

IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 35

**Zusammenhang zwischen
Leistungsmenge und Ergebnis
bei der Versorgung von Früh-
und Neugeborenen mit sehr
geringem Geburtsgewicht**

Abschlussbericht

Auftrag V07-01
Version 1.0
Stand: 14.08.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.07.2007

Interne Auftragsnummer:

V07-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- PD Dr. med. Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
- Christian Lerch, Arzt, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

2. Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. med. Jürgen Windeler, Medizinischer Dienst der Spitzenverbände (MDS), Essen

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht. Abschlussbericht V07-01. Köln: IQWiG; 2008.

Kurzfassung

Hintergrund

Vor dem Hintergrund der geplanten Beratung zur Neufassung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Thema Mindestmengen für Früh- und Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (VLBW) wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) beauftragt, eine Auswertung der aktuellen Literatur vorzunehmen.

Fragestellung

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war die Beschreibung des Zusammenhangs zwischen der Zahl der behandelten Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht und der Ergebnisqualität aufgrund der wissenschaftlichen Publikationslage. Diese Beschreibung sollte die Übertragbarkeit auf die aktuellen Verhältnisse in der Bundesrepublik Deutschland berücksichtigen. Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwieweit die publizierten Daten zuverlässige Aussagen zu möglicherweise vorhandenen Schwellenwerten erlauben.

Methoden

Die zu untersuchende Studienpopulation bestand aus Früh- und Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g oder einem Reifegrad von ≤ 32 vollendeten Gestationswochen. Primäre Zielgröße für diesen Bericht war die Mortalität, sekundäre Zielgrößen waren weitere patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität. Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung wurden Interventions- und Beobachtungsstudien als relevant angesehen. Für Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität wurde eine adäquate Risikoadjustierung gefordert, um eine mögliche Verzerrung der beobachteten Unterschiede im Ergebnis zwischen Krankenhäusern mit hohen und niedrigen Fallzahlen, die aus Unterschieden im Patientenkollektiv (Fallmix) resultieren, zu reduzieren. In diesen Bericht wurden daher nur Studien eingeschlossen, die neben Gestationsalter und Geschlecht noch weitere Risikofaktoren berücksichtigten. Es wurden Studien eingeschlossen, die ab 1992 veröffentlicht und in denen ausschließlich Daten aus dem Zeitraum ab 1990 ausgewertet wurden. Aufgrund der geforderten Übertragbarkeit auf die aktuellen Verhältnisse in der Bundesrepublik Deutschland wurden Studien aus den folgenden Ländern berücksichtigt: Deutschland, Beneluxstaaten, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Italien, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Kanada, Australien und Neuseeland.

Die Suche nach relevanten Studien wurde in den bibliografischen Datenbanken EMBASE, MEDLINE, CENTRAL, BIOSIS, CINAHL und Cochrane Library (CDSR, DARE, HTA) durchgeführt. Die Literaturverzeichnisse aller eingeschlossenen und der im Volltext vorliegenden ausgeschlossenen Publikationen sowie die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden per Hand nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht. Ergänzend wurde eine Anfrage beim Vermont Oxford Network (VON) durchgeführt.

Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurden in Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt. Zudem wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien vorgenommen.

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 12 Veröffentlichungen zu 10 Beobachtungsstudien identifiziert, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. In 8 Studien wurde die primäre Zielgröße Mortalität untersucht. Dabei ergab sich insgesamt kein völlig einheitliches Bild. Allerdings weisen die Daten in der Gesamtschau auf einen statistischen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität bei VLBW-Kindern hin, dergestalt, dass sich bei höherer Leistungsmenge die Ergebnisqualität verbessert. Bei 3 der 8 Studien, von denen 2 ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität. Demgegenüber stehen 4 Studien (alle mit niedrigem Verzerrungspotenzial), die einen statistischen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität zeigen. Eine weitere Studie mit hohem Verzerrungspotenzial erlaubt keine Signifikanzaussage bzgl. des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Mortalität. Insbesondere die Studien mit deutschen Versorgungsdaten zeigen einen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität.

