

**DANSK KVALITETSDATABASE FOR NYFØDTE
(DKN)**



Dokumentalistrapport

**Version 1.0
Oktober 2016**

INDHOLDSFORTEGNELSE

STYREGRUPPEN FOR DANSK KVALITETSDATABASE FOR NYFØDTE.....	3
FORORD	4
INDIKATORER FOR DANSK KVALITETSDATABASE FOR NYFØDTE.....	6
METODOLOGI	8
Populationen	8
Udvælgelse af potentielle og endelige indikatorer.....	8
Litteratursøgning.....	8
Evidensgradering.....	9
Evidens Niveauer – Oxford	10
INDIKATORER	11
Indikator 1- Overlevelse.....	11
Indikator 2 – Indlæggelse.....	14
Indikator 3 – Meget præmatur overlevelse uden væsentlig neonatal morbiditet.....	16
Indikator 4 – Amning.....	18
Indikator 5 - Hud-mod-hud-kontakt.....	20
Indikator 6 - Indlæggelsestemperatur.....	22
Indikator 7 - Vækst under indlæggelse.....	23
Indikator 8 – Smertevurdering.....	25
Indikator 9 – Infektion	27
Fravalgt indikator -Psykomotorisk Outcome i 1½-2½ års alderen.....	29
REFERENCELISTE	30

STYREGRUPPEN FOR DANSK KVALITETSDATABASE FOR NYFØDTE

Formandskab

Overlæge, PhD, Bo Mølholm Hansen, Herlev Hospital

Professor, overlæge, PhD Tine Brink Henriksen, Aarhus Universitetshospital, Skejby

Øvrige medlemmer

Overlæge Lars Bender, Aalborg Universitetshospital (Region Nordjylland)

Afdelingslæge Olga Nikitina, Sygehus Vendsyssel, Hjørring (Region Nordjylland)

Overlæge Rikke Monrad, Hospitalsenheden Vest, Herning (Region Midtjylland)

Overlæge, Dr. Med., Ole Axel Pryds, Regionshospitalet Randers (Region Midtjylland)

Overlæge, PhD, Gitte Zachariassen, Odense Universitetshospital (Region Syddanmark)

Overlæge Ester Garne, Kolding Sygehus (Region Syddanmark)

Overlæge Christian Eschen, Holbæk Sygehus (Region Sjælland)

Overlæge Sven Bonato, Næstved Sygehus (Region Sjælland)

Afdelingslæge, PhD, Simon Trautner, Rigshospitalet (Region Hovedstaden)

Overlæge Jes Reinholdt, Rigshospitalet (Region Hovedstaden)

Sygeplejerske, PhD, Ragnhild Maastrup (Sjælland)

Sygeplejerske, Cand. Cur., PhD, Kristina Garne Holm (Fyn og Øerne)

Sygeplejerske Charlotte Barsballe Rasmussen (Jylland)

Professor, Overlæge, PhD, Ulrik Schiøler Kesmodel, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Herlev Hospital/Københavns Universitet (DSOG)

Dokumentalist

Overlæge, PhD, Jesper Padkær Petersen, Aarhus Universitetshospital, Skejby

Dataansvarlig myndighed

Specialkonsulent, PhD, Anne Gammelgaard, Strategisk Kvalitet, Koncern Kvalitet, Region Midtjylland

Klinisk epidemiolog

Epidemiolog Kim Oren Gradel (KECB Syd)

Statistiker

Statistiker Ivan Iachine (KCEB Syd)

Kontaktperson

Kvalitetskonsulent Annette Odby (KCKS Vest)

FORORD

Lige efter fødslen er tidspunktet i livet med den højeste dødelighed – først omkring 70 års alderen bliver dødeligheden på ny lige så høj. Sygeligheden i denne periode er også høj, ca 1 ud af 10 danske nyfødte har behov for indlæggelse.

Tidligere skyldtes disse forhold primært komplikationer under fødslen og medfødte misdannelser. Udvikling af screening, diagnostik, behandling i graviditeten samt monitorering under fødsel har markant reduceret både sygelighed og død blandt nyfødte i Danmark.

Eftersom hyppigheden af for tidlig fødsel imidlertid har været uændret eller måske endda stigende over de seneste 50 år, udgør for tidligt fødte børn en stadig større fraktion af de børn, der har behov for behandling og dør i neonatalperioden^{1,2}. Således er omkring 2 ud af 3 børn, der dør i spædbarnsperioden, det vil sige før 1 års alderen, i Danmark i dag for tidligt fødte^{3,4}. Hertil kommer, at der hos en vis andel af de meget for tidligt fødte børn i løbet af de første uger til måneder af deres behandlingsforløb tilstøder komplikationer, der for nogle kommer til at begrænse deres muligheder for et sundt og normalt liv.

Omfanget af morbiditet og mortalitet blandt præmature i Danmark er i dag dårligt beskrevet, med sidste systematiske opgørelse fra perioden 1994 til 1995⁵. De øvrige skandinaviske lande (Norge, Sverige, Finland og Island) har alle gennem den sidste dekade etableret meget detaljerede landsdækkende kvalitetsregistre, der monitorerer behandlingen af for tidligt fødte børn på nationalt og lokalt niveau. Disse nordiske kvalitetsregistre har vist, at vores nabolande generelt har en meget høj kvalitet i behandlingen af præmaturo fødte, men med betydelige lokale variationer^{1,6-9}.

På europæisk og internationalt plan er nationale og regionale variationer i for tidligt fødte børns overlevelse gentagne gange beskrevet – forskelle i kvaliteten af behandlingstilbud er foreslået som en væsentlig del af årsagen^{1,10-16}.

Trods stor vilje og flere initiativer udgående fra det neonatale speciale siden 1996 er forsøg på at etablere et tilsvarende landsdækkende dansk kvalitetsregister indtil nu ikke lykkedes.

Potentialet ved forbedringer og effektiviseringer i behandlingen af det for tidligt fødte barn virker betydelig. Væsentligst for børn og familier, der forhåbentlig vil opleve både forbedrede indlæggelsesforløb og raskere og bedre børneliv – men også for sygehusejerne og samfundet som helhed. Neonatal behandling er i absolutte tal dyr, men relativt (meget) billig, når den sammenlignes med omkostningsniveau i foreksempel adult cancer eller kardiologisk behandling. Det samlede økonomiske omkostningsniveau ved betydende følgevirkninger fra præmatur fødsel, f.eks. en svær cerebral parese, er meget stort efter enhver skala.

Forventningerne til den Danske Kvalitetsdatabase for Nyfødte (DKN) er derfor store.

Det har været en givende og konstruktiv proces at arbejde med styregruppen omkring planlægningen af databasen, defineret og rammesat af den store kompetence og erfaring, der er til stede i RKKP's kompetencecentre. Formandskabet vil gerne takke medlemmerne af styregruppen for en dedikeret, kompetent og konstruktiv deltagelse i forarbejdet til opstarten af DKN, herunder særligt udformningen af indikator sættet. Vi ser meget frem til det fortsatte samarbejde med den egentlige database.

Formandskabet takker cheflæge Paul Bartels for meget værdifulde input i tilblivelsen af databasen. Det er blandt andet Paul Bartels fortjeneste, at databasen i sit fokus også inkluderer de mature og moderat præmature børn. Mortaliteten er i denne gruppe i dag lav, men morbiditeten blandt indlagte og belastningen af familie/barn-relationen ved indlæggelse er fortsat betydelig.

Formandskabet vil særligt takke DSOG's repræsentant professor Ulrik Schiøler Kesmodel. Ulrik stillede allerede på et tidligt tidspunkt sine store kompetencer og erfaring indenfor danske kvalitetsdatabaser og danske registre til rådighed for processen, og det er i høj grad i kraft af hans råd og vejledning, at DKN i dag eksisterer.

Formandskabet, Oktober 2016

Overlæge, PhD, Bo Mølholm Hansen

Professor, overlæge, PhD Tine Brink Henriksen

INDIKATORER FOR DANSK KVALITETSDATABASE FOR NYFØDTE

Figur 1.

