



EPICE PROJEKT

(Effective Perinatal Intensive Care in Europe)

Ehk tõhus perinataalne intensiivravi Euroopas

TAUST

Väga enneaegsed (st enne 32. rasedusnädala lõppu sündinud) lapsed moodustavad vaid 1 kuni 2 protsenti kõigist sündidest, kuid see õrn beebigrupp moodustab poole imikusurmades esimese eluaasta jooksul.^{1,2} Võrreldes ajaliste lastega ähvardab neid lapsepõlves ka kõrgem terviseprobleemide ja arengus mahajäämise risk.²⁻⁴ Väga enneaegsete laste tõsiste terviseprobleemide esinemise ja suremuse osas on Euroopa riikide vahel erinevusi.⁵ Osaliselt võivad need olla seotud nii üksikisikute iseärasuste (enneaegsuse määr või teised probleemid, nagu näiteks kaasasündinud väärarendid ja emakasisene kasvupeetus) kui ka neile lastele pakutava abi, sh tervishoiuteenuste organiseerimise⁶ ning tõenduspõhiste praktikate kasutamisega vastsündinute ja sünnitusosakondades.

PROJEKTI STRUKTUUR

EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe, ehk tõhus perinataalne intensiivravi Euroopas) projekti raames uuris uurimisgrupp (konsortium) **tõenduspõhiste***⁰¹ ravimeetodite kasutamist väga enneaegsete vastsündinute ravis, vaadeldes 11 EL liikmesriigis 19 piirkonda (Joonis 1). Igas piirkonnas (v.a Prantsusmaal, kus koguti 6 kuu andmed) koguti andmeid 12 kuu vältel alates 2011. aasta aprillist. Uuringus osales kokku 10 329 last (sh surnult sündinud), kes sündisid gestatsioonivanuses 22 kuni 31 täis-rasedusnädalat, 335 sünnitusosakonda ja 242 vastsündinute osakonda. Uuringus kasutatav multidistsiplinaarne lähenemine võimaldab kaasata teadmisi sünnitusabi, pediaatria, epidemioloogia, biostatistika ja tervishoiuteenuste uurimise vallast.



Joonis 1:
19 EPICE piirkonda (kollased), mis hõlmavad 11 ELi liikmesriiki (sinised): Belgia, Eesti, Holland, Itaalia, Poola, Portugal, Prantsusmaa, Rootsi, Saksamaa, Taani, Ühendkuningriik.



Mõiste „tõenduspõhine“ viitab raviviisidele, mis tuginevad süsteemsele uurimistööle, mitte üksnes ekspertarvamusele või levinud praktikale.

01 Tõenduspõhisus

PEAMISED UURIMISKÜSIMUSED

EPICE projekti käigus viidi läbi neli uuringut, mille abil otsiti vastuseid järgmistele uurimisküsimustele:

Uurimisküsimus 1:

Kas Euroopas saavad kõik väga enneaegsed lapsed ajakohast tõenduspõhist ravi?

Uurimisküsimus 2:

Kas tõenduspõhine ravi mõjutab haigestumust ja suremust?

Uurimisküsimus 3:

Millised on tegurid, mis soodustavad või pärssivad vastsündinute intensiivraviosakondades tõenduspõhise ravi ning parimate kliiniliste praktikate juurutamist?

ANDMETE KOGUMISE MEETODID

EPICE uuring hõlmas nelja omavahel seotud uuringut. Nende raames kasutati mitmesuguseid vahendeid, kogumaks vanemate teadval nõusolekul **kvantitatiivseid ja kvalitatiivseid***⁰² andmeid. Taoline lähenemine aitab parendada arusaamist tõenduspõhisest meditsiinist nii patsiendi, osakonna kui ka piirkonna tasandil.



Kvantitatiivsete uuringute eesmärk on probleemi kvantifitseerimine, rõhudes numbrilisele informatsioonile või muul moel statistilisele kujule viidavatele andmetele ning saades neist (enamasti suurt osalejate hulka kasutades) üldistatud tulemused. Kvalitatiivsete uuringute eesmärk on algpõhjuste, arvamuste, tunnete ja motiivide sügavam mõistmine ning nende läbiviimiseks korraldatakse intervjuusid üksikisikutega, arutelusid fookusgruppidega ning isegi vahetuid vaatlusi.