Lediglich 4 Publikationen untersuchten den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und verschiedenen Morbiditätsvariablen. Die verfügbaren Daten waren insgesamt spärlich, sodass eine abschließende substanziale Bewertung hier nicht erfolgen konnte.

Fazit

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs bei der Versorgung von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht zwischen der Leistungsmenge eines Krankenhauses und der Ergebnisqualität wurden in diesem Bericht insgesamt 12 Publikationen zu 10 Studien identifiziert und bewertet. Da es sich ausschließlich um Beobachtungsstudien handelt, können aus den Ergebnissen keine kausalen Zusammenhänge abgeleitet werden. Keine der Studien war konzipiert, explizite Schwellenwerte für Mindestmengen zu ermitteln; Aussagen über spezifische Schwellenwerte haben aufgrund der vorliegenden Datenlage keine sichere wissenschaftliche Basis.

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Publikationen weisen bezüglich eines statistischen Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität bei der Versorgung von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht kein völlig einheitliches und eindeutiges Bild auf. Allerdings geben die Daten in der Gesamtschau bezüglich der primären Zielgröße „Mortalität“ unter Berücksichtigung der Studien- und Publikationsqualität sowie ihres Populationsbezugs deutliche Hinweise auf einen statistischen Zusammenhang, der sich als Trend einer Risikoreduktion mit steigender Leistungsmenge darstellt. Die Daten zur Morbidität sind spärlich, nicht eindeutig und lassen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und Ergebnisqualität keine abschließende Beurteilung zu.

Krankenhausleistungsmengen sind als Surrogatfaktoren zu betrachten. Andere Faktoren wie geburtshilfliche Bedingungen, der Transport von Mutter und Kind, die tägliche mittlere Belegungsrate, die Anzahl erfahrener Geburtshelfer / Neonatologen und speziell ausgebildeter Pflegekräfte tagsüber, nachts und am Wochenende sowie unbekannt, bisher nicht erforschte Faktoren können Auswirkungen auf die untersuchten Zielgrößen haben.

Das Institut empfiehlt im Falle der Einführung einer Mindestmengenregelung zur Versorgung von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht eine Begleitevaluation, die geeignet ist, Auswirkungen dieser Intervention adäquat zu erfassen.

Schlüsselworte

Frühgeborene, Hirnblutung, Intensivmedizin, Mindestmenge, Mortalität, Morbidität, Neonatologie, Very Low Birth Weight (VLBW)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Definition und Epidemiologie der Frühgeburt	1
1.2 Risikofaktoren	3
1.3 Komplikationen und Morbiditäten	4
1.4 Mit Mortalität assoziierte Faktoren	4
2 Ziele der Untersuchung	6
3 Projektablauf	7
3.1 Verlauf des Projekts	7
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	8
4 Methoden	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Zielgrößen	9
4.1.3 Studientypen.....	10
4.1.4 Sonstige Studiencharakteristika	10
4.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien	11
4.2 Informationsbeschaffung	12
4.2.1 Literaturrecherche	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	12
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	12
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	12
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	13
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	14
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	14

4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	14
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	15
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	15
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	15
5	Ergebnisse	16
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	16
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	16
5.1.2	Anfrage an Autoren und Netzwerke.....	18
5.1.3	Informationen aus der Anhörung	18
5.1.4	Resultierender Studienpool	18
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	18
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulation.....	18
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	29
5.3	Ergebnisse zu den Zielkriterien	37
5.4	Zusammenfassung.....	44
6	Diskussion	48
7	Fazit	59
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	60
9	Literatur.....	62
Anhang A: Suchstrategien.....		69
Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....		77
Anhang C: Anfragen an Autoren und Netzwerke und deren Antworten.....		106
Anhang D: Kurzbeschreibung der Studie Heller 2008		108
Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen		109