Nr.	Indikatorområde	Indikator	Type	Standard
1	Overlevelse	1a. Andelen af alle fødte, der lever ved 44 postmensturelle uger (både levendefødte og dødfødte er med i nævner)	Resultat	Ikke fastsat
		1b. Andelen af alle fødte, der lever 1 år efter fødsel (både levendefødte og dødfødte er med i nævner)	Resultat	Ikke fastsat
2	Indlæggelse	2. Andelen af alle levendefødte, der indlægges på børneafdeling indenfor 14 dage efter udskrivelse til hjemmet (indenfor 44 postmensturelle uger)	Resultat	Ikke fastsat
3	Morbiditet	3. Andelen af alle meget for tidligt fødte, der overlever uden væsentlig neonatal morbiditet (både levendefødte og dødfødte er med i nævner)	Resultat	Ikke fastsat
4	Amning	4. Andelen af indlagte børn, hvor der er etableret fuld amning ved udskrivelse til hjemmet eller ved udskrivelse fra/afslutning af tidligt hjemmeophold med nasogastrisk sonde. (indenfor 44 postmensturelle uger)	Resultat	≥ 70 %
5	Hud mod hud kontakt	5. Andelen af indlagte børn, der indenfor de første 6 timer efter fødslen har mindst 60 min hud-mod hud- kontakt (GA ≥ 28 +0)	Resultat	≥ 60 %
6	Indlæggelsestemperatur	6. Andelen af indlagte børn, der ankommer til børneafdeling med normotermi (tp. 36,5 – 37,5)	Resultat	≥ 90 %
7	Trivsel	7. Andelen af indlagte børn med vægt inden for normalområdet ved udskrivelse til hjemmet eller ved udskrivelse fra/afslutning af tidligt hjemmeophold med nasogastrisk sonde	Resultat	≥ 80 %
8	Smertescoring	8. Andelen af indlagte børn, der smertescorer indenfor første indlæggelsesdøgn	Proces	≥ 90 %
9	Antibiotikabehandling	9. Andelen af indlagte børn, der bliver behandlet med antibiotika	Resultat	Ikke fastsat

Indikator 1a, 1b og 3 stratificeres på følgende uger:

- GA uge 22 til 27 fulde uger
- GA uge 28 til 31 fulde uger
- GA uge 32 til 34 fulde uger
- GA uge 35 til 37 fulde uger
- $GA \geq$ uge 38 (evt. med justering for GA)
-

Indikator 2. stratificeres på følgende uger:

- GA uge 32 til 35 fulde uger
- $GA \geq$ uge 36

Indikator 4, 5, 6, 7, 8 og 9 stratificeres ikke.

METODOLOGI

Populationen

Emneområdet er alle fødte i Danmark med et gyldigt dansk CPR-nummer. Inducerede aborter ekskluderes.

I 2015 var der i Danmark 58 205 levendefødte fordelt med 21 095 (36 %) i Region Hovedstaden, 6866 (12 %) Region Sjælland, 11 286 i Region Syddanmark (19 %), 13 423 (23 %) i Region Midtjylland og 5535 (10 %) i Region Nordjylland.

Antallet af dødfødte er ikke opgjort for 2015, men udgjorde i perioden 2011—2014 fra 213 til 262 for hele landet. Cirka 1/3 (2011) vejede under 1000 g.

Udvælgelse af potentielle og endelige indikatorer

Behandlingsindikatorer (indikatorer) i RKKP sammenhæng er ”målbare variable, som anvendes til at overvåge og vurdere den sundhedsfaglige kvalitet”. Opfyldelse af en indikator tages således til udtryk for en god kvalitet af den givne behandling, og manglende opfyldelse opfattes som dårlig kvalitet.

Der stilles en række formelle krav til en indikator.

- I. Den skal være relevant, dvs den skal inddrage vigtige elementer i den sundhedsydelse, der er knyttet til det specifikke sygdomsområde.
- II. Den skal være anvendelig, dvs den skal forstås og accepteres af det indrapporterende kliniske personale, og data skal være tilgængelige i et anvendeligt format.
- III. Indikatorer skal hvile på et videnskabeligt grundlag, såfremt evidens forefindes, eller baseres på ekspertvurdering.

Af hensyn til overskuelighed og prioritering af det indrapporterende personales ressourcer, begrænses antallet af indikatorer for et område til 5—10.

Udover selve indikatorsættet er der mulighed for at måle og rapporterer en række baggrundsvariable.

Af hensyn til mulighed for international (skandinavisk) benchmarking blev indikatorer for DKN primært udvalgt med baggrund i de hyppigst brugte indikatorer i publikationer omhandlende kvalitet og outcome i neonatal (præmatur) behandling. Herudover blev det typiske danske neonatale indlæggelsesforløb diskuteret grundigt i styregruppen, og en række mulig målepunkter blev identificeret. Diskussionen strakte sig over en møderække og e-mail korrespondance på 1½ år og mundede slutteligt ud i et 3-døgns internat januar 2016, hvor identificerede mulige indikatorer, den bagved liggende evidens og indikatorers endelige formulering på ny blev samlet diskuteret. Indikatorsættet, som beskrevet i denne rapport, er resultatet fra dette møde.

Væsentligt for den endelige udvælgelse af indikatorer og deres formulering var den ufravigelige betingelse, at al dataindsamling skulle kunne foregå gennem allerede eksisterende danske centrale registre.

Litteratursøgning

Der er foretaget systematisk screening af reviews tilgængelige i Cochrane Neonatal og systematisk elektronisk screening i PubMed vha. MeSH termer og fritekstsøgninger. Disse søgninger er blevet

suppleret med gennemgang af centrale enkeltartiklers referencelister, diskussioner med styregruppen og andre eksperter på området.

Overskuelighed og emneområdets størrelse har betinget, at der ikke sigtes mod en komplet litteraturgennemgang for hver enkelt indikator, men de væsentligste, mest centrale studier er søgt nævnt sammen med et synopsis af evidensen.

Evidensgradering

Efter gennemlæsning er den indsamlede videnskabelige litteratur vurderet mhp design, systematiske og ikke systematiske fejlkilder. Udfra dette er den samlede evidens graduret i hht skema i figur 2, hvor dette er skønnet relevant. Som det fremgår, er Oxford Center For Evidence Based Medicine Levels of Recommendation and Grades (Oxford) valgt fremfor det tiltagende hyppigere brugte GRADE. Dette valg er truffet i lyset af, at flere indikatorer er resultater (ikke interventioner/procesvariable), og at en stor del af den bagved liggende evidens udgøres af observationelle data. Det er skønnet, at Oxford til formålet og med evidens sammensætningen var det mest relevante og operationelle valg.

Beskrivelse af valgte indikatorer

De valgte indikatorer (se figur 1) er systematisk beskrevet enkeltvis med definition, type, population og beregning, evidens, dataregistrering, konsensus og anbefaling fra styregruppen og den fastsatte standard.

Drøftelse af fravalgt indikator

En væsentligt fravalgt indikator (psykomotorisk outcome) er valgt gennemgået med samme systematik, som de valgte indikatorer. Begrundelse for (midlertidigt) fravalg og fremadrettet plan gennemgås.

Anbefaling	Evidensniveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

INDIKATORER

Indikator 1- Overlevelse

Definition

Andelen af alle fødte i live ved hhv. 44 postmenstruelle uger (1a) og 1 år (1b)

Type

Resultat

Population og beregning

Andel af alle fødte, der er i live ved hhv. 44 postmenstruelle uger og 1 år, opgjort på første behandlende enhed.

Indikator 1 opgøres med og uden dødfødte inkluderet i nævneren.

Indikatoren stratificeres på GA i intervallerne 22—27, 28—31, 32—34, 35—37 og 38 frem.

Evidens

Registreret spædbarns mortalitet/infant mortality rate (IMR) er faldet successivt i Danmark siden starten af 1800 tallet^{3,17}.

Forbedrede leveforhold bærer hovedparten af effekten, men særligt gennem de sidste 70-80 år må det moderne sundhedsvæsen skønnes at have en tiltagende betydning. I Danmark pågår faldet fortsat – IMR i 2014 lå således på 0.33 % for drenge og 0.35 % for piger hhv. en tredjedel og halvdelen af niveauet i 1982 (0.91 % drenge og 0.73 % piger)¹⁸. Dansk IMR er i internationale sammenligninger lav, men ligger vedvarende højere end de øvrige nordiske lande².

En udfordring i tolkningen af rapporteret IMR er en uensartet vurdering af, hvornår et barn er levendefødt. Dette gælder også for den vestlige verden, og for EU har det vanskeliggjort sammenligninger på tværs af unionen^{1,15}. Problemstillingen hidrører særligt fra variationer i, hvornår det ekstremt præmature barn vurderes levendefødt, og den generelle betydning heraf er tiltaget i takt med at præmatur mortalitet udgør en stadig stigende andel af IMR.

