s. *JAMA* 2005; 294:318-25.
61. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birthweight infants. *N Engl J Med* 2002;346: 149-57.
62. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics* 2004;114:932-40.
63. Halimi C, Nevoux J, Denoyelle F, Garabedian EN, Leboulanger N. Acquired subglottic cysts: management and long term outcome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(4):589-92.
64. Hallin AL, Hellstrom-Westas L, Stjernqvist K. Follow-up of adolescents born extremely preterm: Cognitive function and health at 18 years of age. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2010;99(9):1401-6.
65. Hallin A-L, Stjernqvist K. Adolescents born extremely preterm: behavioral outcomes and quality of life. *Scand J Psychol* 2011;52(3):251-6.
66. Harding L, Walker LG, Lloyd D, Duffty P. A controlled study of children born at gestation 28 weeks or less: psychological characteristics at seven to ten years of age. *Health Bull (Edinb)* 2001;59(2):81-90.
67. Hentschel R, Dittrich F, Hilgendorff A, et al. Neurodevelopmental outcome and pulmonary morbidity two years after early versus late surfactant treatment: does it really differ? *Acta Paediatr* 2009;98(4):654-9.
68. Herrgard EA, Karvonen M, Luoma L, Saavalainen P, Maatta S, Laukkanen E, et al. Increased number of febrile seizures in children born very preterm: Relation of neonatal, febrile and epileptic seizures and neurological dysfunction to seizure outcome at 16 years of age. *Seizure* 2006;15(8):590-7.
69. Hille ET, den Ouden AL, Saigal S, et al. Behavioural problems in children who weigh 1000 g or less at birth in four countries. *Lancet* 2001;357:1641-3.
70. Hoekstra RE, Ferrara TB, Couser RJ, et al. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks' gestational age at a tertiary center. *Pediatrics* 2004;113(1):6.
71. Hoff B, Hansen BM, Munck H, Mortensen EL. Behavioral and social development of children born extremely premature: 5-year follow-up. *Scand J Psychol* 2004;45(4):285-92.
72. Hoff Esbjorn B, Hansen BM, Greisen G, Mortensen EL. Intellectual development in a Danish cohort of prematurely born preschool children: Specific or general difficulties? *J Dev Behav Pediatr* 2006;27(6):477-84.
73. Holtrop P, Swails T, Riggs T, De Witte D, Klarr J, Pryce C. Resuscitation of infants born at 22 weeks gestation: A 20-year retrospective. *J Perinatol* 2013;33(3):222-5.
74. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129(6):1019-26.
75. Horemuzova E, Amark P, Jacobson L, Soder O, Hagenas L. Growth charts and long-term sequelae in extreme preterm infants - From full-term age to 10 years. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2014;103(1):38-47.
76. Iams JD, Mercer BM. What we have learned about antenatal prediction of neonatal morbidity and mortality. *Semin Perinatol* 2003;27(3):247-52.
77. Isaacs EB, Morley R, Lucas A. Early Diet and General Cognitive Outcome at Adolescence in Children Born at or Below 30 Weeks Gestation. *J Pediatr* 2009;155(2):229-34.
78. Iwata S, Nakamura T, Hizume E, Kihara H, Takashima S, Matsuishi T, et al. Qualitative brain MRI at term and cognitive outcomes at 9 years after very preterm birth. *Pediatrics* 2012;129(5):e1138-e47.
79. Jaekel J, Bartmann P, Schneider W, et al. Neurodevelopmental pathways to preterm children's specific and general mathematic abilities. *Early Hum Dev* 2014;90(10):639-44.
80. Jakobson LS, Frisk V, Downie AL. Motion-defined form processing in extremely premature children. *Neuropsychologia* 2006;44(10):1777-86.
81. Jennings E, Cuadrado A, Maher KO, Kogon B, Kirshbom PM, Simsic JM. Short-term outcomes in premature neonates adhering to the philosophy of supportive care allowing

- for weight gain and organ maturation prior to cardiac surgery. *J Intensive Care Med* 2012;27(1):32-6.
82. Jeppesen D, Ersboll A, Nielsen S, Hoppe T, Valerius N. Low thymic size in preterm infants in the neonatal intensive care unit, a possible marker of infection? A prospective study from birth to 1 year of age. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2011;100(10):1319-25.
  83. Jones KM, Champion PR, Woodward LJ. Social competence of preschool children born very preterm. *Early Hum Dev* 2013;89(10):795-802.
  84. Kamath BD, Box TL, Simpson M, Hernandez JA. Infants born at the threshold of viability in relation to neonatal mortality: Colorado, 1991 to 2003. *J Perinatol* 2008;28(5):354-60.
  85. Kiechl-Kohlendorfer U, Merkle U, Deufert D, Neubauer V, Peglow UP, Griesmaier E. Effect of developmental care for very premature infants on neurodevelopmental outcome at 2 years of age. *Infant Behavior and Development* 2015;39:166-72.
  86. Kono Y, Mishina J, Takamura T, Hara H, Sakuma I, Kusuda S, et al. Impact of being small-for-gestational age on survival and long-term outcome of extremely premature infants born at 23-27 weeks' gestation. *J Perinat Med* 2007;35(5):447-54.
  87. Korja M, Ylijoki M, Lapinleimu H, Pohjola P, Matomaki J, Kusmirek H, et al. Apolipoprotein E, brain injury and neurodevelopmental outcome of children. *Genes, Brain, & Behavior* 2013;12(3):348-52.
  88. Kreuzer C, Urlesberger B, Maurer U, Muller W. [Transient periventricular echodensities (TPE) in preterm infants under 1500 grams: an analysis of the outcome of the last 10 years]. *Klin Padiatr* 2003;215(5):252-6.
  89. Larroque B, Ancel PY, Marchand-Martin L, Cambonie G, Fresson J, Pierrat V, et al. Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2011;6(7):e21361.
  90. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, et al. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics* 2009;124(2):637-48.
  91. Lefebvre F, Mazurier E, Tessier R. Cognitive and educational outcomes in early adulthood for infants weighing 1000 grams or less at birth. *Acta Paediatr* 2005; 94:733-40.
  92. Lind A, Korkman M, Lehtonen L, Lapinleimu H, Parkkola R, Matomaki J, et al. Cognitive and neuropsychological outcomes at 5 years of age in preterm children born in the 2000s. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(3):256-62.
  93. Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: A swedish national cohort study. *Pediatrics* 2009;123(1):e47-e53.
  94. Litt J, Taylor HG, Klein N, Hack M. Learning disabilities in children with very low birthweight: prevalence, neuropsychological correlates, and educational interventions. *J Learn Disabil* 2005;38: 130-41.
  95. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatrics* 2015;169(1):33-8.
  96. Lowe J, Watkins WJ, Kotecha SJ, Edwards MO, Henderson AJ, Kotecha S. Physical activity in school-age children born preterm. *J Pediatr* 2015;166(4):877-83.
  97. Lundequist A, Bohm B, Lagercrantz H, Forssberg H, Smedler AC. Cognitive outcome varies in adolescents born preterm, depending on gestational age, intrauterine growth and neonatal complications. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2015;104(3):292-9.
  98. Lundequist A, Bohm B, Smedler AC. Individual neuropsychological profiles at age 5 1/2 years in children born preterm in relation to medical risk factors. *Child Neuropsychol* 2013;19(3):313-31.
  99. Meadow W, Lagatta J, Andrews B, Lantos J. The mathematics of morality for neonatal resuscitation. *Clin Perinatol* (39), 2012, 941-956.
  100. Mieskonen S, Eronen M, Malmberg LP, Turpeinen M, Kari MA, Hallman M. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr* 2003;92(8):896-904.
  101. Miltaha HR, Fahey LM, Sajous CH, Morrison JC, Muraskas JK. Influence of perinatal factors in short- and long-term outcomes of infants born at 23 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 2014;32(7):627-32.



102. Molloy CS, Anderson PJ, Anderson VA, Doyle LW. The long-term outcome of extremely preterm (<28 weeks' gestational age) infants with and without severe retinopathy of prematurity. *J Neuropsychol* 2015.
103. Mulder H, Pitchford NJ, Marlow N. Processing speed mediates executive function difficulties in very preterm children in middle childhood. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2011;17(3):445-54.
104. Nadeau L, Tessier R, Lefebvre F, Robaey P. Victimization: a newly recognized outcome of prematurity. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(8):508-13.
105. O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN, Paneth N, Pagano M, Dammann O, et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics* 2008;122(3):e662-9.
106. Paulsson L, Ekberg E, Nilner M, Bondemark L. Mandibular function, temporomandibular disorders, and headache in prematurely born children. *Acta Odontol Scand* 2009;67(1):30-7.
107. Petrova A, Mehta R, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Impact of race and ethnicity on the outcome of preterm infants below 32 weeks gestation. *J Perinatol* 2003;23(5):404-8.
108. Pietz J, Peter J, Graf R, Rauterberg-Ruland I, Rupp A, Sontheimer D, et al. Physical growth and neurodevelopmental outcome of nonhandicapped low-risk children born preterm. *Early Hum Dev* 2004;79(2):131-43.
109. Pitcher JB, Schneider LA, Burns NR, Drysdale JL, Higgins RD, Ridding MC, et al. Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm. *J Physiol* 2012;590(Pt 22):5827-44.
110. Pritchard VE, Bora S, Austin NC, Levin KJ, Woodward LJ. Identifying very preterm children at educational risk using a school readiness framework. *Pediatrics* 2014;134(3):e825-e32.
111. Pritchard VE, Clark CAC, Liberty K, Champion PR, Wilson K, Woodward LJ. Early school-based learning difficulties in children born very preterm. *Early Hum Dev* 2009;85(4):215-24.
112. Rautava L, Eskelinen J, Hakkinen U, Lehtonen L, Group PPIS. 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care. *JAMA pediatrics* 2013;167(1):40-6.
113. Reijneveld SA, De Kleine MJK, Van Baar AL, Kollee LAA, Verhaak CM, Verhulst FC, et al. Behavioural and emotional problems in very preterm and very low birthweight infants at age 5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(6):F423-F8.
114. Renard ME, Truffert P. Clinical respiratory outcome of very preterm newborn at 5 years. The EPIPAGE cohort. [French]. *Arch Pediatr* 2008;15(5):592-4.
115. Roberts G, Howard K, Spittle AJ, Brown NC, Anderson PJ, Doyle LW. Rates of early intervention services in very preterm children with developmental disabilities at age 2 years. *J Paediatr Child Health* 2008;44(5):276-80.
116. Robertson CMT, Howarth TM, Bork DLR, Dinu IA. Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: A thirty-year study. *Pediatrics* 2009;123(5):e797-e807.
117. Rodriguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol* 2005;20(5):579-84.
118. Rogers M, Fay TB, Whitfield MF, Tomlinson J, Grunau RE. Aerobic capacity, strength, flexibility, and activity level in unimpaired extremely low birth weight (<or=800 g) survivors at 17 years of age compared with term-born control subjects. *Pediatrics* 2005;116(1):e58-65.
119. Ruegger C, Hegglin M, Adams M, Bucher HU. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr* 2012;12(17).
120. Saavalainen PM, Luoma L, Laukkanen E, D MB, Maatta S, Kiviniemi V, et al. School performance of adolescents born preterm: Neuropsychological and background correlates. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(3):246-52.
121. Saigal S, den Ouden L, Wolke D, et al. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics* 2003;112:943-50.
122. Samara M, Johnson S, Lamberts K, Marlow N, Wolke D. Eating problems at age 6 years in a whole population sample of extremely preterm children. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(2):e16-22.

123. Samsom JF, De Groot L. Study of a group of extremely preterm infants (25-27 weeks): How do they function at 1 year of age? *J Child Neurol* 2001;16(11):832-7.
124. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, et al. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics* 2008;122(2):e287-93.
125. Spinillo A, Montanari L, Gardella B, Roccio M, Stronati M, Fazzi E. Infant sex, obstetric risk factors, and 2-year neurodevelopmental outcome among preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(7):518-25.
126. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, et al. Neurodevelopmental follow-up of very preterm infants after proactive treatment at a gestational age of > or = 23 weeks. *J Pediatr* 2008;152(6):771-6.
127. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: Hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(1):55-61.
128. Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008;299:1429-36.
129. Tanis J, Van Der Ree M, Roze E, Huis In TVA, Van Den Berg P, Van Braeckel K, et al. Functional outcome of very preterm-born and small for gestational age children at school age. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012;25:98.
130. The Victorian Infant Collaboration Study G. Postnatal corticosteroids and sensorineural outcome at 5 years of age. *J Paediatr Child Health* 2000;36(3):256-61.
131. Tideman E. Longitudinal follow-up of children born preterm: Cognitive development at age 19. *Early Hum Dev* 2000;58(2):81-90.
132. Tronnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D. The association of preterm birth with severe asthma and atopic dermatitis: a national cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(8):782-7.
133. Truffert P. Prognosis of newborns of less than 26 weeks of gestation. [French]. *Arch Pediatr* 2005;12(6):741-3.
134. Van Baar AL, Van Wassenaer AG, Briet JM, Dekker FW, Kok JH. Very preterm birth is associated with disabilities in multiple developmental domains. *J Pediatr Psychol* 2005;30(3):247-55.
135. van der Lugt NM, Smits-Wintjens VE, van Zwieten PH, Walther FJ. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatr* 2010;10:52.
136. Van Hus JW, Potharst ES, Jeukens-Visser M, Kok JH, Van Wassenaer-Leemhuis AG. Motor impairment in very preterm-born children: Links with other developmental deficits at 5 years of age. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(6):587-94.
137. Van Wassenaer AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;116(5):e613-e8.
138. Vederhus BJ, Eide GE, Natvig GK, Markestad T, Graue M, Halvorsen T. Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm. *J Pain* 2012;13(10):978-87.
139. Verhangen EA, Keating P, ter Horst HJ, et al. Cerebral oxygen saturation and extraction in preterm infants with transient periventricular echodensities. *Pediatrics* 2009;124(1):294-301.
140. Webb RD, Shaw NJ. Respiratory distress in heavier versus lighter twins. *J Perinat Med* 2001;29(1):60-3.
141. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010;65(2):165-72.
142. Wielenga JM, Smit BJ, Merkus MP, Wolf MJ, Van Sonderen L, Kok JH. Development and growth in very preterm infants in relation to NIDCAP in a Dutch NICU: Two years of follow-up. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2009;98(2):291-7.
143. Wolke D, Baumann N, Strauss V, Johnson S, Marlow N. Bullying of preterm children and emotional problems at school age: Cross-culturally invariant effects. *J Pediatr* 2015;166(6):1417-22.
144. Wolke D, Chernova J, Eryigit-Madzwamuse S, Samara M, Zwierzyńska K, Petrou S. Self and parent perspectives on health-related quality of life of adolescents born very preterm. *J Pediatr* 2013;163(4):1020-6.e2.

145. Wolke D, Samara M, Bracewell M, Marlow N. Specific Language Difficulties and School Achievement in Children Born at 25 Weeks of Gestation or Less. *J Pediatr* 2008;152(2):256-62.e1.
146. Wolke D, Strauss VY-C, Johnson S, Gilmore C, Marlow N, Jaekel J. Universal Gestational Age Effects on Cognitive and Basic Mathematic Processing: 2 Cohorts in 2 Countries. *J Pediatr* 2015;166(6):1410-+.
147. Zachariassen G, Faerk J, Esberg BH, Fenger-Gron J, Mortensen S, Christesen HT, et al. Allergic diseases among very preterm infants according to nutrition after hospital discharge. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(5):515-20.
148. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Crump C. Gestational age and risk of venous thromboembolism from birth through young adulthood. *Pediatrics* 2014;134(2):e473-e80.

### **Ekskludert fordi resultatene ble oppgitt som mean age og ikke per svangerskapsuke**

**(N=121):**

1. Abdel-Latif ME, Bajuk B, Oei J, Lui K, Bowen J, Vincent T, et al. Population study of neurodevelopmental outcomes of extremely premature infants admitted after office hours. *J Paediatr Child Health* 2014;50(10):E45-E54.
2. Abdel-Latif ME, Bajuk B, Ward M, Oei JL, Badawi N, Care NANI. Neurodevelopmental outcomes of extremely premature infants conceived after assisted conception: a population based cohort study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2013;98(3):F205-F11.
3. Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 2014;9(6):281-5.
4. Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and Trends of Necrotizing Enterocolitis in Sweden: 1987-2009. *Pediatrics* 2013;132(2):E443-E51.
5. Alexandrou G, Skiold B, Karlen J, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics* 2010;125(3):e584-91.
6. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H, EpiBel Study G. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol* 2004;88(2):239-42.
7. Amin SB, Kamaluddeen M, Sangem M. Neurodevelopmental outcome of premature infants after exposure to antenatal indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(1):41.e1-.e8.
8. Andrews B, Lagatta J, Chu A, Plesha-Troyke S, Schreiber M, Lantos J, et al. The nonimpact of gestational age on neurodevelopmental outcome for ventilated survivors born at 23-28 weeks of gestation. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2012;101(6):574-8.
9. Arora P, Kalra VK, Natarajan G. Pneumatoceles in infants in the neonatal intensive care unit: clinical characteristics and outcomes. *Am J Perinatol* 2013;30(8):689-94.
10. Asztalos E, Barrett JF, Lacy M, Luther M. Evaluating 2 year outcome in twins < or = 30 weeks gestation at birth: a regional perinatal unit's experience. *Twin Res* 2001;4(6):431-8.
11. Autret F, Kieffer F, Tasseau A, Rigourd V, Valleur D, Voyer M, et al. Extreme prematurity: Comparison of outcome at 5 years depending on gestational age below or above 26 weeks. [French]. *Arch Pediatr* 2009;16(7):976-83.
12. Berbis J, Einaudi MA, Simeoni MC, Brevaut-Malaty V, Auquier P, D'Ercole C, et al. Quality of life of early school-age French children born preterm: A cohort study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2012;162(1):38-44.
13. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014;133(1):55-62.
14. Bonamy AK, Kallen K, Norman M. High blood pressure in 2.5-year-old children born extremely preterm. *Pediatrics* 2012;129(5):e1199-204.
15. Boyd LA, Msall ME, O'Shea TM, Allred EN, Hounshell G, Leviton A. Social-emotional delays at 2 years in extremely low gestational age survivors: correlates of impaired orientation/engagement and emotional regulation. *Early Hum Dev* 2013;89(12):925-30.
16. Brevaut-Malaty V, Busuttill M, Einaudi MA, Monnier AS, D'Ercole C, Gire C. Longitudinal follow-up of a cohort of 350 singleton infants born at less than 32 weeks of amenorrhea:

- neurocognitive screening, academic outcome, and perinatal factors. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2010;150(1):13-8.
17. Brown L, Burns YR, Watter P, Gibbons KS, Gray PH. Motor performance, postural stability and behaviour of non-disabled extremely preterm or extremely low birth weight children at four to five years of age. *Early Hum Dev* 2015;91(5):309-15.
  18. Chawla S, Bapat R, Pappas A, Bara R, Zidan M, Natarajan G. Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2013;26(15):1542-7.
  19. Cheong JL, Anderson P, Roberts G, Duff J, Doyle LW. Postnatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in extremely low birthweight or extremely preterm infants: 15-Year experience in Victoria, Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(1):F32-F6.
  20. Clark CAC, Woodward LJ, Horwood LJ, Moor S. Development of emotional and behavioral regulation in children born extremely preterm and very preterm: Biological and social influences. *Child Dev* 2008;79(5):1444-62.
  21. Damm G, Macha T, Petermann F, Voss W, Sens B. [Quality analyses of the development of preterm infants: results of the Lower-Saxonian preterm infant follow-up project and a comparison group of term infants]. *Zeitschrift fur Evidenz Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen* 2015;109(1):6-17.
  22. de Graaf MT, Samsom JF, Pettersen EM, Schaaf VA, van Schie PE, de Groot L. Vestibulospinal component of postural control (vestibular function) in very preterm infants (25 to 27 weeks) at 3, 6, and 12 months corrected age. *J Child Neurol* 2004;19(8):614-8.
  23. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr* 2013;163(1):55-60.
  24. Delahunty C, Falconer S, Hume R, Jackson L, Midgley P, Mirfield M, et al. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: Millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4898-908.
  25. DeMauro SB, D'Agostino JA, Bann C, Bernbaum J, Gerdes M, Bell EF, et al. Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies. *J Pediatr* 2014;164(6):1303-10.e2.
  26. Downey LC, O'Shea TM, Allred EN, Kuban K, McElrath TF, Warner DD, et al. Antenatal and early postnatal antecedents of parent-reported attention problems at 2 years of age. *J Pediatr* 2015;166(1):20-5.e1.
  27. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C, Australasian Collaborative T. School-age Outcomes of Very Preterm Infants After Antenatal Treatment With Magnesium Sulfate vs Placebo. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2014;312(11):1105-13.
  28. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, Investigators DS. Outcome at 2 years of age of infants from the DART study: a multicenter, international, randomized, controlled trial of low-dose dexamethasone. *Pediatrics* 2007;119(4):716-21.
  29. Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, Weber T, Gerrits J, Martens G, et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: The MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(3):F158-F63.
  30. Eeles AL, Anderson PJ, Brown NC, Lee KJ, Boyd RN, Spittle AJ, et al. Sensory profiles obtained from parental reports correlate with independent assessments of development in very preterm children at 2 years of age. *Early Hum Dev* 2013;89(12):1075-80.
  31. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res* 2011;69(6):522-9.
  32. Eicher C, Seitz G, Bevot A, Moll M, Goelz R, Arand J, et al. Surgical management of extremely low birth weight infants with neonatal bowel perforation: A single-center experience and a review of the literature. *Neonatology* 2012;101(4):285-92.
  33. Elgen SK, Sommerfelt K, Leversen KT, Markestad T. Minor neurodevelopmental impairments are associated with increased occurrence of ADHD symptoms in children born extremely preterm. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;24(4):463-70.
  34. Fellman V, Kushnerenko E, Mikkola K, Ceponiene R, Leipala J, Naatanen R. Atypical auditory event-related potentials in preterm infants during the first year of life: A possible sign of cognitive dysfunction? *Pediatr Res* 2004;56(2):291-7.
  35. Filan PM, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW, Inder TE. Neurologic outcomes in very preterm infants undergoing surgery. *J Pediatr* 2012;160(3):409-14.