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die bewerteten Studien	22
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	24
Tabelle 3: Charakteristika der Frühgeborenen, getrennt nach Leistungsmengenkategorien (Teil 1).....	26
Tabelle 4: Charakteristika der Frühgeborenen, getrennt nach Leistungsmengenkategorien (Teil 2).....	27
Tabelle 5: Studien- und Publikationsqualität (Teil 1)	31
Tabelle 6: Studien- und Publikationsqualität (Teil 2)	35
Tabelle 7: Mortalität.....	39
Tabelle 8: Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH).....	41
Tabelle 9: Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	41
Tabelle 10: Atemnotsyndrom (RDS)	41
Tabelle 11: Nosokomiale Sepsis	42
Tabelle 12: Nosokomiale Pneumonie	42
Tabelle 13: Nekrotisierende Enterokolitis (NEC).....	42
Tabelle 14: Nosokomiale Infektion.....	42
Tabelle 15: Chronische Lungenerkrankung / bronchopulmonale Dysplasie (CLD / BPD).....	42
Tabelle 16: Übersicht über die wesentlichen Informationen der eingeschlossenen Studien mit Auswertungen zur primären Zielgröße „Mortalität“	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger
Studienpool..... 17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGA	appropriate size for gestational age (für das Gestationsalter normal schwer und / oder groß)
APGAR-Score	Punkteschema zur Beurteilung des klinischen Zustandes von Neugeborenen nach Virginia Apgar, nachträgliches Akronym (<u>A</u> ppearance, <u>P</u> ulse, <u>G</u> rimace, <u>A</u> ctivity, <u>R</u> espiration)
AUROC	area under the receiver operating curve
BMI	Body-Mass-Index (kg / m ²)
BPD	bronchopulmonary dysplasia (bronchopulmonale Dysplasie)
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung BQS gGmbH
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention, USA)
CLD	chronic lung disease (chronische Lungenerkrankung)
CONSORT	consolidated standards of reporting trials (Standards für die Berichterstattung von Studien)
CRIB	clinical risk index for babies (klinischer Risikoindex für Babys)
CT	Computertomografie
DRG	diagnosis-related group (Fallpauschalensystem)
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation (extrakorporale Membranoxygenierung)
ELBW	extremely low birth weight (< 1000 g) (extrem geringem Geburtsgewicht)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	generalized estimating equations (verallgemeinerte Schätzgleichungen; zur Berücksichtigung von Clustereffekten bei multifaktoriellen Regressionsanalysen)
HR	hazard ratio (Hazard-Verhältnis bei Überlebenszeitanalysen)
HTA	health technology assessment (Bewertung von Gesundheitstechnologien)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICH	intracranial h(a)emorrhage (intrakranielle Blutung)
IVH	intraventricular h(a)emorrhage (intraventrikuläre Blutung)
IRB	institutional review board (Ethikkommission)

KH	Krankenhaus
KI	Konfidenzintervall
LGA	large for gestational age (für das Gestationsalter zu schwer und / oder zu groß)
LBW	low birth weight (< 2500 g) (geringes Geburtsgewicht)
MRT	Magnetresonanztomografie
NEC	necrotising enterocolitis (nekrotisierende Enterokolitis)
NEO-KISS	Surveillance-System für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen auf neonatologischen Intensivstationen
NICU	neonatal intensive care unit (Neugeborenenintensivstation)
OR	odds ratio (Chancenverhältnis)
p. c.	post conceptionem
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PVL	periventricular leucomalacia (periventrikuläre Leukomalzie)
RDS	respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom)
ROC	receiver operating curve
ROP	retinopathy of prematurity (frühgeburtliche Retinopathie)
RR	relative risk, risk ratio (relatives Risiko)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SE	standard error (Standardfehler)
SGA	small for gestational age (für das Gestationsalter zu leicht und / oder zu klein)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
SNAP	score for neonatal acute physiology (Score für neonatale Akutphysiologie)
SSW	Schwangerschaftswochen
STARD	standards for reporting of diagnostic accuracy (Standards für die Berichterstattung von Diagnosestudien)
TREND	transparent reporting of evaluations with non-randomized designs (Standards für die Berichterstattung von nichtrandomisierten Studien)
UKNSS	United Kingdom Neonatal Staffing Study
VLBW	very low birth weight (< 1500 g) (sehr geringes Geburtsgewicht)
VON	Vermont Oxford Network (Netzwerk mit Daten über VLBW-Säuglinge)

