



PROJEKT EPICE

(Effective Perinatal Intensive Care in Europe)

Skuteczna Opieka Perinatalna w Europie

WPROWADZENIE

Bardzo niedojrzałe wcześniaki (dzieci urodzone przed ukończonym 32 tc.) stanowią tylko 1-2% wszystkich porodów, ale te wrażliwe noworodki stanowią połowę wszystkich zgonów w pierwszym roku życia.^{1,2} W porównaniu do noworodków urodzonych o czasie, są bardziej narażone na problemy zdrowotne oraz opóźnienie rozwojowe w dzieciństwie.²⁻⁴ W Europie występują różnice między poszczególnymi krajami w zakresie śmiertelności i częstości występowania poważnych powikłań zdrowotnych bardzo niedojrzałych wcześniaków.⁵ Przyczyny tych różnic mogą być częściowo związane z indywidualnymi cechami (stopień wcześniactwa lub obecność innych problemów tj. wrodzone wady rozwojowe lub zaburzenia wzrastania wewnątrzmacicznego), ale także opieką nad tymi dziećmi, w tym organizacją usług medycznych⁶ i stosowaniem praktyk opartych na dowodach w oddziałach położniczych i neonatologicznych.

PRZEDMIOT BADANIA

W projekcie EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe, Skuteczna Opieka Perinatalna w Europie) grupa badawcza (konsorcjum) badała wykorzystanie **opartych na dowodach***⁰¹ interwencji medycznych w opiece nad bardzo niedojrzałymi wcześniakami w 19 regionach z 11 krajów UE (Rycina 1). Dane zbierano przez okres 12 miesięcy w każdym regionie (poza Francją, gdzie zbierano dane przez 6 miesięcy) od kwietnia 2011r. do września 2012r. łącznie zebrano informacje o 10.329 porodach (żywe porody oraz zgony wewnątrzmaciczne; od 22 do ukończonego 32 tc) i 335 oddziałów położniczych oraz 242 oddziałów neonatologicznych. Multidyscyplinarne podejście łączy wiedzę z zakresu położnictwa, pediatrii, epidemiologii, biostatystyki i badań nad usługami zdrowotnymi.



Rycina1:
19 regionów wchodzących w skład EPICE (żółty) reprezentuje 11 krajów EU (niebieski): Belgia, Dania, Estonia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Portugalia, Szwecja, Wielka Brytania



Oparte na dowodach odnosi się do procedur medycznych, które opierają się na wynikach systematycznych badań, a nie opierają się wyłącznie na opinii ekspertów lub zwyczajowej praktyce.

01 Oparte na dowodach

GŁÓWNE PYTANIA BADAWCZE

Następujące główne pytania badawcze (PB) zostały omówione w projekcie EPICE poprzez przeprowadzenie 4 różnych badań:

PB 1:

Czy wszystkie skrajne wcześniaki w Europie otrzymują najnowocześniejszą opiekę opartą na dowodach medycznych?

PB 2:

Czy opieka oparta na dowodach ma wpływ na różnice w śmiertelności i zachorowalności?

PB 3:

Jakie są ułatwienia i bariery we wdrażaniu opieki opartej na dowodach i najlepszych praktyk klinicznych w oddziałach intensywnej opieki noworodków?

METODY ZBIERANIA DANYCH

Projekt EPICE obejmował 4 różne powiązane badania. W ramach tych badań wykorzystano szeroki zakres narzędzi do zebrania danych **ilościowych i jakościowych***⁰², po uzyskaniu świadomej zgody rodziców. Takie podejście pomaga zapewnić głębszy wgląd w korzystanie z opieki opartej na dowodach na poziomie pacjenta, jednostki i regionu.



