



EPICE PROJEKTET

(Effective Perinatal Intensive Care in Europe)

BAGGRUND

Børn født præmaturt (før 32. graviditetsuge) udgør kun 1-2% af alle fødsler, men disse sårbare nyfødte børn udgør halvdelen af alle dødsfald i 1. leveår^{1,2}. Sammenlignet med børn født til tiden, er risikoen for forsinket udvikling højere blandt præmature børn^{2,4}. I Europa er der mellem landene forskelle på dødeligheden og svære komplikationer hos de præmature børn⁵. Årsagerne til denne variation kan være relateret til individuelle karakteristika (graden af præmaturitet eller tilstedeværelse af andre problemer såsom medfødte malformationer eller påvirket fostervækst under graviditeten) men også relateret til behandling og pleje af disse børn inklusiv organisering af sundhedsvæsenet⁶ og brugen af evidens baseret praksis såvel på de obstetriske- som de neonatologiske afdelinger.

PROJEKTETS STRUKTUR

I EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) projektet undersøgte en forskningsgruppe (et konsortium) brugen af **evidens baseret***⁰¹ interventioner i behandlingen af meget præmature børn i 19 regioner fra 11 EU-lande (Figur 1). Data blev indsamlet i en 12 måneders periode i hver region (fraset Frankrig som indsamlede data over 6 måneder) fra april 2011 til september 2012. I alt 10.329 fødsler fra 22 -31 fulde graviditetsuger (levende fødte, dødfødte), 335 obstetriske afdelinger og 242 neonatale afdelinger blev inkluderet i analysen. Den multidisciplinære tilgang formidler ekspertise indenfor obstetrisk, pædiatrisk, epidemiologisk, biostatistisk og folkesundheds forskning.



Figur 1:
De 19 EPICE regioner (gult) repræsenterer 11 EU-medlemslande (blå): Belgien, Danmark, Estland, Frankrig, Tyskland, Italien, Holland, Polen, Portugal, Sverige og England



Evidensbaseret refererer til behandlinger baseret på resultater fra systematisk forskning mere end baseret på ekspert råd og vanlig praksis.

01 Evidensbaseret

HOVED FORSKNINGS SPØRGSMÅL

Følgende hovedspørgsmål blev adresseret i EPICE projektet vha. 4 forskellige studier:

Spørgsmål 1:

Får alle meget for tidligt fødte børn i Europa "state-of-the-art" – evidens baseret behandling?

Spørgsmål 2:

Udgør evidensbaseret behandling en forskel i mortalitet og morbiditet?

Spørgsmål 3:

Hvad faciliterer og hindrer implementering af evidens baseret behandling og "best clinical practice" på neonatale afdelinger?

METODER TIL INDSAMLING AF DATA

EPICE projektet inkluderede 4 forskellige relaterede studier. I disse studier blev en bred vifte af tests og værktøjer brugt til at indhente **kvalitative og kvantitative***02 data efter samtykke fra forældrene. Denne tilgang hjælper til en dybere indsigt i evidensbaseret behandling i forhold til patienten, afdelingen og på regionalt niveau.



Ved kvantitativ forskning kvantificeres problemet ved at generere numeriske data eller data der kan transformeres til brugbar statistik for at generalisere resultater ofte omhandlende mange deltagere. Kvalitativ forskning bruges til at få en dybere forståelse af underliggende årsager, meninger, følelser og motivationer og udføres ved brug af individuelle personlige interviews, fokus grupper (gruppe diskussioner) eller endda direkte observationer.

02 Kvantitative og kvalitative

STUDIE 01



Populationsbaseret **perspektiv kohorte studie***03 for alle meget for tidligt fødte børn dødfødte eller levende fødte fra 22+0 – 31+6 graviditetsuger for at samle data fra medicinsk praksis, kliniske karakteristika og helbredsmaessig outcome op til 2 år

- Medicinske journaler til indsamling af data vedrørende medicinsk praksis, kliniske karakteristika og helbredsmaessig outcome
- Forældre spørgeskema



Kvalitativt studie i udvalgte afdelinger mp. facilitatorer og barrierer i forhold til brugen af evidensbaseret innovation i den neonatale behandling

- Semi-strukturerede interviews og fokus grupper med sygeplejersker og læger

STUDIE 03



Et studie hvor deltagerne inkluderes før de udvikler bestemte former for outcome (her: konsekvenser af præterm fødsel) og følges fremadrettet.