1 Hintergrund

1.1 Definition und Epidemiologie der Frühgeburt

Der Terminus „Frühgeburt“ („Preterm Birth“) bezieht sich auf eine Geburt vor der vollendeten 37. Gestationswoche (weniger als 259 Tage).

In der *International Classification of Disease (10th revision)* wird das Gestationsalter als das postmenstruelle Alter definiert und in Wochen und Tagen angegeben. Die Schwangerschaftsdauer wird vom ersten Tag der letzten normalen Regelblutung an berechnet (= postmenstruell) und das Gestationsalter in vollständigen postmenstruellen Wochen angegeben, d. h., 280- bis 286 Tage nach Beginn der letzten normalen Regel gelten als 40 Gestationswochen. Eine gängige und unmissverständliche Schreibweise gibt die vollendeten Wochen plus die Tage darüber hinaus an, z. B. 34 + 3 Schwangerschaftswochen (SSW) entsprechen 34 vollendeten Schwangerschaftswochen (ab dem ersten Tag der letzten Regelblutung) plus 3 Tage (entsprechend Mitte der 35. Woche).

Die Berechnungen des Gestationsalters basieren in der Regel auf anamnestischen Angaben zur letzten Periode und Ultraschallmessungen in der Frühschwangerschaft. Wenn keine sonografische Bestimmung des Gestationsalters aus der Frühschwangerschaft vorliegt, kann manchmal eine Beurteilung des Kindes nach der Geburt dazu führen, dass die Schätzung des Gestationsalters revidiert wird.

Die biologische Variabilität kann außerdem dazu führen, dass Frühgeborene mit identischem Gestationsalter wesentliche Reifeunterschiede aufweisen, die sich ihrerseits auf die therapeutischen Bedürfnisse nach der Geburt und auf die individuellen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken auswirken können.

Die Bezeichnungen „Mild Preterm Birth“, „Very Preterm Birth“ und „Extremely Preterm Birth“ rekurrieren auf ein Gestationsalter unterschiedlicher Zeitperioden [1], wobei eine einheitliche Nomenklatur von vollendeten SSW ausgehen sollte (s. o.).

Die Frühgeburt trägt erheblich zur kindlichen Mortalität, Morbidität und zu anhaltenden Behinderungen bei.

Frühgeborene Säuglinge werden wie folgt nach dem Geburtsgewicht eingeteilt:

- Geringes Geburtsgewicht („Low Birth Weight“, LBW): < 2500 g
- Sehr geringes Geburtsgewicht („Very Low Birth Weight“, VLBW): < 1500 g
- Extrem geringes Geburtsgewicht („Extremely Low Birth Weight“, ELBW): < 1000 g

Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (VLBW) machen nur gut 1 % der

Lebendgeborenen aus, haben aber einen Anteil von fast 50 % an der Säuglingssterblichkeit. Im Jahr 2005 starb jedes siebte VLBW-Neugeborene in Deutschland [2,3]. Da ein großer Teil der VLBW-Kinder zudem erhebliche Entwicklungsdefizite und hohe Behinderungsraten aufweist [4,5], ist eine optimale Behandlung dieser gefährdeten Patienten auch von hoher ethischer, medizinischer und gesundheitspolitischer Bedeutung. Immer wieder wurde vorgeschlagen, statt aufwendiger Behandlungen der Frühgeborenen Programme zur Verhinderung der Frühgeburt durchzuführen. Dabei wird ignoriert, dass ebendies seit Jahrzehnten versucht wird, ohne zu einem bedeutenden Rückgang der Frühgeborenenrate zu führen. Die Zahl der Neugeborenen unter 1500 g hat von 6680 bei 905675 Lebendgeborenen (0,7 %) im Jahre 1990 auf 8090 bei 685795 Lebendgeborenen (1,2 %) im Jahre 2005 absolut und relativ stark zugenommen [2,3]. Aufgrund des steigenden mütterlichen Alters und der Reproduktionsmedizin ist mit einer weiter steigenden Tendenz zu rechnen [6].