Fortolkningsvanskelighederne accentueres, når man ønsker at sammenligne præmatur mortalitet specifikt. Som eksempel kan nævnes, at i det franske nationale kohortestudie EpiPage 2 fra 2011 blev 21 % af børn med GA 23 uger vurderet at være levendefødte, mens det svenske nationale EXPRESS studie fra 2004—2007 rapporterede 55 % af børn med GA 23 som levendefødte^{6,19}. Svenske data har genfundet problematikken ved sammenligning af svenske regioner^{7,8}. En hyppigt brugt måde at imødegå denne fortolkningsproblematik har været, at rapportere overlevelse som andel af alle fødte^{1,8,15}.

Morbiditet og mortalitet associeret med præmatur fødsel er faldet løbende gennem de sidste 4 til 5 dekader. En række interventioner med stærk effekt på mortalitet og morbiditet er kommet til i perioden.

I 60'erne og 70'erne blev mekanisk ventilation (A) og Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) (A) udviklet, og er i dag rutinebehandlinger til respiratorisk syge neonatale²⁰⁻²⁵. Afgrænsning mellem forskellige respirationsstøttende modis indikationer og deres videreudvikling har siden været en kontinuert proces, hvor danske neonataloger, særligt for implementering af CPAP, har haft en fremtrædende rolle^{22, 26-29}. I start 70'erne vist glucocorticoidbehandling af mødre, med truende for tidlig fødsel, markant at reducere mortalitet og morbiditet ved præterm fødsel (A), og i begyndelsen af 90'erne opnåedes en tilsvarende effekt ved indførelsen af behandling med surfactant (A) - igen med væsentlige bidrag fra danske neonataloger³⁰⁻³⁷. Rutinemæssig brug af caffeincitrat (A), optimering af ernæring ved brug af vitamintilskud (C), proteinforstærkning af modermælk (B), anvendelse af total parenteralernæring (C) og optimering af antibiotisk behandling (D) skønnes alle at have spillet en rolle i den fortsatte bedring af outcome³⁸⁻⁴⁸.

Den initiale og generelle behandling af det præmature barn bygger dog stadig i høj grad på lokal sædvane og klinisk praksis – snarere end høj evidens^{8, 15}.

En række interventioner med formodet effekt på mortalitet og morbiditet bruges med en vis hyppighed, også i danske neonatal afsnit, uden at deres plads i behandlingen er veldefineret. For nogle er effekten ikke dokumenteret, og for andre er afvejningen mellem den ønskede effekt og bivirkninger ikke klar. Blandt disse kan nævnes systemisk glucocorticoidbehandling, inhalationssteroider, inotropi til ekstremt præmature, inhaleret nitrogenoxid til præmature, probiotica og profylaktisk indomethacin⁴⁹⁻⁶³.

Observationelle data har vist association mellem proaktiv behandlingstilgang, brug af standardiserede behandlingsguidelines og øget overlevelse (B)^{8, 12, 13}.

Dødeligheden er faldet vedvarende gennem hele perioden, men er stadig høj for de mest præmature børn^{6, 8}. Det svenske EXPRESS studie rapporterede på nationalt plan en 1-års overlevelse (alle fødte) i perioden 2004-2007 for GA 22—26 uger på 49 % (GA 22: 3.5 %, GA 23: 29 %, GA 24: 50 %, GA 25: 67 % og GA 26: 72 %), for levendefødte var tallet 70 % (GA 22: 9.8 %, GA 23: 53 %, GA 24: 67 %, GA 25: 82 %, GA 26: 85 %)⁶. Rapporterede norske og finske tal viser også en høj grad af overlevelse sammenlignet med resten af Europa, men lavere end i Sverige^{1, 9, 64}. Svensk svangreomsorg inkluderer en UL-skanning i uge 18 -19, hvorfra termin fastsættes⁶. Denne praksis er mindre præcis end den danske med en skanning i uge 12, og kan medføre at flere børn skønnes fejlagtigt mere præmature i Sverige end i Danmark, hvilket potentielt udgør en udfordring i sammenligning af overlevelsesserater mellem de to lande¹⁰.

Fra uge 27- 28 stiger overlevelsen til > 90 % af levendefødte i det meste af Europa og er > 95 % for > GA 29.

Dataregistrering

Data hentes fra Landspatientregistret og Det Medicinske Fødselsregister.

Konsensus og anbefaling

Der var enighed i styregruppen om, at overlevelse var en relevant (uomgængelig) indikator for behandlingskvalitet og patientsikkerhed.

Der var også enighed om, at der var et behov for at stratificere indikatoren på gestationsalder for at kunne fortolke den meningsfuldt. Behandlingspopulationernes størrelse på de enkelte afsnit og kravet om en årlig (meningsfuld) afrapportering sætter dog en grænse for, hvor fintmasket indikatoren kan stratificeres, uden almindelig statistisk variation gør den meningsløs.

Det blev på styregruppens internat besluttet, at arbejdsgruppen i fællesskab med RKKP's repræsentanter kunne fastsætte den endelige stratificering ud fra det realistiske med baggrund i konkrete tal. De ovenfor anførte stratificeringsintervaller er resultatet af denne slutproces.

En række ønskværdige øvrige beregninger (indikatoren som flerårigt "moving average", overlevelse på GA uger som flerårigt "moving average", overlevelse i "EXPRESS intervallet" (GA 22—26) etc.) vil blive rapporteret i kvalitetsrapportens appendix.

I forbindelse med indikatorens fastsættelse blev det indgående drøftet, hvorvidt nævneren skulle indeholde alle fødte eller alle levendefødte. Det blev fremført, at neonatal behandlingskvalitet nødvendigvis kun omhandler levendefødte, imod dette blev fremført at netop afgrænsningen mellem de levendefødte og de dødfødte havde vist sig som en central forskel i neonatal behandlingskvalitet i andre opgørelser.

Som kompromis blev det besluttet, at indikatoren opdeles i to og opgøres hhv. med alle fødte og levendefødte i nævneren. Der blev åbnet for, at hvis de endelige beregninger viser, at afgrænsningen mellem levende fødte og dødfødte ikke udgør en fortolkningsproblematik i Danmark (som eneste land i verden), kan indikatoren primært opgøres med levendefødte i nævneren.

Standard

Fastættes endeligt når opgørelser af perioden 2004 - 2015 foreligger.

Indikator 2 - Indlæggelse

Definition

Andelen af alle levendefødte, der indlægges på børneafdeling indenfor 14 dage efter udskrivelse til hjemmet.

Type

Resultat

Population og beregning

Populationen er alle levendefødte med GA \geq 32 uger.

Indikatoren opgøres som andelen af alle levendefødte, der indlægges akut \geq 24 timer på børneafdeling indenfor 14 dage efter udskrivelse til hjemmet fra fødegang, barselgang eller neonatalafsnit.

Stratificeres i 32-35 uger og \geq 36 uger.

Indikatoren opgøres på det sygehus, hvorfra første udskrivelse er sket.

Evidens

Moderne svangre- og barselsomsorg udgør et komplekst samspil mellem regionale, kommunale og private ressourcer. Prænatal identifikation af risikofaktorer og triagering ud fra disse spiller en tiltagende væsentlig rolle for middel allokering og sikring af det gode barselsforløb. Som for sundhedssektorens ydelser i øvrigt er fødsler blevet tiltagende ambulante gennem de sidste 20-30 år. For det moderat præmature barn er det styregruppens opfattelse, at indlæggelsesforløbene samtidigt er blevet accelererede med en hurtigere udskrivelse til hjemmet⁶⁵.

Mens hurtigere hjemskrivelse generelt anses for et gode, har der i Danmark været bekymring for, om den nødvendige struktur for støtte i hjemmet er på plads i form af sundhedsplejersker, efterfødselsklinikker etc.⁶⁵⁻⁶⁹.

Danske internationalt publicerede databaseopgørelser har vist, at der sammenfaldende med den øgede ambulering af fødsler er sket en stigning i forekomsten af kritisk hyperbilirubinæmi og en fornyet forekomst af egentlig kernikterus i Danmark (B) - primært hos børn indlagt fra hjemmet^{68,70}. Samtidigt har en dansk kohorteopgørelse (A) og caserapporter bekræftet bekymringen for en stigende forekomst af betydende vægttab og hypernatriæmi i neonatalperioden hos tidligt hjemsendte børn^{65,66,71}. Parallelt med udviklingen i Danmark har en tiltagende ambulering af barselsforløb fundet sted i Nordamerika med tilsvarende bekymringer og rapporter⁷²⁻⁷⁴.