02 Kvantitatiivne ja kvalitatiivne

UURING 01



Kõiki väga enneaegseid, gestatsioonivanusega 22+0 kuni 31+6 rasedusnädalat surnult- või elussüünde puudutav populatsioonipõhine **prospektiivne kohordiuuring***⁰³, mille eesmärgiks on koguda teavet meditsiiniliste praktikate, kliiniliste tunnuste ja tervisenäitajate kohta kuni laste vanuseni 2 aastat

- Ravidokumentid, kogumaks teavet meditsiiniliste tegevuste, kliiniliste tunnuste ja tervishoiutulemite kohta
- Vanematele suunatud küsimustikud



Valitud osakondades tehtav kvalitatiivne uuring, mille eesmärgiks on selgitada välja ja tegurid, mis soodustavad või pärsivad tõenduspõhiste uuenduste juurutamist vastsündinute ravis

- Vastsündinutega tegelevaid arste ja õdesid kui fookusgruppe hõlmavad poolstruktureeritud intervjuud

UURING 03



Uuring, millega osalejad liituvad enne, kui neil mingi seisund (antud juhul enneaegse sünni mõjud) välja kujuneb ning mille raames jälgitakse neid pika aja vältel.

03 Prospektiivne kohordiuuring

UURING 02

Uuringud sünnitus- ja vastsündinute osakondade struktuuriliste omaduste ning neis kasutatavate poliitikate, reeglite ja praktikate kohta

- Sünnitusosakonna küsimustikud
- Vastsündinute osakonna küsimustikud



Piirkondlikke, riiklikke ning ka Euroopa ja rahvusvahelisi juhtimisstruktuure puudutavad juhtumiuuringud

- Dokumentide analüüs

UURING 04

TÕENDUSPÕHISTE PRAKTIKATE UURIMINE

Saamaks paremini aru tõenduspõhiste praktikate kasutamisest väga enneaegsete laste ravis, valis EPICE konsortsium välja 17 sünnitusabi ja vastsündinute raviga seotud praktikat, mis projekti kaasati. Need sekkumised (vt kaste) valiti vastavalt järgmistele kriteeriumitele:



Kliiniline tähtsus:

Sekkumine omab olulist mõju tervisele ja / või leiab sagedast kasutust



Tõendite kvaliteet:

Sekkumise kasutamine või kasutamata jätmine tugineb märkimisväärsetele tõenditele



Võrreldavad näitajad:

Sekkumist on võimalik kõigis osalevates osakondades samal viisil hinnata



Erinevused sekkumiste kasutamises:

Osakondade ja piirkondade vahel esineb erinevusi, mis viitab sellele, et mõju avaldavad ka mittekliinilised tegurid nagu näiteks ravi korraldamise viis või ravi osutajast tulenevad asjaolud

Enne sündi (antenataalselt)



- Antibiootikumide manustamine (vähendamaks enneaegset sünnitust)
- Tokolüüsi kasutamine (enneaegse sünnitustegevuse pärssimiseks)
- Kortikosteroidide manustamine enne sündi (toetamaks lapse kopsude arengut)**
- Magneesiumsulfaadi manustamine neuronite kaitsmiseks (nt selleks, et vähendada lapse tserebraalparalüüsi / ajukahjustuse riski)

Sünnituse eel ja järel (perinataalselt)



- Sünnitamine sünnitusosakondades, kus on olemas asjakohased võimalused vastsündinute intensiivraviks**
- Optimaalne sünnitusviis väga enneaegsete laste jaoks
- Nabaväädi sulgemise ajastus (hilisem sulgemine suurendab lapse veremahtu ja vähendab ajuverevalumite tekkimise riski)**
- Madala kehatemperatuuri (hüpothermia) ennetamine**
- **Surfaktandi**^{*04} asendusravi (ennetamaks hingamispuudulikkust)**

