

Handläggning av hotande förtidsbörd och nyfödda barn vid gränsen för viabilitet

Nationella riktlinjer, utarbetade av en arbetsgrupp "konsensusgruppen" utsedd av Svenska Neonatalföreningen och Perinatal-ARG inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi.

Magnus Domellöf¹, Marie Blomberg², Eva Engström³, Aijaz Farooqi⁴, Ola Hafström⁵, Andreas Herbst⁶, Stellan Håkansson⁷, Assar Isberg⁸, Annika Jeppsson⁹, Baldvin Jonsson¹⁰, Maria Jonsson¹¹, Fredrik Lundberg¹², Erik Normann¹³, Sissel Saltvedt¹⁴, Katarina Strand Brodd¹⁵ och Karin Pettersson¹⁶.

¹ Professor, överläkare, ordförande i svenska Neonatalföreningen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå. ² Docent, överläkare, medicinskt ledningsansvarig obstetrikverksamheten, Region Östergötland. ³ Överläkare, medicinskt ledningsansvarig neonatalverksamheten Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg. ⁴ Överläkare, medicinskt ledningsansvarig neonatalverksamheten, Norrlands universitetssjukhus, Umeå. ⁵ Överläkare, sektionschef neonatalverksamheten Skånes Universitetssjukhus. ⁶ Docent, överläkare, sektionschef för slutenvårdsobstetrik Skånes universitetssjukhus. ⁷ Docent, överläkare, registerhållare för Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister (SNQ), Norrlands universitetssjukhus, Umeå. ⁸ Överläkare, medicinskt ledningsansvarig obstetrikverksamheten, Norrlands universitetssjukhus, Umeå. ⁹ Överläkare, medicinskt ledningsansvarig specialförlossningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg. ¹⁰ Docent, sektionschef Neonatalverksamheten, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Solna. ¹¹ Docent, medicinskt ledningsansvarig obstetrikverksamheten, Akademiska sjukhuset, Uppsala. ¹² Överläkare, medicinskt ledningsansvarig neonatalverksamheten, Region Östergötland. ¹³ Överläkare, sektionschef neonatalverksamheten, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala. ¹⁴ Överläkare, tf sektionschef Kvinnokliniken Solna, Karolinska Universitetssjukhuset. ¹⁵ Överläkare, Medicinskt ledningsansvarig neonatalverksamheten, Barn och ungdomskliniken Sörmland. ¹⁶ Docent, överläkare, ordförande Perinatal-ARG inom Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi, sektionschef obstetrik, Kvinnokliniken Karolinska Universitetssjukhuset

Sammanfattning av konsensusgruppens rekommendationer

Vid hotande förtidsbörd:

Rekommenderas **transport** av den gravida kvinnan så hon befinner sig vid högspecialiserat centrum från vecka 22+0.

Föreslås att antenatal **steroidbehandling** övervägs från vecka 22+0 och rekommenderas att behandlingen ges senast från vecka 23+0.

Föreslås att **kejsarsnitt på fetal indikation** (hotande asfyxi eller sätesbjudning/tvärläge) övervägs från vecka 23+0 och rekommenderas att fosterövervakning och kejsarsnitt på fetal indikation utförs från vecka 24+0.

Betonas vikten av **adekvat information till familjen**. Informationen ska vara baserad på nationella och lokala riktlinjer.

Vid förlossningen:

Rekommenderas att **neonatolog ska vara närvarande** vid alla förlossningar från vecka 22+0.

Föreslås att **initiering av HLR** övervägs för alla nyfödda från vecka 22+0 och rekommenderas för alla nyfödda från vecka 23+0.

Poängteras vikten av att alla levande födda från vecka 22+0 **registreras i Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister (SNQ)**, även om de avlidit på förlossningsavdelningen innan inskrivning på neonatalavdelningen.