Badania ilościowe mają na celu ilościowe określenie problemu poprzez generowanie danych liczbowych lub danych, które można przekształcić w użyteczne statystyki w celu uogólnienia wyników zwykle dużej liczby uczestników. Badania jakościowe są wykorzystywane do uzyskania głębokiego zrozumienia podstawowych przyczyn, opinii, uczuć i motywacji i są przeprowadzane za pomocą indywidualnych wywiadów osobistych, grup fokusowych (dyskusje grupowe) lub nawet bezpośredniej obserwacji.

02 Badania ilościowe i jakościowe

BADANIE 01



Populacyjne **prospektywne badanie kohortowe***⁰³ wszystkich przedwczesnych żywych urodzeń i poronień od 22+0 do 31+6 tygodnia ciąży w celu zebrania danych o praktykach medycznych, charakterystyce medycznej i wynikach zdrowotnych do 2 lat

- Dokumentacja medyczna w celu zebrania danych na temat praktyk medycznych, charakterystyce medycznej i wynikach zdrowotnych
- Kwestionariusze rodzicielskie



Badanie jakościowe w wybranych jednostkach na temat czynników ułatwiających i barier w adaptacji innowacji opartych na dowodach w opiece neonatologicznej

- Pół-strukturyzowane wywiady i grupy fokusowe z lekarzami i pielęgniarkami neonatologicznymi

BADANIE 03



Rodzaj badania, w którym uczestnicy są włączeni do badania, zanim osiągną określony wynik (tutaj: konsekwencje wczesnego porodu) i towarzyszą mu w czasie.

03 Prospektywne badania kohortowe



Stadium przypadków dotyczące regionalnych, krajowych, europejskich i międzynarodowych struktur zarządzania

- Analiza dokumentów

BADANIE 02

Badanie oddziałów położniczych i neonatologicznych w zakresie struktury oddziałów, polityk, protokołów i praktyk

- Badanie ankietowe oddziałów położniczych
- Badanie ankietowe oddziałów neonatologicznych



BADANIE 04

BADANIE OPARTE NA DOWODACH MEDYCZNYCH

Aby uzyskać szerszą wiedzę na temat stosowania praktyk opartych na dowodach medycznych w opiece nad wcześniakami, konsorcjum EPICE uzgodniło, że 17 praktyk związanych z opieką położniczą i neonatologiczną zostanie uwzględnionych w projekcie. Te interwencje (patrz pola poniżej) zostały wybrane na podstawie następujących kryteriów:



Znaczenie kliniczne:

interwencja ma znaczny wpływ na zdrowie i/lub jest powszechnie stosowana



Jakość dowodów medycznych:

istnieje wysoki poziom dowodów na wykorzystanie lub niestosowanie interwencji



Porównywalność wskaźników:

interwencję można zmierzyć w taki sam sposób we wszystkich uczestniczących jednostkach



Zmienność w wykorzystaniu interwencji:

istnieje zmienność międzyregionalna i między jednostkami, co sugeruje, że czynniki niekliniczne, takie jak organizacja opieki lub cechy świadczeniodawcy, mają na nią wpływ

Przed narodzinami (przedurodzeniowo)



- Podawanie antybiotyków (w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnego porodu)
- Podawania tokolityków (w celu wstrzymania porodu przedwczesnego)
- Podawanie kortykosteroidów przedurodzeniowo (w celu poprawy dojrzałości płuc dziecka)**
- Podawanie siarczanu magnezu do neuroprotekcji (np. w celu zmniejszenia ryzyka porażenia mózgowego / uszkodzenia mózgu u dziecka)

Okoloporodowo (perinatalnie)



- Poród w oddziałach położniczych z odpowiednimi świadczeniami z zakresu intensywnej opieki neonatologicznej na miejscu**
- Optymalny sposób porodu bardzo niedojrzałych wcześniaków
- Opóźnione odpępnianie (późne odpępnianie zwiększa objętość krwi dziecka i zmniejsza ryzyko krwawienia do mózgu)**
- Zapobieganie niskiej temperaturze ciała (hipotermia)**
- Terapia zastępcza **surfaktantem***⁰⁴ (aby zapobiec niewydolności oddechowej)**