Vor der Geburt eines unreifen Frühgeborenen ist eine Steroidbehandlung durchzuführen, die nicht nur die Lungenreifung beschleunigt, sondern auch die Morbidität der Kinder vermindert. Die meisten VLBW-Frühgeborenen kommen per Kaiserschnitt zur Welt [7], wobei wegen der unreifen Uterusmuskulatur und der häufig bestehenden Infektion der Fruchthöhle sowohl die Indikation zur als auch die Durchführung der Sectio schwierig ist. Hinzu kommt das beim Kaiserschnitt schwierige, aber das Risiko der Hirnblutung senkende verzögerte Abnabeln des Frühgeborenen [8]. Nach der Geburt benötigen Frühgeborene wegen ihrer Unreife häufig Interventionen zusätzlich zur initialen Routineversorgung. Beispielsweise müssen die meisten VLBW-Säuglinge wiederbelebt werden, 60 % benötigen eine Intubation und 7 % Medikamente zur Wiederbelebung [9]. Die erwartete Frühgeburt sollte von einem in der Neugeborenenwiederbelebung erfahrenen Neonatologen betreut werden. Die Einrichtungen für die initiale Untersuchung und Stabilisierung müssen sich in enger räumlicher Nähe zum Entbindungsort befinden sowie Monitoring und Wiederbelebungsausrüstung unmittelbar verfügbar sein. Die Wiederbelebung sollte sich an etablierten Frühgeburtsleitlinien orientieren [10].

In vielen entwickelten Industriestaaten wurden zur optimierten Betreuung der Mütter und ihrer kritisch kranken Neugeborenen Zentren inklusive Neugeborenenintensivstationen („Neonatal Intensive Care Unit“, NICU) geschaffen. Durch diese Zentralisierungs- und Regionalisierungsprozesse konnten bei Frühgeborenen sinkende Mortalitätsraten [11], sinkende Hirnblutungsraten [12] und eine Reduktion anderer Komplikationen [13] beobachtet werden. Nach Obladen [6] hat nach Einführung der Diagnosis-Related Groups (DRGs) in Deutschland und der Definition von Qualitätsmerkmalen für die Versorgung Frühgeborener die Zahl der registrierten Perinatalzentren zugenommen, was allerdings nicht unwidersprochen blieb [14]. Daraus abgeleitet wird befürchtet, dass die sinkenden Frühgeborenenzahlen pro Perinatalzentrum analog den Erfahrungen anderer Länder [15,16] zu einer Verschlechterung der Behandlungsergebnisse führen könnten [17].

Nur wenige Frühgeborene werden notfallmäßig geboren. Die Kinder kommen entweder nach

vorzeitiger Wehentätigkeit oder nach vorzeitigem Blasensprung zur Welt; häufig bestehen weitere pränatal bekannte Risiken, sodass sogar im dünn besiedelten Australien oder Neuseeland der Transfer der Mutter in eine spezialisierte Klinik bei 85 % bzw. 87 % der VLBW-Geburten möglich ist [18,19]. In Deutschland wurden bis zu 25 % der Hochrisikogeburten als potenziell vermeidbare Fehlplatzierungen klassifiziert [20]. Auch in Deutschland werden jedoch die allermeisten sehr untergewichtigen Frühgeborenen nach abgeschlossener Lungenreife (= antenatale Steroidbehandlung) und damit 24 bis 48 Stunden nach Einsetzen der ersten Frühgeburtsbestrebungen geboren. Damit werden die Geburt und die Erstversorgung von Frühgeborenen planbar.