Bakgrund

Cirka 0,3% av alla nyfödda (cirka 300 barn per år i Sverige) är extremt prematurfödda (< 28 fullgångna graviditetsveckor). Överlevnaden av dessa barn har förbättrats dramatiskt under de senaste 30 åren, tack vare förbättrad obstetrisk handläggning och förbättrad neonatal intensivvård. I samband med detta har gränsen för viabilitet, dvs när barn kan förväntas överleva, sjunkit från 24-25 veckor på 1980-talet till cirka 22-23 veckor idag. Cirka 30-40 barn per år föds i Sverige mellan vecka 22+0 och 23+6 så det är en mycket liten patientgrupp som dock innebär stora utmaningar. Handläggning av mödrar med hotande förtidsbörd och nyfödda barn i närheten av viabilitetsgränsen innebär svåra medicinska och etiska beslut för obstetriker och neonatologer. Konsensus i frågan har tidigare inte funnits, vilket har inneburit att mödrar och barn handlagts olika beroende på vilket sjukhus/sjukvårdsregion de tillhört. Vår målsättning med detta dokument är att för första gången ge nationella riktlinjer, baserade på data från nationella kohortstudier och kvalitetsregister och utarbetade i enlighet med rådande svensk lagstiftning och etiska riktlinjer, i konsensus med ansvariga vid de förlossningsenheter och neonatalenheter som handlägger dessa patienter.

Var går gränsen för viabilitet?

I EXPRESS-studien var ettårsöverlevnaden 52% i vecka 23 (23+0 – 23+6)* medan ettårsöverlevnaden i vecka 22* var endast 10%. Dessa siffror, som baserar sig på levande födda barn 2004-2007, inkluderar även barn som inte erbjöds aktiv vård. Av barn födda i vecka 22 som fick aktiv vård, var överlevnaden 26%.

För att få fram aktuell statistik, har Stellan Håkansson gjort en sammanställning av data från Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister (SNQ) som redovisas här. Den inkluderar alla barn som vårdats vid neonatalavdelning i Sverige, som hade gestationsålder 21+0 till 25+6 veckor vid födelsen, och som var födda under perioden januari 2007-juni 2015. Registret hade under denna period nationell täckning med undantag av att data saknas från region Skåne 2007-2010. Anledningen att sammanställningen gjordes över en 8-årsperiod och inte bara täcker de allra senaste åren (t.ex. 2013-2015) är att det annars blev för få barn vid viabilitetsgränsen att analysera.

Ett grundläggande problem är att graviditetslängden, som i regel är baserad på ultraljudsdatering, har en felmarginal på cirka plus/minus en vecka (1). Detta är ett argument för en individualiserad bedömning av den gravida kvinnan och det nyfödda barnet men vi har i övrigt inte kunnat ta hänsyn till detta i det följande resonemanget då både publicerade resultat, kvalitetsregister och klinisk handläggning baseras på den ultaljudsbestämda graviditetslängden.

I tabell 1 visas antal vårdade och överlevande barn i de olika veckorna. Med överlevnad menas här utskrivna levande till hemmet eller hemvård.

* I detta dokument syftar uttrycket "i vecka x" på barn som föds vid vid graviditetslängden x veckor + 0 dagar till x veckor + 6 dagar. Uttrycket "x-veckorsbarn" syftar på detsamma.

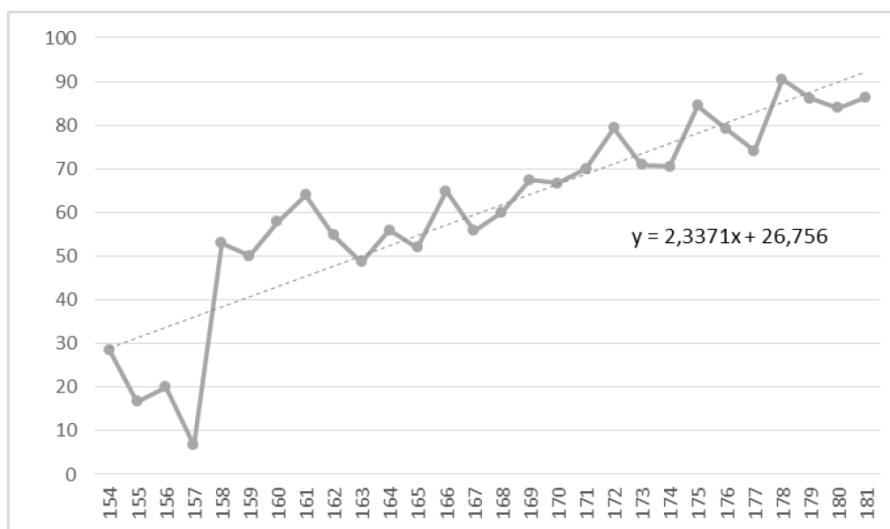
Tabell 1

	Antal barn	Överlevande	%
21 v	6	1	17%
22 v	82	34	41%
23 v	262	150	57%
24 v	343	239	70%
25 v	454	380	84%
Totalt	1147	804	70%

Vi kan konstatera att det finns ett barn som föddes före vecka 22+0 och som överlevde till utskrivningen. Eftersom detta bara är ett enskilt barn under en 8-årsperiod, och eftersom överlevnaden var mycket låg bland de 6 barnen som vårdades i vecka 21, har vi inte inkluderat 21-veckorsbarn i den följande diskussionen.