Indikator 2 opfatter indlæggelse på børneafdeling fra hjemmet indenfor de første 14 levedage som en uønsket "event", der vidtgående bør kunne undgås ved optimalt svangreforløb, en relevant støtte til barselsforløbet (herunder indlæggelse på barselsafsnit) og rettidig erkendelse af øvrige risikofaktorer (i.e. misdannelser, øget risiko for hyperbilirubinæmi, øget risiko for gruppe B streptokok infektion, behov for øget basis støtte til forældre i barselsforløbet etc.). En vis uundgåelig basis frekvens af indlæggelser fra hjemmet på børneafdeling eksisterer i form af f.eks. sent indsættende gruppe B-streptokokinfektion, virale infektioner og urinvejsinfektioner. En variabel lignende indikator 2 opgøres allerede af Sundhedsdatastyrelsen og publiceres online⁷⁵. De tilgængelige tal viser ikke ubetydelige variationer mellem hospitaler og regioner uden nogen oplagt bedring i register perioden.

Dataregistrering

Data hentes fra Landspatientregistret.

Konsensus og anbefaling

Der var meget bred enighed i styregruppen om at indikatoren er relevant, måler et vigtigt område i behandlings kvaliteten af det mature barn og særligt vedrører et væsentligt aspekt af patientsikkerhed.

Det blev italesat, at indikatoren primært måler kvalitet i svangre- og barselsomsorg på de obstetriske afsnit og ikke på børneafdelingerne. DSOG's repræsentant, professor Ulrik Kesmodel, gav udtryk for, at dette var fuldt acceptabelt, at indikatoren var relevant, alment forståelig, og at DSOG støttede op om dens indførelse.

Standard

Fastsættes oktober 2016 ud fra basis frekvens i perioden 2004- 2015.

Et niveau på < 0.9 % foreslås tentativt ud fra Sundhedsdatastyrelsens opgørelser⁷⁵.

Indikator 3 – Meget præmatur overlevelse uden væsentlig neonatal morbiditet

Definition

Andelen af alle meget for tidlig fødte (GA < 32 uger), der overlever uden væsentlig neonatal morbiditet

Type

Resultat

Population og beregning

Populationen er alle fødte med GA < 32 uger

Indikatoren opgøres som andelen af alle fødte med GA < 32 uger, der udskrives levende til hjemmet uden operation for nekrotiserende enterocolit (inkl. single intestinal perforation), behov for ilt og/eller respirationsstøtte ved 36 uger, intraventrikulær hæmorrhagi grad III til IV, shunt krævende hydrocephalus, periventrikulær leukomalaci eller behandlingskrævende præmatur retinopati.

Indikatoren opgøres også som andelen af alle levendefødte.

Indikatoren stratificeres på GA i intervallerne 22—27 og 28—31 uger.

Indikatoren opgøres på første behandlende enhed.

Evidens

Indikator 3 er tæt forbundet med indikator 1.

En række sværere komplikationer hos det præmature barn i neonatalperioden er stærkt associerede til senere psykomotoriske outcome. De under indikator 1 skitserede interventioner har typisk både en gunstig effekt på overlevelse og komplikationsratio. Da disse sværere neonatale komplikationer udviser stærk co-association, og død er et konkurrerende outcome, er det standard i neonatale kvalitetsopgørelser, og mange kliniske studier, at rapportere overlevelse uden komplikationer som compound outcome^{5, 6, 10, 29, 76}.

Ligesom for overlevelse kan variationer i, hvornår det præmature barn opfattes som levendefødt udgøre en potentiel udfordring for fortolkningen af compound outcome's, når man ønsker at sammenligne centre (eller nationer). Opgørelser har valgt at adressere dette ved (ligesom for overlevelse) at rapportere meget præmatur overlevelse uden væsentlig neonatal morbiditet som andel af alle fødte.

I takt med forbedret overlevelse blandt præmature børn har der været bekymring for om en mere aktiv behandlingstilgang førte til, at ikke levedygtige børn blev udsat for langvarige intensive behandlingsforsøg og om børn, der kun havde udsigt til korte liv, præget af svære psykomotoriske handikaps, blev bragt til at overleve neonatalperioden. Svenske data (1b) har imidlertid ikke fundet dette⁷⁷. De samme data viste at ved 1-års alderen, har centre med en aktiv initial behandlingstilgang både øget overlevelse og mindsket morbiditet (A)⁷.

Dataregistrering

Data hentes fra Landspatientregistret og Det Medicinske Fødselsregister.

Konsensus og anbefaling

Der var enighed i styregruppen om, at indikatoren var et relevant (uomgængeligt) mål for behandlingskvalitet og patientsikkerhed.

Ligesom for indikator 1 var der en drøftelse af om basis populationen burde udgøres af alle fødte eller af alle levendefødt. Som for indikator 1 blev der fundet et kompromis i form af at opgøre indikatoren med baggrund i begge populationer i første omgang.

Stratificerings-overvejelser og processen til det endelige resultat var ligeledes helt parallelle med indikator 1.

Som for indikator 1 vil en række flerårige yderligere opgørelser blive rapporteret i kvalitetsrapportens appendix.

Standard

Fastættes endeligt når opgørelser af perioden 2004—2015 foreligger.

Indikator 4 - Amning

Definition

Andelen af indlagte børn, hvor der er etableret fuld amning ved udskrivelse til hjemmet, eller afslutning af tidligt hjemmeophold TUTH/THO (indenfor 44 postmenstruelle uger).

Type

Resultat

Population og beregning

Populationen er børn indlagt på børneafdeling < 2 døgn efter fødsel med indlæggelseslængde \geq 5 døgn.

Indikatoren opgøres som andelen af populationen, hvor der ved udskrivelse til hjemmet, eller afslutning af tidligt hjemmeophold (TUTH/THO inden for 44 postmenstruelle uger), er etableret fuld amning.

Indikatoren opgøres for første børneafdeling, der udskrives til hjemmet.

Evidens

Amning er positivt associeret til et bedre helbred for både mor og barn (A)⁷⁸. Det ammede barn har bedre trivsel, mindre obstipation og færre infektioner i barnealderen, som voksen en øget intelligens (A), og formentlig en reduceret forekomst af overvægt og diabetes (B)⁷⁸⁻⁸³. En mulig beskyttende association til overvægt, atopi og forhøjet serum kolesterol er set i nogle undersøgelser^{78, 84}. For det præmature barn er de beskyttende effekter af modermælk endnu mere udtalte, med en reduceret forekomst af nekrotiserende enterocolit, sværere infektioner og præmatur retinopati (A)⁸⁵⁻⁹². Præmatur fødsel og indlæggelse generelt forstyrrer mor-barn relationen. Etablering af ernæring med modermælk, og senere amning, hjælper til at reparere dette og giver mor en følelse af kontrol og formål (D)⁹³⁻⁹⁵.

Amning har en direkte beskyttende effekt på mors helbred, med en reduktion i forekomsten af brystcancer (A) og en mulig reduktion i forekomsten af ovariecancer^{78, 96}.

Der er en dosis-respons sammenhæng mellem længden af amning og de positive effekter (A)⁷⁸. Det er vist i danske opgørelser, at egentlig amning fremfor ernæring med mors mælk på flaske ved udskrivelse er associeret med en forlænget ernæring med modermælk (B)⁹⁷.

Dataregistrering

Data hentes fra Landspatientregistret.

Der er oprettet procedurekode for 'fuld amning etableret' (def.: fuldt ernæret ved brystet uden supplement ved udskrivelse, proteintilskud tilladeligt).

Konsensus og anbefaling

Der var i styregruppen enighed om, at indikatoren berører et væsentligt område omkring behandlingskvaliteten. Indikatoren er let anvendelig, alment forståelig og alment accepteret.

Standard

≥ 70 % (med baggrund i dansk opgørelse 2014)⁹⁸.

Indikator 5 - Hud-mod-hud-kontakt

Definition

Andelen af indlagte børn, der indenfor de første 6 timer efter fødslen har mindst 60 minutters hud-mod-hud-kontakt

Type

Resultat

Population og beregning

Populationen er alle børn med GA \geq 28 uger indlagt på børneafdeling indenfor 6 timer efter fødslen.

Indikatoren opgøres som andelen af populationen, der indenfor 6 timer efter fødslen har mindst 60 minutters hud-mod-hud-kontakt (kontakten kan ske til mor, far eller anden omsorgsperson, og kontakten kan ske over flere perioder).

Indikatoren opgøres for første behandlende børneafdeling.

Evidens

Brug af hud-mod-hud-kontakt hos stabile præmature børn er udbredt på danske neonatalafsnit, og har været brugt i mere end 30 år for at styrke tilknytning mellem forældre og barn^{99, 100}. På verdensplan anbefales hud-mod-hud-kontakt 24 timer i døgnet af WHO som behandling til præmature børn i lav og mellem indkomst lande (A)^{101, 102}. Undersøgelser har vist markante positive effekter af hud-mod-hud-kontakt. For barnet bedres søvnmønster, respiration, puls og temperatur (A)¹⁰³⁻¹⁰⁸. Familie-barn relationen styrkes med større sandsynlighed for fuld amning, længere amme-varighed, en oplevet bedring af forældre-relationen for begge forældre og et roligere barn (A)^{97, 109-114}. Endelig er hud-mod-hud-kontakt potentielt også ressource optimerende, da en afkortning af det nødvendige indlæggelsesforløb er set¹¹⁵.