03 Prospektiv kohorte studie



Case studier på regionale-, nationale-, europæiske- og internationale styringsstrukturer

- Dokument analyse

STUDIE 02

Undersøgelse på obstetriske og neonatale afdelinger mp. strukturelle karakteristika, instrukser, protokoller og praksis

- Spørgeskema i obstetrisk regi
- Spørgeskema i neonatal regi



STUDIE 04

UNDERSØGELSE AF EVIDENSBASERET PRAKSIS

At få dybere forståelse af brugen af evidensbaseret praksis i behandlingen af meget præmature børn, EPICE konsortiet blev enige om at inkludere 17 interventioner relateret til både obstetrisk og neonatal behandling. Disse interventioner (se boksene) blev udvalgt ud fra følgende kriterier:



Klinisk vigtighed:

Interventionen har signifikant effekt på helbredet og/eller bruges ofte



Videnskabelig kvalitet:

Der er et højt niveau af evidens af brug eller ikke-brug af interventionen



Sammenlignelige indikatorer:

Interventionen kan måles på samme måde i alle deltagende afdelinger



Variabilitet i brugen af intervention:

Variabilitet eksisterer inter-regionalt og mellem afdelinger, hvilket muliggør at non-kliniske faktorer såsom organisering af pleje eller udbyder har betydning

Før fødsel (antenatalt)



- Administration af antibiotika (for at reducere for tidlig fødsel)
- Administration af tokolyse (for at forhindre for tidlig fødsel)
- Administration af korticosteroid før fødsel (for at bedre modning af barnets lunger)**
- Administration af magnesium sulfat som neuroprotector - beskyttelse af barnets hjerne (for at reducere risikoen for spasticitet/hjerneskade hos barnet)

Under fødslen (perinatalt)



- Fødsel i obstetrisk regi med forsvarlig intensiv neonatal behandling**
- Optimal fødselsmåde for meget præmature børn
- Timing i forhold til afnavling (sen afnavling øger barnets blodvolumen og reducerer risikoen for hjerneblødning)**
- Undgåelse af lav krops temperatur (hypothermi)**
- **Surfactant****⁰⁴ behandling (for at undgå respiratoriske problemer)**

Efter fødsel (postnatalt)



- Behandling af åbenstående ductus arteriosus (et kar der forbinder lungearterien med aorta i fosteret mangler at lukke efter præmatur fødsel)
- Ikke brug af korticosteoide efter fødsel (korticosteoide var tidligere brug i behandling og forebyggelse af BPD indtil studier viste øget risiko for spasticitet og dårlig neurologisk udvikling)**
- Strategier til undgåelse af Bronchopulmonal Dysplasi (BPD)
- Screening og behandling af ROP (retinopathy of prematurity) (for meget iltbehandling kan forårsage abnorm vækst af blodkar i nethinden, og kan medføre blindhed)**
- Administration af **probiotika****⁰⁵ (for at reducere risikoen for NEC (nekrotiserende enterocolitis); NEC er en sjælden men svær mavetarm sygdom med høj mortalitet)
- Amning og brug af amme mælk**
- Hud-til-hud kontakt (direkte hudkontakt mellem mor og barn, kan inkludere far, eller andre familiemedlemmer)

**baseret på et højt videnskabeligt niveau



Et naturligt produceret produkt som er vigtig for lungefunktionen. Fosteret udvikler surfactant fra 24. graviditetsuge, og opnår fuldt niveau omkring 37. graviditetsuge.

04 Surfactant



Levende bakterier og gær der er godt for mavetarmkanalen og dermed også immunsystemet.

05 Probiotika



Continuous Positive Airway Pressure: en behandling til understøttelse af vejtrækningen som leverer konstant flow af luft til barnets lunger for at holde luftvejene åbne mellem barnets vejtrækninger.

06 CPAP



En metode til hurtigt at afgøre barnets tilstand ved at evaluere det nyfødte barn direkte efter fødslen ud fra fem simple kriterier: Puls, vejtrækning, muskel tonus, reflekser og farve.