Observera att ovanstående siffror är baserade på barn som vårdats vid neonatalavdelning. Barn som avlidit innan de skrivits in på neonatalavdelning ("delivery room deaths") är alltså inte inräknade. Se diskussion om detta nedan.

När överlevnaden för varje dag plottas i en graf (Fig 1) visar det sig att den varierar tämligen linjärt med gestationsåldern vid födelsen, dock med statistisk osäkerhet i vecka 22 pga lågt antal barn.

Figur 1. Överlevnad (%) av barn födda i vecka 22v+0d till 25v+6d.

Dag 154 motsvarar 22v+0d, dag 161 motsvarar 23v+0d och dag 181 motsvarar 25v+6d.

Vilka faktorer vid förlossningen påverkar överlevnaden?

Icke-påverkbara riskfaktorer, bl.a. låg gestationsålder vid födelsen, låg födelsevikt, SGA, PPROM chorioamnionit, manligt kön, flerbörd, låg socioekonomisk status och känd fosterskada.

Obstetriska åtgärder, bl.a. antenatala steroider, tocolys, magnesium för neuroprotektion, förlossning vid högspecialiserat centrum, fosterövervakning och sectio på fetal indikation.

Tidiga neonatala åtgärder (första levnadstimmen), bl.a. HLR, värme och skydd mot vätskeförluster.

Aktivitetsnivån i den obstetriska och neonatala handläggningen påverkar överlevnaden av barn som föds i närheten av viabilitetsgränsen. Detta är visat i EXPRESS studien (barn födda 2004-2007) i ett arbete där universitetssjukhusen delades upp i två grupper baserat på aktivitetsnivå (2).

När samma uppdelning gjordes i det ovan beskrivna SNQ materialet (2007-2015), kunde ingen signifikant skillnad i överlevnad visas i relation till aktivitetsnivå, men man fann ett lägre antal vårdade barn i vecka 22-24 jämfört med det förväntade vid sjukhusen med lägre aktivitetsnivå, tydande på en högre andel dödfödda och "delivery room deaths". Data från MFR 2009-2014 visar signifikant fler dödfödda vid sjukhusen med lägre aktivitetsnivå i vecka 22, 23 och 24 men ingen skillnad i vecka 25. Detta talar för att aktivitetsnivån i den obstetriska och neonatala handläggningen påverkade överlevnaden i vecka 22-24 i Sverige även under perioden 2007-2015.

Det saknas tyvärr interventionsstudier i vecka 22-23 av ovanstående obstetriska och neonatala åtgärder och dess eventuella effekter på överlevnad eller långtidsprognos hos barnen. Det går inte heller, baserat på nuvarande information, att avgöra vilken/vilka av dessa åtgärder som har störst betydelse. Det är dock inte sannolikt att sådana interventionsstudier någonsin kommer att genomföras, utan bästa tillgängliga information kommer från observationsstudier.

Vilken är prognosen för barn som föds i vecka 22-23?

I internationell, vetenskaplig litteratur finns inte mycket publicerat om långtidsutfall rörande barn som föds i vecka 22-23. En nylig meta-analys (3), som inte inkluderade svenska data, visade att risken för måttlig eller svår neurologisk funktionsnedsättning ökade signifikant med minskande gestationsålder vid födelsen i intervallet 22-25 veckor (från 24% till 43%). Detta samband var dock inte signifikant när man undersökte enbart svår neurologisk funktionsnedsättning och konfidensintervallen var vida, speciellt i vecka 22 där man bara hade 12 rapporterade fall.