Med baggrund i den tilgængelige evidens har der siden 2015 eksisteret en klinisk retningslinje under Center for Kliniske Retningslinjer, der anbefaler tidlig hud-mod-hud-kontakt til meget og moderat præmature børn (GA 28-36)⁹⁹.

Børn med GA < 28 uger er ikke omfattet af retningslinjen da de i den første levetid, typisk er langt skrøbeligere og deres evne til at tolerere og profitere af hud-mod-hud-kontakt, ikke i samme grad er evidens belyst. Det er dog opfattelsen, at også denne gruppe har gavn af hud-mod-hud-kontakt, i det omfang det er muligt uden at kompromittere den medicinske behandling⁹⁹.

Dataregistrering

Data hentes fra Landspatientregistret.

Der er oprettet en procedurekode for 60 minutters hud-mod-hud-kontakt indenfor de første 6 timer efter fødslen for børn indlagt på neonatalafsnit.

Konsensus og anbefaling

Der var i styregruppen enighed om, at indikatoren vedrører et væsentligt område omkring behandlingskvaliteten. Indikatoren er let anvendelig, alment forståelig og forventes alment accepteret.

Standard

≥ 60 %

Indikator 6 - Indlæggelsestemperatur

Definition

Andelen af indlagte børn, der ankommer til børneafdeling med normotermi (tp. 36,5 – 37,5)

Type

Proces/Resultat

Population og beregning

Populationen er alle børn, der indlægges på børneafdeling indenfor 6 timer efter fødslen.

Indikatoren opgøres som andelen af populationen, der ved ankomst til børneafdeling har temperatur 36,5 - 37,5.

Indikatoren opgøres for første udskrivende børneafdeling.

Evidens

Initial hypothermi hos nyfødte børn er associeret med øget mortalitet og morbiditet (A)¹¹⁶⁻¹²¹. Internationale og nationale guidelines anbefaler med denne baggrund en række direkte interventioner for at opretholde normotermi (tp 36.5—37.5) på fødestue (A)^{21, 122-124}. Det bemærkes, at mens disse interventioner har en veldokumenteret effekt på temperaturen, er deres effekt på øvrige kliniske outcomes en formodning, der ikke er vist i studier (D). Herudover skønnes barnets temperatur også at påvirkes af den øvrige stabilisering af barnet på fødestuen (D)^{123, 124}. Temperatur bliver dermed et mål for kvaliteten af behandlingsindsatsen på fødestuen.

Nyfødte med hypoksisk iskæmisk encefalopati hypothermi behandles i dag rutinemæssigt og vil derfor ikke opfylde indikator 6¹²⁵. Deres totale antal forventes at være så lavt, at det ikke bør have betydning for opfyldelse af indikatorens standard.

Dataregistrering

Data hentes fra Landspatientregistret.

Der er oprettet procedurekode for temperaturmåling ved modtagelse, samt kodes temperaturværdien med en tillægskode.

Temperaturmåling defineres som temperatur målt rektalt ved modtagelse og indenfor 30 min efter ankomst. Ved GA < 32 uger kan temperatur målt på hud eller axilært anvendes.

Konsensus og anbefaling

Der var i styregruppen enighed om, at indikatoren berører et væsentligt område, der vedrører behandlingskvaliteten. Indikatoren er let anvendelig, alment accepteret, let forståelig og måles allerede rutinemæssigt på alle neonatalafsnit.

Standard

≥ 90 %

Indikator 7 - Vækst under indlæggelse

Definition

Andelen af indlagte børn, med vægt indenfor normalområdet ved udskrivelse eller afslutning af tidligt hjemmeophold TUTH/THO.

Type

Resultat

Population og beregning

Populationen er alle børn indlagt på en børneafdeling < 24 timer efter fødslen med indlæggelsesforløb > 13 dage.

Indikatoren opgøres som andelen af populationen, der ved udskrivelsen har en vægt indenfor normalområdet (defineret som ± 2 SD), og som ikke har tabt væsentligt i Z-score under indlæggelsen ($\Delta Z \geq -0.5$)¹²⁶.

Indikatoren opgøres for udskrivende børneafdeling.

Evidens

Indlagte nyfødte børn er ofte syge pga. sygdom i katabolfase med heraf følgende væggtab¹²⁷. Dette er særligt udtalt for det præmature barn, hvor et væggtab på ca. 0.8 Z-score (på 7-13 %) i første leveuge er sædvanlig i ukomplicerede forløb¹²⁸. Dette væggtab repræsenterer formentlig også delvist en transition fra det intrauterine miljø med en fysiologisk udskillelse af et væskeoverskud. Typisk vil det præmature barn, efter den initiale stabilisering og overstået transitionsperiode, begynde at tage på i vægt og opnå en vis catch-up vækst. Hvorvidt og hvornår tidligere præmature kan forventes, at rebounde til deres Z-score ved fødslen er imidlertid uvist. Data indikerer, at hvis der sker et fuldstændigt catch-up, indtræder det måske først omkring GA 42-44 uger (længe efter barnet typisk er udskrevet). Det er internationalt og nationalt et behandlingsmål, at barnet ved udskrivelse vokser som et raskt barn født til termin (i.e følger sin Z-score)^{129, 130}. Opnåelsen af trivsel hos det præmature barn afhænger tæt af både ernæring og øvrig behandling. Barnets evne til at optage og udnytte tilbudt ernæring påvirkes således betydeligt af barnets generelle kliniske tilstand og øvrige behandling. Art, sammensætning og administrationsmåde for ernæring er en central del af behandlingsregimerne på neonatalafsnit med en veldokumenteret effekt på en række væsentlige outcomes udover vægt- og længdeøgning (A)^{39, 41-44, 46, 63, 85, 88, 89, 129, 131-135}.

Barnets vækst under indlæggelse kan således opfattes som både et centralt behandlingsmål og et samlet udtryk for kvaliteten af den tilbudte behandling.

Sundhedsstyrelsen anbefaler i dag, at danske børns vækst monitoreres med WHO's vækstkurver efter terminen^{130, 136}. Før terminen anbefales brugen af Niklasson og Albertson-Wiklands¹²⁶ svenske kurver fra 2008¹³⁰.

Dataregistrering

Data hentes fra Landspatientregistret.

Der er oprettet procedurekode for vægt ved udskrivelse, samt kodes vægten i gram med en tillægskode.

Desuden er der oprettet procedurekoder for længde og hovedomfang i cm ved udskrivelse (anvendes som baggrundsvARIABLE).

Konsensus og anbefaling

Der var i styregruppen enighed om, at indikatoren er et væsentligt område der vedrører behandlingskvalitet. Den præcise formulering af indikatoren (tilladeligt tab i Z-score) og dens standard var genstand for en længere drøftelse, og den endelige formulering er primært udtryk for et ekspertbaseret bedste skøn (sammenlignelige internationale standarder foreligger ikke).

Der var i styregruppen enighed om, at længde og hovedomfang ved udskrivelsen var væsentlige og nødvendige baggrundsvARIABLE for at kunne tolke indikator 7.

Standard

≥ 80 %

Indikator 8 – Smertevurdering

Definition

Andelen af indlagte børn, der smertescores indenfor første indlæggelsesdøgn.

Type

Proces

Population og beregning

Populationen udgøres af alle børn, der indlægges på børneafdeling fra fødegang (obstetrisk afdeling).

Indikatoren opgøres som andelen af populationen, der indenfor det første indlæggelsesdøgn bliver smertescoret (COMFORTneo).

Indikatoren opgøres for første indlæggende børneafdeling.

Evidens

Nyfødte indlagt på neonatalafdeling udsættes hyppigt for smertevoldene procedurer (A)¹³⁷⁻¹³⁹. Dyreeksperimentelle, observationelle og semi-randomiserede data har vist, at nyfødte har en øget sensitivitet for smerte med et accentueret respons og risiko for sværere kroniske følgevirkninger deraf (A)¹³⁷⁻¹⁴². Nyfødte kan ikke selv beskrive deres smerteoplevelse og de fysiske tegn på deres smerterespons er ikke entydige, hvilket vanskeliggør vurderingen selv for erfarent sundhedspersonale¹³⁷⁻¹⁴¹. Disse problemstillinger er alle accenturede for det præmature barn^{140, 141}.