36. Foster-Cohen S, Edgin JO, Champion PR, Woodward LJ. Early delayed language development in very preterm infants: Evidence from the MacArthur-Bates CDI. *J Child Lang* 2007;34(3):655-75.
37. French N, Kelly R, Vijayasekaran S, Reynolds V, Lipscombe J, Buckland A, et al. Voice abnormalities at school age in children born extremely preterm. *Pediatrics* 2013;131(3):e733-e9.
38. Gortner L, Landmann E. Prognosis of extremely premature babies. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005;153(12):1148-+.
39. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollee L, Boerch K, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: Results from the MOSAIC cohort. *Neonatology* 2011;99(2):112-7.
40. Gouin M, Nguyen S, Savagner C, Troussier F, Gascouin G, Roze JC, et al. Severe bronchiolitis in infants born very preterm and neurodevelopmental outcome at 2 years. *Eur J Pediatr* 2013;172(5):639-44.
41. Greenough A, Peacock J, Zivanovic S, Alcazar-Paris M, Lo J, Marlow N, et al. United Kingdom Oscillation Study: Long-term outcomes of a randomised trial of two modes of neonatal ventilation. *Health Technol Assess* 2014;18(41).
42. Grunewaldt KH, Fjortoft T, Bjuland KJ, Brubakk AM, Eikenes L, Haberg AK, et al. Follow-up at age 10 years in ELBW children - functional outcome, brain morphology and results from motor assessments in infancy. *Early Hum Dev* 2014;90(10):571-8.
43. Handley S, Sun Y, Wyckoff M, Lee H. Outcomes of extremely preterm infants after delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J Investig Med* 2014;62 (1):282-3.
44. Harmon HM, Taylor HG, Minich N, Wilson-Costello D, Hack M. Early school outcomes for extremely preterm infants with transient neurological abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 2015.
45. Haugen OH, Nepstad L, Standal OA, Elgen I, Markestad T. Visual function in 6 to 7 year-old children born extremely preterm: A population-based study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2012;90(5):422-7.
46. Hellgren K, Halberda J, Forsman L, Aden U, Libertus M. Compromised approximate number system acuity in extremely preterm school-aged children. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(12):1109-14.
47. Herber-Jonat S, Schulze A, Kribs A, Roth B, Lindner W, Pohlandt F. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003). *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):16-22.
48. Houtzager BA, Gorter-Overdiek B, Van Sonderen L, Tamminga P, Van Wassenaer AG. Improvement of developmental outcome between 24 and 36 months corrected age in very preterm infants. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2010;99(12):1801-6.
49. Hsu JF, Tsai MH, Chu SM, Fu RH, Chiang MC, Hwang FM, et al. Early detection of minor neurodevelopmental dysfunctions at age 6months in prematurely born neonates. *Early Hum Dev* 2013;89(2):87-93.
50. Johanson M, Odesjo H, Jacobsson B, Sandberg K, Wennerholm UB. Extreme preterm birth: Onset of delivery and its effect on infant survival and morbidity. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):42-50.
51. Kaplan E, Bar-Yishay E, Prais D, Klinger G, Mei-Zahav M, Mussaffi H, et al. Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact, extremely premature infants in the postsurfactant era. *Chest* 2012;142(3):725-33.
52. Karna P, Muttineni J, Angell L, et al. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005;5(18):8.
53. Keir A, McPhee A, Wilkinson D. Beyond the borderline: Outcomes for inborn infants born at <500 grams. *J Paediatr Child Health* 2014;50(2):146-52.
54. Kelleher J, Salas AA, Bhat R, Ambalavanan N, Saha S, Stoll BJ, et al. Prophylactic Indomethacin and Intestinal Perforation in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2014;134(5):E1369-E77.
55. Kent AL, Williams J. Increasing ambient operating theatre temperature and wrapping in polyethylene improves admission temperature in premature infants. *J Paediatr Child Health* 2008;44(6):325-31.
56. Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Pupp Peglow U, Reiter G, Trawoger R. Adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants: risk factor profiles for different gestational ages. *Acta Paediatr* 2009;98(5):792-6.

57. Kribs A, Roll C, Gopel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2015.
58. Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K, Neonatal Res N. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res* 2012;72(5):531-8.
59. Kytnarova J, Zlatohlavkova B, Kubena A, Markova D, Dokoupilova M, Plavka R, et al. Postnatal growth of 157 children born as extremely premature neonates. *J Paediatr Child Health* 2011;47(3):111-6.
60. Latini G, De Felice C, Giannuzzi R, Del Vecchio A. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2013;89 Suppl 1:S69-73.
61. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, et al. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics* 2009;124(2):637-48.
62. Leppanen M, Lapinleimu H, Lehtonen L, Rautava P. Growth of extremely preterm infants born in 2001-2010. *Acta Paediatr* 2013;102(2):206-8.
63. Leversen KT, Sommerfelt K, Elgen IB, Eide GE, Irgens LM, Juliusson PB, et al. Prediction of outcome at 5 years from assessments at 2 years among extremely preterm children: A Norwegian national cohort study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2012;101(3):264-70.
64. Lundgren P, Stoltz Sjostrom E, Domellof M, Kallen K, Holmstrom G, Hard AL, et al. WINROP Identifies Severe Retinopathy of Prematurity at an Early Stage in a Nation-Based Cohort of Extremely Preterm Infants. *PLoS One* 2013;8(9).
65. MacKay DF, Smith GC, Dobbie R, Pell JP. Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *PLoS Medicine / Public Library of Science* 2010;7(6):e1000289.
66. Mansson J, Stjernqvist K, Backstrom M. Behavioral outcomes at corrected age 2.5 years in children born extremely preterm. *J Dev Behav Pediatr* 2014;35(7):435-42.
67. McAdams RM, McPherson RJ, Mayock DE, Juul SE. Outcomes of extremely low birth weight infants given early high-dose erythropoietin. *J Perinatol* 2013;33(3):226-30.
68. Mehler K, Grimme J, Abele J, Huenseler C, Roth B, Kribs A. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2012;101(12):1232-9.
69. Mirza H, Ziegler J, Ford S, Padbury J, Tucker R, Laptook A. Pulmonary hypertension in preterm infants: Prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014;165(5):909-14.e1.
70. Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Abe T, Ihara K, et al. Survival and neurodevelopmental outcome of preterm infants born at 22-24 weeks of gestational age. *Neonatology* 2014;105(2):79-84.
71. Olivieri I, Bova SM, Urgesi C, Ariaudo G, Perotto E, Fazzi E, et al. Outcome of extremely low birth weight infants: What's new in the third millennium? Neuropsychological profiles at four years. *Early Hum Dev* 2012;88(4):241-50.
72. Omizzolo C, Scratch SE, Stargatt R, Kidokoro H, Thompson DK, Lee KJ, et al. Neonatal brain abnormalities and memory and learning outcomes at 7 years in children born very preterm. *Memory* 2014;22(6):605-15.
73. Orchinik LJ, Taylor HG, Espy KA, Minich N, Klein N, Sheffield T, et al. Cognitive outcomes for extremely preterm/extremely low birth weight children in kindergarten. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17(6):1067-79.
74. Pappas A, Shankaran S, Hansen NI, Bell EF, Stoll BJ, Laptook AR, et al. Outcome of Extremely Preterm Infants (< 1,000 g) With Congenital Heart Defects From the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Cardiol* 2012;33(8):1415-26.
75. Patrianakos-Hoobler AI, Msall ME, Huo D, Marks JD, Plesha-Troyke S, Schreiber MD. Predicting school readiness from neurodevelopmental assessments at age 2 years after respiratory distress syndrome in infants born preterm. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(4):379-85.

76. Patrianakos-Hoobler AI, Msall ME, Marks JD, Huo D, Schreiber MD. Risk factors affecting school readiness in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2009;124(1):258-67.
77. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatrics* 2013;167(5):451-9.
78. Peacock JL, Marston L, Marlow N, Calvert SA, Greenough A. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res* 2012;71(3):305-10.
79. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot AM, Piquier D, Marret S. Epidemiological study of very preterm infants at Rouen University Hospital: Changes in mortality, morbidity, and care over 11 years. [French]. *Arch Pediatr* 2013;20(2):156-63.
80. Plomgaard AM, Hansen BM, Greisen G. Measuring developmental deficit in children born at gestational age less than 26 weeks using a parent-completed developmental questionnaire. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2006;95(11):1488-94.
81. Potharst ES, Van Wassenaer AG, Houtzager BA, Van Hus JWP, Last BF, Kok JH. High incidence of multi-domain disabilities in very preterm children at five years of age. *J Pediatr* 2011;159(1):79-85.
82. Rautava L, Andersson S, Gissler M, Hallman M, Hakkinen U, Korvenranta E, et al. Development and behaviour of 5-year-old very low birthweight infants. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19(8):669-77.
83. Ray B, Platt MP. Mortality of twin and singleton livebirths under 30 weeks' gestation: a population-based study. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 2009;94(2):F140-3.
84. Reilly MC, Vohra S, Rac VE, Dunn M, Ferrelli K, Kiss A, et al. Randomized trial of occlusive wrap for heat loss prevention in preterm infants. *J Pediatr* 2015;166(2):262-8.
85. Reynolds V, Meldrum S, Simmer K, Vijayasekaran S, French N. Laryngeal pathology at school age following very preterm birth. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(3):398-404.
86. Rieger-Fackeldey E, Blank C, Dinger J, et al. Growth, neurological and cognitive development in infants with a birthweight <501 g at age 5 years. *Acta Paediatr* 2010;99(9):1350-5.
87. Roberts G, Lim J, Doyle LW, Anderson PJ. High rates of school readiness difficulties at 5 years of age in very preterm infants compared with term controls. *J Dev Behav Pediatr* 2011;32(2):117-24.
88. Robertson CMT, Watt MJ, Yasui Y. Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years. *J Am Med Assoc* 2007;297(24):2733-40.
89. Rodrigues AN, Bajuk B, Oei J, Lui K, Abdel-Latif ME. Neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants born to rural and urban residents' mothers in Australia. *Early Hum Dev* 2015;91(8):437-43.
90. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, et al. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115(3):7.
91. 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.
92. Sansavini A, Savini S, Guarini A, Broccoli S, Alessandrini R, Faldella G. The effect of gestational age on developmental outcomes: a longitudinal study in the first 2 years of life. *Child Care Health and Development* 2011;37(1):26-36.
93. Schwarz EC, Grauel EL, Wauer RR. No increase of incidence of retinopathy of prematurity and improvement of its outcome in a university perinatal centre level III - A prospective observational study from 1978 to 2007. [German]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011;228(3):208-19.
94. Scott MN, Gerry Taylor H, Fristad MA, Klein N, Espy KA, Minich N, et al. Behavior disorders in extremely preterm/extremely low birth weight children in kindergarten. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33(3):202-13.
95. Serenius F, Sjors G, Blennow M, Fellman V, Holmstrom G, Marsal K, et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2014;103(1):27-37.
96. Shah PS, Dunn M, Lee SK, Allen AC, Singhal N. Early opioid infusion and neonatal outcomes in preterm neonates >28 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2011;28(5):361-6.

97. Singh J, Sinha SK, Alsop E, Gupta S, Mishra A, Donn SM. Long term follow-up of very low birthweight infants from a neonatal volume versus pressure mechanical ventilation trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(5):F360-F2.
98. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: Relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics* 2012;129(6):e1508-e16.
99. Stefanescu BM, Frewan N, Slaughter JC, O'Shea TM. Volume guarantee pressure support ventilation in extremely preterm infants and neurodevelopmental outcome at 18 months. *J Perinatol* 2015;35(6):419-23.
100. Steinhorn R, McPherson C, Anderson PJ, Neil J, Doyle LW, Inder T. Neonatal morphine exposure in very preterm infants - Cerebral development and outcomes. *J Pediatr* 2015;166(5):1200-7.e4.
101. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, et al. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *J Pediatr* 2014;165(2):240-9.e4.
102. Swamy R, Mohapatra S, Bythell M, Embleton ND. Survival in infants live born at less than 24 weeks' gestation: The hidden morbidity of non-survivors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(4):F293-F4.
103. Taylor HG, Klein N, Anselmo MG, Minich N, Espy KA, Hack M. Learning problems in kindergarten students with extremely preterm birth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(9):819-25.
104. Teed RGW, Saunders RA. Retinopathy of prematurity in extremely premature infants. *J AAPOS* 2009;13(4):370-3.
105. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2015.
106. Todd DA, Wright A, Smith J. Severe retinopathy of prematurity in infants <30 weeks' gestation in New South Wales and the Australian Capital Territory from 1992 to 2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(4):F251-F4.
107. Trittman JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2013;172(9):1173-80.
108. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63(9):555-6.
109. Upadhyay K, Pourcyrous M, Dhanireddy R, Talati AJ. Outcomes of neonates with birth weight 500 g: a 20-year experience. *J Perinatol* 2015.
110. Valcamonica A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, et al. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(6):465-71.
111. Vendettuoli V, Bellu R, Zanini R, Mosca F, Gagliardi L. Changes in ventilator strategies and outcomes in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(4):F321-F4.
112. Vogt H, Lindstrom K, Braback L, Hjern A. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6- to 19-year-olds: A Swedish National Cohort Study. *Pediatrics* 2011;127(6):1052-9.
113. Voss W, Damm G, Harms K, Wenzlaff P. Lower Saxony outcome study of extremely preterm infants. [German]. *Padiatrische Praxis* 2010;76(2):203-12.
114. Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, Marlow N, Morgan AS, Draper ES, et al. The effects of designation and volume of neonatal care on mortality and morbidity outcomes of very preterm infants in England: Retrospective population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4(7).
115. Westby Wold SH, Sommerfelt K, Reigstad H, Ronnestad A, Medbo S, Farstad T, et al. Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestational age infants: A population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(5):F363-F7.
116. Witt A, Theurel A, Tolsa CB, Lejeune F, Fernandes L, de Jonge L, et al. Emotional and effortful control abilities in 42-month-old very preterm and full-term children. *Early Hum Dev* 2014;90(10):565-9.
117. Wong J, Shah PS, Yoon EW, Yee W, Lee S, Dow K. Inotrope use among extremely preterm infants in Canadian neonatal intensive care units: variation and outcomes. *Am J Perinatol* 2015;32(1):9-14.
118. Wong T, Taylor HG, Klein N, Espy KA, Anselmo MG, Minich N, et al. Kindergarten classroom functioning of extremely preterm/extremely low birth weight children. *Early Hum Dev* 2014;90(12):907-14.



119. Woods PL, Rieger I, Wocadlo C, Gordon A. Predicting the outcome of specific language impairment at five years of age through early developmental assessment in preterm infants. *Early Hum Dev* 2014;90(10):613-9.
120. Zahed-Cheikh M, Brevaut-Malaty V, Busuttil M, Monnier AS, Roussel M, Gire C. Comparative analysis of perinatal and postnatal factors, and general movement in extremely preterm infants. *Brain Dev* 2011;33(8):656-65.
121. Zecca E, De Luca D, Costa S, Marras M, Romagnoli C. Neonatal intensive care and outcomes of extremely preterm infants: Changes over a decade. *Ital J Pediatr* 2006;32(1):48-54.

## Vedlegg 4. Karakteristika over inkluderte studier

Forfatter, år	Årstall for kohorten (navn), N	Land, kontekst <sup>1</sup>	Rapportert behandling	Metode for måling av gestasjonsalder (GA)	Primær utfallsmål	Sekundære utfallsmål (Måleinstrument)
<b>Abdel-Latif, 2013</b>	1997-2006 N=2529 levende-fødte barn før 28 GA	Australia Alle barn født før 28 GA ved 10 NICU i New South Wales og Australian capital territory	88 % av mødrene fikk full dose av kortikosteroider før fødselen 50% av barna fikk surfaktant	Måling av GA er ikke definert	Overlevelse dag for dag fra og med dag 1 til og med dag 7 etter fødsel	
<b>Agarwal, 2013</b>	1999-2007, N=615 levende-fødte barn før 27 GA	Singapore Et spesialisysykehus i Singapore som tar imot 2/3 av alle barn født før 27 GA.	66 % av mødrene fikk kortikosteroider 77 % av barna fikk surfaktant	Det beste obstetriske estimatet, basert på sistemens og ultralyd. Ellers ble den nyfødte vurdert via Lubchencos vekstkurver til og med 2004 og Fentons vekstkurver	Overlevelse ved utskriving til hjemmet	
<b>Ancel, 2015</b>	2011, (EPIPAGE-2) N= 1454 levende-fødte før uke 28	Frankrike, Alle barn født før 28 GA	65-81 % av mødrene som fødte i uke 25-27 fikk kortikosteroider 71-96% av barna som ble født i uke 23-27 fikk surfaktant	Det beste obstetriske estimatet, basert på sistemens og ultralyd	Overlevelse ved utskriving til hjemmet	
<b>Berger, 2012</b>	2005-2009 N=551 levende-fødte barn i uke 22-25	Sveits Alle barn født i 22-25 GA som er registrert i The Swiss Minimal neonatal Register	Ikke rapportert	Basert på UL i første trimester og mensdata	Overlevelse ved utskriving til hjemmet	
<b>Binet, 2012</b>	2000-2005 N=2744	Canada Alle barn født i uke 24-27 og	76-80 % av mødrene fikk kortikosteroider før fødsel	Beste obstetriske data, vanligvis menstruasjonsdata. Hvis UL i	Overlevelse ved utskriving	

		registrert i Canadian neonatal network database. Barna var fra alle geografiske regioner i Canada.		uke 17-20 viste en forskjell på mer enn 10 dager eller tidlig UL (7-14 GA) viste en forskjell på mer enn 5 dager, stod man på UL.	til hjemmet	
<b>Bode, 2009</b>	2005-2006 (kohort 2) N=187 levende-fødte barn	USA Alle levende-fødte barn ≤30 GA ved Central New York regionale perinatale senter ved Crouse sykehus.	82 % av kvinnene fikk kortikosteroider før fødsel 62 % av barna fikk surfaktant Barn født før 24 GA, ble ikke tilbudt akutt livreddende behandling	Basert på tidlig UL, mensdata og seks barn ble undersøkt med Dubowitz test	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Bode-Livinec, 2008</b>	1997-1998 (EPIPAGE) N=233 barn overflyttet til NICU	Frankrike Alle fødsler i uke 22-25 i ni regioner i Frankrike	69-71 % av de gravide fikk kortikosteroider før fødsel 77-86 % av barna fikk surfaktant	Basert på beste obstetriske data (menstruasjonsdata og rutinemessig tidlig UL)	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Bolisetty, 2015</b>	2007-2011 N=1320 levende-fødte barn overflyttet til NICU	Australia Alle barn født mellom uke 23-31 <sup>6</sup> GA	90 % av de gravide fikk steroider rett før fødsel 95 % av barna født før uke 27 fikk surfaktant	Basert på beste obstetriske data (menstruasjonsdata og UL)	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Boussical, 2012</b>	2004-2005 N=444 levende-fødte	Frankrike Alle levende-fødte barn i uke 22-26	Kortikostereoider til 63 % av kvinnene før fødsel. Finer ikke at surfaktant er rapportert.	Basert på siste menstruasjon eller ved ultralyd	Overlevelse ved utskrivning og ved to år.	Måling ved 2 års alder: Neurologisk utvikling
<b>Costeloe, 2012</b>	2006 (EPIcure) (N= 2034 levende-fødte barn)	England All fødsler rapportert i uke 22-25 GA (ved 182 fødeklinikker)	83 % av de gravide fikk kortikosteroider rett før fødsel 99 % av barna fikk surfaktant	UL. Hvis ikke UL var tatt, ble menstruasjonsdata brukt. Dersom ikke UL eller mensdata forelå, ble GA basert på klinisk vurdering.	Overlevelse ved 28 dager etter fødsel og ved utskrivning til hjemmet	