Vid 2,5 års uppföljningen av EXPRESS studien (barn födda 2004-2007) hade 49% av 23-veckorsbarnen lätt eller ingen funktionsnedsättning, 30% hade måttlig och 21% allvarlig funktionsnedsättning. Av 22-veckorsbarnen var det endast 5 barn som överlevde. Av dessa hade 2 lätt, 1 måttlig och 2 allvarlig funktionsnedsättning. Det är svårt att dra säkra slutsatser av uppföljningsdata, speciellt för 22-veckorsbarnen, då antalet barn var så litet.

För SNQ kohorten (beskriven ovan), finns ännu inga uppföljningsdata efter utskrivning från sjukhus. Andelen barn (2011-2015) helt utan svår morbiditet vid utskrivningen var 45% hos 23-veckorsbarnen och 53% hos 22-veckorsbarnen. Svår morbiditet var här definierad som svår prematuritetsretinopati (ROP) grad ≥ 3 , hjärnblödning (IVH) grad ≥ 3 eller ischemisk hjärnskada (cystisk PVL). Av dessa 22-23 veckors barn hade 15% IVH grad ≥ 3 och 5% cystisk PVL. Hjärnskada (svår IVH eller PVL) är den faktor vid utskrivningen som är bäst kopplad till senare prognos: I en svensk studie av extremt prematurfödda (23-25 v) var risken för svår funktionsnedsättning vid 11 års ålder 17% hos dem utan svår IVH och PVL men 79% hos dem som hade någon av dessa diagnoser vid utskrivningen (4).

Man har inte kunnat visa att en mer proaktiv obstetrisk och neonatal handläggning skulle resultera i en ökad morbiditet eller ökad risk för funktionsnedsättning hos överlevande barn. En svensk studie av barn födda 1985-99 visade att ökad perinatal aktivitetsgrad inte var förknippad med ökad risk för svår morbiditet under det första levnadsåret (5). I SNQ-kohorten 2007-2015 observerades ingen ökad förekomst av svår morbiditet vid utskrivningen hos de barn som vårdades vid sjukhus med mer (jämfört med mindre) aktiv obstetrisk och neonatal handläggning.

När ska den gravida kvinnan transporteras vid hotande prematurbörd?

Vid en hotande prematurbörd < 28 veckor där barnet bedöms vara viabelt, bör mamman transporteras till ett sjukhus med obstetrisk och neonatal kompetens att ta hand om förlossningar och barn i den aktuella gestationsåldern. Vid hotande prematurbörd i vecka 22-23 i Sverige innebär detta Umeå, Uppsala, Karolinska Solna, Linköping, Göteborg eller Lund.

I december 2015 hade 5 av dessa centra en rekommendation att mamman transporteras i vecka 22+0 och ett centrum rekommenderade 22+5.

Konsensusgruppen rekommenderar att den gravida kvinnan transporteras så att hon befinner sig vid högspecialiserat centrum från vecka 22+0.

När ska antenatala steroider ges?

Antenatal steroidbehandling är en av de viktigaste behandlingarna som förbättrar utfallet för barnet vid hotande förtidsbörd. En meta-analys av 21 studier vid hotande prematurbörd visade att antenatal steroidbehandling signifikant minskade risken för neonatal död, RDS, IVH, NEC och sepsis hos barnen, utan att ge någon signifikant ökad risk för komplikationer hos mor eller barn. De flesta av dessa studier använde två doser av 12 mg betametason intramuskulärt med 24 timmars mellanrum. Dessa studier inkluderade dock inte fall med hotande prematurbörd i vecka 22-23 och det finns en systematisk översikt av interventionsstudier som tyder på att effekten av antenatala steroider kan vara sämre före vecka 26 även om man inte heller fann någon ökad risk för biverkningar (6). Det saknas interventionsstudier i vecka 22-23. En amerikansk observationsstudie visade minskad risk för död och neurologisk funktionsnedsättning samt minskad risk för IVH, PVL och NEC hos barn som föddes i vecka 23-25, där modern fått antenatal steroidbehandling (7). I den svenska EXPRESS studien (barn födda i vecka 22-26) var antenatal steroidbehandling associerad med minskad mortalitet hos barnen (OR 0,44; 95% CI 0,24-0,81) (8).

I december 2015 rekommenderades antenatala steroider från ungefär vecka 22+0 vid två centra, från vecka 22+5 vid två centra och från vecka 23+0 vid ett centrum i Sverige.

Konsensusgruppen föreslår att antenatal steroidbehandling övervägs från vecka 22+0 och rekommenderar att steroidbehandling ges senast från vecka 23+0. Rekommenderad behandling är två doser av vardera 12 mg betametason intramuskulärt med 24 timmars intervall.