I forlængelse af ovenstående er det yderligere en udfordring, at farmakologisk behandling af smerter hos nyfødte kun i ringe grad er evidensbelyst. Farmakokinetik og respons for almindeligt brugte stoffer som morfin, fentanyl, ketamin og paracetamol er ikke velbeskrevet og formodes betydeligt varierende mellem gestationsaldre og på individniveau. Bekymringer for biologisk plausible bivirkninger ved nyfødtes (særligt præmatures) eksponering for dem eksisterer. Ud fra etiske overvejelser og ekstrapolering af data fra større børn og voksne, anbefales deres brug generelt i alle situationer, hvor de ville være relevante til større børn og voksne^{140, 141}.

Der er god evidens for brugen af sukkervand og non-farmakologisk interventioner (amning, modermælk, forældre kontakt/berøring, afledende rolig stimulation) forud for og under smertevoldene procedurer hos nyfødte (A)^{140, 141}.

I erkendelse af ovenstående har gentagne nationale og internationale consensus artikler opfordret til, at indlagte nyfødte systematisk smertescores under indlæggelsen^{137, 138, 140, 141}. Der eksisterer adskillige smertescoreningssystemer til nyfødte, men ingen af dem er validerede på kliniske end-points i randomiserede studier, og der er ikke international enighed om hvilket scoringssystem, der er at foretrække. Efter en omhyggelig proces, forankret i Center for Kliniske Retningslinjer og det danske neonatale sygeplejefaglige miljø, udgav Haslund et al¹³⁹ i 2012 (og opdateret i 2015) en national klinisk retningslinje, der anbefaler brugen af en dansk version af COMFORTneo scoren. COMFORTneo

blev valgt blandt andet med baggrund i operationalitet og god reproducerbarhed i scores mellem observatører. Brugen af COMFORTneo er i dag standard på alle de danske afsnit.

Dataregistrering

Data hentes fra Landspatientregistret.

Der er oprettet en procedurekode for smertescoring, som tillægskodes med værdi (COMFORTneo).

Konsensus og anbefaling

Der var enighed i styregruppen om, at indikatoren berører et væsentligt område af behandlingskvalitet. Indikatoren vil være let at implementere, alment forståelig og alment acceptabel.

Standard

≥ 90 %

Indikator 9 – Infektion

Definition

Andelen af indlagte børn, der bliver behandlet med antibiotika.

Type

Proces

Population og beregning

Populationen udgøres af alle børn med GA \geq 32 uger indlagt på børneafdeling med alder $<$ 7 dage. Kirurgisk behandlede børn ekskluderes.

Indikatoren opgøres som andelen af populationen, der modtager antiobiotisk behandling.

Indikatoren opgøres for første indlæggende børneafdeling.

Evidens

På verdensplan forårsager neonatale infektioner ca. 2.9 millioner dødsfald om året svarende til 22 % af alle estimerede neonatale dødsfald^{143, 144}. Hovedparten af dødeligheden finder sted i den ikke industrialiserede del af verden, men også i den vestlige verden er neonatale infektioner hyppige og potentielt alvorlige^{47, 48, 145-147}. Et nyligt norsk studie rapporterede, at 2,3 % af alle levendefødte og 39 % af alle indlagte nyfødte i Norge modtager antibiotisk behandling i neonatalperioden¹⁴³. Frekvensen af reelle infektioner bedømtes (retrospektivt) lavere svt. 0.86 %. Studiet fandt i øvrigt signifikante variationer i behandlingshyppighed mellem norske regioner.

Når nyfødte relativt hyppigt behandles uden reel infektion, skyldes det neonatale infektioners potentielle alvorlighed sammenholdt med meget u-specifikke initiale symptomer og parakliniske fund¹⁴⁸⁻¹⁵⁶. Danske og internationale neonatale guidelines anbefaler derfor at iværksætte antiobiotisk behandling ved mistanke om infektion hos den nyfødte og derefter afkorte behandlingsvarighed (typisk 48 timer), hvis udvikling i klinik og paraklinik gør mistanken kan frafaldes^{47, 48, 157}.

Stort set siden indførslen af antibiotika har der været fokus på, at deres brug kan have en række utilsigtede effekter navnlig på populationsniveau, men også på individ niveau¹⁵⁸. For det nyfødte barn har bekymringen på populationsniveau især været rettet mod udviklingen af antibiotikaresistens med deraf følgende mulige behandlingssvigt/svindene behandlingsmuligheder, mens der på individniveau har været færre bekymringer – som afspejlet i den generelle ”rather safe than sorry” tilgang ved behandlingsopstart¹⁵⁹. Bekymringer på individniveau har primært været rettet mod den mulige ototoksiske effekt af gentamycin (hyppigt brugt) og en mulig association til NEC hos præmature børn^{148, 151}.

En akkumulerende mængde publikationer (dyreeksperimentelle og observationelle data) har imidlertid givet anledning til en tiltagende bekymring for, at antibiotikas påvirkning af det gastrointestinale mikrobiome potentielt kan have gennemgribende og varige effekter på individniveau – især hos nyfødte^{143, 158, 160}. Blandt andet er en øget risiko for atopiske sygdomme mistænkt.

Dataregistrering

Data hentes fra Landspatientregistret..

Opfyldelse af indikatoren registreres som "obs sepsis" eller "sepsis" ved første indlæggelse.

Det gennemføres på landets neonatal afsnit, at "sepsis" diagnoser reserveres til nyfødte, der er givet en fuld antibiotikakur, og at "obs sepsis" diagnosen reserveres til nyfødte, hvor antibiotika er opstartet, men behandlingens længde er afkortet med baggrund i manglende udvikling i paraklinik og klinik.

Konsensus og anbefaling

Indikatoren var genstand for omfattende drøftelser.

Der var enighed om, at indikatoren berører et særdeles væsentligt område af behandlingskvalitet og patientsikkerhed på populationsniveau.

Der blev imidlertid udtrykt bekymring for at indikatoren kunne have en negativ effekt på patientsikkerhed på individniveau, hvis den fører til tilbageholdenhed med antibiotikaopstart i tvivlssituationer, og der var bekymring for, om hvorvidt det var muligt at formulere indikatoren så den er forståelig og almen acceptabel.

Særligt blev italesat, at fortolkning af indikatoren kunne blive udfordrende, da man hverken ønskede alle nyfødte sat i behandling eller ingen nyfødte børn sat i behandling. Endvidere blev det problematiseret, at den initiale indikatorstandard måtte bero på et skøn – da der ikke eksisterer rekommandationer på området og landstal ikke kendes.

Standard

Afventes.

Fravalgt indikator -Psykomotorisk Outcome i 1½-2½ års alderen.

Målet med neonatal behandling er overlevelse til et godt og levestygt barneliv med så få senfølger som muligt. Det er i dag også virkeligheden for langt de fleste børn, der har været indlagt på neonatal afsnit – også de børn, der er født præmaturo.

For de børn, der er født ekstremt præmaturo (GA < 28) og/eller har pådraget sig svære komplikationer i deres neonatale behandlingsforløb (indikator 3) er frekvensen af væsentlige psykomotoriske sequelae på sigt imidlertid stadig ikke ubetydelig. Anslået 5—10 % af disse børn vil således udvikle en cerebral parese, omkring 10 % vil udvikle forstyrrelser inden for autismespektret og næsten 20 % vil udvikle en attention deficit hyperkinetic disorder lignende problematik¹⁶¹. Ingen af disse tilstande behøver at fratage det berørte barn muligheden for et godt barneliv, men det er væsentligt for barn og families livskvalitet, at eventuelle problemstillinger erkendes og at der tilbydes rettidig relevant behandling.

Opfølgning af tidligere neonatalt indlagte børn med høj risiko for sequelae er i dag kerneopgaven for de neonatale ambulatorier, der er tilknyttet alle landets børneafdelinger. De fleste steder varetages opfølgningen af neonataloger og børnefysioterapeuter i fællesskab. Nogle afdelinger har strukturerede opfølgninginstrukser.

Der eksisterer ingen dansk landsdækkende klinisk retningslinje for indhold og struktur af opfølgningen af tidligere præmaturo. Norge har gennem snart 10 år haft en ganske omfattende landsdækkende rekommandation for opfølgningen af tidligere præmaturo, og ultimo 2015 har det svenske pædiatriske selskab udgivet en tilsvarende rekommandation^{161, 162}. Begge skandinaviske retningslinjer anbefaler systematisk og standardiseret psyko-motorisk undersøgelse (Bayley) flere gange i de første leveår.