Pärast sündi (postnataalselt)



- Säilinud *ductus arteriosus*'e ravi (looteperioodis kopsuarterit aordiga ühendav lühike veresoone pärast enneaegset sündi ei sulgu)
- Kortikosteroidide sünnijärgse kasutamise vältimine (neid kasutati laialdaselt, ennetamaks ja ravimaks enneaegsete laste bronhopulmonaarset düsplasiat, kuni uuringud näitasid, et nii suureneb tserebraalparalüüsi ja neuroloogiliste kahjustuste risk)**
- Bronhopulmonaarset (BPD) düsplasia ennetamise strateegiad
- Enneaegsete retinopaatia (ROP) avastamine ja ravi (liigne hapnik võib põhjustada ebanormaalse veresoonte kasvu võrkkestas ning selle tulemuseks võib olla nägemise kaotamine)**
- **Probiootikumide**^{*05} manustamine, vähendamaks nekrotiseeriva enterokoliidi (NEK) riski; NEK on harva esinev tõsine seedeelundkonna haigus, mille puhul esineb kõrge suremus
- Rinnaga toitmine ja rinnapiima kasutamine**
- Nahk-naha kontakt (puutekontakt ema ja lapse vahel, võib hõlmata ka isa või mõnd teist pere liiget)

**Tugineb märkimisväärsetele tõenditele



Kehaomane aine, mis on oluline, et kopsud saaksid töötada. Lootel tekib surfaktant raseduse 24. nädalal ning oma lõpliku taseme saavutab selle kogus 37. rasedusnädalaks.

04 Surfaktant



Elusad bakterid ja pärmid, mis toetavad seedetrakti ja seega ka immuunsüsteemi tööd.

05 Probiotikumid



Continuous Positive Airway Pressure ehk pidev positiivne rõhk hingamisteedes: hingamist toetav meetod, mille abil tagatakse pidev õhuvool lapse kopsudesse, et õhukotid püsiks pärast iga hingetõmmet avatud.

06 CPAP



Meetod, mis võimaldab saada kiiresti ettekujutuse vastsündinu tervise seisundist sünnil, pöörates tähelepanu viiele hõlpsalt hinnatavale tunnusele: pulss, hingamine, nahajume, aktiivsus, asend.

07 Apgari hinne

TULEMUSED

1. uurimisküsimus: Kas kõik väga enneaegsed lapsed saavad parimat võimalikku tõenduspõhist ravi?

- Uuring tuvastas esmalt neli laialdaselt tunnustatud praktikat, mis soodustavad väga enneaegsete laste elumust: sünnitus spetsiaalses sünnitusosakonnas, kus on olemas võimalused vastsündinute intensiivraviks; steroidide manustamine enne sündi, toetamaks loote kopsude arengut; sünnijärgse hüpothermia ennetamine ja optimaalne hingamisabi (surfaktandi kasutamine või varane **CPAP**^{*06}) sünnil.
- Uuritud piirkondades rakendati kõiki eelnimetatud tõenduspõhiseid tegevusi vaid 58,3% lastest, kellele võinuks neid kohaldada.
- Lapsed, kelle gestatsioonivanus oli madalam, kellel esines kasvupeetus või väiksem **Apgar hinne**^{*07}, said sellist tõenduspõhist ravi väiksema tõenäosusega.

Muud näited:

Projekti raames uuriti ka teisi tõenduspõhiseid sekkumisi ja leiti, et mitmete praktikate puhul on nende ebaoptimaalne rakendamine laialt levinud:



Sünnijärgne kortikosteroidide kasutamine enneaegsete laste puhul

Sünnijärgne kortikosteroidide kasutamine suurendab väga enneaegsete laste puhul tserebraalparalüüsi ja neuroloogiliste kahjustuste riski, mistõttu soovituslikud ravijuhised näevad ette sellise ravimeetodi piiratud kasutamist. EPICE projekti käigus selgus, et sünnijärgne kortikosteroidide kasutamine on Euroopas endiselt laialt levinud, aga piirkonniti esineb suuri erinevusi, mis ei sõltu vastsündinute olukorrast. Osakondades, kus osakonnasisene poliitika nägi ette kortikosteroidide manustamise piiramist, kasutati neid vähem, mis näitab, kui võrd olulised on ravijuhised, mis soodustavad tõenduspõhiste praktikate kasutuselevõttu.