Ska magnesiumsulfat ges som neuroprotektion och i så fall när?

Det finns övertygande evidens för att magnesiumsulfat givet (under maximalt 48 timmar) till mamman vid hotande förtidsbörd förbättrar neurologiskt utfall hos barnet. Detta har studerats i 5 randomiserade studier och den senaste Cochrane rapporten konkluderar att det är väl visat att magnesiumsulfat minskar risken för cerebral pares och "gross motor dysfunction" hos barnen (9). Inga allvarliga biverkningar sågs hos mammorna. Studierna inkluderade mammor från 24+0 veckor. I American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) guidelines rekommenderas att överväga använda magnesiumsulfat från 23+0 veckor (10).

Magnesiumsulfat används för närvarande inte i Sverige men en separat arbetsgrupp kommer att utarbeta riktlinjer kring detta som kommer att publiceras separat.

När ska man göra sectio på fetal indikation?

Kejsarsnitt kan vara livräddande vid hotande asfyxi och kan också minska komplikationsrisken för barnet vid t.ex. sätesbjudning. Dock måste detta vägas mot risker för mamman. Det saknas randomiserade interventionsstudier av olika förlossningssätt i vecka 22-23, varför vi får förlita oss på data från observationsstudier.

Den svenska EXPRESS studien visade att sectio i vecka 22-26 minskade risken för död (OR 0,4; 95% CI 0,2-0,9) samt att vaginal förlossning vid sätesbjudning ökade risken för mental utvecklingsförsening vid 2½ års ålder (OR 2,0; 95% CI 1,2-7,4) (11). I en amerikansk observationsstudie av förlossningar i vecka 24-27, där man jämförde planerad vaginal förlossning med planerat sectio, kunde man inte påvisa några fördelar av planerat sectio vid hjäsbjudning, men vid sätesläge resulterade planerat sectio i signifikant ökad överlevnad hos barnen (RR 3,0; 95%CI 1,8-5,1) (12).

Sectio i mycket tidig graviditet är tekniskt svårt att genomföra och innebär ibland behov av ett högt, vertikalt corpusnitt ("klassiskt kejsarsnitt"), som är kopplat till ökad komplikationsrisk för kvinnan. En nylig studie av utfall vid olika förlossningssätt i vecka 23-33 (n=2659) visade att sectio, jämfört med vaginal förlossning, var associerat till högre risk för blödning (> 1,5 liter), infektion och behov av intensivvård (13). Risken för någon av dessa komplikationer var 11,5% i vecka 23-27 (med sectiofrekvens 52%) och 9,5% i vecka 28-31 (med sectiofrekvens 50%). Studien visade också att "klassiskt" corpusnitt gav högre risk för blödning och sådant snitt användes i 26% av fallen i vecka 23-27 men bara i 10% av fallen i vecka 28-31.

Sectio i tidig graviditet leder också ofta till rekommenderat sectio vid nästa graviditet pga risk för uterusruptur. En nylig studie visade att kvinnor som genomgått sectio i vecka 24-26 (jämfört kvinnor som genomgått sectio i fullgången tid) hade ökad risk för uterusruptur vid nästa graviditet (1,8% vs 0,4%), även om kejsarsnittet sker med lågt transversellt snitt (14).

I december 2015 rekommenderades sectio på fetal indikation från vecka 23+0 vid två centra, från vecka 24+0 vid två centra och från vecka 25+0 vid två centra i Sverige.

Konsensusgruppen föreslår att kejsarsnitt på fetal indikation (hotande asfyxi eller sätesbjudning/tvärläge) övervägs från vecka 23+0 och rekommenderar att kejsarsnitt på fetal indikation utförs från vecka 24+0.

Hur ska familjen informeras?

Det är mycket viktigt att familjen får stöd och adekvat information vid hotande förtidsbörd i vecka 22-23. Detta underlättas av att mamman remitteras till ett högspecialiserat centrum där erfaren obstetriker och neonatolog finns på plats.