Pourodzeniowo (postnatalnie)



- Postępowanie z przetrwałym przewodem tętniczym (krótkie naczynie łączące tętnicę płucną z aortą płodu, które nie zamyka się po urodzeniu przedwczesnym)
- Nie stosowanie kortykosteroidów po urodzeniu (były one szeroko stosowane w leczeniu i zapobieganiu BPD u wcześniaków, dopóki badania nie wykazały zwiększonego ryzyka porażenia mózgowego i zaburzeń neurorozwojowych)**
- Strategie zapobiegania dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD)
- Badanie przesiewowe i leczenie retinopatii wcześniaków (ROP) (zbyt duża ilość tlenu może powodować wzrost nieprawidłowych naczyń krwionośnych w siatkówce i może prowadzić do ślepoty)**
- Podawanie **probiotyków***⁰⁵ (w celu zmniejszenia ryzyka martwiczego zapalenia jelit (NEC); NEC jest rzadką, ale ciężką chorobą żołądkowo-jelitową z wysoką śmiertelnością)
- Karmienie piersią i spożywanie mleka kobiecego**
- Kontakt skóra do skóry (bezpośredni kontakt skóry między matką a dzieckiem, może obejmować ojca lub innego członka rodziny)

**w oparciu o wysoki poziom dowodów medycznych



Naturalnie wytwarzana substancja, która jest ważna dla funkcjonowania płuc. Płody rozwijają środek powierzchniowo czynny – surfaktant od 24. tygodnia ciąży i osiągają pełny poziom do 37 tygodnia ciąży.

04 Surfaktant



żywe bakterie i drożdże, które są korzystne dla przewodu pokarmowego, a więc także dla układu odpornościowego.

05 Probiotyki



Ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych: metoda wspomagania oddychania, która zapewnia stały przepływ powietrza do płuc dziecka, aby pęcherzyki powietrza były otwarte po każdym oddechu.

06 CPAP



Metoda szybkiego określenia stanu zdrowia noworodka poprzez ocenę bezpośrednio po urodzeniu wg pięciu prostych kryteriów: kolor skóry, puls, reakcja na bodźce, napięcie mięśniowe, oddychanie

07 skala Apgar

WYNIKI

PB 1: Czy wszystkie skrajne wcześniaki otrzymują optymalną opiekę opartą na dowodach medycznych?

- W toku badań zidentyfikowano 4 powszechnie akceptowane praktyki oparte na dowodach, które poprawiają przeżywalność skrajnych wcześniaków: poród w specjalistycznej placówce położniczej z intensywną opieką neonatologiczną na miejscu, podawanie steroidów przedporodowych w celu poprawienia dojrzewania płuc płodu, zapobieganie hipotermii po urodzeniu i optymalne postępowanie z układem oddechowym (stosowanie surfaktantu lub wczesny **CPAP**^{*06}) przy urodzeniu.
- W regionach objętych badaniem tylko 58,3% dzieci otrzymało wszystkie wybrane praktyki oparte na dowodach, do których się kwalifikowały.
- Dzieci o niższym wieku ciążowym, ograniczeniu wzrostu wewnątrzmacicznego, niższych punktach **w skali Apgar**^{*07} rzadziej otrzymywały te elementy opieki opartej na dowodach medycznych.

Inne przykłady:

W ramach projektu zbadano także inne interwencje oparte na dowodach medycznych i ustalono, że powszechne jest nieoptymalne wykorzystanie wielu praktyk:



Poporodowe stosowanie kortykosteroidów u wcześniaków

Stosowanie kortykosteroidów poporodowych zwiększa ryzyko porażenia mózgowego i zaburzeń neurorozwojowych u dzieci urodzonych przedwcześnie, dlatego też wytyczne dotyczące najlepszych praktyk wymagają ograniczonego stosowania tego leczenia. Projekt EPICE wykazał, że poporodowe kortykosteroidy są nadal często stosowane w Europie, ale charakteryzują się dużą zmiennością regionalną, której nie wyjaśniono cechami noworodków. Posiadanie przez oddziały polityki mającej na celu ograniczenie podawania kortykosteroidów, przyczyniło się do mniejszego użycia, a to odkrycie podkreśla znaczenie tworzenia wytycznych promujących stosowanie praktyk opartych na dowodach medycznych.