Rinnapiimaga toitmine

Rinnapiimaga toitmine on seotud väga enneaegsete laste madalama haigestumusega vastsündinueas ning sellel arvatakse olevat hea mõju ema tervisele. EPICE tööühm analüüsis seoseid emasid, sünnitusabi ja vastsündinuid puudutavate kliiniliste tegurite (nt sünnituse tüüp), ema hariduse, sünnitus- ja vastsündinute osakondades kasutatavate poliitikate ning vastsündinute rinnapiimaga toitmise vahel lapse haiglast väljakirjutamise ajal. Kõigist uuringus osalenud beebidest sai mingisugust rinnapiima 58%, ent piirkondade vahel olid suured erinevused (36%-80%). Osakondades, millel oli lapsedõbraliku haigla akrediteering ning reeglid rinna- ja doonorpiima kasutamise kohta, oli väljakirjutamise hetkel ainult rinnapiima saavate laste hulk kõrge. Leiti ka, et mida parem on ema haridus, seda tõenäolisemalt saab laps väljakirjutamisel oma ema rinnapiima. Arvestades tõestamist leidnud eeliseid, mida emapiimaga seostatakse, tuleks ka madalama haridustasemega emadele suunata strateegiaid, mis toetaksid rinnaga toitmist.



Magneesiumsulfaadi manustamine

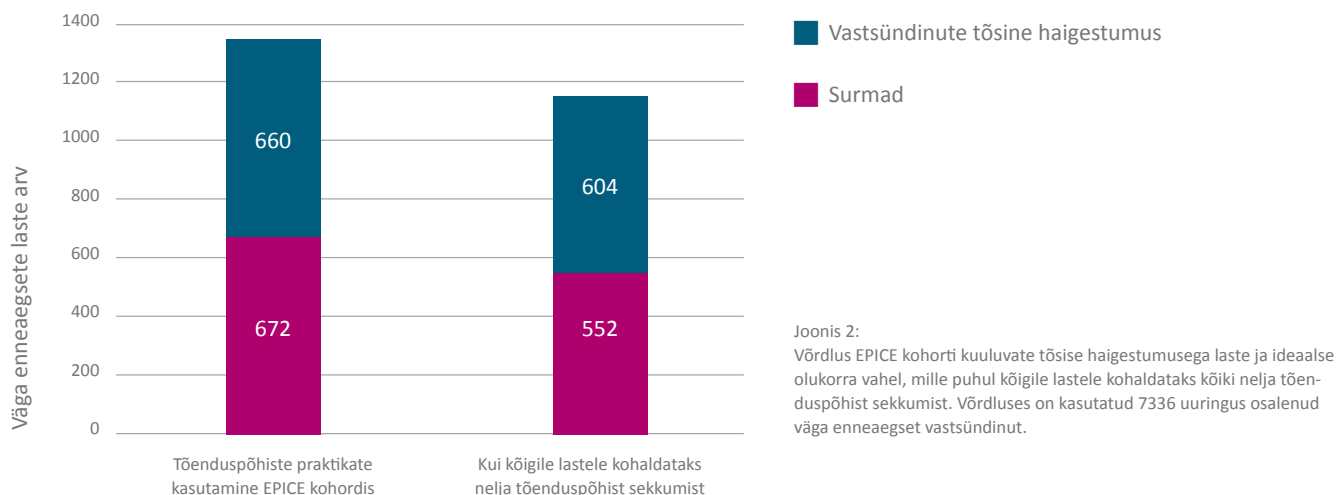
Magneesiumsulfaati on sünnitusabis juba kaua kasutatud, ennetamaks emal eklampsiat, kuid see toimib ka beebi neuronite kaitsjana. Uusimad ravijuhised soovivad magneesiumsulfaadi kasutamist, kui on oodata väga enneaegse lapse sündi. EPICE konsortium uuris osakondade magneesiumsulfaadi kasutamise poliitikaid ja seda, kui võrd magneesiumsulfaati erinevates Euroopa sünnitusabiosakondades tegelikult kasutati. Uuringust selgus, et Euroopas oli 2011.-2012. aastal magneesiumsulfaadi kasutamine neuronite kaitsmiseks vähe levinud. See võib tuleneda tõsiasjast, et olemasolevad tõendid polnud suutnud Euroopa sünnitusabi spetsialiste magneesiumsulfaadi neuroneid kaitsvas toimes veenda. Seda arvestades tuleb suurendada uuringupõhist tõendusmaterjali, et see kajastuks riiklikes magneesiumsulfaadi kasutamise juhendites.