Eftersom personal kan ha olika personliga uppfattningar baserat på egna erfarenheter, livsåskådning etc, är det viktigt att informationen baserar sig på nationella och lokala riktlinjer. Det är också viktigt att teamet (förlossningspersonal och personal från neonatalavdelning) kommunicerar sinsemellan i förväg så att man inte ger motstridig information. Om möjligt bör informationen ges av obstetriker och neonatolog tillsammans. Föräldrarna bör få en realistisk information om överlevnadschanser och långtidsprognos för barnet, baserat på den senaste statistiken. Ansvarig obstetriker och neonatolog bör i den mån det är möjligt ta hänsyn till föräldrarnas synpunkter.

Konsensusgruppen betonar vikten av stöd och adekvat information till familjen vid hotande förtidsbörd. Informationen ska vara baserad på nationella och lokala riktlinjer.

När ska neonatolog vara närvarande vid förlossningen?

Vid en hotande extremprematurbörd där barnet bedöms kunna vara viabelt, bör neonatolog vara närvarande för att kunna inleda HLR.

Konsensusgruppen rekommenderar att neonatolog ska vara närvarande vid alla förlossningar från vecka 22+0.

När ska man initiera HLR av barnet?

Ett barn som föds vecka 22+0 har rätt till sjukvård på samma villkor som alla andra människor i Sverige. Ett barn fött nära viabilitetsgränsen har ett akut, livshotande tillstånd som ofta kan behandlas framgångsrikt. Det är omöjligt att direkt efter förlossningen göra en säker prognos avseende chansen för överlevnad och risken för framtida men. Grundinställningen bör därför vara ett initialt aktivt förhållningssätt såvida det inte är helt uppenbart att vårdinsatser är utsiktslösa.

Begreppet "livstecken" används ibland i samband med beslut om att inleda HLR hos extremt prematurfödda barn. Termen är dock problematisk då det inte finns någon enhetlig definition av vad som avses med livstecken. Det saknas därutöver studier som visar samband mellan Apgar score och utfall i kohorter av extremt underburna barn där samtliga erbjudits HLR. I konsensusgruppens rekommendation används därför inte begreppet livstecken.

Praxis i Sverige, december 2015: Vid vecka 23+0 till 23+6 rekommenderades initiering av HLR för alla barn vid 3 centra och för de flesta barn (individuell bedömning) vid 3 centra. Vid vecka 22+0 till 22+6 rekommenderades initiering av HLR för alla barn vid 2 centra, medan 4 centra rekommenderade initiering av HLR efter individuell bedömning.

Konsensusgruppen föreslår att initiering av HLR övervägs för alla nyfödda från vecka 22+0 och rekommenderas för alla nyfödda från vecka 23+0.

Hur ska man handlägga "delivery room deaths"?

En del av de kvarvarande regionala skillnaderna i handläggning finns i andelen "delivery room deaths". För framtida kvalitetssäkring av neonatalvården och ställningstaganden kring neonatal handläggning vid gränsen för viabilitet, är det viktigt att dessa dokumenteras på ett systematiskt sätt.

Konsensusgruppen poängterar vikten av att alla levande födda från vecka 22+0 registreras i Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister (SNQ), även om de avlidit på förlossningsavdelningen innan inskrivning på neonatalavdelningen.

Referenser

1. SBU. SBU-rapport nr 139. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. 1998.
2. Serenius F, Blennow M, Marsal K, Sjors G, Kallen K, Group ES. Intensity of perinatal care for extremely preterm infants: outcomes at 2.5 years. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1163-72.
3. 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.
4. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely preterm. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1247-57.
5. 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.
6. Onland W, de Laat MW, Mol BW, Ofringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *American journal of perinatology*. 2011;28(1):33-44.
7. 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 : the journal of the American Medical Association*. 2011;306(21):2348-58.
8. Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;301(21):2225-33.
9. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD004661.
10. American College of O, Gynecologists, the Society for Maternal-Fetal M, Ecker JL, Kaimal A, Mercer BM, et al. #3: Periviable birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(5):604-14.
11. Källen K, Serenius F, Westgren M, Marsal K, Group E. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(11):1203-14.
12. Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TN, Laughon SK. Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(2):117 e1-8.
13. Reddy UM, Rice MM, Grobman WA, Bailit JL, Wapner RJ, Varner MW, et al. Serious maternal complications after early preterm delivery (24-33 weeks' gestation). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4):538 e1-9.
14. Lannon SM, Guthrie KA, Vanderhoeven JP, Gammill HS. Uterine rupture risk after periviable cesarean delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(5):1095-100.