<b>D'Amore, 2011</b>	1998-2002 N=1123 barn født levende og overflyttet til NICU	England Alle barn med fødselsvekt < 1500 gram født i Øst-Anglia-regionen	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Overlevelse ved utskriving til hjemmet	Målinger ved 2 års alder: Funktionsnedsettelse (ingen, mild, moderat og alvorlig)
<b>DeGroot, 2007</b>	1999-2000 (del av EPIBEL), N=169 levendefødte barn	Belgia Alle barn født i uke 22-26 i Flandern ble invitert til å delta	Ikke rapportert	Ikke rapportert (mulig det står i Vanhaesebrouck et al 2004)	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	Målinger ved 3 års alder: Neurologisk utvikling (målt med BSID II)
<b>deWaal, 2012</b>	2007 N=276 levendefødte barn	Nederland Alle barn født i uke 23-26 <sup>7</sup> ble inkludert	Barn født før 24 GA fikk "comfort care"  8-49 % av mødrene fikk kortikosteroider før fødsel. Kun 8 % av mødrene som fødte i uke 24 fikk dette.	UL målt ved 8-12 GA. Hvis ikke UL forelå, ble GA basert på mensdata	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	Måling ved 2 års alder: Ingen, mild, moderat til alvorlig funksjonsnedsettelse (målt med BSID III)
<b>Doyle, 2010</b>	2005 N=270 levendefødte barn	Australia Alle barn født i uke 22-27 i staten Viktoria	Ikke rapportert	GA ble basert på beste tilgjengelige obstetriske data (ved UL før 20 GA i de fleste tilfellene)	Overlevelse ved 2 års alder	
<b>Fellman, 2009</b>	2004-2007 (Express group) N=707 levendefødte barn	Sverige Alle barn født før uke 27 GA	Vanlig med tokolytisk og kortikosteroider til fødende kvinner, tilstedeværelse av fødselslege, intubering og behandling med surfaktant av barna.	95 % var basert på UL, 2 % på mensdata og 3 % var ikke metode oppgitt		Overlevelse uten og med alvorlig sykdom (IVH grad >2, RoP grad >2, PVL, NEC og alvorlig BPD)
<b>Fischer, 2009</b>	2000-2004	Sveits Alle barn født før uke 26 GA ved alle NICUs	Barn født før uke 24 fikk «comfort care» og barn født etter	GA basert på beste obstetriske data, mensdata	Overlevelse ved utskrivelse	

	Swiss minimal neonatal data Set N=516 levende-fødte barn	og deres tilhørende barneavdelinger i Sveits.	burde tilbys intensiv livreddende behandling	og UL i første trimester.	til hjemmet	
<b>Herbert-Jonat, 2006</b>	1999-2003 N=121 barn overflyttet til NICU	Tyskland Barn født mellom uke 22 og 25 GA	Mødre til barn med GA 23 <sup>5/7</sup> fikk steroider rett før fødsel. Individuell behandling med steroider ved lavere GA.	GA basert på beste obstetriske data, mensdata og/eller UL før uke 12	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Hintz, 2011</b>	1999-2001 N=411 levende barn ved utskrivelse og etter ett år 2002-2004 N=405 levende barn ved utskrivelse og etter ett år Neonatal research network (NRN)	USA Barn født før uke 25 ved Eunice Kennedy Shriver national Institute of Child health and NRN.	Periode 1 (1999-2001): 80 % av mødrene fikk steroider rett før fødsel, 89 % av barna fikk surfaktant, 56 % Indometacin og 99,5 % ble ventilert Periode 2 (2002-2004): 82 % av mødrene fikk steroider, 91 % av barna fikk surfaktant, 55 % Indometacin og 99.5 % ble ventilert.	Kun rapportert at GA var basert på beste obstetriske data	Overlevelse ved ett år	Målt ved 18-22 måneder: CP (moderat til alvorlig, ikke ambulant) målt med GMFCS (dvs. GMFCS nivå III-V) Hørsel: Alvorlig hørselstap på begge ører Syn: Blind på begge øyne
<b>Holmstrøm, 2014</b>	2004-2007 N=491 overlevende barn ved 2.5 års alder (EX-PRESS)	Sverige Alle barn født før 27 GA, hvorav 411 ble målt og inkludert i RoP studiene.	Ikke rapportert	Ikke rapportert		Målinger av øyet/synet når barna var 2.5 år. Målt som Ingen RoP, mild RoP, alvorlig ikke behandlet, og alvorlig behandlet Nedsatt syn, Strabisme (skjeling)

<b>Ishii, 2013</b>	2003-2005 N=1057 levende- fødte barn	Japan Alle barn født i uke 22-25 ved 48 spesialistsykehus og som var registrert i The Neonatal Reseach network, Japan.	20-45 % av mødrene fikk kortikosteroider før fødsel	GA ble bestemt etter beste obstetriske data; siste mens med bekreftelse eller korrigerings ved ultralyd i første trimester. Undersøkelse av barnet etter fødsel	Overlevelse ved 3 års alder	Neurologisk utvikling målt når barnet var 36 til 42 måneder. Følgende utfall ble målt: CP, nedsatt hørsel og blindhet
<b>Itabashi, 2009</b>	2005 (1.januar-31. desember) N=2253 levende- fødte før 28 GA	Japan Alle barn med ekstrem lav fødselsvekt (ELBW) i Japan	Det er rapportert at det ikke er undersøkt	Basert på siste mens eller UL i tidlig svangerskap. Ballard skår ble brukt ved behov.	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Jacobsen, 2009</b>	1999-2002 N=114 overlevende barn ved 4 års alder	Sverige Alle barn født før uke 25 og screenet for RoP i Stockholm og Gøteborg områdene og overlevde til 4 års alder	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt		Målt ved 4 års alder: RoP (alvorlig RoP refererer til stadiet 3 eller mer) eller visual impairment
<b>Klebermass-Schrehof, 2013</b>	2009-2011 N=224 levende- fødte barn	Østerrike Barn født i uke 23-27 GA	Barna ble behandlet med «Less invasive surfaktant administration» 68 % av barna fikk CPAP på dag 3. 59 % av barna ble mekanisk ventilert i løpet av oppholdet på NICU. 33 % av barna fikk mer enn 1 dose surfaktant (200 mg/kg) 95 % av mødrene fikk kortikosteroider rett før fødsel.	Ikke rapportert	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	

<b>Kutz, 2009</b>	2000-2004 N= 83 levende- fødte barn	Tyskland (Es- sen) Barn født i 22- 25 <sup>6</sup> GA	82 % av barna ble innlagt på intensiv avdeling.	Basert på mens- data eller tidlig UL	Overle- velse ved utskrivelse til hjem- met	Måling ved 24-30 må- neder etter fødsel: -Overlevelse uten funk- sjonsnedset- telser -Alvorlig funksjons- nedsettelse (målt med BSID II)
<b>Kyser, 2012</b>	2000-2009 N=237 levende- fødte barn	USA Barn født mel- lom uke 22-25 GA	96 % av mødrene fikk kortikosteroi- der rett før fødsel	Basert på beste obstetriske data, siste mens, UL, eller fysisk vur- dering. Mensdata ble foretrukket.	Overle- velse ved utskrivelse til hjem- met	Måling ved 18-24 må- neder: Neurologisk utvikling (målt med BSID II, III)
<b>Land- mann, 2008</b>	1998-2003 N=572 levende- fødte barn	Tyskland (Hesse) Barn født før uke 26 GA	59 % av mødrene fikk steroider rett før fødsel	Basert på mens- data og tidlig UL	Overle- velse ved utskrivelse til hjem- met	
<b>Leveresen, 2010 og 2011</b>	1999- 2000 N=376 barn ut- skrevet fra NICU	Norge Alle barn født ved 22-27 GA og registrert i Medisinske fødselsregister i Norge	69 % av mødre fikk steroider (dexamethasone) minst 24 timer før fødsel og i minst to doser	Basert på UL i uke 17-18. Fem prosent hadde ikke UL måling og brukte mens- data		Måling etter 2 og 5 år: Kognitiv funksjon Motorisk funksjon Alvorlig funksjons- ned-settelse
<b>Malloy, 2015</b>	2000 N=8903 2010 N=7663	USA Barn født i uke 22-28	Barna var mekanisk ventilert	Basert på mens- data eller klinisk vurdering	Overle- velse ved ett års al- der	

<b>Marke- stad, 2005</b>	1999-2000 (Medi- sinske fød- selsregis- ter i Norge (MBRN)) N=464 levende- fødte barn ble over- flyttet til NICU	Norge Alle barn født i uke 22-27	94 % av mødrene som fikk barna inn- lagt på NICU hadde fått kortikosteroi- der 69 % av barna født før uke 26 fikk sur- faktant på føden	Basert på UL i uke 17-18 for 94 % av gravidite- tene. Hvis mangel på UL data, ble mens- data brukt i sam- svar med klinisk vurdering	Overle- velse ved utskriving til hjem- met	
<b>Michikata, 2010</b>	2000-2008 N=221 levende- fødte barn	Japan Barn født mel- lom uke 22-28 GA.	Kortikosteroider ble ikke gitt i svang- erskapet, men de fleste barna fikk surfaktant.	Basert på beste obstetriske data, mensdata og/el- ler UL i første tri- mester	Overle- velse ved utskriving til hjem- met og ved 2 år	
<b>Moore, 2012</b>	2006 (Epicure 2) N= 2034 levende- fødte barn	England Barn født før uke 28 GA	88 % av mødrene fikk kortikosteroi- der før fødsel 99 % av barna fikk surfaktant	Ikke rapportert	Overle- velse ved 3 år	Målt 3 års alder: Funksjons- nedsettelse (moderat, alvorlig) på motorikk, hørsel, syn, kognisjon, kommunika- sjon
<b>Morgillo, 2014</b>	2000- 2009 (ELGAN) N=216 levende- fødte barn	Sveits Barn født før uke 28 GA og innlagt på NICU, Child- ren's Hospital Lucern	61 % av mødrene fikk full dose med kortikosteroider Omtrent 60 % av barna fikk surfak- tant	Basert på beste obstetriske data, mensdata eller UL.	Overle- velse ved utskriving til hjem- met	Måling ved 18-24 må- neders al- der: Neurologisk utvikling (syn, hørsel, CP) (målt med BSID II)
<b>Munck, 2010</b>	2001-2006 N=261 levende- fødte barn (PIPARI)	Finland Alle barn med svært lav fød- selsvekt født	92 % av mødrene fikk kortikosteroi- der rett før fødsel 14 % av barna fikk kortikosteroider rett etter fødsel	Ikke oppgitt		Måling ved 2 års alder: Neurologisk utvikling (CP,



		ved Turku universitetssykehus				kognisjon, hørsel, syn)
<b>Nguyen, 2012</b>	2001-2010 N=126 levende-fødte barn	USA Barn født i uke 23 (tidlig eller sent i uke 23)	52 % av mødrene fikk kortikosteroider rett før fødsel 81 % av barna fikk surfaktant på NICU	Beste obstetriske data, mensdata og/eller UL i første eller andre trimester.	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet og ved ett år	
<b>Poon, 2013</b>	1994-2005 N=101 levende-fødte barn overflyttet til NICU	Singapore Barn født før 27 GA på ett spesialistsykehus	70-80 % av mødrene fikk kortikosteroider før fødsel 83-92 % av barna fikk surfaktant	Basert på sistemens eller tidlig UL og sjekket med Dubowitz eller Ballard skåring for alle nyfødte barn	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	Målt ved 2.5, 5 og 8 år: CP Svært nedsett syn Nedsatt hørsel Funksjonsnedsettelse (moderat - alvorlig) Alvorlig funksjonsnedsettelse (målt med BSID-ikke oppgitt hvilken versjon)
<b>Rieger-Fackeldey, 2005</b>	1998-2001 N=78 levende-fødte barn	Tyskland Alle barn født fra og med 22 GA mottatt ved tre spesialistavdelinger i Dresen, Ulm og Munich -Klinikum Grosshadern).	Hvis mulig, fikk mødre perinatale steroider. Livreddende behandling bestod av respirasjonsstøtte som oksygen, CPAP, og surfaktant.	Basert på mensdata og/eller UL før uke 20. UL ble foretrukket fremfor mensdata.	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Rocha, 2011</b>	1996-2009 N=53 levende-fødte barn overflyttet til NICU	Portugal Barn født før uke 24 ved ett sykehus	57 % av de gravide fikk kortikosteroider (Dexametasone, 2 doser)	Basert på sistemens eller UL	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Rodrigo, 2015</b>	2002-2006 N=2533	Spania	2002-2006: 69.5 % av mødrene fikk en	Ikke rapportert	Overlevelse ved	

	2007-2011 N=2937 (SEN1500)	Barn født i uke 22-26 GA	dose steroider. 45 % fikk full dose 85 % av barna fikk surfaktant og 97 % oksygen-behandling på NICU 2007-2011: 81 % av mødrene fikk en dose steroider 55 % fikk full dose 83 % av barna fikk surfaktant og 91 % på NICU		utskrivelse til hjem- met	
<b>Schlapbach h2012</b>	2000-2008 N=1266 levende- fødte barn	Sveits Barn født mel- lom 24 <sup>0</sup> -27 <sup>7</sup> GA	69 % av de gravide fikk full dose med kortikosteroider 79 % av barna ble ventilert	Basert på mens- data eller UL.	Overle- velse ved 2 års alder	Målinger ved 2 års al- der: Funk- sjonsnedset- telse (alvor- lig, moderat, ingen) (Målt med BSID II)
<b>Seaton, 2013</b>	2001-2005 N=398 levende- fødte barn overflyttet til NICU 2006-2010 N=436 levende- fødte barn overflyttet til NICU	England Alle barn født ved uke 22-26 GA i Trent	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Overle- velse ved utskrivelse til hjem- met	
<b>Serenius, 2013</b>	2004-2007 N=707 levende- fødte barn (EXPRESS)	Sverige Alle barn født før uke 27 GA	68 % av de gravide fikk full dose med kortikosteroider 28 % av barna fikk kortikosteroider	95 % basert på UL	Overle- velse ved 1 år og ved 2,5 år	Målt ved 2,5 års alder: Neurologisk utvikling (målt som ingen, mild, eller mode- rat til alvor- lig funk- sjonsnedset- telse) (målt

						med BSID III)
<b>Sommer, 2007</b>	1996-2001 N=110 levende-fødte barn	Østerrike 110 barn idenfisert via register. Barna født i uke 23-26 ved Graz universitetssykehus	Ikke rapportert	Basert på beste obstetriske data; mensdata og UL før uke 24. UL målingen ble foretrukket		Målinger ved 2 års alder (N=48): CP (ikke gående, gående, milde neurologiske symptomer, normal neurologi) (målt med Touven)
<b>Stichtenothe, 2012</b>	2010 (Januar til desember) N= 892 overflyttet til NICU	Tyskland VLBW barn født ved 46 spesialist-sykehus som var med i German neonatal Network (GNN)	90-92 % av mødrene fikk steroider før fødsel	Basert på UL ved 8 og 12 GA. Deresom dette ikke forelå, ble GA basert på beste svangerskapsdata eller data knyttet til fødsel	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Stoll, 2015</b>	1998-2002 N=1102 levende-fødte barn overflyttet til NICU 2003-2007 N=1510 levende-fødte barn 2008-2012 N=1579 levende-fødte barn i Neonatal Research Network (NRN)	USA Alle levende-fødte barn født til og med uke 27 og overflyttet til NICU.  Utvalget av barn utgjør ca 5 % av alle barn født ekstremt prematurt i USA	80-87 % av kvinnene fikk steroidbehandling 82-87 % av barna ble mekanisk ventileret 70-80 % av barna fikk surfaktant (se Fig 1) 11 % av barna fikk CPAP i 2012 og 7 % i 2002	Basert på UL eller siste mens	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Su, 2015</b>	2007-2012 N=1718 levende-fødte barn	Taiwan Alle barn født før uke 28 ved fem sentre av	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Overlevelse ved utskrivelse	

	overflyttet til NICU	The premature baby Foundation of Taiwan (PBFT)			til hjemmet	
<b>Sugiura, 2011</b>	2005-2008 N=7 levende-fødte barn	Japan Alle barn født i uke 22 ved ett sykehus	Ingen mødre fikk steroidbehandling. Alle barna fikk surfaktant, oksygen og blodtransfusjoner	Basert på UL i første trimester	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet og etter 18 måneder	Målt ved 18 måneder: Neurologisk utvikling (CP, blindhet, døvhet og eplepsi)
<b>Vanhaesebrouck, 2004</b>	1999 (1. jan)-2000 (31 des) N=322 levende-fødte barn	Belgia Alle barn født i uke 22-26 <sup>7</sup> GA ved alle fødeavdelinger i Belgia	75-78 % av barna som ble utskrevet fra sykehus i live, hadde mottatt surfaktant behandling	Basert på beste obstetriske data; mensdata og UL før uke 20. UL måling ble foretrukket	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Veit-Sauca, 2008</b>	2003-2005 N=285	Frankrike Alle barn født i alderen 22-32 uker	87 % fikk surfaktant 74 % keisersnitt	Basert på siste menstruasjon	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	
<b>Weber, 2005</b>	1999-2001 N= 508 levende-fødte barn	Østerrike Alle barn født med GA 22-26 <sup>7</sup>	46-79 % av barna fikk surfaktant 13-28 median dager på NCPAP 7-44 median dager med mekanisk ventilasjon	Basert på mensdata og UL. UL data ble foretrukket.	Overlevelse ved 12 måneder	Måling etter 12 måneder: Kronisk lungesykdom (CLD) Alvorlig RoP CP
<b>Wong, 2014</b>	1998-2004 N=2549 levende-fødte barn overflyttet til NICU	Australia Barn født før uke 29 og innlagt på ti NICU i New South Wales	Alle barna fikk full dose med surfaktant (12 mg Beta-methasone x 2 eller 6 mg dexamethasone x 4.	Ikke rapportert	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	Måling ved 2-3 års alder: Moderat - alvorlig funksjonsnedsettelse
<b>Zayek, 2011</b>	1998-2008 Epoke 1: 1998-2003 N=418 levende-fødte barn	USA Barn født i uke 22-26 <sup>7</sup> ved ett sykehus i Alabama	70 % av mødrene fikk kortikosteroider i epoke I. 98 % av barna fikk surfaktant	Basert på beste obstetriske data; mensdata eller UL i første trimester (dersom det var tilgjengelig)	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet og ved 18 - 24 måneder	Målt ved 1,5-2 år: CP Funksjonsnedsettelse (målt med BSID II, III)

	Epoke 2: 2003-2008 N=423 levende- fødte barn		83 % av de gravide fikk kortikosteroider 88 % av barna fikk surfaktant i epoke II			
<b>Zetlin, 2010</b>	2003 (MOSAIC) N=580 levende- fødte barn	Frankrike (Paris) Alle barn født mellom uke 24- 31 GA.	82-87 % av mødrene fikk kortikosteroider 78-91 % fikk surfaktant på NICU	Basert på beste obstetriske data; mensdata og UL i første trimester	Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet	

<sup>1</sup>Karakteristika ved foreldre (multiple svangerskap, alder, røyking, mormunn og morkake svikt, infeksjoner, utdanningsnivå hos mor, fars inntekt, mor og fars sosiale klasse og etnisitet) ble sjeldent oppgitt i inkluderte studier og er derfor ikke rapportert.