Karmienie piersią

Karmienie piersią wiąże się z mniejszą zachorowalnością noworodków u skrajnych wcześniaków i jest korzystne dla zdrowia matek. Grupa EPICE przeanalizowała związek między matczynymi, położniczymi i noworodkowymi czynnikami klinicznymi (np. rodzajem porodu), edukacją matek, procedurami występującymi w oddziałach położniczych i neonatologicznych oraz karmieniem piersią podczas wypisywania z OITN. Ogółem, 58% dzieci otrzymywało dowolne mleko kobiece przy wypisie, ale występowały duże różnice między regionami (zakres 36-80%). Jednostki z akredytacją Baby Friendly Hospital i procedurami dotyczącymi stosowania mleka matek i banku mleka miały wyższy wskaźnik karmienia wyłącznie mlekiem matki podczas wypisu ze szpitala. Stwierdzono pozytywny związek między matczynym wykształceniem a prawdopodobieństwem otrzymania mleka matki podczas wypisu. W świetle udowodnionych korzyści płynących z mleka matki, strategie wspierania karmienia piersią powinny być skierowane również do matek z niższym wykształceniem.



Podawanie siarczanu magnezu

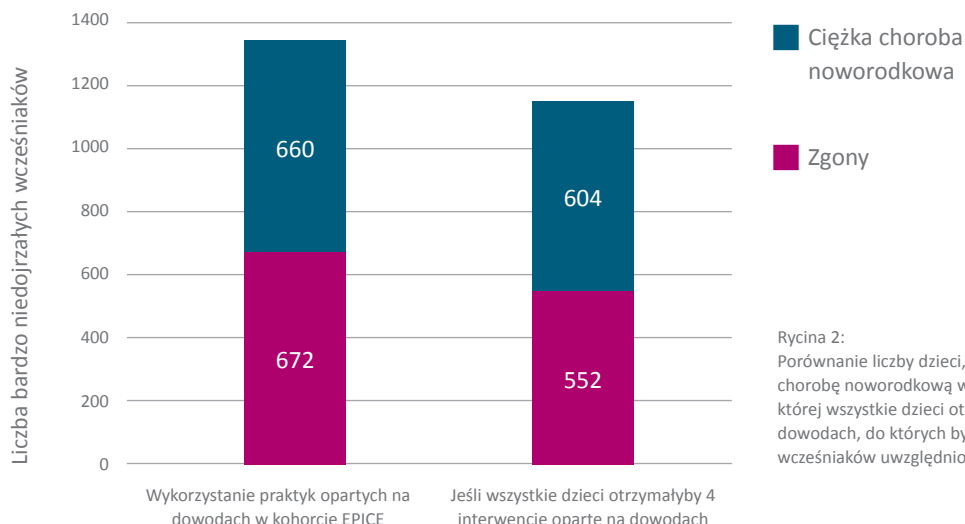
Siarczan magnezu jest od dawna stosowany w opiece położniczej w zapobieganiu rzucawki, ale działa również jako środek neuroprotektoryjny dla dziecka. Najnowsze wytyczne dotyczące najlepszych praktyk promują stosowanie siarczanu magnezu do neuroprotekcji, gdy przewiduje się narodziny skrajnego wcześniaka. Konsorcjum EPICE zbadało protokoły dotyczące stosowania siarczanu magnezu w oddziałach oraz rzeczywiste stosowanie w europejskich oddziałach położniczych. Badanie to wykazało, że stosowanie siarczanu magnezu do neuroprotekcji nadal było w Europie rzadkością. Przyczyną tego może być to, że europejscy położnicy nie są przekonani dostępnymi dowodami na temat neuroprotektoryjnego działania siarczanu magnezu. Dlatego potrzebnych jest więcej dowodów naukowych, aby uzyskać krajowe wytyczne dotyczące stosowania siarczanu magnezu do neuroprotekcji.