2. uurimisküsimus: Kas tõenduspõhine ravi mõjutab erinevusi, mis haigestumuse ja suremuse osas esinevad?

EPICE projekti käigus kogutud andmed näitavad, et uuritud piirkondade vahel on suuri erinevusi nii väga enneaegsete laste sündide arvu, suremuse (nt surnult sündide arv, elumus haiglast väljakirjutamiseni), lühiajaliste haigestumuse näitajate (haiguste või komplikatsioonide esinemise sagedus) kui ka pikemaajalise arengu näitajate osas. Ometi võib selliseid erinevusi konkreetse raseduse, ema või vastsündinu iseärasustega seletada vaid vähesel määral.

Lastel, kellel kasutati kõiki nelja tõenduspõhist praktikat, oli surma tõenäosus 28% võrra väiksem.

Kui kõigi laste puhul kasutatakse eelnimetatud nelja tõenduspõhist praktikat, siis võiks vältida 11,3% surma- ja / või tõsistest haigusjuhtudest.



Siit järeldub, et ehkki patsientidega seotud tunnused, nagu näiteks ema vanus sünnitamisel, gestatsioonivanus, mitmikute sünd või pre-eklampsia sage esinemine, on piirkonniti erinevad, ei saa selle asjaoluga lõpuni seletada piirkondade vahelisi erinevusi beebide suremuses ja haigestumuses.

- See tõsiasi näitab omakorda, et väga enneaegsetele lastele pakutava ravi kvaliteet on Euroopa erinevates riikides ebaühtlane.
- Tulemused kinnitavad, et tõenduspõhist ravi saanud laste suremus ning haigestumus on madalam. Leiti ka, et erinevates piirkondades ja osakondades kasutatakse tõenduspõhiseid praktikaid erinevalt, nt hüpotermia ennetamise või kortikosteroidide sünnijärgse kasutamise osas.
- Sellised leiud tõestavad, et arenguruumi on, ning kinnitavad vajadust ravi korraldamist ja kvaliteeti puudutavate muudatuste järele.

3. uurimisküsimus: Millised on tõenduspõhise ravi juurutamist soodustavad ja pärssivad tegurid?

Kui kuues EPICE uuringusse kaasatud piirkonnas töötaval 44 arstil ja õel paluti kirjeldada viimast oma osakonnas toimunud praktikate või poliitika muutust, siis märkisid nad ära järgmised pärssivad ja soodustavad tegurid:

Pärssivad tegurid ja muud raskused

- Meeskonnasisese üksmeele otsimine
- Aeg, ressursid ja töökoormus
- Probleemid suhtlemise ja info levitamise
- Inimeste hoiakud ja vastumeelsus muutuste suhtes
- Tõendite või ravijuhise kehv kvaliteet

Soodustavad tegurid

- Ravijuhise kvaliteet
- Tajutav kasu patsientidele
- Tajutavad eelised personali töö osas
- „Alt üles” tehtav meeskonnasisene otsus midagi muuta
- Protsessi toetava ja abistava juhtkonnaliikme olemasolu

MIDA TULEMUSED TÄHENDAVALD?