## Vedlegg 5. Risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier

Lav risiko for systematiske skjevheter medfører at følgende kriterier er møtt: inkluderte barn er representative for populasjonen, GA og utfall målt likt og pålitelig, og lang nok oppfølgingstid for å påvise positive eller negative utfall.

Forfatter, år	Utfallsmål	Risiko for systematiske skjevheter	Kommentarer
Abdel-Latif, 2013	Overlevelse per dag	Uklart	Ikke oppgitt hvordan GA er definert.
Agarwal, 2013	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. 407 barn fra ett sykehus.
Ancel, 2015	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Berger, 2012	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Binet, 2012	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Bode, 2009	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 87 deltakere fra ett regionalt sykehus.
Bode-Livinec, 2008	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Bolisetty, 2015	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Boussical, 2012	Overlevelse ved utskrivelse og ved 2 år	Lav	
	Neurologisk utvikling	Uklart	Uklart om måling av neurologisk utvikling kan bli påvirket av «ikke blindet» måler.
Costeloe, 2012	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
D'Amore, 2011	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Ikke oppgitt hvordan GA er definert.
	Neurologisk utvikling ved 2 års alder	Uklart	Uklart om måling av neurologisk utvikling kan bli påvirket av «ikke blindet» måler.
DeGroot, 2007	Overlevelse ved utskrivelse	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative. Kun 92 inkluderte barn fra Fladern, Belgia. Ikke oppgitt hvordan GA er definert.
	Neurologisk utvikling ved 3 års alder	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative. Kun 92 inkluderte barn fra Fladern, Belgia. Ikke oppgitt hvordan GA er definert. Uklart

			om måling av neurologisk utvikling kan bli påvirket av «ikke blindet» måler.
deWaal, 2012	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
	Neurologisk utvikling	Uklart	Uklart om måling av neurologisk utvikling kan bli påvirket av «ikke blindet» måler.
Doyle, 2010	Overlevelse ved 2 år	Lav	
Fellman, 2009	Overlevelse med og uten alvorlig sykdom ved 1 år	Uklart	Uklart om måling av sykdom/funksjonsnedsettelse kan bli påvirket av «ikke blindet» måler
Fischer, 2009	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Herbert-Jonat, 2006	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Hintz, 2011	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
	Neurologisk utvikling ved 18-22 mnd	Uklart	Uklart om måling av neurologisk utvikling kan være påvirket av «ikke blindet» måler.
Holmstrøm, 2014	RoP	Høy	Ikke oppgitt hvordan GA er definert. Uklart om måling av RoP kan bli påvirket av «ikke blindet» måler.
Ishii, 2013	Overlevelse ved 3 år	Lav	
	Neurologisk utvikling ved 36-42 mnd	Uklart	Uklart om måling av neurologisk utvikling kan være påvirket av «ikke blindet» måler.
Itabashi, 2009	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Jacobsen, 2009	RoP	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 114 barn inkludert fra to regioner i Sverige. Ikke rapportert at utfallsmåler av RoP er blindet. Ikke oppgitt hvordan GA er definert.
Klebermass-Schrehof, 2013	Overlevelse ved utskrivelse	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Ikke oppgitt hvordan GA er definert.
Kutz, 2009	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 83 barn fra et sykehus inkludert.
	Neurologisk utvikling	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 83 barn fra et sykehus inkludert. Usikkert om «ikke blindet» måler

			for GA kan ha påvirket måling av nevrologisk utvikling.
Kyser, 2012	Overlevelse	Uklart/Høy	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 237 barn inkludert fra ett sykehus.
	Neurologisk utvikling	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 237 barn inkludert fra ett sykehus. Usikker om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av nevrologisk utvikling.
Landmann, 2008	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Leversen, 2010, 2011	Neurologisk utvikling ved 2 og 5 års alder	Uklart	Uklart om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av nevrologisk utvikling.
Malloy 2015	Overlevelse ved 1 år	Lav	
Markestad, 2005	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Michikata, 2010	Overlevelse ved utskrivelse og ved 2 års alder	Uklart	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 108 barn inkludert fra ett sykehus.
Moore, 2012	Overlevelse ved 3 år	Uklart	Målingen ble noen ganger forsinket et helt år for noen barn. Uklart om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av nevrologisk utvikling.
	Neurologisk utvikling ved 3 års alder	Høy	Målingen ble noen ganger forsinket et helt år for noen barn. Uklart om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av nevrologisk utvikling.
Morgillo, 2014	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 216 barn inkludert fra ett sykehus.
	Neurologisk utvikling ved 18-24 mnd	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 216 barn inkludert fra ett sykehus. Uklart om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av nevrologisk utvikling.
Munck, 2010	Neurologisk utvikling	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 261 barn inkludert fra ett sykehus. Ikke oppgitt hvordan GA er definert. Usikkert om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av nevrologisk utvikling.

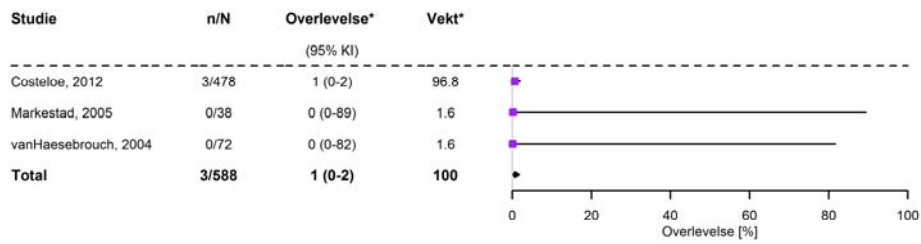


Nguyen, 2012	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 72 barn inkludert fra to sykehus.
Poon, 2013	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 101 barn inkludert fra ett sykehus.
	Neurologisk utvikling ved 2,5, 5 og 8 år	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 101 barn inkludert fra ett sykehus. Uklart om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av neurologisk utvikling.
Rieger-Fackeldey, 2005	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 48 barn inkludert fra tre sykehus.
Rocha, 2011	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 53 barn inkludert fra ett sykehus.
Rodrigo, 2014	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Ikke oppgitt hvordan GA er definert.
Schlapbach, 2012	Overlevelse ved 2 år	Lav	
	Neurologisk utvikling ved 2 år	Uklart	Usikkert om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av neurologisk utvikling.
Seaton, 2013	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Ikke oppgitt hvordan GA er definert.
Serenius, 2013	Overlevelse ved 1 og 2,5 år	Lav	
	Neurologisk utvikling ved 2,5 års alder	Uklart	Uklart om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av neurologisk utvikling.
Sommer, 2007	Neurologisk utvikling	Høy	Uklart om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 110 barn inkludert fra ett sykehus. Usikker om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av neurologisk utvikling.
Stichtenoth, 2012	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Stoll, 2015	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Su, 2015	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Ikke oppgitt hvordan GA er definert.
Sugiura, 2011	Overlevelse ved utskrivelse	Høy	Svært usikkert om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 7 barn inkludert fra ett sykehus.

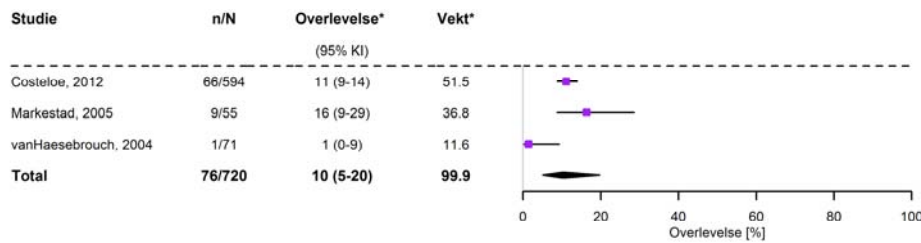
	Neurologisk utvikling ved 18 måneder	Høy	Svært usikkert om inkluderte barn er representative for populasjonen. Kun 7 barn inkludert fra ett sykehus. Usikkert om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av neurologisk utvikling.
Vanhaesebrouck, 2004	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	
Veit-Sauca, 2008	Overlevelse	Lav	
Weber, 2005	Overlevelse ved 1 år	Lav	
	Måling ved 1 års alder: CP, RoP og CLD	Uklart	Usikker om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av neurologisk utvikling.
Wong, 2014	Overlevelse ved utskrivelse	Uklart	Ikke oppgitt hvordan GA er definert.
	Neurologisk utvikling ved 2-3 års alder	Høy	Ikke oppgitt hvordan GA er definert. Usikkert om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av neurologisk utvikling. Måletidspunktet er ikke likt for deltakerne.
Zayek, 2011	Overlevelse ved 1,5 og 2 år	Lav	
	Neurologisk utvikling målt ved 3,5 og 5,5 års alder	Uklart	Uklart om «ikke blindet» måler for GA kan ha påvirket måling av neurologisk utvikling.
Zetlin, 2010	Overlevelse ved utskrivelse	Lav	

## Vedlegg 6. Overlevelse beregnet i forhold til alle fødsler

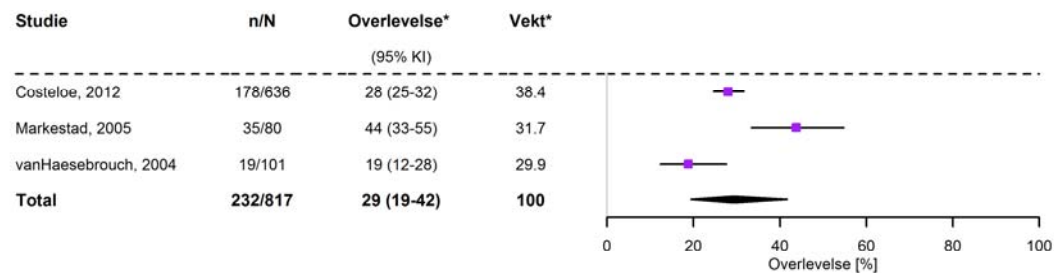
### Svangerskapsuke 22



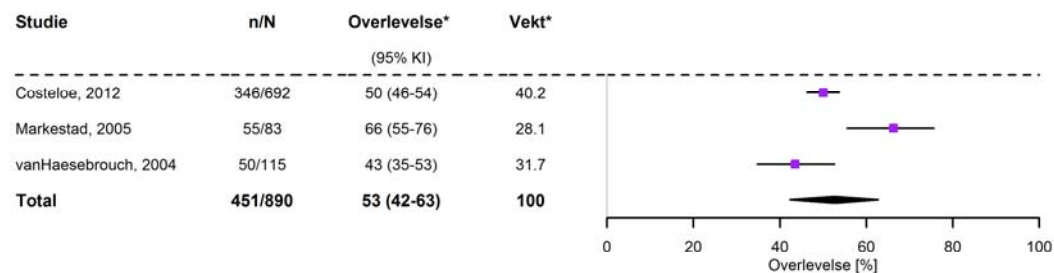
### Svangerskapsuke 23



### Svangerskapsuke 24



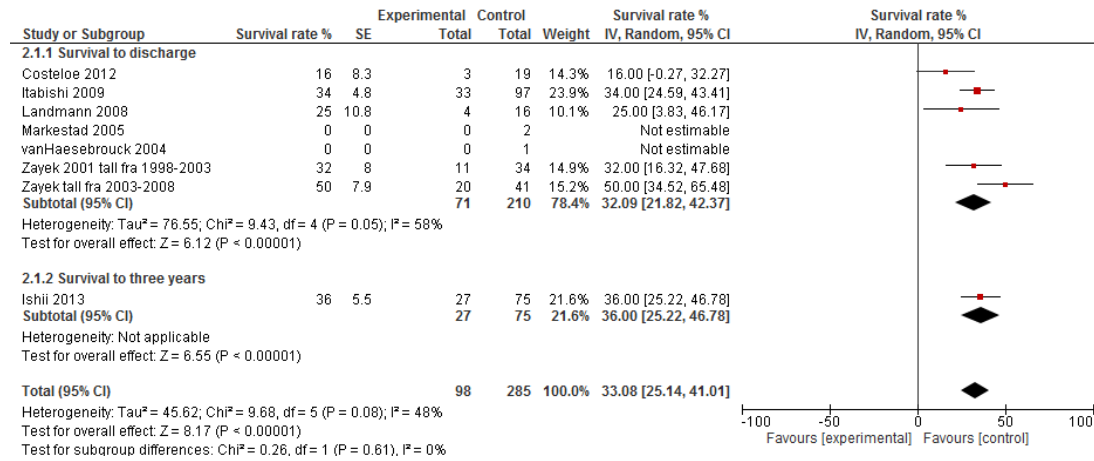
### Svangerskapsuke 25



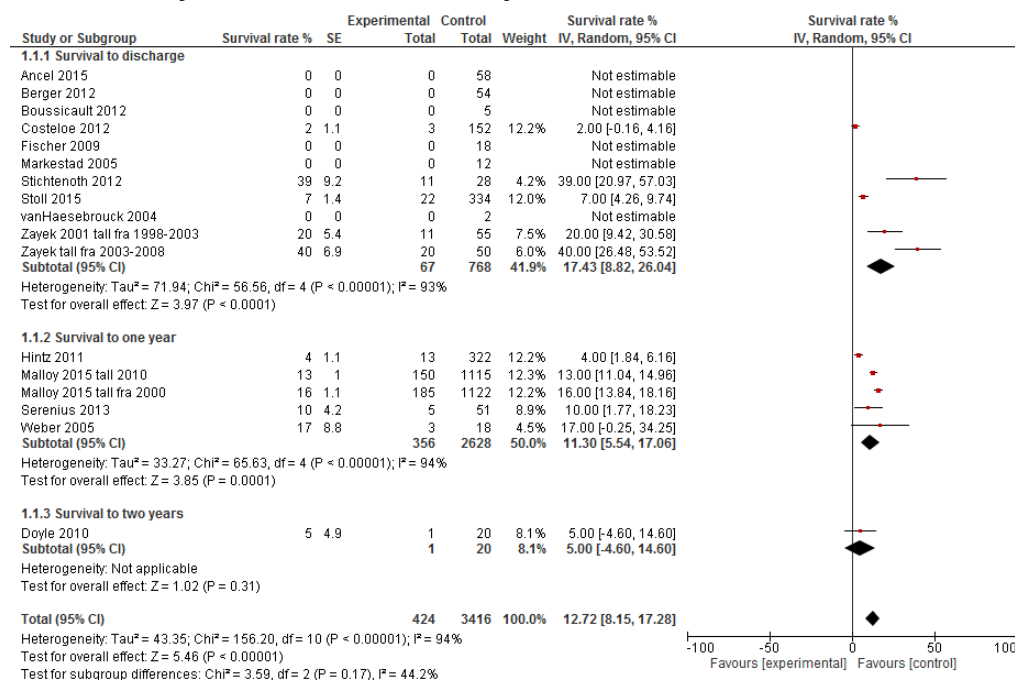
## Vedlegg 7. Metaanalyser av overlevelse gruppert etter observasjonstid

### Svangerskapsuke 22

#### Overlevelse i forhold til antall barn overflyttet til NICU

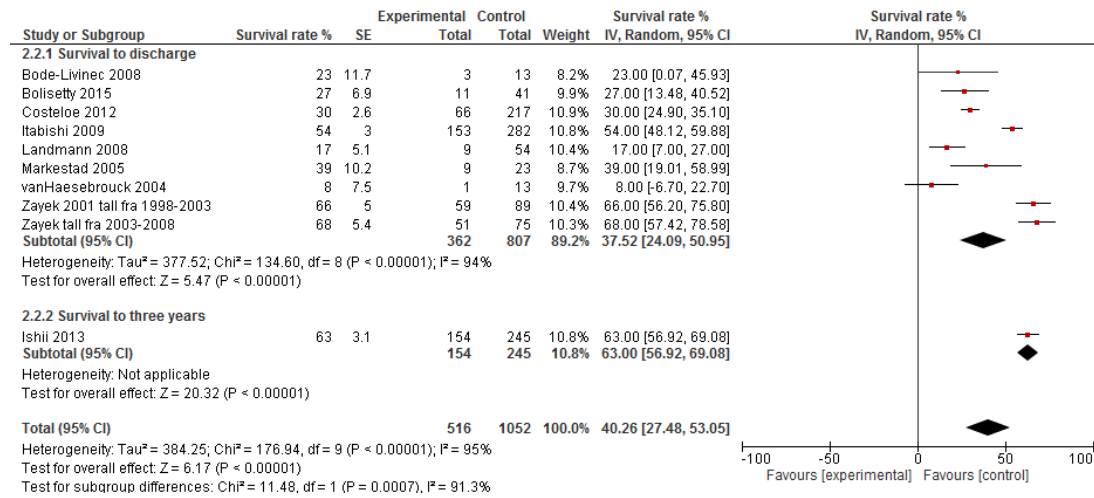


#### Overlevelse i forhold til antall levendefødte barn

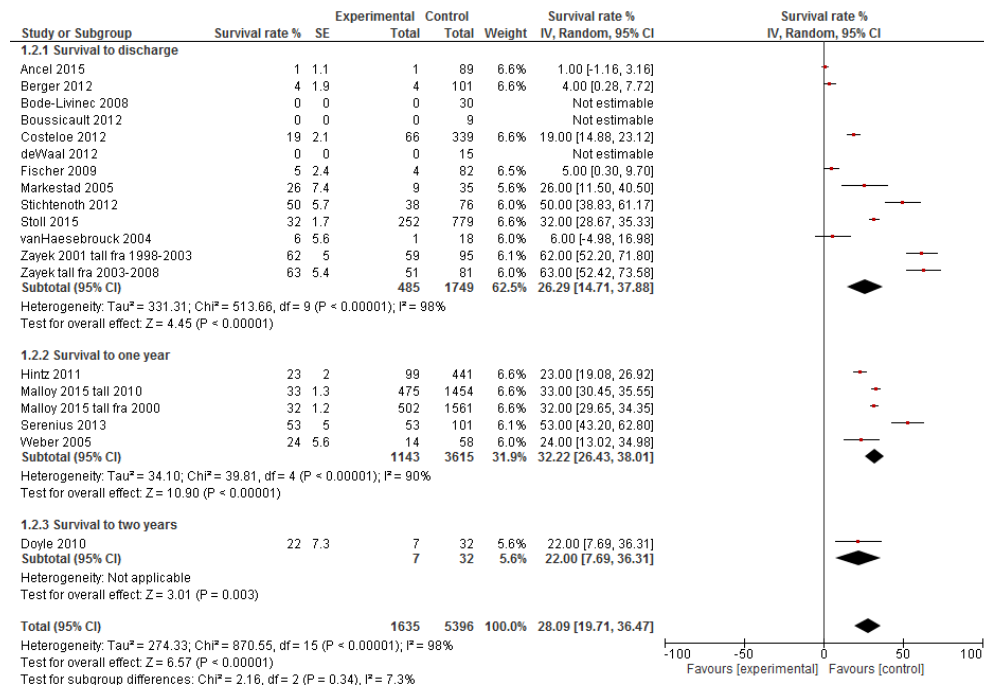


# Svangerskapsuke 23

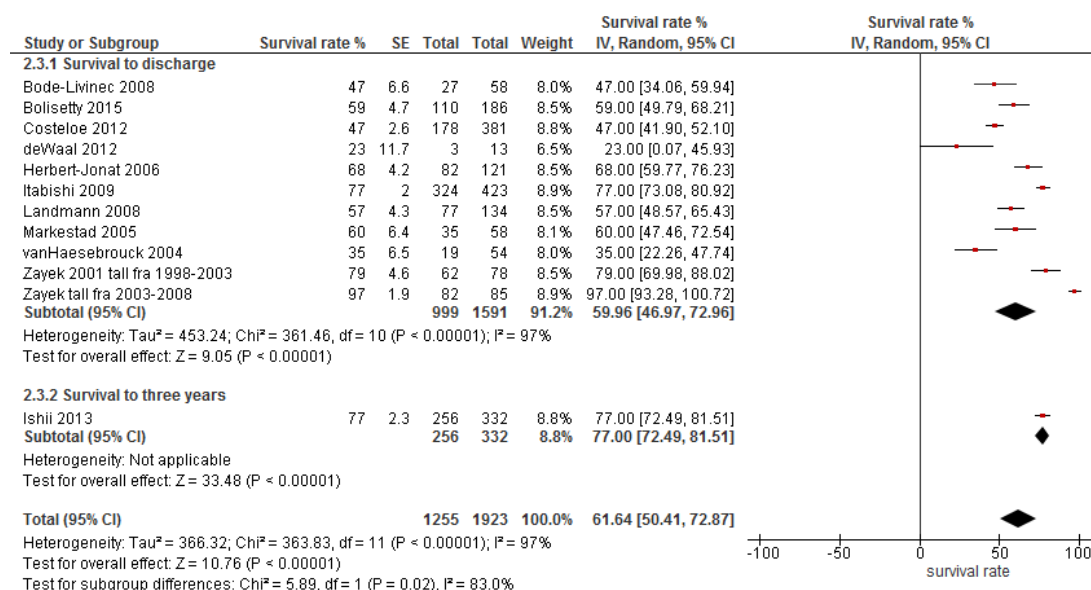
## Overlevelse i forhold til antall barn overflyttet til NICU