07 Apgar score

RESULTATER



Resultat spørgsmål 1: Modtager alle præmature børn optimal evidensbaseret behandling og pleje?

- Studiet identificerede 4 generelt accepterede evidensbaserede interventioner som øger overlevelsen af meget præmature børn: fødsel i specialiserede fødeafdelinger med on-site intensiv neonatal afdeling og behandling, administration af antenatal steroid for at stimulere lungemodning, undgåelse af hypotermi efter fødsel og optimal respiratorisk behandling (brug af surfactant og tidlig **CPAP***⁰⁶ umiddelbart efter fødslen.
- Blandt regionerne fik kun 58,3% af børnene alle de nævnte evidensbaserede interventioner.
- Børn med lavere gestationsalder, væksthæmning, lav **Apgar scores***⁰⁷ fik i mindre omfang disse elementer af evidensbaseret behandling/pleje.

Andre eksempler:

Projektet har ligeledes undersøgt andre evidensbaserede interventioner og fandt at suboptimal brug af mange interventioner fandtes flere steder:



Postnatal kortikosteroid behandling til præmature børn

Postnatale kortikosteroider øger risikoen for spasticitet og påvirket neurologisk udvikling hos børn født meget præmaturot og derfor angiver best-practice guidelines restriktiv brug af denne behandling. EPICE projektet viste at postnatal kortikosteroider stadig bruges ofte i Europa, men med stor regional spredning, som ikke kunne forklares ud fra karakteristika hos børnene. Besiddelse af guidelines for restriktiv brug af kortikosteroider betød mindre brug af medicinen, og disse fund peger på vigtigheden af at have guidelines til fremme af evidensbaseret praksis.



Amning

Amning er associeret med lavere neonatal morbiditet blandt meget præmature børn og er godt for moderens helbred, EPICE gruppen analyserede associationen mellem materielle, obstetriske og kliniske faktorer (fx fødsels måde), materiel uddannelse, neonatale og materielle afdelings instrukser og amning ved udskrivelse fra neonatal afdelingen (NICU- neonatal intensive care unit). Generelt fik 58% af børnenes amme mælk ved udskrivelse, men der var en stor variation mellem regionerne (mellem 36 -80%). Afdelinger med Baby Friendly Hospital akkreditering og protokoller for brugen af amme – doner mælk havde højere rater af udelukkende brysternæring ved udskrivelse. Der blev fundet en positiv association mellem materiel uddannelse og chancen for at få moders egen mælk ved udskrivelse. I lyset af fordelene ved modermælk bør man strategisk støtte kvinder med kortere eller ingen uddannelse i forhold til amning.



Administration af magnesium sulfat

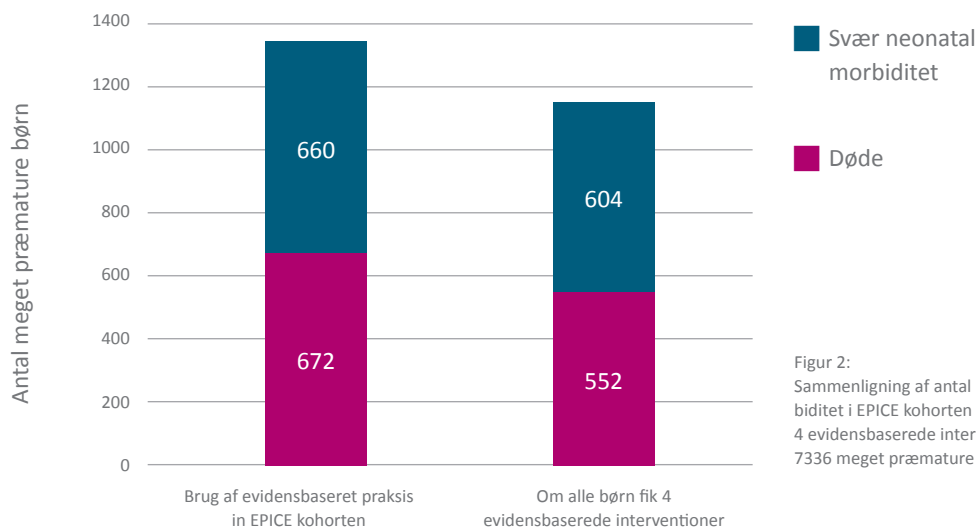
Magnesium sulfat har været brugt gennem lang tid i obstetrisk regi forebyggende mod svangerskabsforgiftning, men fungerer også neuroprotektivt - beskyttende mod barnets hjerne. Nylige best practice guidelines anbefaler brugen af magnesium sulfat neuroprotektivt ved forventede præmature fødsler. EPICE konsortiet undersøgte lokale instrukser for brugen af magnesium sulfat og den faktiske brug i Europa på obstetriske afdelinger. Studiet viste at brugen af magnesium sulfat som neuroprotektor var stadig sjældent i Europa. Grunden hertil kan være, at europæiske obstetrikere ikke er overbeviste om den nuværende tilgængelige evidens bag brugen af magnesium sulfat som neuroprotektiv. Derfor er yderligere forskning på området nødvendig for at generere nationale guidelines for brugen af magnesium sulfat til neuroprotektion.