PB 2:**Czy opieka oparta na dowodach medycznych ma wpływ na różnice w śmiertelności i zachorowalności?**

Dane z projektu EPICE wykazują znaczne różnice w odsetku urodzeń przedwczesnych, śmiertelności (np. wskaźnik martwych urodzeń, wypisy żywych dzieci), zachorowalności na choroby krótkoterminowe (częstość występowania chorób lub powikłań) oraz długoterminowego rozwoju u skrajnych wcześniaków w badanych regionach. Różnice te można jednak w niewielkim stopniu wytłumaczyć właściwościami ciążowymi, matczynymi lub niemowlęcymi.

Dzieci, które otrzymały wszystkie 4 wybrane praktyki oparte na dowodach, miały o 28% mniejszą możliwość zgonu.

Jeśli wszystkie dzieci otrzymałyby wszystkie 4 wybrane praktyki oparte na dowodach, wówczas uniknięto by 11,3% zgonów i / lub poważnych zachorowań.



Rycina 2:

Porównanie liczby dzieci, które zmarły lub które cierpiały na poważną chorobę noworodkową w kohorcie EPICE, z idealną sytuacją, w której wszystkie dzieci otrzymały wszystkie 4 interwencje oparte na dowodach, do których były uprawnione, w oparciu o 7336 skrajnych wcześniaków uwzględnionych w badaniu.

Oznacza to, że chociaż cechy pacjenta, takie jak wiek matki przy urodzeniu, wiek ciążowy, występowanie porodów mnogich lub częstość występowania stanu przedrzucawkowego (określanego również jako "zatrucie ciążowe") różnią się w zależności od regionu, nie można w pełni wyjaśnić różnic w śmiertelności i zachorowalności w regionach.

- Wyniki sugerują nierówność w jakości opieki i leczenia bardzo niedojrzałych wcześniaków w całej Europie.
- Wyniki pokazują, że śmiertelność i zachorowalność były niższe u dzieci, które otrzymały praktyki oparte na dowodach. Stwierdzono różnice w stosowaniu praktyk opartych na dowodach w regionach i oddziałach, np. w zapobieganiu hipotermii lub niestosowaniu kortykosteroidów po urodzeniu.
- Wyniki pokazują, że wciąż jest miejsce na poprawę oraz że są potrzebne zmiany w organizacji i jakości świadczonej opieki.

PB 3:**Jakie są bariery i ułatwienia w zakresie opieki opartej na dowodach?**

Kiedy 44 lekarzy i pielęgniarek z 6 regionów EPICE zostało poproszonych o poinformowanie o ostatniej zmianie w polityce lub praktykach wprowadzonych do ich jednostki, zgłosili następujące bariery i czynniki ułatwiające:

Bariery i trudności

- Szukanie porozumienia w zespole
- Czas, zasoby i obciążenie pracą
- Problemy z komunikacją i upowszechnianiem w zespole
- Postawy i opór ludzi wobec zmian
- Zła jakość dowodów lub wytycznych

Ułatwienia

- Jakość wytycznych
- Postrzegana korzyść dla pacjentów
- Postrzegana korzyść dla personelu
- "Oddolna" decyzja personelu do zmian
- Obecność kluczowego pracownika promującego i / lub ułatwiającego proces

CO OZNACZAJĄ WYNIKI?



Projekt EPICE wykazał, że praktyki oparte na dowodach nie zawsze są stosowane w opiece nad skrajnymi wcześniakami w Europie. Co istotne, EPICE wykazało, że praktyki wykazane jako skuteczne w badaniach naukowych były skuteczne w rzeczywistych środowiskach, ponieważ śmiertelność i zachorowalność były niższe w przypadku dzieci otrzymujących opiekę opartą na dowodach.