EPICE projekt näitas, et Euroopas ei kasutata väga enneaegsete laste ravis alati tõenduspõhised ravipraktikaid. Lisaks näidati, et paljud praktikad, mille tõhusus on teadusuuringutega kinnitatud, on efektiivsed ka igapäevatoos, kuna tõenduspõhist ravi saavate laste puhul olid suremus ja haigestumus madalamad.

Uuring näitas ka, et mõnede sekkumiste kasutamise osas on sünnitusabi ja vastsündinute osakondade vahel suuri erinevusi, mis omakorda viitab sellele, et parimate praktikate suhtes puudub üksmeel. See tähendab, et meditsiinitöötajatele tuleb anda paremaid juhiseid, mis omakorda eeldab väga enneaegsete laste puhul kasutatavate sekkumiste paremat tõendamist. Uuringu käigus leitud seos vastavate osakonnasiseste juhiste olemasolu ja nendega seotud praktikate kasutuselevõtu vahel kinnitab taoliste juhiste kasulikkust. Seetõttu on oluline muuta uuringute tulemused juhisteks, mis oleks üheselt mõistetavad, selgesti kirja pandud ja lihtsasti tõlgendatavad. Neis peaks sisalduma nii patsientidele kui ka tervishoiutöötajatele osaks langevad eelised.

Kui mingisugusest sekkumisest saadava tegeliku kasu osas esineb kahtlusi, tuleb korraldada juhujaotusega kontrollkatsed.

EPICE üldine järeldus on, et tõenduspõhise ravi parem kasutamine võiks tuua kaasa väga enneaegsete laste tervisenäitajate olulise paranemise.

JÄRGMISED SAMMUD

EPICE raames uuriti, millist mõju avaldas tõenduspõhine ravi väga enneaegsetele lastele sünnil ja nende haiglaravil viibimise ajal. Seda, milline on nende praktikate mõju väga enneaegsete laste tervisele ja arengule pikemas plaanis, uuritakse praegu projektide SHIPS ja RECAP raames.

PERSPEKTIIV

Euroopa Vastsündinute Hoolitsuse Fond (EFCNI) koostab koos lapsevanemate esindajate ja mitmete ekspertidega vastsündinute tervise seotud peamisi teemasid katvat Euroopa vastsündinute hoolduse ning ravi standardit, loomaks tugiraamistikku, mille abil võiks anda juhiseid riigi, piirkonna ja osakonna tasemel.

Euroopa vastsündinute hoolduse ning ravi standard hõlmab paljusid enneaegsete sündide ja vastsündinute haigestumusega seotud küsimusi.

See mitmeid valdkondi hõlmav projekt koondab enam kui 220 erinevate valdkondadega tegelevat tervishoiutöötajat, lapsevanemate esindajat ja spetsiifiliste tööstusharude eksperti enam kui 35 riigist. Riiklike lapsevanemate organisatsioonide esindajail on igas projekti etapis täita oluline roll, olgu selleks siis standardite arendamine või juurutamine.

Kõik huvitatud osapooled saavad toetada kirjeldatud tugiraamistiku kasutuselevõttu oma asukohariigis. Lähemat teavet projekti kohta leiate aadressil <https://newborn-health-standards.org/> või <http://www.efcni.org/>





Iseäranis tänane nende toe ja nõuannete eest järgmisi inimesi:
Dr Jennifer Zeitlin (INSERM), Dr Marina Cuttini (Bambino Gesù Lastehaigla, Rooma) ja Prof. Rolf F Maier (Marburgi Ülikool).

TASUB TEADA:

- EPICE raames kogutud andmete analüüsimine on veel pooleli, mistõttu on oodata täiendavaid üksikasju ja tulemusi.
- Lähemat teavet EPICE ja SHIPS projekti kohta saab aadressil <http://www.epiceproject.eu/en/>
- Lähemat teavet RECAP enneaegsete projekti kohta saab aadressil <https://recap-preterm.eu/>



Seda projekti rahastati Euroopa Liidu 7. raamprogrammi kaudu sõlmitud toetuslepinguga nr 259882.

EPICE PROJEKTI RAAMES SÜNDINUD ARTIKLID

Peamised artiklid

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]

Muud artiklid

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.

VIITED

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.