Resultat spørgsmål 2: Giver evidensbaseret behandling og pleje forskel i mortalitet og morbiditet?

Data fra EPICE studiet viser store forskelle i antal af præmature, mortalitet rate (fx dødfødsle, overlevelses rate ved udskrivelse), korttids morbiditet (frekvens af sygdomme eller komplikationer) og lang tids udvikling hos præmature børn mellem regionerne. Disse forskelle kunne kun i få tilfælde forklares ved graviditets, materielle eller neonatale karakteristika.

Børn der modtog alle 4 evidensbaserede interventioner var i 28% mindre risiko for at dø.

Hvis alle børn modtog alle 4 evidensbaserede interventioner, så kunne 11,3% tilfælde af død og/eller svære handicap undgås.



Figur 2:
Sammenligning af antal børn der døde eller havde svær neonatal morbiditet i EPICE kohorten med den ideelle situation, hvor alle børn fik alle 4 evidensbaserede interventioner, som de var berettiget til, baseret på 7336 meget præmature børn inkluderet i studiet.

Dette betyder at selvom patient karakteristika såsom mors alder på fødselstidspunkt, gestations alder, flerfoldsgraviditet, eller prevalence af svangerskabsforgiftning varierer mellem regionerne, kunne dette ikke helt forklare forskellen på mortalitet og morbiditet mellem regionerne.

- Fundene tyder på en ulighed i kvaliteten af pleje og behandling til meget præmature børn i Europa.
- Resultaterne viser at mortalitet og morbiditet var lavere blandt børn, der modtog evidensbaseret interventioner. Forskelle i brugen af evidensbaserede interventioner blev fundet for fx hypotermi forebyggelse eller ikke-brugen af korticosteroider efter fødslen.
- Disse fund viser, at der er stadig mulighed for forbedringer, og at der er behov for forandringer i organiseringen og kvaliteten af behandlingen.

Resultat spørgsmål 3: Hvad er barrierer og facilitatorer for brugen af evidensbaseret behandling?

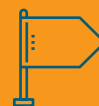
Da 44 læger og sygeplejersker fra 6 EPICE regioner blev bedt om at fortælle om de seneste forandringer i guidelines eller praksis introduceret i deres afdeling, rapporterede de følgende barrierer og facilitatorer:

Barrierer og vanskeligheder



- At blive enige med teamet
- Tid, ressourcer og for meget arbejde
- Kommunikation og formidlings problemer i teamet
- Folks holdning og modstand mod forandringer
- Ringe kvalitet af evidens eller guideline

Facilitatorer



- Kvalitet af guideline
- Oplevet fordel for patienterne
- Oplevet fordel for medarbejderne
- Medarbejder beslutning om „bottom-up“ forandring
- Tilstedeværelse af nøgle personer/medarbejdere til at facilitere og fremme processen

HVAD BETYDER RESULTATERNE?



EPICE projektet viste at evidensbaseret praksis ikke altid anvendes i behandling af meget præmature børn i Europa. EPICE viste at interventioner som var effektive i forsknings studier var effektive i virkeligheden da mortalitet og morbiditet var lavere blandt børn som modtog evidensbaseret behandling.