W badaniu stwierdzono również dużą zmienność w stosowaniu niektórych interwencji w oddziałach położniczych i noworodkowych, co wskazuje na brak konsensusu w sprawie najlepszej praktyki. Wskazuje to na potrzebę poprawy wytycznych dla lekarzy, co z kolei wymaga lepszych dowodów dla interwencji, które są potrzebne do opieki nad skrajnymi wcześniakami. Relacja stwierdzona w tym badaniu między obecnością konkretnych wytycznych a odsetkiem wykorzystania takiej praktyki potwierdza przydatność takich wytycznych. Dlatego ważne jest, aby przetwarzać wyniki badań na wytyczne, które są jednoznaczne, jasno napisane i łatwe do interpretacji. Powinny one wskazywać na korzyści dla pacjentów i pracowników służby zdrowia.

Randomizowane, kontrolowane badania są potrzebne, gdy istnieje niepewność co do prawdziwej wartości i korzyści z interwencji.

Ogólnym przesłaniem EPICE jest to, że lepsze korzystanie z opieki opartej na dowodach może spowodować znaczną poprawę zdrowia u bardzo niedojrzałych wcześniaków.

NASTĘPNE KROKI

Zespół projektu EPICE przeanalizował sposób, w jaki opieka oparta na dowodach wpłynęła na wyniki u bardzo niedojrzałych wcześniaków w chwili urodzenia i podczas późniejszej hospitalizacji. Jak te praktyki wpływają na długoterminowy rozwój i zdrowie bardzo niedojrzałych wcześniaków jest obecnie badane w trwających projektach SHIPS i RECAP.

PERSPEKTYWY

Europejska Fundacja Opieki nad Noworodkami (EFCNI) wraz z licznymi ekspertami i przedstawicielami rodziców opracowuje Europejskie standardy opieki nad noworodkiem dla kluczowych tematów w zdrowiu noworodków, aby stworzyć ramy odniesienia dla opracowania wytycznych na poziomie kraju, regionu i jednostki.

W ramach projektu opracowania europejskich standardów opieki nad noworodkiem omówiono cały szereg problemów związanych z porodem przedwczesnym i chorobami noworodków.

Multidyscyplinarny projekt skupia ponad 220 pracowników służby zdrowia różnych zawodów, przedstawicieli rodziców i wybranych specjalistów z branży z ponad 35 krajów. Przedstawiciele krajowych organizacji macierzystych odgrywają ważną rolę na wszystkich etapach projektu - od opracowania do wdrożenia standardów.

Wszystkie zainteresowane strony mogą pomóc w promowaniu tych odniesień w swoim kraju. Więcej informacji na temat projektu można znaleźć na stronie <https://newborn-health-standards.org/> lub <http://www.efcni.org/>.





DZIĘKUJEMY!

Szczególne podziękowania dla Dr Jennifer Zeitlin (INSERM), Dr Marina Cuttini (Bambino Gesù Children's Hospital, Rome) i Prof. Rolf F Maier (University of Marburg) za ich wsparcie i porady, a także dla Prof. Janusza Gadzinowskiego (Klinika Neonatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu) za przetłumaczenie tego dokumentu z języka angielskiego na język polski

ADNOTACJE:

- Dalsza ocena danych EPICE wciąż trwa, a więcej szczegółów i wyników należy się spodziewać wkrótce.
- Więcej informacji na temat projektu EPICE i SHIPS można znaleźć na stronie: <http://www.epiceproject.eu/en/>
- Więcej informacji na temat projektu RECAP można znaleźć na stronie: <https://recap-preterm.eu/>



Projekt ten otrzymał finansowanie z 7. Programu Ramowego Unii Europejskiej w ramach umowy o grant nr 259882.

PUBLIKACJE Z PROJEKTU EPICE

Główne artykuły

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]

Pozostałe artykuły

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.

PIŚMIENNICTWO

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.