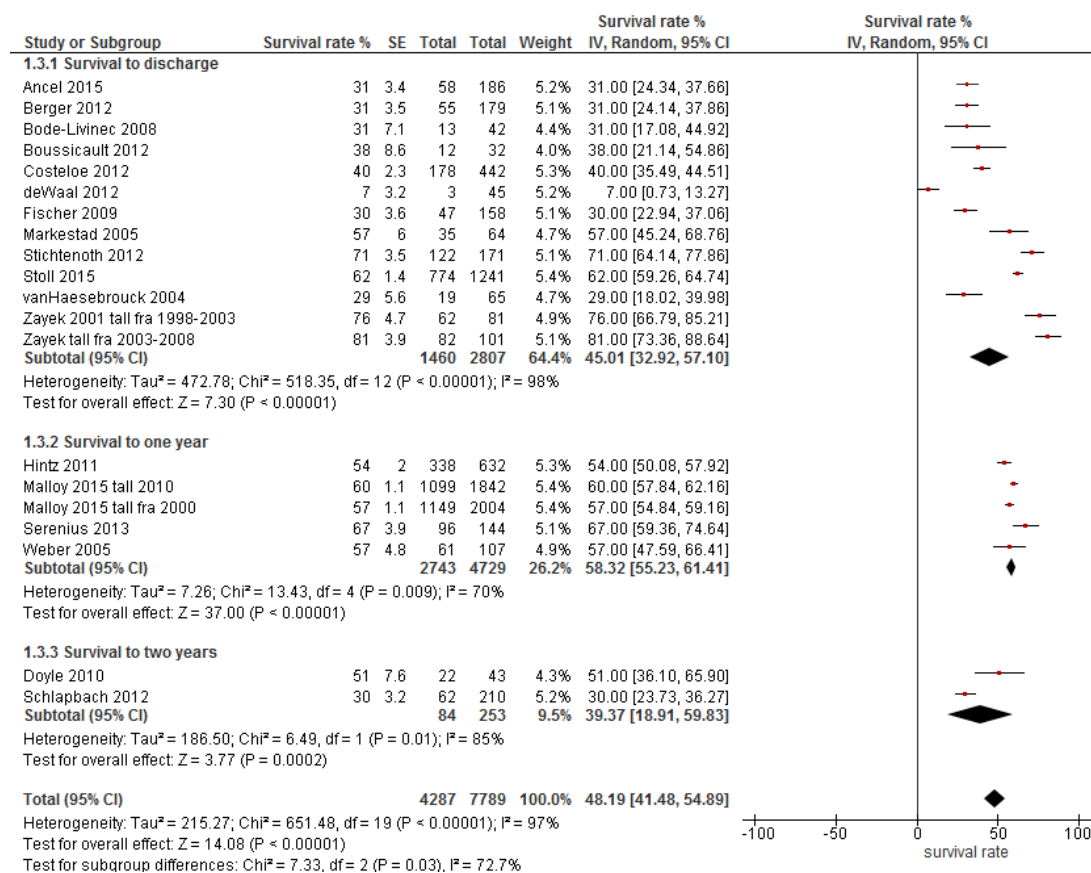
## Overlevelse i forhold til antall levendefødte barn



Overlevelse i forhold til antall **barn overflyttet til NICU**



Overlevelse i forhold til antall **levendefødte barn**

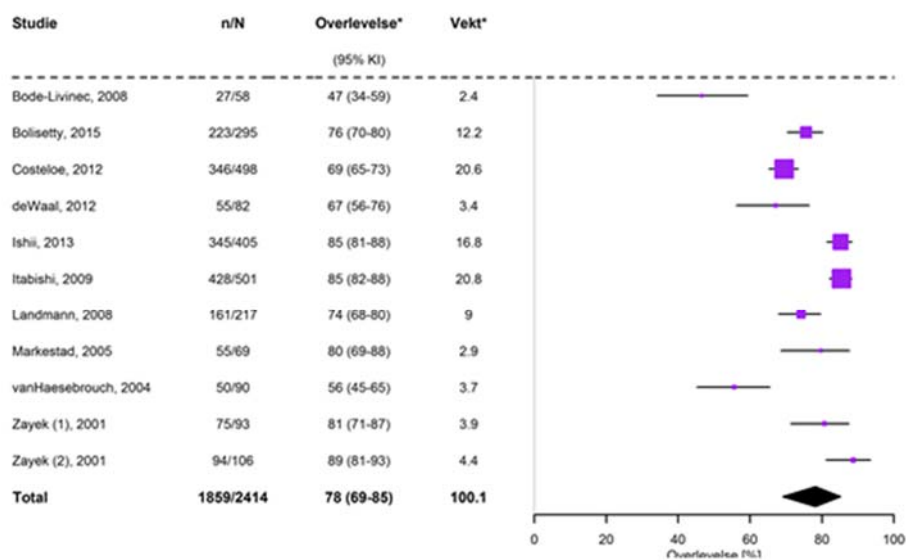


## Vedlegg 8. Metaanalyse av overlevelse ved fødsel i svangerskapsuke 25-27

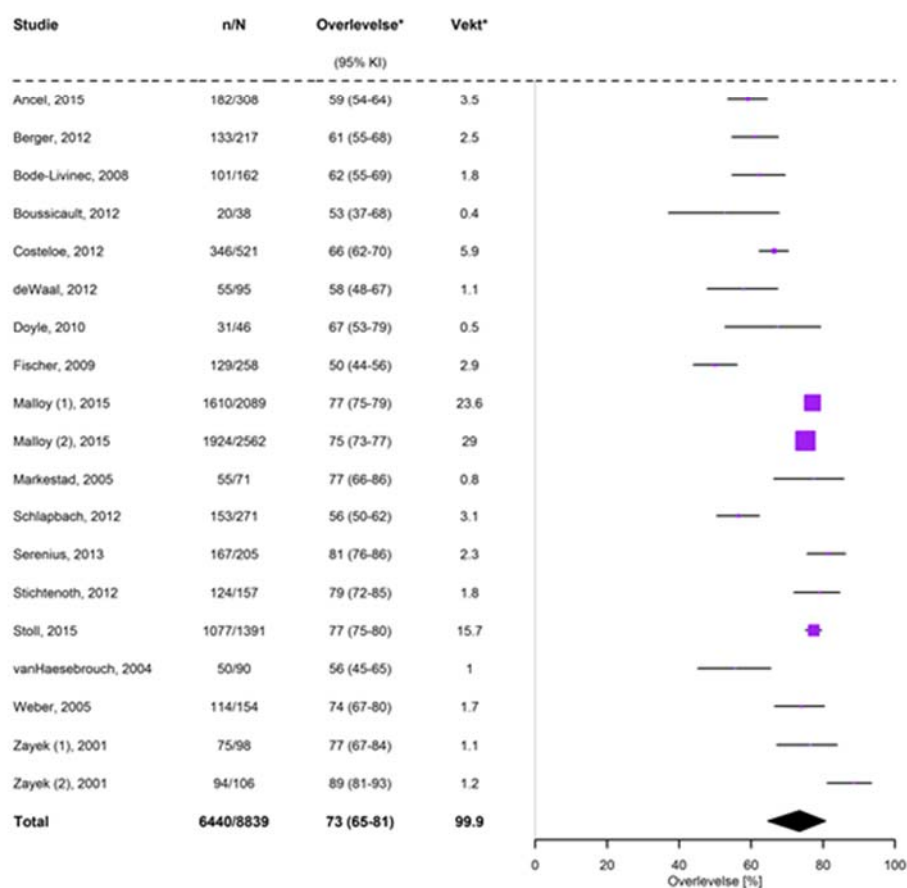
### Svangerskapsuke 25

Prognose for overlevelse basert på A) barn overflyttet til NICU og B) levendefødte barn:

#### A



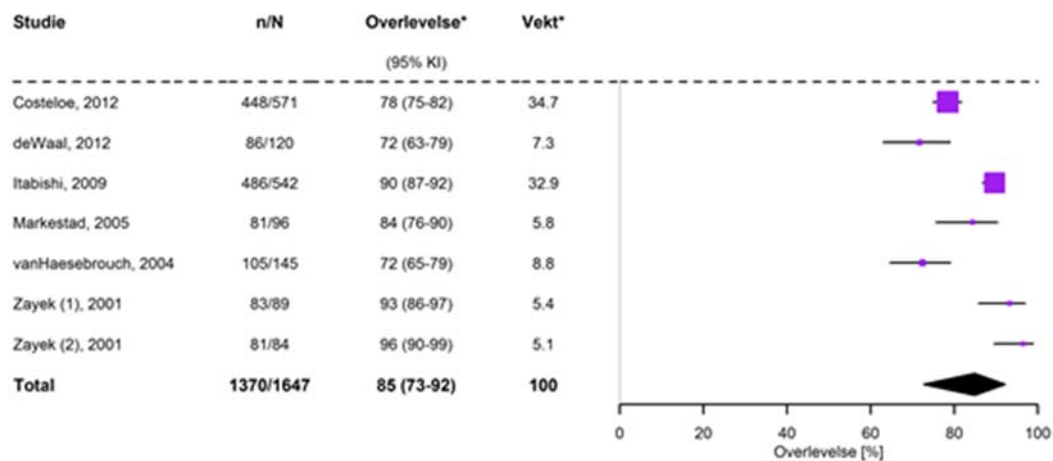
#### B



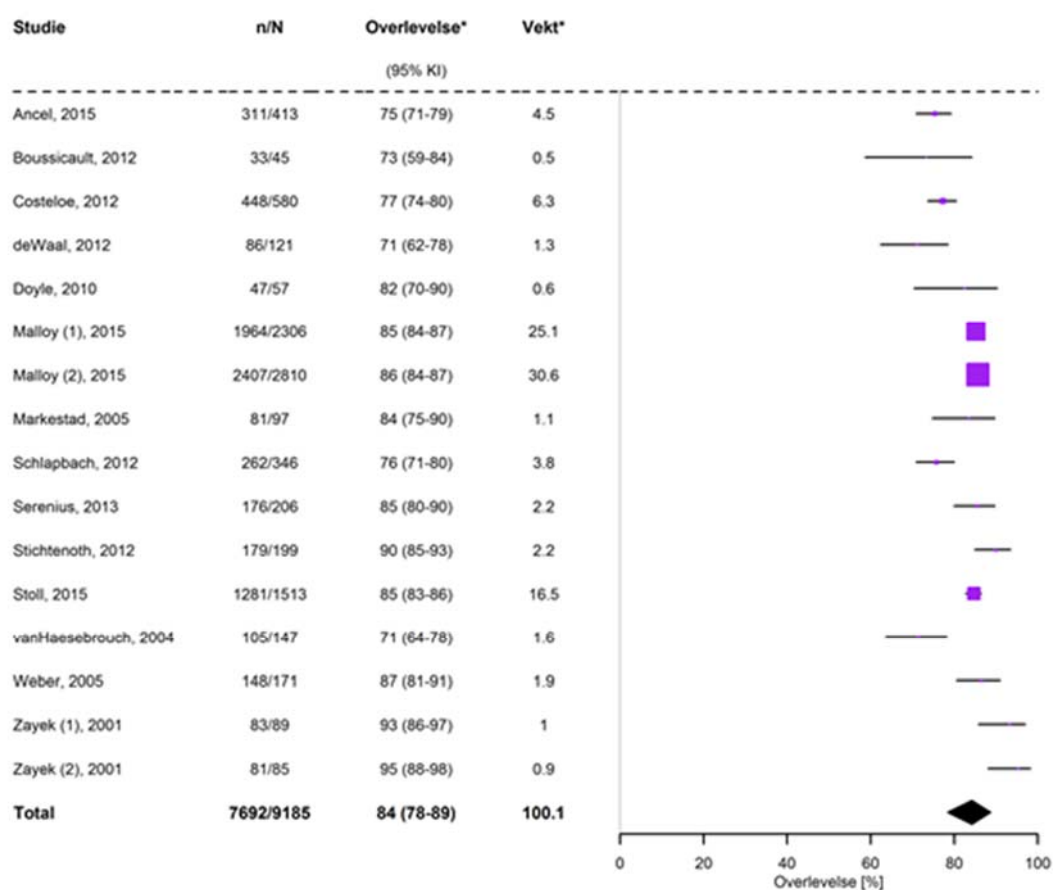
## Svangerskapsuke 26

Prognose for overlevelse basert på A) barn overflyttet til NICU og B) levendefødte barn:

### A



### B

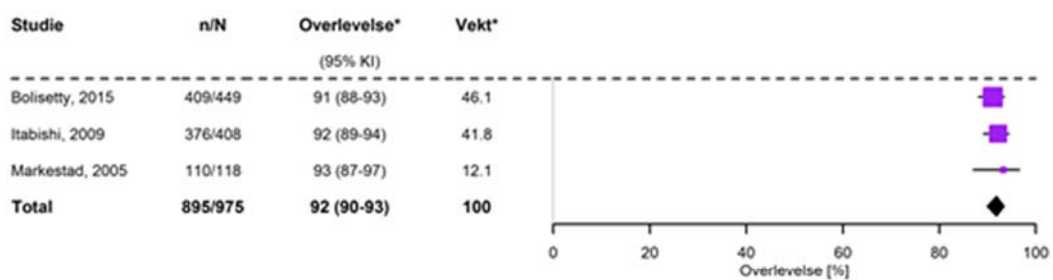




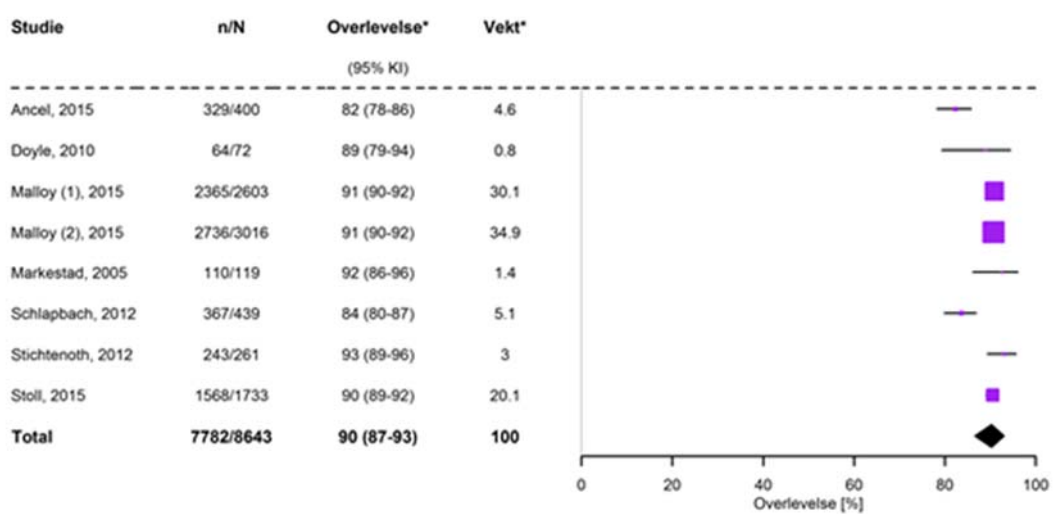
## Svangerskapsuke 27

Prognose for overlevelse basert på A) barn overflyttet til NICU og B) levendefødte barn:

### A



### B



## Vedlegg 9. Resultattabell prognose for overlevelse 0-3 år

Studier merket med \* inngår i metaanalyser

### Overlevelse ved utskrivelse til hjemmet

Forfatter, år	Årstall for kohorten (navn)	Land, kontekst	Utfallsmål	Uke 22 n/N (%)	Uke 23 n/N (%)	Uke 24 n/N (%)	Uke 25 n/N (%)	Uke 26 n/N (%)	Uke 27 n/N (%)
Agarwal, 2013	1999-2007	Singapore	Overlevelse ved utskrivelse	0/12 (0)	13/59 (22)	79/160 (49)	124/161 (77)	192/221 (87)	-
*Ancel, 2015	2011, (EPIP AGE-2)	Frankrike	Overlevelse ved utskrivelse	0/58 (0)	1/89 (1)	58/186 (31)	182/308 (59)	311/413 (75)	329/400 (82)
*Berger, 2012	2000-2004	Sveits	Overlevelse ved utskrivelse	0/18 (0)	4/82 (5)	47/158 (30)	129/258 (50)	-	-
	2005-2009			0/54 (0)	4/101 (4)	55/179 (31)	133/217 (61)	-	-
Binet, 2012	2000-2005	Canada	Overlevelse ved utskrivelse	-	-	(62)	(77)	(84)	(92)
Bode, 2009	2005-2006	USA	Overlevelse ved utskrivelse	-	1/5 (20)	11/12 (92)	18/20 (90)	19/19 (100)	28/31 (90)
*Bode-Livinec, 2008	1997-1998 (EPIP AGE)	Frankrike	Overlevelse ved utskrivelse	-	0/30 (0)	13/42 (31)	59/119 (50)	-	-
*Boussicault 2012	2004-2005	Frankrike	Overlevelse ved utskrivelse	0/5 (0)	0/9 (0)	12/32 (38)	20/38 (53)	33/45 (73)	-
*Bolisetty 2015	2007-2011	Frankrike	Overlevelse ved utskrivelse	-	11/41 (27)	110/186 (59)	223/295 (76)	297/349 (85)	409/449 (91)
*Costeloe, 2012	2006 (Epi-Cure)	Storbritannia	Overlevelse ved utskrivelse	3/19 (16)	66/217 (30)	178/381 (47)	346/498 (69)	448/571 (87)	-

D'Amore 2011	1998- 2002	Stor- brit- annia	Overle- velse ved utskri- velse	-	-	22/50 (44)	39/66 (59)	63/81 (78)	109/ 131 (83)
De Groote, 2007	1999- 2000	Belgia	Overle- velse ved utskri- velse	0	1/13(8)	11/28 (39)	31/50 (62)	52/78 (67)	-
*deWaal, 2012	2007	Ne- der- land	Overle- velse ved utskri- velse	-	0/15 (0)	3/45 (7)	55/95 (58)	86/121 (71)	-
*Fischer 2009	2000- 2004	Sveits	Overle- velse ved utskri- velse	0/18 (0)	4/82 (5)	47/158 (30)	129/258 (50)	-	-
*Herbert- Jonat, 2006	1999- 2003	Tysk- land	Overle- velse ved utskri- velse	-	-	82/121 (68)	-	-	-
*Itabashi, 2009	2005	Japan	Overle- velse ved utskri- velse	33/97 (34)	153/282 (54)	324/423 (77)	428/501 (85)	486/542 (90)	376/ 408 (92)
Kleber- mass- Schrehof 2013	2009- 2011	Øs- ter- rike	Overle- velse ved utskri- velse	-	128/224 (57)	-	-	-	-
Kutz, 2009	2000- 2004	Tysk- land	Overle- velse ved utskri- velse	2/10 (20)	6/18 (33)	17/27 (63)	22/28 (79)	-	-
Kyser, 2012	2000- 2009	USA	Overle- velse ved utskri- velse	3/9 (33)	22/38 (58)	76/87 (87)	88/104 (85)	-	-
*Land- mann, 2008	1998- 2003	Tysk- land	Overle- velse ved utskri- velse	4/16 (25)	9/54 (17)	77/134 (57)	161/217 (74)	-	-
*Marke- stad, 2005	1999- 2000	Norge	Overle- velse ved utskri- velse	0/2 (0)	9/23 (39)	35/58 (60)	55/69 (80)	81/96 (84)	110/ 118 (93)