Studiet påviste ligeledes stor variabilitet i brugen af nogle interventioner mellem obstetriske og neonatale afdelinger, med påpegelse af manglende konsensus på best practice. Dette viser behovet for at forbedre vejledning for klinikere, hvilket igen kræver bedre bevis for de interventioner, der er nødvendige for at passe meget præmature børn. Relationen i denne undersøgelse mellem tilstedeværelsen af specifikke guidelines og procentdelen af optagelsen af en sådan praksis bekræfter anvendeligheden af sådanne guidelines. Dog er det vigtigt at oversætte forsknings resultater til guidelines som er entydige, klare sprogligt og nemme at forstå. De skal udpege fordelene for patienter og sundhedspersonale.

Randomiserede kontrollerede undersøgelser er nødvendige, når der er usikkerhed omkring værdien og fordelene af interventionerne.

Det overordnede budskab fra EPICE er at bedre brug af evidensbaseret behandling kan medføre en signifikant helbredsmæssig gevinst for meget præmature børn.

NÆSTE SKRIDT

EPICE undersøgte hvordan evidensbaseret behandling påvirker outcome for meget præmature børn under fødslen og deres neonatal ophold. Hvorledes disse interventioner påvirker langtids udvikling og helbredet hos de meget præmature børn undersøges aktuelt i on-going studier SHIPS og RECAP præmatur projekterne.

FORVENTNING

Foreningen The European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI) udvikler sammen med mange eksperter og forældrerepræsentanter Europæiske Standarder for pleje og behandling af Nyfødte - nøglemner indenfor nyfødt sundhed for at etablere en referenceramme for udvikling af guidelines på national, regional og afdelings niveau.

Indenfor de Europæiske Standarder for pleje af nyfødte sundhedsprojekter dækkes hele spredningen af problemer forbundet med præmatur fødsel og neonatal morbiditet.

Det tværfaglige projekt samler mere end 220 sundhedspersonaler fra forskellige erhverv, forældrerepræsentanter og udvalgte branchespecialister fra mere end 35 lande. Repræsentanter fra nationale forældreorganisationer spiller en vigtig rolle i alle faser af projektet - fra udvikling til implementering af standarderne.

Alle interessenter kan bidrage til at fremme denne referenceramme i deres land. For mere information om projektet, se <https://newborn-health-standards.org/> eller <http://www.efcni.org/>.





Særlig tak til Dr. Jennifer Zeitlin (INSERM), Dr. Marina Cuttini (Bambino Gesù Børnehospital, Rom) og Prof. Rolf F Maier (Marburg Universitet) for deres støtte og rådgivning samt til Pernille Pedersen (Hvidovre Hospital Danmark) for at oversætte dette dokument fra engelsk til dansk.

VÆR OPMÆRKSOM PÅ:

- Yderligere evaluering af EPICE-data er stadig i gang, og flere detaljer og resultater forventes.
- For yderligere detaljer og oplysninger om EPICE og SHIPS projektet, besøg venligst: <http://www.epiceproject.eu/en>
- For yderligere oplysninger og information om RECAP preterm projektet, besøg venligst: <https://recap-preterm.eu/>



Dette projekt har modtaget finansiering fra EU's 7. rammeprogram under tilskudsafale nr. 259882.

PUBLIKATIONER FRA EPICE PROJEKTET

Hovedartikler

Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, Gadzinowski J, Van Reempts P, Huusom L, Weber T, Schmidt S, Barros H, Dillalo D, Toome L, Norman M, Blondel B, Bonet M, Draper ES, Maier RF; EPICE Research Group. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ*. 2016;354:i2976.

Draper ES, Manktelow BN, Cuttini M, Maier RF, Fenton AC, Van Reempts P, Bonamy AK, Mazela J, Børch K, Koopman-Esseboom C, Varendi H, Barros H, Zeitlin JJ; EPICE Cohort. Variability in Very Preterm Stillbirth and In-Hospital Mortality Across Europe. *Pediatrics*. 2017 Apr;139(4).