Der var i DKN's styregruppe enighed om, at en dansk nationalt standardiseret test af det psykomotoriske outcome i førskolealderen hos de meget (ekstremt) for tidligt fødte ville belyse vigtige områder af behandlingskvaliteten og udgøre et væsentligt løft i kvaliteten af opfølgningen. Indførelsen af en sådan vil kræve en national konsensusguideline for opfølgningen af de meget præmaturo børn og en forpligtende anbefaling fra Sundhedsstyrelsen. Medlemmer af styregruppen har forpligtet sig på at igangsætte en sådan proces.

REFERENCELISTE

1. Numerato D, Fattore G, Tediosi F et al. Mortality and Length of Stay of Very Low Birth Weight and Very Preterm Infants: A EuroHOPE Study. *PLoS One* 2015;10(6):e0131685.
2. Osterman MJ, Kochanek KD, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2012-2013. *Pediatrics* 2015;135(6):1115-1125.
3. Danmarks Statistik. Danmarks statistik. Tabel DOD1: Døde efter, køn, alder og dødsårsag. 2016.
Ref Type: Online Source
4. Sundhedsdatasyrelsen. Dødsårsager - Statistik over årsager til dødsfald. 2016.
Ref Type: Online Source
5. Kamper J, Feilberg JN, Jonsbo F, Pedersen-Bjergaard L, Pryds O. The Danish national study in infants with extremely low gestational age and birthweight (the ETFOL study): respiratory morbidity and outcome. *Acta Paediatr* 2004;93(2):225-232.
6. 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):2225-2233.
7. Serenius F, Winbo I, Dahlquist G, Kallen B. Regional differences in stillbirth and neonatal death rate in Sweden with a cause-of-death specific analysis. *Acta Paediatr* 2001;90(9):1062-1067.
8. Serenius F, Sjors G, Blennow M et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr* 2014;103(1):27-37.
9. Markestad T, Kaarensen PI, Ronnestad A et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115(5):1289-1298.
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126(3):443-456.
11. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000;106(5):1070-1079.
12. Hakansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Hogberg U. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics* 2004;114(1):58-64.
13. 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-F413.
14. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113(4):781-789.
15. Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC 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-F163.

16. Tromp M, Eskes M, Reitsma JB et al. Regional perinatal mortality differences in the Netherlands; care is the question. *BMC Public Health* 2009;9:102.
17. Redaktionen af Den store danske. Spædbarnsdødelighed. 2016. Den Store Danske, Gyldendal. Ref Type: Online Source
18. Danmarks Statistik. HISB8: Dødelighedstavle (2-års tavler) efter køn, alder og dødelighedstavle. 2016. Ref Type: Online Source
19. Ancel PY, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr* 2014;14:97.
20. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD002271.
21. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology* 2013;103(4):353-368.
22. Kamper J, Brendstrup A. Treatment of respiratory insufficiency in infants using nasal CPAP and a gas jet. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978;22(4):367-370.
23. Henderson-Smart DJ, Wilkinson A, Raynes-Greenow CH. Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002770.
24. Reid DH, Tunstall ME. TREATMENT OF RESPIRATORY-DISTRESS SYNDROME OF NEWBORN WITH NASOTRACHEAL INTUBATION AND INTERMITTENT POSITIVE-PRESSURE RESPIRATION. *Lancet* 1965;1(7397):1196-1197.
25. Reid DH, Tunstall ME, Mitchell RG. A controlled trial of artificial respiration in the respiratory-distress syndrome of the newborn. *Lancet* 1967;1(7489):532-533.
26. Finer N, Saugstad O, Vento M et al. Use of oxygen for resuscitation of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 2010;125(2):389-391.
27. Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2011;100(3):219-227.
28. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002977.
29. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1970-1979.
30. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003063.

31. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007836.
32. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD003935.
33. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454.
34. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006764.
35. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50(4):515-525.
36. Verder H, Robertson B, Greisen G et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(16):1051-1055.
37. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999;103(2):E24.
38. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112-2121.
39. Lee S, Gura KM, Kim S, Arsenault DA, Bistrrian BR, Puder M. Current clinical applications of omega-6 and omega-3 fatty acids. *Nutr Clin Pract* 2006;21(4):323-341.
40. Goulet O, Antebi H, Wolf C et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(5):485-495.
41. Rikke Ruager, Rasa Cipliene, Bente Høst, Elisabeth Iyore, Gitte Zachariassen. Parenteral ernæring af mature og præmature nyfødte. 1-1-2014.
Ref Type: Online Source
42. Maayan-Metzger A, Avivi S, Schushan-Eisen I, Kuint J. Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol* 2012;29(2):121-126.
43. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011;58 Suppl 1:8-18.
44. Chauhan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(2):F162-F166.
45. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN),

Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 Suppl 2:S1-87.

46. Zachariassen G, Cipiliene R, Høst B, Ruager R, Lyore E. Enteral ernæring af præmature nyfødte. 1-1-2015.
Ref Type: Online Source
47. Caffrey OE, Prentice P. NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014;99(3):98-100.
48. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129(5):1006-1015.
49. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med* 2015;373(16):1497-1506.
50. Yeh TF, Chen CM, Wu SY et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(1):86-95.
51. Baud O, Maury L, Lebail F et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016.
52. Nakamura T, Yonemoto N, Nakayama M et al. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016.
53. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD001969.
54. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001145.
55. Onland W, Offringa M, van KA. Late (>/= 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002311.
56. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002058.
57. Barrington KJ, Finer N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD000509.
58. Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N et al. Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology* 2014;105(4):275-281.
59. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(12):CD003662.
60. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD000174.

61. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health* 2014;9(3):584-671.
62. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10019):649-660.
63. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012;31(1):6-15.
64. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics* 2007;119(1):29-36.
65. Thostesen LM, Fenger-Gron J. [Severe dehydration in a newborn following ambulatory birth]. *Ugeskr Laeger* 2011;173(37):2253-2254.
66. Reilev M, Borch K, Pryds OA. [Neonatal hypernatraemic dehydration--why increasing incidence?]. *Ugeskr Laeger* 2007;169(13):1227-1231.
67. Zachariassen G, Juvonen P. [Neonatal dehydration (dehydration fever) in newborn infants]. *Ugeskr Laeger* 2002;164(42):4930-4934.
68. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000;89(10):1213-1217.
69. Ellberg L, Hogberg U, Lundman B, Kallen K, Hakansson S, Lindh V. Maternity care options influence readmission of newborns. *Acta Paediatr* 2008;97(5):579-583.
70. Ebbesen F, Andersson C, Verder H et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2005;94(1):59-64.
71. Garne E. [Hypernatremia in newborns]. *Ugeskr Laeger* 2002;164(48):5664-5665.
72. Danielsen B, Castles AG, Damberg CL, Gould JB. Newborn discharge timing and readmissions: California, 1992-1995. *Pediatrics* 2000;106(1 Pt 1):31-39.
73. Cooper WO, Atherton HD, Kahana M, Kotagal UR. Increased incidence of severe breastfeeding malnutrition and hypernatremia in a metropolitan area. *Pediatrics* 1995;96(5 Pt 1):957-960.
74. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175(6):587-590.
75. Sunhedssdatasyrelsen. Genindlagte nyfødte. 25-4-2016.
Ref Type: Online Source
76. Ancel PY, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr* 2014;14:97.
77. Serenius F, Kallen K, Blennow M et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2013;309(17):1810-1820.

78. Victora CG, Bahl R, Barros AJ et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387(10017):475-490.
79. Eriksen HL, Kesmodel US, Underbjerg M, Kilburn TR, Bertrand J, Mortensen EL. Predictors of intelligence at the age of 5: family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. *PLoS One* 2013;8(11):e79200.
80. Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104(467):3-13.
81. Ip S, Chung M, Raman G et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(153):1-186.
82. Giugliani ER, Horta BL, Loret de MC, Lisboa BO, Victora CG. Effect of breastfeeding promotion interventions on child growth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104(467):20-29.
83. Horta BL, Loret de MC, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104(467):14-19.
84. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104(467):38-53.
85. Zachariassen G, Fenger-Gron J. Preterm dietary study: meal frequency, regurgitation and the surprisingly high use of laxatives among formula-fed infants following discharge. *Acta Paediatr* 2014;103(3):e116-e122.
86. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 2001;21(6):356-362.
87. Updegrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact* 2004;20(3):335-339.
88. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990;336(8730):1519-1523.
89. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992;339(8788):261-264.
90. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr* 2013;163(6):1592-1595.
91. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S 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-e276.
92. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;102(3):E38.
93. Flacking R, Ewald U, Starrin B. "I wanted to do a good job": experiences of 'becoming a mother' and breastfeeding in mothers of very preterm infants after discharge from a neonatal unit. *Soc Sci Med* 2007;64(12):2405-2416.