Michikata, 2010	2000- 2008	Japan	Overlevelse ved utskrivelse	7/10 (70)	14/19 (74)	19/21 (90)	23/23 (100)	17/17 (100)	8/8 (100)
Morgillo, 2014	2000- 2009	Sveits	Overlevelse ved utskrivelse	-	4/7 (57)	22/36 (61)	33/46 (72)	47/51 (92)	54/58 (93)
Nguyen, 2012	2001- 2005	USA	Overlevelse ved utskrivelse	-	Tidlig: 9/34 (27) Sen: 17/25 (68)	-	-	-	-
	2006- 2010			-	Tidlig: 9/25 (35) Sen:13/2 7 (48)	-	-	-	-
Poon, 2013	1994- 2005	Singapore	Overlevelse ved utskrivelse	-	-	14/23 (61)	19/27 (70)	30 /41 (73)	-
Rieger- Fackel- dey, 2005	1998- 2001	Tyskland	Overlevelse ved utskrivelse	¼ (25)	2/4 (50)	9/11 (82)	7/9 (78)	5/9 (56)	4/5 (80)
Rocha, 2011	1996- 2009	Portugal	Overlevelse ved utskrivelse	0/2 (0)	3/23 (13)	4/28 (14)	-	-	-
Rodrigo, 2014	2002- 2006	Spania	Overlevelse ved utskrivelse	1/20 (5)	19/155.( 12)	191/526 (36)	356/713 (50)	594/912 (65)	
	2007- 2011			1/7 (14)	32/161 (20)	205/571 (36)	509/853 (60)	837/ 1142 (73)	
Seaton, 2013	2001- 2005	England	Overlevelse ved utskrivelse	0/5	8/47 (17)	65/162 (40)	112/181 (62)	-	-
	2006- 2010			0/1	16/80 (20)	66/150 (44)	137/204 (67)	-	-
*Stichteno- th, 2012	2010	Tyskland	Overlevelse ved utskrivelse	11/28 (39)	38/76 (50)	121/171 (71)	124/157 (79)	179/199 (90)	243/ 261 (93)

Forfatter, år	Årstall for kohorten (navn)	Land, kontekst	Utfallsmål	Uke 22 n/N (%)	Uke 23 n/N (%)	Uke 24 n/N (%)	Uke 25 n/N (%)	Uke 26 n/N (%)	Uke 27 n/N (%)
*Stoll, 2015	1998-2002	USA	Overlevelse ved utskrivelse	27/437 (6)	215/821 (26)	715/1273 (56)	1065/1397 (76)	1317/1542 (85)	1536/1720 (89)
	2003-2007			25/421 (6)	226/873 (26)	752/1377 (55)	1081/1503 (72)	1322/1580 (84)	1615/1837 (88)
	2008-2012			22/334 (7)	252/779 (32)	774/1241 (62)	1077/1391 (77)	1281/1513 (85)	1568/1733 (90)
Su, 2015	2007-2012	Taiwan	Overlevelse ved utskrivelse	-	-	(50)	(70)	(80)	(88)
Sugiura, 2011	2005-2008	Japan	Overlevelse ved utskrivelse	6/6 (100)	-	-	-	-	-
*Vanhaesebrouck, 2004	1999-2000	Belgia	Overlevelse ved utskrivelse	0/2 (0)	1/18 (6)	19/65 (29)	50/90 (56)	105/147 (72)	
Veit Sauca, 2008	2003-2005	Frankrike	Overlevelse ved utskrivelse	-	-	(40)	(62)	(82)	(85)
Wong, 2014	1998-2004	Australia	Overlevelse ved utskrivelse	-	30/99 (30)	135/276 (49)	242/375 (65)	417/521 (80)	506/557 (91)
Zetlin, 2010	2003	Frankrike	Overlevelse ved utskrivelse			(41)	(57)	(73)	(78)
*Zayek, 2001	1998-2003	USA	Overlevelse ved utskrivelse	11/55 (20)	59/95 (62)	62/81 (76)	75/98 (77)	83/89 (93)	-
	2003-2008			20/50 (40)	51/81 (63)	82/101 (81)	94/106 (89)	81/85 (95)	-

Overlevelse ved ett års alder

Hintz, 2011	2002- 2004	USA	Overle- velse ved 1 år	13/322 (4)	99/441 (23)	338/63 2 (54)	-	-	-
*Serenius, 2013	2004- 2007 (Eks- press)	Sve- rige	Overle- velse ved 1 år	5/51 (10)	53/101 (53)	96/144 (67)	167/205 (82)	176/206 (85)	-
			Overle- velse ved 2.5 år	5/51 (10%)	47/101 (47)	86/144 (60)	151/205 (74)	167/206 (81)	-
*Malloy, 2015	2000	USA	Overle- velse ved 1 år	185/112 2 (16)	502/156 1 (32)	1149/ 2004 (57)	1924/ 2562 (75)	2407/ 2810 (86)	2736/ 3016 (91)
	2010			150/111 5 (13)	475/145 4 (33)	1099/ 1842 (60)	1610/ 2089 (77)	1964/ 2306 (85)	2365/ 2603 (91)
Nguyen, 2012	2001- 2005	USA	Overle- velse ved 1 år	-	Tidlig: 9/34 (27) Sent: 17/25 (68)	-	-	-	-
	2006- 2010			-	Tidlig: 9/26 (35) Sent: 13/27 (48)	-	-	-	-
*Weber, 2005	1999- 2001	Øster- rike	Overle- velse ved 1 år	3/18 (17)	14/58 (24)	61/107 (57)	114/154 (74)	148/170 (87)	

Overlevelse ved 2 års alder

*Doyle, 2010	2005	Aust- ralia	Overle- velse ved 2 år	1/20 (5)	7/32 (22)	22/43 (51)	31/46 (67)	47/57 (82)	64/72 (89)
Michikata, 2010	2000- 2008	Japan	Overle- velse ved 2 års al- der	7/10 (70)	14/19 (74)	19/21 (90)	23 (100)	17 (100)	8 (100)

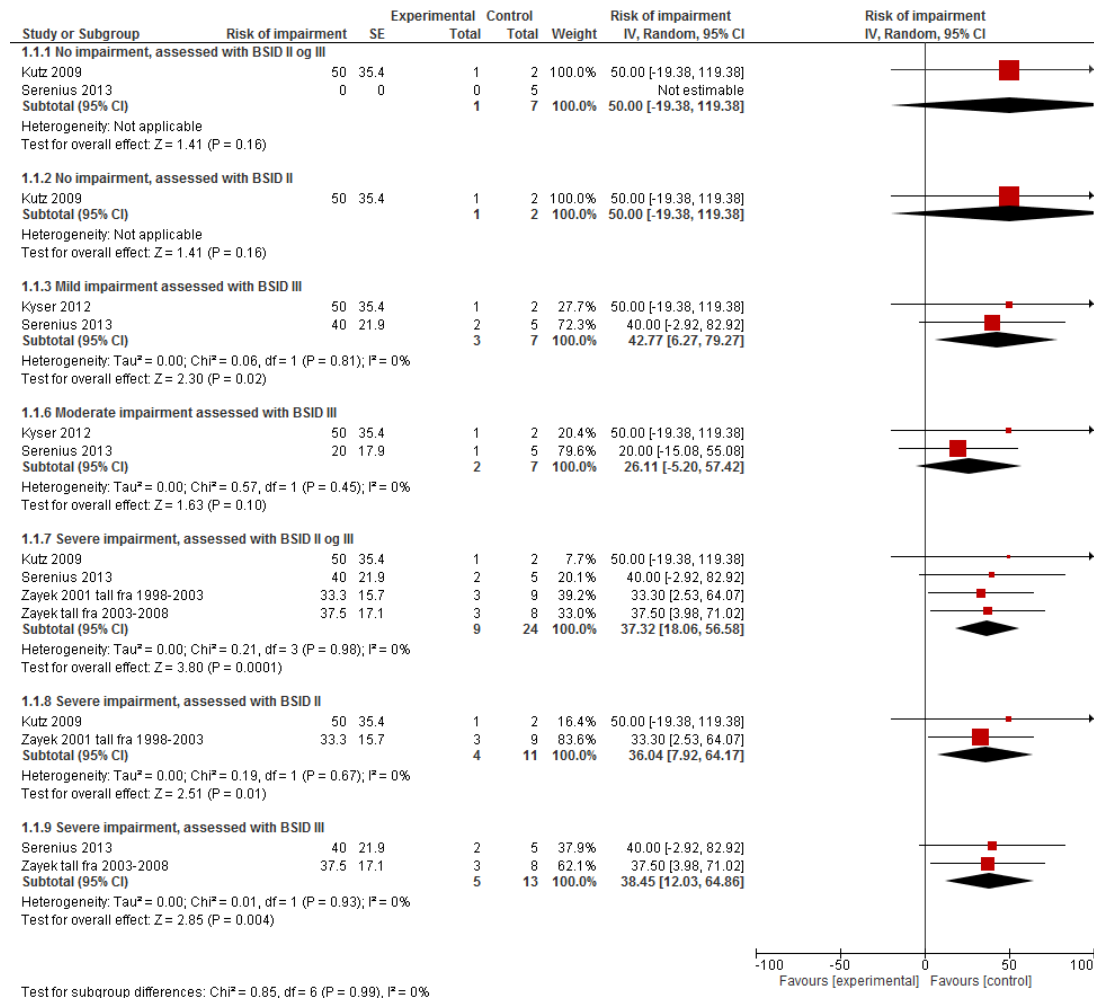
*Schlapback, 2012	2000-2008	Sveits	Overlevelse ved 2 års alder	-	-	62/210 (30)	153/271 (56)	262/346 (76)	367/439 (84)
Boussi-cault, 2012	2004-2005	Frankrike	Overlevelse ved 2 års alder	-	-	11/32 (34)	20/38 (53)	30/45 (67)	-

Overlevelse ved 3 års alder

*Ishii, 2013	2003-2005	Japan	Overlevelse ved 3 års alder	27/75 (36)	154/ 244 (63)	256/33 2 (77)	345/ 406 (85)	-	-
Moore, 2012	England (Epicure 2)	England	Overlevelse ved 3 års alder	3/19 (16)	63/ 217 (29)	177/ 381 (46)	341/ 498 (68)	447/571 (78)	-

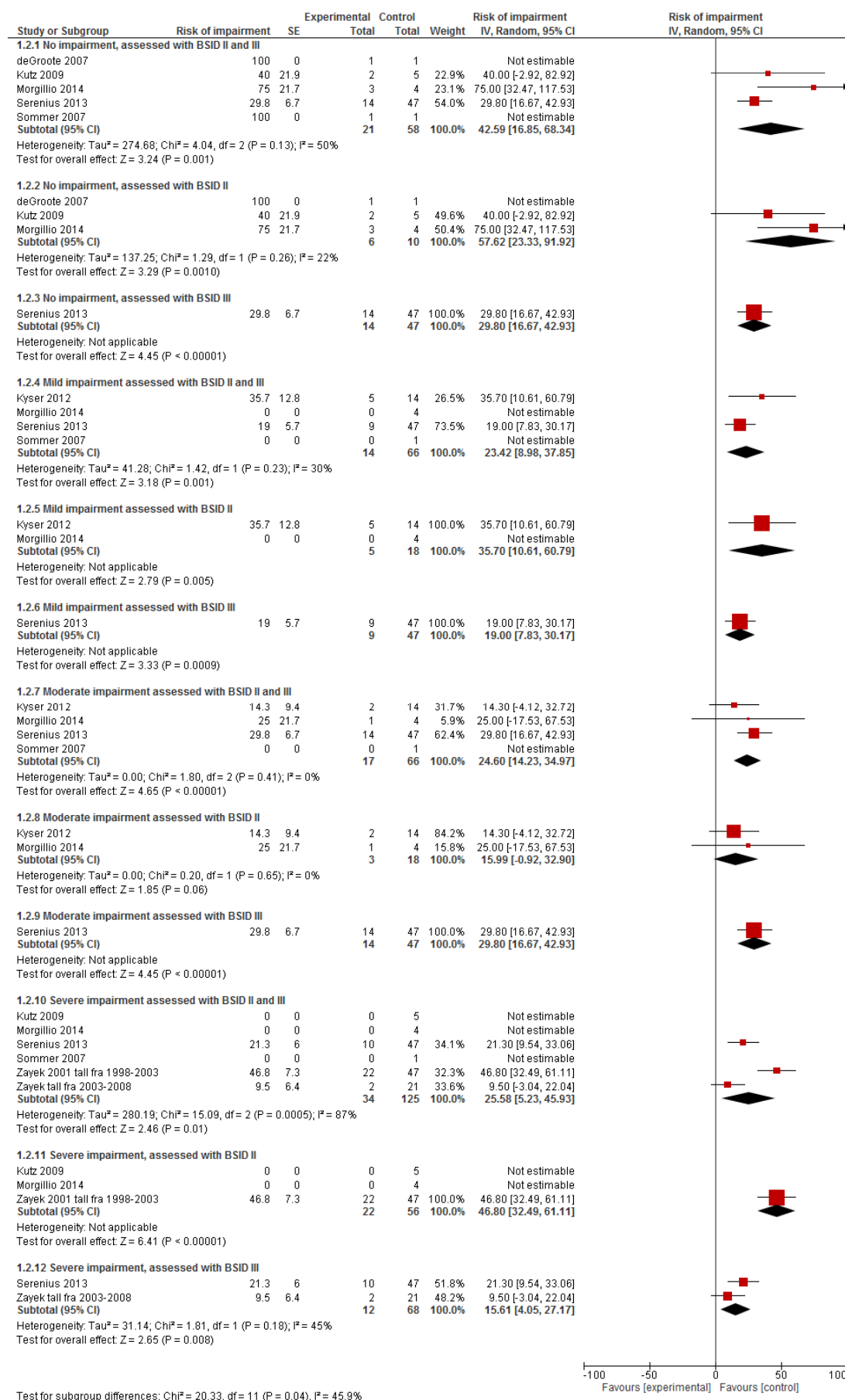
## Vedlegg 10. Metaanalyser og subgruppeanalyser for prognose av funksjon

### Fødsel i svangerskapsuke 22



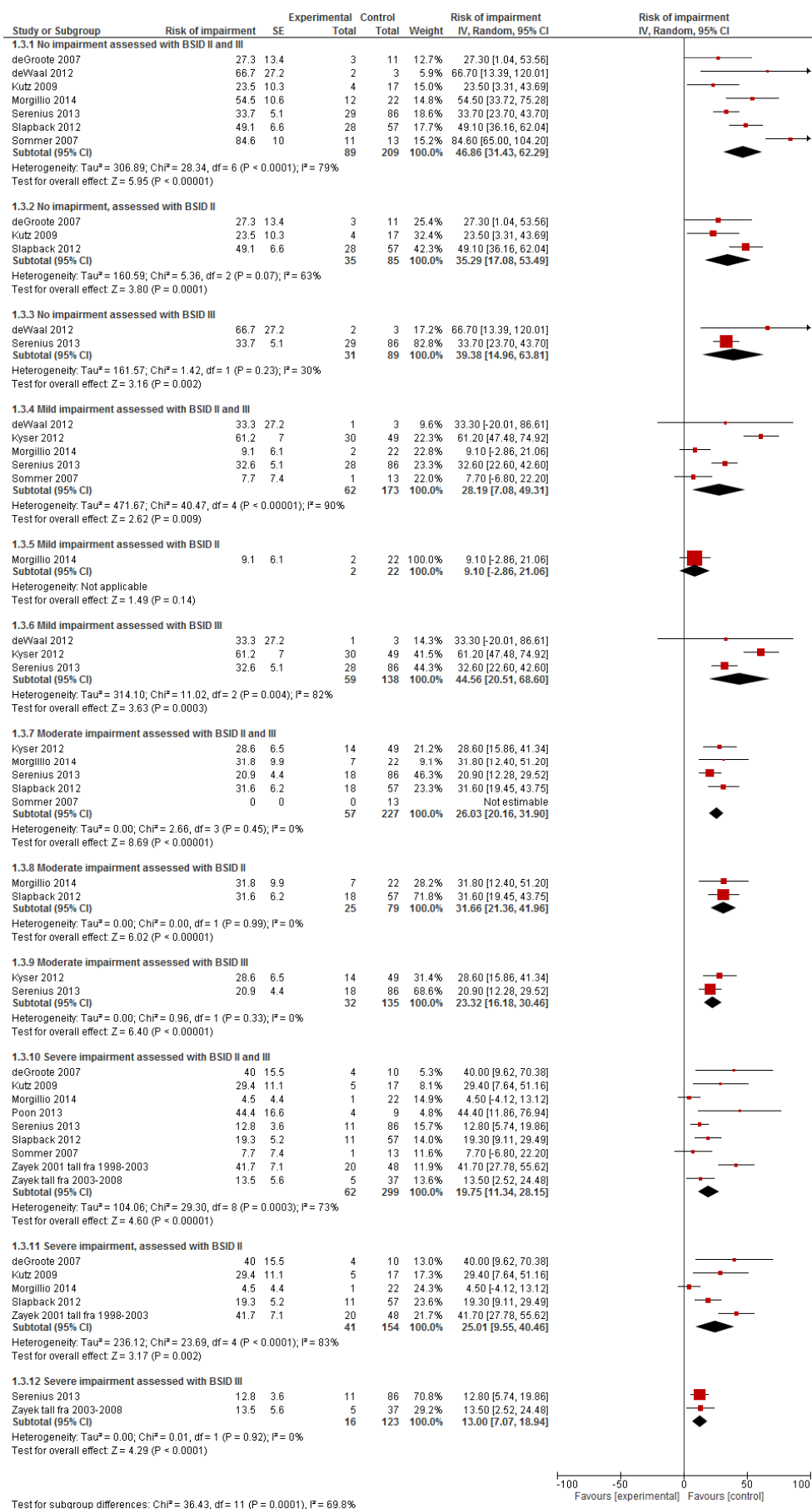


# Fødsel i svangerskapsuke 23



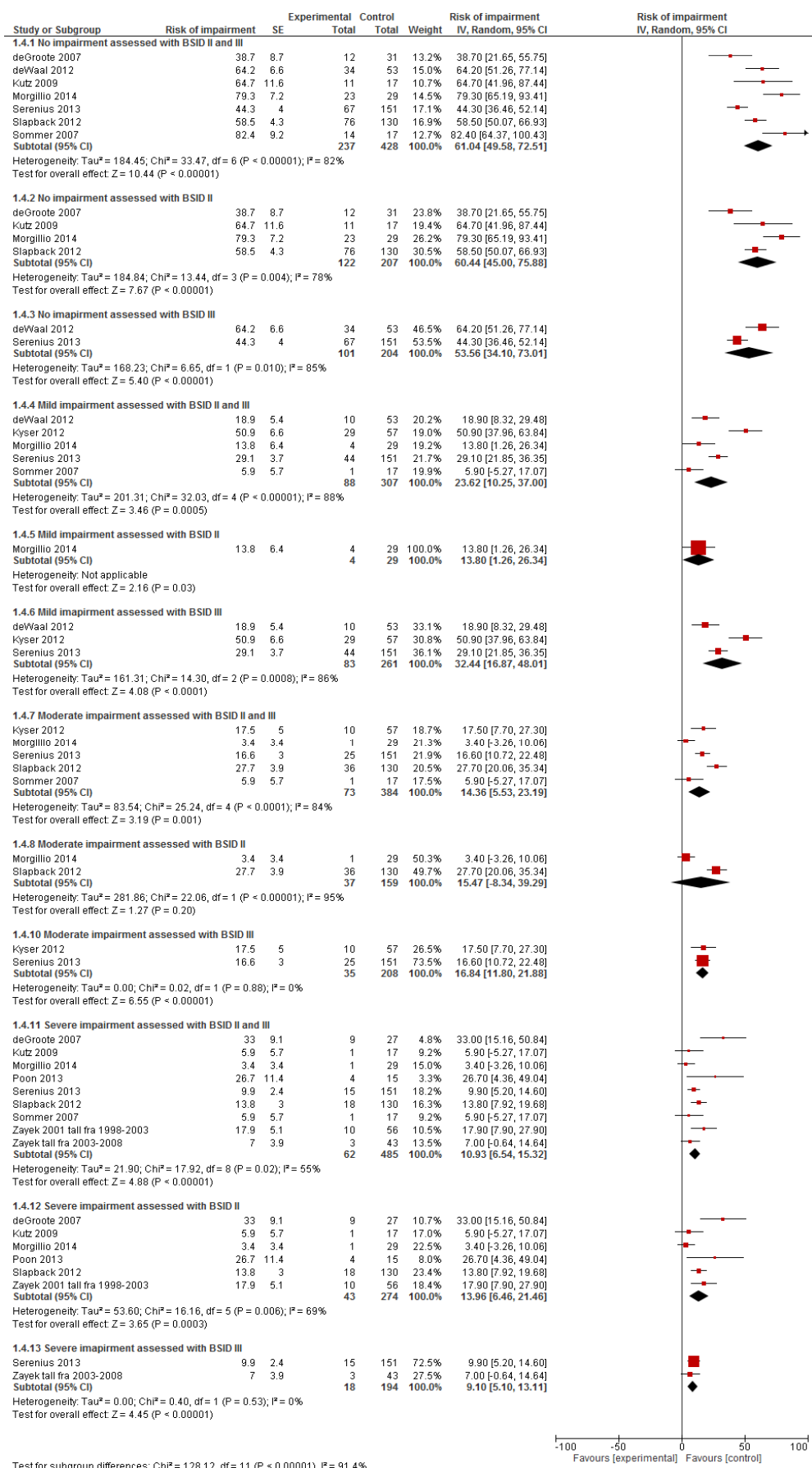
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 20.33, df = 11 (P = 0.04), I<sup>2</sup> = 45.9%