Edstedt Bonamy AK, Zeitlin J, Piedvache A, Maier RF, van Heijst A, Varendi H, Manktelow BN, Fenton A, Mazela J, Cuttini M, Norman M, Petrou S, Reempts PV, Barros H, Draper ES; Epice Research Group. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018. [Epub ahead of print]

Andre artikler

Rodrigues C, Teixeira R, Fonseca MJ, Zeitlin J, Barros H; Portuguese EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) Network. Prevalence and duration of breast milk feeding in very preterm infants: A 3-year follow-up study and a systematic literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018. [Epub ahead of print]

Wilson E, Zeitlin J, Piedvache A, Misselwitz B, Christensson K, Maier RF, Norman M, Edstedt Bonamy AK; EPICE Research Group. Cohort study from 11 European countries highlighted differences in the use and efficacy of hypothermia prevention strategies after very preterm birth. *Acta Paediatr*. 2018. [Epub ahead of print]

Rodrigues C, Severo M, Zeitlin J, Barros H. The Type of Feeding at Discharge of Very Preterm Infants: Neonatal Intensive Care Units Policies and Practices Make a Difference. *Breastfeed Med*. 2017. [Epub ahead of print]

Wilson E, Edstedt Bonamy AK, Bonet M, Toome L, Rodrigues C, Howell EA, Cuttini M, Zeitlin J; EPICE Research Group. Room for improvement in breast milk feeding after very preterm birth in Europe: Results from the EPICE cohort. *Matern Child Nutr*. 2018;14(1).

Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, Jarreau PH, Maier RF, Pryds O, Toome L, Varendi H, Weber T, Wilson E, Van Heijst A, Cuttini M, Mazela J, Barros H, Van Reempts P, Draper ES, Zeitlin J; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):678-686.

Zeitlin J, Bonamy AE, Piedvache A, Cuttini M, Barros H, Van Reempts P, Mazela J, Jarreau PH, Gortner L, Draper ES, Maier RF; EPICE Research Group. Variation in term birthweight across European countries affects the prevalence of small for gestational age among very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2017;106(9):1447-1455.

Bonet M, Cuttini M, Piedvache A, Boyle EM, Jarreau PH, Kollée L, Maier RF, Milligan D, Van Reempts P, Weber T, Barros H, Gadzinowski J, Draper ES, Zeitlin J; MOSAIC and EPICE research groups. Changes in management policies for extremely preterm births and neonatal outcomes from 2003 to 2012: two population-based studies in ten European regions. *BJOG.* 2017 Sep;124(10):1595-1604.

Smith LK, Blondel B, Van Reempts P, Draper ES, Manktelow BN, Barros H, Cuttini M, Zeitlin J; EPICE Research Group. Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Sep;102(5):F400-F408.

Wolf HT, Huusom L, Weber T, Piedvache A, Schmidt S, Norman M, Zeitlin J; EPICE Research Group. Use of magnesium sulfate before 32 weeks of gestation: a European population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013952.

Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, Fenton A, Hasselager AB, van Heijst A, Gortner L, Milligan D, Van Reempts P, Boyle EM, Norman M; and collaborators from the EPICE Research Group. Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population-Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes. *Neonatology.* 2017;111(4):367-375.

Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau PH, Mazela J, Milligan D, Gortner L, Piedvache A, Zeitlin J, Truffert P; EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) Research Group. Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170234.

Herich LC, Cuttini M, Croci I, Franco F, Di Lallo D, Baronciani D, Fares K, Gargano G, Raponi M, Zeitlin J; Italian Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Network. Maternal Education Is Associated with Disparities in Breastfeeding at Time of Discharge but Not at Initiation of Enteral Feeding in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr.* 2017;182:59-65.e7.

Wilson E, Maier RF, Norman M, Misselwitz B, Howell EA, Zeitlin J, Bonamy AK; Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) Research Group. Admission Hypothermia in Very Preterm Infants and Neonatal Mortality and Morbidity. *J Pediatr.* 2016;175:61-67.e4.

REFERENCER

1. WHO | Preterm birth. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>. Accessed January 31, 2018.
2. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.; 2012. <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>. Accessed January 31, 2018.
3. MacDorman MF, Matthews TJ, Mohangoo AD, Zeitlin J. International comparisons of infant mortality and related factors: United States and Europe, 2010. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 2014;63(5):1-6.
4. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9608):261-269. doi:10.1016/S0140-6736(08)60136-1
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet.* 2012;379(9832):2162-2172.
6. Papanicolas I, European Observatory on Health Systems and Policies, eds. Health System Performance Comparison: An Agenda for Policy, Information and Research. Maidenhead, Berkshire, England: Open University Press; 2013.