94. Flacking R, Ewald U, Nyqvist KH, Starrin B. Trustful bonds: a key to "becoming a mother" and to reciprocal breastfeeding. Stories of mothers of very preterm infants at a neonatal unit. *Soc Sci Med* 2006;62(1):70-80.
95. Kavanaugh K, Meier P, Zimmermann B, Mead L. The rewards outweigh the efforts: breastfeeding outcomes for mothers of preterm infants. *J Hum Lact* 1997;13(1):15-21.
96. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104(467):96-113.
97. Maastrup R, Hansen BM, Kronborg H et al. Breastfeeding progression in preterm infants is influenced by factors in infants, mothers and clinical practice: the results of a national cohort study with high breastfeeding initiation rates. *PLoS One* 2014;9(9):e108208.
98. Maastrup R, Hansen BM, Kronborg H et al. Factors associated with exclusive breastfeeding of preterm infants. Results from a prospective national cohort study. *PLoS One* 2014;9(2):e89077.
99. Maastrup R, Vinther A, Sørensen MK. **Klinisk retningslinje om hud-mod-hud-kontakt mellem præmature børn og deres forældre** . 1-4-2016.
Ref Type: Online Source
100. Olsson E, Andersen RD, Axelin A, Jonsdottir RB, Maastrup R, Eriksson M. Skin-to-skin care in neonatal intensive care units in the Nordic countries: a survey of attitudes and practices. *Acta Paediatr* 2012;101(11):1140-1146.
101. Kangaroo mother care: a practical guide. WHO . 2003. WHO Publication.
Ref Type: Online Source
102. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD002771.
103. Ludington-Hoe SM, Johnson MW, Morgan K et al. Neurophysiologic assessment of neonatal sleep organization: preliminary results of a randomized, controlled trial of skin contact with preterm infants. *Pediatrics* 2006;117(5):e909-e923.
104. Bergman NJ, Linley LL, Fawcus SR. Randomized controlled trial of skin-to-skin contact from birth versus conventional incubator for physiological stabilization in. *Acta Paediatr* 2004;93(6):779-785.
105. Suman RP, Udani R, Nanavati R. Kangaroo mother care for low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2008;45(1):17-23.
106. Bauer K, Pyper A, Sperling P, Uhrig C, Versmold H. Effects of gestational and postnatal age on body temperature, oxygen consumption, and activity during early skin-to-skin contact between preterm infants of 25-30-week gestation and their mothers. *Pediatr Res* 1998;44(2):247-251.
107. Chwo MJ, Anderson GC, Good M, Dowling DA, Shiao SH, Chu DM. A randomized controlled trial of early kangaroo care for preterm infants: effects on temperature, weight, behavior, and acuity. *J Nurs Res* 2002;10(2):129-142.

108. Feldman R, Weller A, Sirota L, Eidelman AI. Skin-to-Skin contact (Kangaroo care) promotes self-regulation in premature infants: sleep-wake cyclicality, arousal modulation, and sustained exploration. *Dev Psychol* 2002;38(2):194-207.
109. Flacking R, Ewald U, Wallin L. Positive effect of kangaroo mother care on long-term breastfeeding in very preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2011;40(2):190-197.
110. Gathwala G, Singh B, Singh J. Effect of Kangaroo Mother Care on physical growth, breastfeeding and its acceptability. *Trop Doct* 2010;40(4):199-202.
111. Hake-Brooks SJ, Anderson GC. Kangaroo care and breastfeeding of mother-preterm infant dyads 0-18 months: a randomized, controlled trial. *Neonatal Netw* 2008;27(3):151-159.
112. Ramanathan K, Paul VK, Deorari AK, Taneja U, George G. Kangaroo Mother Care in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2001;68(11):1019-1023.
113. Nagai S, Yonemoto N, Rabesandratana N, Andrianarimanana D, Nakayama T, Mori R. Long-term effects of earlier initiated continuous Kangaroo Mother Care (KMC) for low-birth-weight (LBW) infants in Madagascar. *Acta Paediatr* 2011;100(12):e241-e247.
114. Feldman R, Weller A, Sirota L, Eidelman AI. Testing a family intervention hypothesis: the contribution of mother-infant skin-to-skin contact (kangaroo care) to family interaction, proximity, and touch. *J Fam Psychol* 2003;17(1):94-107.
115. Conde-Agudelo A, Diaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD002771.
116. Lupton AR, Salhab W, Bhaskar B. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics* 2007;119(3):e643-e649.
117. Lyu Y, Shah PS, Ye XY et al. Association between admission temperature and mortality and major morbidity in preterm infants born at fewer than 33 weeks' gestation. *JAMA Pediatr* 2015;169(4):e150277.
118. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol* 2011;31 Suppl 1:S49-S56.
119. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106(4):659-671.
120. da Mota Silveira SM, Goncalves de Mello MJ, de A, V, de Frias PG, Cattaneo A. Hypothermia on admission: a risk factor for death in newborns referred to the Pernambuco Institute of Mother and Child Health. *J Trop Pediatr* 2003;49(2):115-120.
121. Chang HY, Sung YH, Wang SM et al. Short- and Long-Term Outcomes in Very Low Birth Weight Infants with Admission Hypothermia. *PLoS One* 2015;10(7):e0131976.
122. McCall EM, Alderdice FA, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004210.

123. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (Reprint). *Pediatrics* 2015;136 Suppl 2:S196-S218.
124. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint). *Pediatrics* 2015;136 Suppl 2:S120-S166.
125. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
126. Niklasson A, Albertsson-Wikland K. Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender. *BMC Pediatr* 2008;8:8.
127. Garza C. Effect of infection on energy requirements of infants and children. *Public Health Nutr* 2005;8(7A):1187-1190.
128. Rochow N, Raja P, Liu K et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants. *Pediatr Res* 2016.
129. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(1):85-91.
130. Sundhedsstyrelsen. Monitorering af vækst hos 0-5 årige børn. 1-9-2015. Sundhedsstyrelsen. Ref Type: Online Source
131. Updegrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact* 2004;20(3):335-339.
132. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S 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-e276.
133. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;102(3):E38.
134. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 2001;21(6):356-362.
135. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr* 2013;163(6):1592-1595.
136. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76-85.
137. Hertel SA. [Prevention and management of pain in newborn infants. International consensus report]. *Ugeskr Laeger* 2002;164(48):5626-5631.
138. Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(2):173-180.

139. Haslund H, Måstrup R, Døj I, Skovgaard H, Anderesen M, Hundrup YA. Klinisk retningslinje for smertevurdering af neonatale børn. 7-7-2015. Center for kliniske retningslinjer - celaringhouse., Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet.
Ref Type: Online Source
140. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics* 2016;137(2):1-13.
141. Lago P, Garetti E, Merazzi D et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr* 2009;98(6):932-939.
142. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997;349(9052):599-603.
143. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(1):1-6.
144. The United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (2013). Levels & Trends in Child Mortality: Report 2013. UNICEF . 1-1-2013.
Ref Type: Online Source
145. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817-826.
146. Vergnano S, Menson E, Kennea N et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(1):F9-F14.
147. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127(5):817-826.
148. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001;357(9261):979-988.
149. Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. *Am J Dis Child* 1981;135(2):140-144.
150. Miller ME. Host defenses in the human neonate. *Pediatr Clin North Am* 1977;24(2):413-423.
151. Mtitimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004495.
152. Siegel JD, McCracken GH, Jr. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981;304(11):642-647.
153. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65(5):1036-1041.
154. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004501.
155. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999;104(3 Pt 1):447-453.

156. Puopolo KM, Draper D, Wi S et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 2011;128(5):e1155-e1163.
157. Signe Bødker Thim, Stine Yde, Rikke Helmig, Ole Pryds, Tine Brink Henriksen. Forebyggelse af tidligt indsættende neonatal GBS sygdom. 1-2-2015.
Ref Type: Online Source
158. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science* 2016;352(6285):544-545.
159. Kalenic S, Francetic I, Polak J, Zele-Starcevic L, Bencic Z. Impact of ampicillin and cefuroxime on bacterial colonization and infection in patients on a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993;23(1):35-41.
160. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016;352(6285):539-544.
161. Trond Markestad, Bjørg Halvorsen. For tidlig fødte barn
Nasjonal faglig retningslinje for oppfølging av for tidlig fødte barn. 1-8-2007.
Ref Type: Online Source
162. Aijaz Farooqi, Vineta Fellman, Per-Olof Gäddlin et al. Nationella riktlinjer for uppföljning av neonatala riskbarn. 16-3-2016.
Ref Type: Online Source