# Fødsel i svangerskapsuke 24



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 36.43, df = 11 (P = 0.0001), I<sup>2</sup> = 69.8%

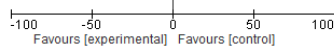
# Fødsel i svangerskapsuke 25



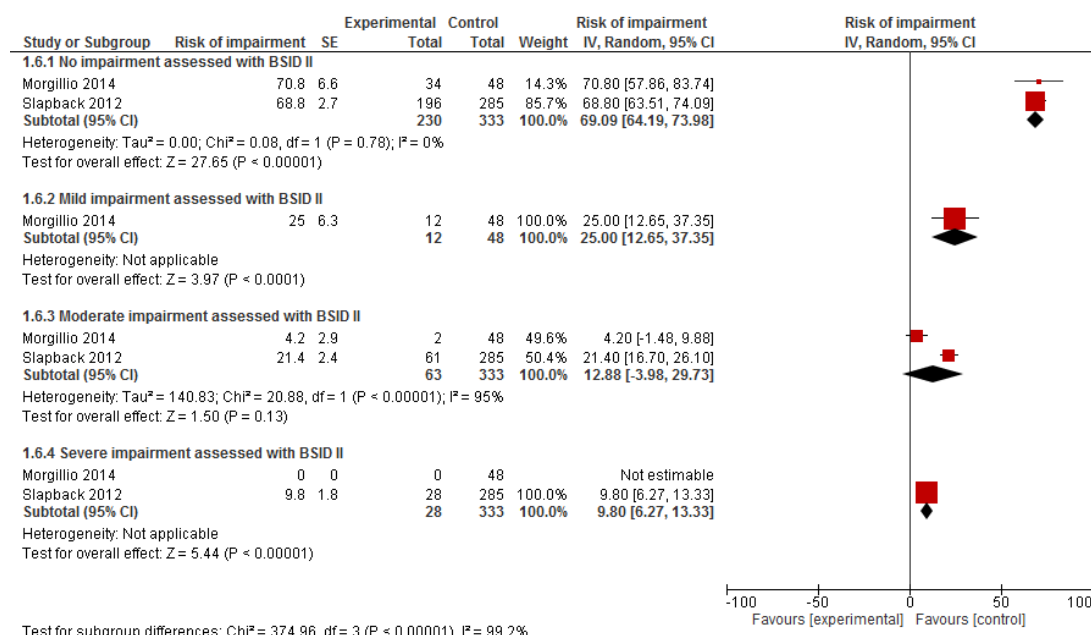
# Fødsel i svangerskapsuke 26

Study or Subgroup	Risk of impairment	SE	Experimental Total	Control Total	Weight	Risk of impairment IV, Random, 95% CI	Risk of impairment IV, Random, 95% CI	
<b>1.5.1 No impairment assessed with BSID II and III</b>								
deGroote 2007	42.3	6.9	22	52	17.9%	42.30 [28.78, 55.82]		
deWaal 2012	75	4.8	60	80	20.5%	75.00 [65.59, 84.41]		
Morgillio 2014	70.5	6.9	31	44	17.9%	70.50 [56.98, 84.02]		
Serenius 2013	49.1	3.9	82	167	21.6%	49.10 [41.46, 56.74]		
Slapback 2012	66	3.3	140	212	22.2%	66.00 [59.53, 72.47]		
Sommer 2007	100	0	17	17		Not estimable		
Subtotal (95% CI)			352	572	100.0%	60.77 [49.39, 72.16]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 141.36; Chi <sup>2</sup> = 29.32, df = 4 (P < 0.00001); I <sup>2</sup> = 86%								
Test for overall effect: Z = 10.46 (P < 0.00001)								
<b>1.5.2 No impairment assessed with BSID II</b>								
deGroote 2007	42.3	6.9	22	52	30.8%	42.30 [28.78, 55.82]		
Morgillio 2014	70.5	6.9	31	44	30.8%	70.50 [56.98, 84.02]		
Slapback 2012	66	3.3	140	212	38.3%	66.00 [59.53, 72.47]		
Subtotal (95% CI)			193	308	100.0%	60.08 [45.16, 75.00]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 140.23; Chi <sup>2</sup> = 11.01, df = 2 (P = 0.004); I <sup>2</sup> = 82%								
Test for overall effect: Z = 7.89 (P < 0.00001)								
<b>1.5.3 No impairment assessed with BSID III</b>								
deWaal 2012	75	4.8	60	80	49.4%	75.00 [65.59, 84.41]		
Serenius 2013	49.1	3.9	82	167	50.6%	49.10 [41.46, 56.74]		
Subtotal (95% CI)			142	247	100.0%	61.90 [36.52, 87.28]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 316.28; Chi <sup>2</sup> = 17.54, df = 1 (P < 0.0001); I <sup>2</sup> = 94%								
Test for overall effect: Z = 4.78 (P < 0.00001)								
<b>1.5.4 Mild impairment assessed with BSID II and III</b>								
deWaal 2012	16.3	4.1	13	80	34.5%	16.30 [8.26, 24.34]		
Kyser 2012	0	0	0	0		Not estimable		
Morgillio 2014	18.2	5.8	8	44	30.0%	18.20 [6.83, 29.57]		
Serenius 2013	34.1	3.7	57	167	35.5%	34.10 [26.85, 41.35]		
Sommer 2007	0	0	0	17		Not estimable		
Subtotal (95% CI)			78	308	100.0%	23.18 [10.90, 35.46]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 97.02; Chi <sup>2</sup> = 11.91, df = 2 (P = 0.003); I <sup>2</sup> = 83%								
Test for overall effect: Z = 3.70 (P = 0.0002)								
<b>1.5.5 Mild impairment assessed with BSID II</b>								
Morgillio 2014	18.2	5.8	8	44	100.0%	18.20 [6.83, 29.57]		
Subtotal (95% CI)			8	44	100.0%	18.20 [6.83, 29.57]		
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.14 (P = 0.002)								
<b>1.5.6 Mild impairment assessed with BSID III</b>								
deWaal 2012	16.3	4.1	13	80	49.5%	16.30 [8.26, 24.34]		
Kyser 2012	0	0	0	0		Not estimable		
Serenius 2013	34.1	3.7	57	167	50.5%	34.10 [26.85, 41.35]		
Subtotal (95% CI)			70	247	100.0%	25.29 [7.84, 42.73]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 143.17; Chi <sup>2</sup> = 10.39, df = 1 (P = 0.001); I <sup>2</sup> = 90%								
Test for overall effect: Z = 2.84 (P = 0.004)								
<b>1.5.7 Moderate impairment assessed with BSID II and III</b>								
Morgillio 2014	9.1	4.3	4	44	30.3%	9.10 [0.67, 17.53]		
Serenius 2013	9.6	2.3	16	167	35.6%	9.60 [5.09, 14.11]		
Slapback 2012	24.1	2.9	51	212	34.2%	24.10 [18.42, 29.78]		
Sommer 2007	0	0	0	17		Not estimable		
Subtotal (95% CI)			71	440	100.0%	14.40 [4.28, 24.52]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 69.65; Chi <sup>2</sup> = 17.06, df = 2 (P = 0.0002); I <sup>2</sup> = 88%								
Test for overall effect: Z = 2.79 (P = 0.005)								
<b>1.5.8 Moderate impairment assessed with BSID II</b>								
Morgillio 2014	9.1	4.3	4	44	47.8%	9.10 [0.67, 17.53]		
Slapback 2012	24.1	2.9	51	212	52.2%	24.10 [18.42, 29.78]		
Subtotal (95% CI)			55	256	100.0%	16.94 [2.25, 31.62]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 99.05; Chi <sup>2</sup> = 8.36, df = 1 (P = 0.004); I <sup>2</sup> = 88%								
Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)								
<b>1.5.9 Moderate impairment assessed with BSID III</b>								
Serenius 2013	9.6	2.3	16	167	100.0%	9.60 [5.09, 14.11]		
Subtotal (95% CI)			16	167	100.0%	9.60 [5.09, 14.11]		
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 4.17 (P < 0.0001)								
<b>1.5.10 Severe impairment assessed with BSID II and III</b>								
deGroote 2007	35	7.5	14	40	9.4%	35.00 [20.30, 49.70]		
Morgillio 2014	2.3	2.3	1	44	18.8%	2.30 [-2.21, 6.81]		
Poon 2013	26.1	9.2	6	23	7.4%	26.10 [8.07, 44.13]		
Serenius 2013	7.2	2	12	167	19.3%	7.20 [3.28, 11.12]		
Slapback 2012	9.9	2.1	21	212	19.1%	9.90 [5.78, 14.02]		
Sommer 2007	0	0	0	17		Not estimable		
Zayek 2001 tall fra 1998-2003	22.4	5.1	15	67	13.4%	22.40 [12.40, 32.40]		
Zayek tall fra 2003-2008	11.8	5.5	4	34	12.6%	11.80 [1.02, 22.58]		
Subtotal (95% CI)			73	604	100.0%	13.42 [7.34, 19.50]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 45.86; Chi <sup>2</sup> = 32.04, df = 6 (P < 0.0001); I <sup>2</sup> = 81%								
Test for overall effect: Z = 4.33 (P < 0.0001)								
<b>1.5.11 Severe impairment assessed with BSID II</b>								
deGroote 2007	35	7.5	14	40	19.6%	35.00 [20.30, 49.70]		
Morgillio 2014	2.3	2.3	1	44	31.4%	2.30 [-2.21, 6.81]		
Poon 2013	26.1	9.2	6	23	16.2%	26.10 [8.07, 44.13]		
Slapback 2012	9.9	2.1	21	212	31.7%	9.90 [5.78, 14.02]		
Zayek 2001 tall fra 1998-2003	22.4	5.1	15	67	1.0%	22.40 [-77.56, 122.36]		
Subtotal (95% CI)			57	386	100.0%	15.20 [5.07, 25.32]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 79.70; Chi <sup>2</sup> = 23.86, df = 4 (P < 0.0001); I <sup>2</sup> = 83%								
Test for overall effect: Z = 2.94 (P = 0.003)								
<b>1.5.12 Severe impairment assessed with BSID III</b>								
Serenius 2013	7.2	2	12	167	88.3%	7.20 [3.28, 11.12]		
Zayek tall fra 2003-2008	11.8	5.5	4	34	11.7%	11.80 [1.02, 22.58]		
Subtotal (95% CI)			16	201	100.0%	7.74 [4.05, 11.42]		
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.62, df = 1 (P = 0.43); I <sup>2</sup> = 0%								
Test for overall effect: Z = 4.12 (P < 0.0001)								

Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 134.22, df = 11 (P < 0.00001), I<sup>2</sup> = 91.8%



## Fødsel i svangerskapsuke 27



**Vedlegg 11. Resultattabell for prognose over funksjonsnedsettelse målt ved 1-3 år**

Forfatter, år	Årstall for kohorten (navn), N	Land, kontekst	Utfallsmål	Uke 22 n (%)	Uke 23 n (%)	Uke 24 n (%)	Uke 25 n (%)	Uke 26 n (%)	Uke 27 n (%)
Bossicault, 2012	2004-2005	Frankrike	Funksjonsnedsettelse (FN) ved 2 års alder Ingen	-	-	2/7 (29)	4/15 (27)	5/20 (25)	
			Moderate	-	-	3/7 (42)	6/15 (40)	9/20 (45)	
			Alvorlige	-	-	2/7 (29)	5/15 (33)	6/20 (30)	
*DeWaal, 2012	2007	Nederland	FN ved 2 års alder Ingen	-	-	2/3 (67)	34/53 (64)	60/80 (75)	-
			Mild	-	-	1/3 (33)	10/53 (19)	13/80 (16)	-
D'Amore, 2011	1998-2002	Storbritannia	FN ved 2 års alder Ingen	-	-	-	(42)	(49)	(55)
			Mild	-	-	-	(29)	(25)	(19)
			Moderat	-	-	-	(13)	(11)	(15)
			Alvorlig	-	-	-	(15)	(15)	(12)
*De Groote, 2007	1999-2000	Belgia	FN ved 3 års alder Ingen	-	-1/1 (100)	3/11 (27)	12/31 (39)	22/52 (42)	
			Alvorlig	-	0	4/11 (36)	9/31 (29)	14/52 (27)	-
*Kutz, 2009	2000-2004	Tyskland	FN ved 2-2,5 års alder Alvorlig	1/2 (50)	0/5 (0)	5/17 (29)	1/17 (6)		
			Ingen	1/2 (50)	2/5 (40)	4/17 (24)	11/17 (65)	-	-
*Kyser 2012	1998-2003	USA	FN målt ved 18-22 måneder: Mild	1/2 (50)	5/14 (36)	30/49 (61)	29/57 (51)	-	-

			Moderat	½ (50)	2/14 (14)	30/49 (61)	10/57 (18)	-	-
Leveresen 2010, 2011	1999- 2000	Norge	FN målt ved 2 års alder: Alvorlig	-	1/9 (11)	9/35 (26)	9/55 (16)	4/80 (5)	4/109 (4)
			Måling ved 5 års al- der: FIQ < 85	-	3/7 (43)	10/19 (53)	5/33 (15)	16/60 (27)	18/75 (24)
			Måling ved 5 års al- der: Mild motorisk funksjons- nedset- telse	-	2/6 (33)	8/20 (40)	8/37 (22)	6/60 (10)	9/78 (12)
Michi- kata 2010	2000- 2008	Japan	Neurolo- gisk skade målt ved 2 års alder:	2/7 (29)	6/14 (43)	5/17 (29)	2/22 (9)	1/17 (6)	1/8 (13)
Moore 2012	2006	Eng- land	FN målt ved 3 års alder: Ingen	1/2 (48)	32/60 (53)	107/165 (65)	236/328 (72)	348/771 (79)	
			Moderat	1/2 (42)	14/78 (18)	33/206 (16)	48/400 (12)	54/540 (10)	
			Alvorlig	1/10 (10)	17/59 (29)	37/195 (19)	57/356 (16)	45/450 (10)	
Morgillo 2014	2000- 2009	Sveits	FN målt ved 1,5-2 år: Ingen	-	¾ (75)	12/22 (55)	23/29 (79)	31/44 (70)	34/48 (71)
			Mild	-	0/4 (0)	2/22 (9)	4/29 (14)	8/44 (19)	12/48 (25)
			Moderat	-	¼ (25)	7/22 (32)	1/29 (3)	4/44 (9)	2/48 (4)
			Alvorlig	-	0 (0)	1/22 (4)	1/29 (3)	1/44 (2)	0/48 (0)
Munck 2010	2001- 2006	Fin- land	Målt ved 2 års alder: Alvorlig forsinkelse i kognitiv utvikling	-	1 (33)	1 (10)	0	1 (5)	1 (7)
			CP	-	1 (33)	1 (10)	3 (17)	1 (5)	2 (14)

			Svært ned-satt hørsel	-	1 (33)	2 (20)	0	0	0
Poon 2013	1994-2005	Singa-pore	Målt ved 2 år CP	-	-	1/9 (11)	1/15 (7)	3/23 (13)	-
			Målt ved 5 år CP	-	-	1/6 (17)	1/9 (11)	2/14 (14)	
			Målt ved 8 år CP	-	-	0	0	2/4 (50)	
			FN, alvorlig ved 2 år	-		4/9 (44)	4/15 (27)	6/23 (26)	
			FN, alvorlig ved 5 år	-	-	1/6 (17)	2/9 (22)	2/14 (14)	
			FN, alvorlig ved 8 år	-	-	0	0	0	
			Nedsatt syn 2 år	-	-	0/1 (0)	5/9 (56)	7/23 (30)	-
			Nedsatt syn 5 år	-	-	5/6 (83)	6/9 (67)	4/14 (29)	
			Nedsatt syn 8 år	-	-	2/6 (67)	5/8 (71)	2/11 (50)	
			Nedsatt hørsel 2 år	-	-	0	2/15 (13)	0	
			Nedsatt hørsel 5 år	-	-	0	1/9 (11)	0	
			Nedsatt hørsel 8 år	-	-	0	0	1/4 (25)	
Rodrigo 2014	2002-2006 N=2326		Overlevelse uten stor hjerne-skade	1/20 (5)	14/155 (9)	150/522 (29)	274/706 (39)	470/895 (53)	
	2007-2011		Overlevelse uten stor hjerne-skade	1/7 (14)	23/158 (15)	145/562 (26)	389/827 (47)	640/1101 (58)	
Schlapbach 2012	2000-2008	Sveits	FN målt ved 2 års alder: Ingen	-	-	28/215 (13)	76/271 (28)	140/350 (40)	196/436 (45)
			Moderat	-	-	18/200 (9)	36/277 (13)	51/340 (15)	61/436 (14)
			Alvorlig	-	-	11/220 (5)	18/257 (7)	21/350 (6)	28/467 (6)
Serenius 2013	2004-2007	Sve- rige	FN, målt ved 2.5 år Ingen	0/5 (0)					

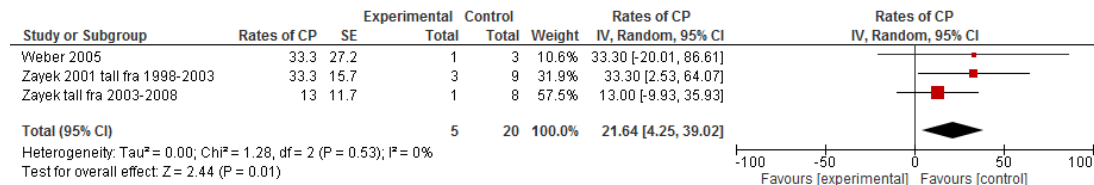


					14/47 (30)	29/86 (34)	67/151 (44)	82/167 (49)	
			Mild	2/5 (40)	9/47 (19)	28/86 (33)	44/151 (29)	57/167 (34)	
			Moderat	1/5 (20)	14/47 (30)	18/86 (21)	25/151 (17)	16/167 (10)	
			Alvorlig	2/5 (40)	10/47 (21)	11/86 (13)	15/151 (10)	12/167 (7)	
Sommer 2007	1996- 2001	Øster- rike	FN, målt ved 2 års alder: Ingen	-	1/1 (100)	11/13 (85)	14/17 (82)	17/17 (100)	-
			Mild	-	0	1/13 (8)	1/17 (6)	0	-
			Moderat	-	0/1 (0)	0/13 (0)	1/17 (6)	0/17 (0)	-
			Alvorlig	-	0/1 (0)	1/13 (8)	1/17 (6)	0/17 (0)	-
			Forsinket utvikling Ingen	-	0	4 (8)	6 (13)	9 (19)	-
			Mild	-	0	0	2 (4)	1 (2)	-
			Moderat	-	1 (2)	6 (13)	6 (13)	4 (8)	-
			Alvorlig	-	0	3 (6)	3 (6)	3 (6)	-
Weber 2005	1999- 2001	Øster- rike	Måling ved ett års al- der: CP	1/3 (33)	7/14 (50)	14/42 (33)	22/86 (26)	26/103 (25)	-
Wong 2014	1998- 2004	Aust- ralia	FN, måling ved 2-3 års alder: Moderat- Alvorlig	-	10/23 (43)	38/117 (32)	40/206 (19)	58/301 (19)	43/365 (12)
			Alvorlig forsinket utvikling	-	2/23 (9)	15/117 (13)	17/206 (8)	14/301 (5)	12/365 (3)
Zayek 2011	1998- 2003	USA	FN, alvor- lig ved 2 år	3/9 (33)	22/47 (47)	20/48 (42)	10/56 (18)	15/67 (22)	-
	2003- 2008 N=841		FN, alvor- lig ved 2 år	3/8 (37)	2/21 (9)	5/37 (13)	3/43 (7)	4/34 (12)	-
	2003- 2008		CP ved 3.5 år	1 (12)	2 (9)	2 (5)	0	6 (6)	
	1998- 2003		CP ved 5.5 år	3 (33)	8 (17)	13 (27)	9 (16)	8 (12)	-
	2003- 2008		Blind begge	1 (12)	1 (5)	0	0	0	-

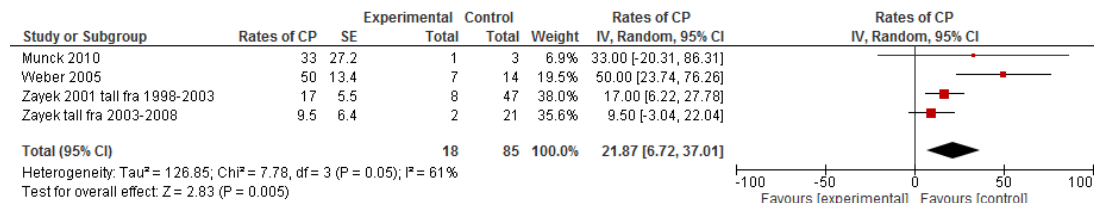
			øyne ved 3.5 år						
	1998- 2003		Blind begge øyne ved 5.5 år	1 (11)	4 (8)	1 (2)	0	0	

## Vedlegg 12. Metaanalyser over risiko for CP

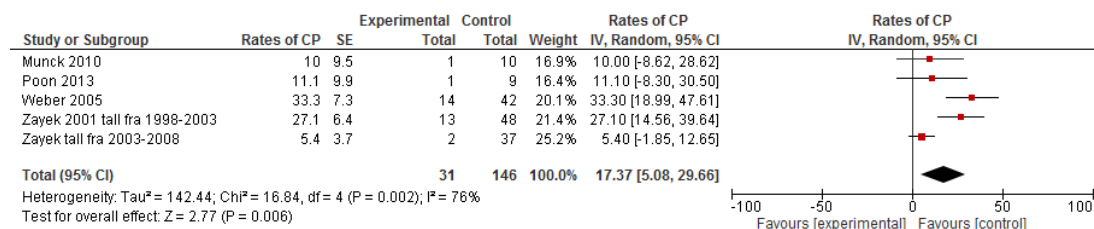
### Fødsel i svangerskapsuke 22



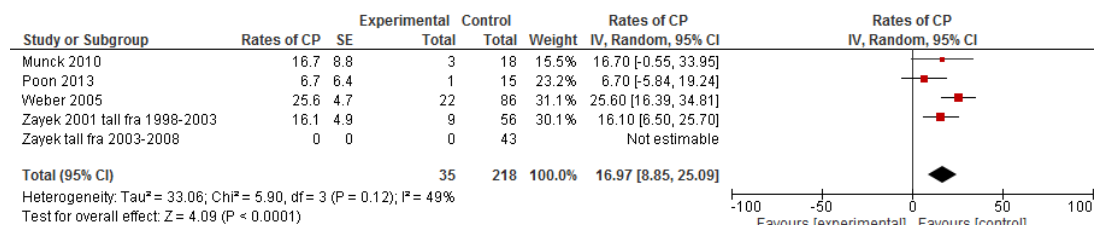
### Fødsel i svangerskapsuke 23



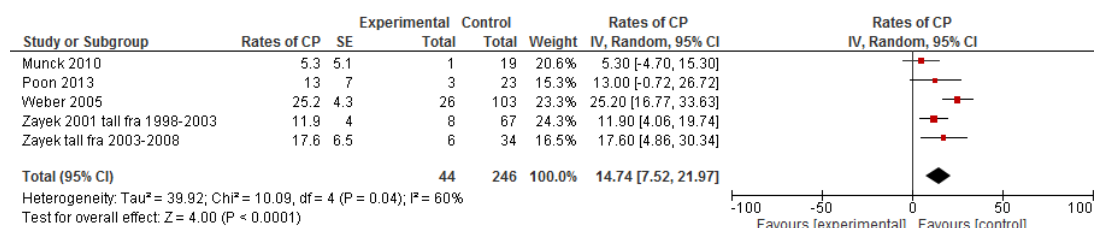
### Fødsel i svangerskapsuke 24



### Fødsel i svangerskapsuke 25



### Fødsel i svangerskapsuke 26



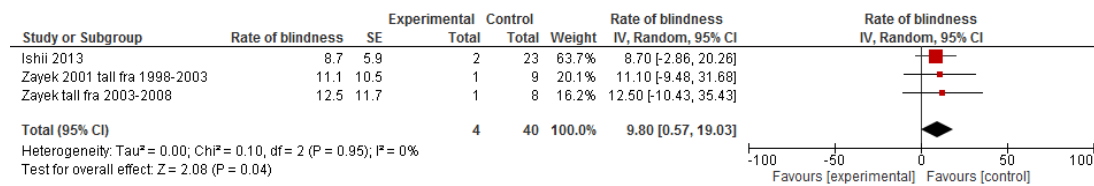
### Vedlegg 13. Resultattabell over risiko for CP, nedsatt hørsel og syn

Forfatter, år	Årstall for kohorten (navn), N	Land, kontekst	Utfallsmål	Uke 22 n (%)	Uke 23 n (%)	Uke 24 n (%)	Uke 25 n (%)	Uke 26 n (%)	Uke 27 n (%)
Hinz, 2011	1999-2001	USA	CP alvorlig (GMFCS nivå 4-5 eller MDI < 50)	-	-	17 (6)	-	-	
			*Alvorlig hørseltap på begge ører	-	-	5/313 (2)	-	-	
			*Blind på begge øyne	-	-	5/250 (2)	-	-	
	2002-2004		CP alvorlig (GMFCS nivå 4-5 eller MDI < 50)	-	-	16 (5)	-	-	
			*Alvorlig hørseltap på begge ører	-	-	12/297 (4)	-	-	
			*Blind på begge øyne	-	-	6/300 (2)	-	-	
Ishii, 2013	2003-2005	Japan	Målt ved 3 år: CP	5/23 (22)	21/118 (18)	14/173 (8)	35/234 (15)	-	-
			*Nedsatt hørsel med behov for høreapparat	0/23 (0)	4/119 (3)	2/168 (1)	3/234 (1)	-	-
			*Blind på ett eller begge øyne	2/23 (9)	12/118 (10)	6/175 (3)	5/231 (2)	-	-
Munck, 2010	2001-2006	Finland	*CP	-	1 (33)	1 (10)	3 (17)	1 (5)	2 (14)
			*Svært nedsatt hørsel	-	1 (33)	2/10 (20)	0	0	0
Poon, 2013	1994-2005	Singapore	*CP Målt ved 2 år	-	-	1/9 (11)	1/15 (7)	3/23 (13)	-
			*CP målt ved 5 år	-	-	1/6 (17)	1/9 (11)	2/14 (14)	
			*CP målt ved 8 år	-	-	0	0	2/4 (50)	

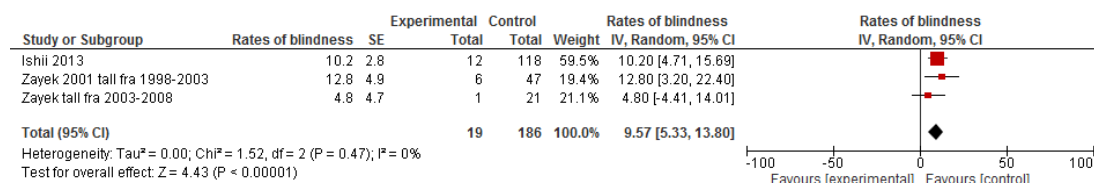
			Nedsatt hør- sel 2 år	-	-	0	2/15 (13)	0	
			Nedsatt hør- sel 5 år	-	-	0	1/9 (11)	0	
			Nedsatt hør- sel 8 år	-	-	0	0	¼ (25)	
Holm- strøm, 2014	2008- 2009 N=364	Sverige	Målt seneffek- ter etter RoP etter 2,5 år Ingen	--	-	10 (13)	29 (21)	65 (43)	
			Mild (stadie 1-2)	-	-	25 (33)	63 (46)	57 (38)	
			Alvorlig ube- handlet (Sta- die 3-5)	-	-	15 (20)	20 (15)	18 (12)	
			Alvorlig be- handlet (sta- die 3-5)	-	-	25 (33)	26 (19)	11 (7)	
Jakob- sen, 2009	1999- 2002 N=114	Sverige	Målt ved 4 års alder: RoP stadie 2	-	0	1	-	-	-
			RoP stadie 3	-	2	6	-	-	-
			RoP stadie 4	-	2	7	-	-	-
			RoP stadie 5	-	3	2	-	-	-

## Vedlegg 14. Metaanalyser over risiko for blindhet

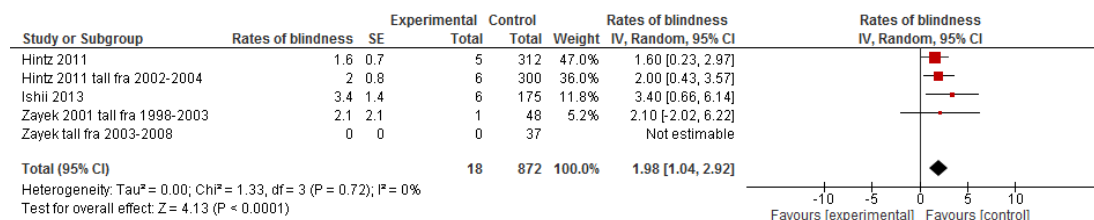
### Fødsel i svangerskapsuke 22



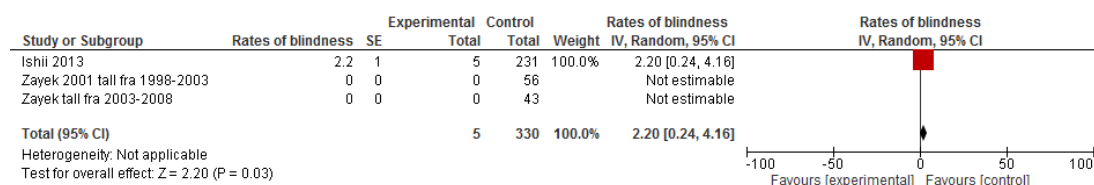
### Fødsel i svangerskapsuke 23



### Fødsel i svangerskapsuke 24

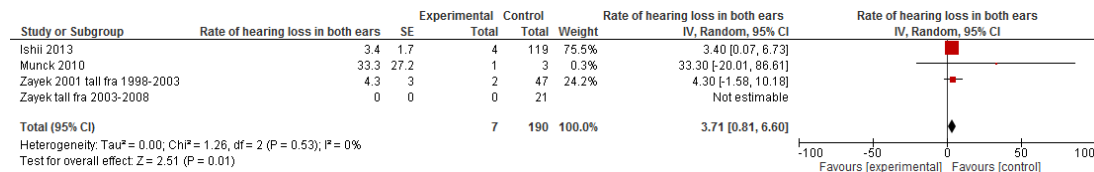


### Fødsel i svangerskapsuke 25

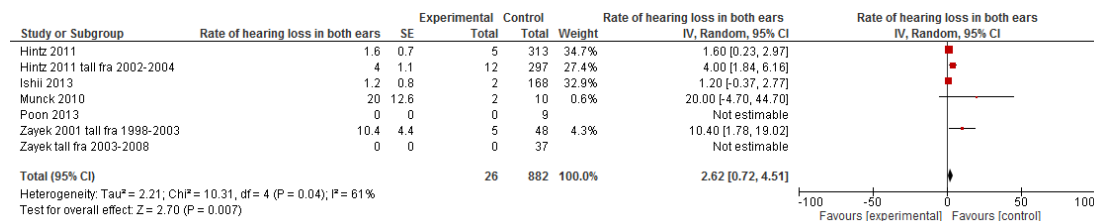


## Vedlegg 15. Metaanalyser over risiko for svært nedsatt hørsel

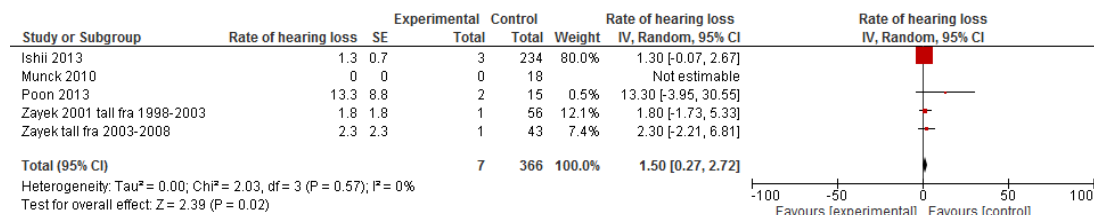
### Fødsel i svangerskapsuke 23



### Fødsel i svangerskapsuke 24



### Fødsel i svangerskapsuke 25



---

## Vedlegg 16. Liste over pågående studier eller studier som er publisert etter søket var utført

---

Vi søkte i WHO International Clinical Trials Registry (WHO ICTRP) etter pågående studier som kunne være relevante for denne oversikten. Søk på «extremely premature» og «extremely preterm», status ALL 08.11.2016.

Søket gav 51 treff, hvorav to var relevante og en usikker. Se listen under.

---

### VURDERING LH/HTM: RELEVANT

**Reference Type:** Generic

**Record Number:** 66

**Author:** NCT01150071

**Year:** 2010

**Title:** Growth, Health and Development in Children Born Extremely Preterm

**Subsidiary Author:** University of, Bergen and Haukeland University, Hospital

**Short Title:** PEP11

**Alternate Title:** Growth, Health and Development in Children Born Extremely Preterm

**Custom 1:** 10 Years

12 Years

Both

232

**Custom 2:** Observational

Observational Model: Cohort, Time Perspective: Prospective

N/A

**Custom 3:** Norway

**Custom 4:** 2009/2271-1

**Abstract:** growth;Mental health;Cognitive function;Pulmonary function;Cerebral function;Bone density

**URL:** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01150071>

**Author Address:** Trond Markestad, MD, PhD <Contact\_Tel />

University of Bergen, Faculty of Medicine <Condition>Infant, Extremely Low Birth Weight;Lung Diseases, Obstructive;Disorder of Bone Density and Structure, Unspecified;Cognition Disorders;Neurobehavioral Manifestations</Condition>

Please refer to primary and secondary sponsors

**Name of Database:** ClinicalTrials.gov

### VURDERING: LH/HTM: RELEVANT

**Reference Type:** Generic

**Record Number:** 26

**Author:** NCT01150396

**Year:** 2010

**Title:** Prognosis of Extremely Premature Birth

**Subsidiary Author:** University of, Bergen, Haukeland University, Hospital and Helse Stavanger, H. F.

**Short Title:** BabyPEP

**Alternate Title:** Mortality and Morbidity of Infants Born With Gestational Age Less Than 28 Weeks

**Custom 1:** 22 Weeks

27 Weeks

Both

160

**Custom 2:** Observational

Observational Model: Cohort, Time Perspective: Prospective

N/A

**Custom 3:** Norway

**Custom 4:** 2010/496

**Abstract:** Health



Health;Health;Health

**URL:** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01150396>

**Author Address:** Trond Markestad, MD, PhD <Contact\_Tel />

University of Bergen, Faculty of Medicine <Condition>Infant, Premature, Diseases;Perinatal Morbidity;Development;Problem;Growth</Condition>

Please refer to primary and secondary sponsors

**Name of Database:** ClinicalTrials.gov

---

**Vurdering: Usikker**

**Reference Type:** Generic

**Record Number:** 3

**Author:** NCT02757794

**Year:** 2016

**Title:** Long-term Effects of Visual Spatial Working Memory Training Program Performed at Preschool Age in Very Preterm Infants With Visual Spatial Working Memory Deficit. A Randomized Controlled Trial

**Subsidiary Author:** Assistance Publique Hopitaux De, Marseille

**Short Title:** EPIREMED

**Alternate Title:** Long-term Effects of Visual Spatial Working Memory Training Program Performed at Preschool Age in Very Preterm Infants With Visual Spatial Working Memory Deficit. A Randomized Controlled Trial

**Custom 1:** 2 Years

11 Years

Both

150

**Custom 2:** Interventional

Allocation: Non-Randomized, Endpoint Classification: Efficacy Study, Intervention Model: Parallel Assignment, Masking: Open Label, Primary Purpose: Supportive Care

N/A <Countries />

**Custom 4:** 2016-A00122-49;RCAPHM16\_0010;2016-01

**Abstract:** Inclusion Criteria: - Already included in the study EPIPAGE 2, born between 24 and 34 weeks' GA (gestational amenorrhea), - Children aged 5 to 6 years, - Children exhibiting a total intellectual quotient >70 from the WPPSI IV (during the 5-year assessment in EPIPAGE 2), - Children having a visuo-spatial Working Memory impairment defined by a working memory index <85 from the WPPSI IV, - Children with parents (or legal guardians) authorizing participation in the study and a signed informed consent form, - Children affiliated with medical insurance. Exclusion Criteria: - Children with severe cerebral palsy, based on the Gross Motor Function (GMFCS score >2) and Bimanual Fine Motor Function (BFMF >2) classification system (Elvrum AG 2015, Marois P 2015), - Children with blindness or amblyopia, defined by a visual acuity <3 (during the 5-year assessment in EPIPAGE 2), - Children with deafness, as defined by a prescribed hearing aid, - Children with chromosomal disorder or autistic syndrome, - Children included in the EPILANG study protocol (an ancillary project to EPIPAGE), - Children who do not speak French - Children with parents having no internet connection, - Triplets. <Exclusion\_Criteria /> <Condition>Children Born Extremely Premature;Disturbance of Visuo-spatial Working Memory</Condition>

Other: computerized cognitive remediation program;Other: standard remediation

Increase of the measuring index visuospatial

Assessment of intellectual functioning;Evaluation of the working memory;evaluation of neuropsychological development of children;Evaluation of language and skills;Rating behavior;Evaluation of parental anxiety;Assessing the quality of a child's life;Evaluation of Education

**URL:** <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02757794>

**Author Address:** ;

Urielle DESALBRES, Director;Catherine GIRE, PI

;catherine.gire@ap-hm.fr

;0491964827 </Contact\_Tel>

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille;

Please refer to primary and secondary sponsors <Secondary\_Sponsor /> </Trial>

**Name of Database:** ClinicalTrials.gov

---

**Relevante artikler som er publisert etter søket var utført og som kan være relevante for oversikten. Se listen under:**

Dette er ikke en fullstendig liste, men tips vi har fått fra eksterne eksperter desember 2015.

---

Skromme K, Leversen KT, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Respiratory illness contributed significantly to morbidity in children born extremely premature or with extremely low birthweights in 1999-2000. *Acta Paediatr.* 2015 Nov;104(11):1189-98. doi: 10.1111/apa.13165. PubMed PMID: 26303868

---

Clemm HH, Vollsaeter M, Røksund OD, Markestad T, Halvorsen T. Adolescents who were born extremely preterm demonstrate modest decreases in exercise capacity. *Acta Paediatr.* 2015 Nov;104(11):1174-81. doi: 10.1111/apa.13080. Epub 2015 Jul 28. PubMed PMID: 26096772.

---

Båtsvik B, Vederhus BJ, Halvorsen T, Wentzel-Larsen T, Graue M, Markestad T. Health-related quality of life may deteriorate from adolescence to young adulthood after extremely preterm birth. *Acta Paediatr.* 2015 Sep;104(9):948-55. doi: 10.1111/apa.13069. Epub 2015 Jul 14. PubMed PMID: 26059965.

---

[www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
Januar 2017  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)