Die wichtigste pränatale Therapie, welche die Sterblichkeit und Hirnblutungsrate von Frühgeborenen reduziert, ist die antenatale Steroidbehandlung. Sie wurde 1972 erstmals beschrieben und war nach Durchführung mehrerer Multicenterstudien spätestens 1986 allgemein eingeführt [21]. Die wichtigste postnatale Therapie, welche die Sterblichkeit und Komplikationsrate von Frühgeborenen reduziert, ist die Surfactant-Substitution. Durch frühe Surfactant-Substitution werden die Mortalität und Komplikationen des Atemnotsyndroms wie zum Beispiel die Häufigkeit der bronchopulmonalen Dysplasie wie auch die der Hirnblutung gesenkt [22]. Die Surfactant-Substitution wurde erstmals 1980 beschrieben [23] und war nach mehreren Multicenterstudien als Therapie 1987 etabliert [24]. Bis zum Jahr 1990 waren mehrere Surfactant-Präparate zugelassen. Mortalitäten, Morbiditäten und Langzeituntersuchungen von Frühgeborenen werden dementsprechend unterschieden in „Pre-surfactant era“ und „Surfactant era“ [25,26].

1.2 Risikofaktoren

Die in der Literatur diskutierten Risikokonstellationen für eine Frühgeburt umfassen eine ganze Reihe von Faktoren inklusive soziodemografischer Assoziationen. Dies sind insbesondere [1,27,28]:

- Alter und Erkrankungen der Mutter
- Allein lebende Frauen, Depression, körperliche Erschöpfung, schlechte Ernährung und niedriger Body-Mass-Index, ausgeprägter Stress sowie schwierige Lebensereignisse, niedriger sozioökonomischer Status und Bildungsgrad
- Abdominelle Eingriffe während der Schwangerschaft, multiple Schwangerschaften, Schwangerschaftsabbrüche in der Anamnese, Placenta praevia, vorhergehende Frühgeburten, mütterliches Alter < 18 oder > 40 Jahre, inadäquate pränatale Versorgung, kongenitale Anomalien und Wachstumsverzögerungen
- Infektionen, z. B. Chorioamnionitis
- Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Drogenabhängigkeit
- Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung

1.3 Komplikationen und Morbiditäten

Frühgeborene Säuglinge unterliegen dem Risiko für verschiedenste Komplikationen, wobei am häufigsten Hypothermie, Störung der Respiration, persistierender Ductus arteriosus, intrazerebrale Blutungen, Hypoglykämie, nekrotisierende Enterokolitis, Infektionen und Retinopathie vertreten sind. Dabei sinkt das Risiko, Komplikationen zu entwickeln, mit steigendem Gestationsalter [29].

Bei Frühgeborenen vor der 26. Gestationswoche ist die Hypothermie mit einer gesteigerten Sterblichkeit und pulmonalen Insuffizienz bei den Überlebenden assoziiert [30]. Frühgeborene Säuglinge unterliegen dem größten Unterkühlungsrisiko unmittelbar nach der Geburt im Entbindungsraum.

Verschiedene pneumologische Komplikationen wie z. B. das aufgrund von Surfactant-Mangel induzierte „Respiratory Distress Syndrome“ (RDS) und Apnoe aufgrund der Unreife sollten mittels eines kontinuierlichen Herz-Lungen-Monitorings inklusive Oxygenierungsstatus überwacht werden, das unmittelbar nach der Geburt beginnen sollte.

Bei den kardiovaskulären Komplikationen ist neben dem offenen Ductus arteriosus insbesondere die systemische Hypotension in der unmittelbaren postnatalen Periode mit signifikanter Morbidität wie intrazerebralen Blutungen und Mortalität bei den Frühgeborenen assoziiert [31].

Die Vermeidung intrazerebraler Blutungen bedarf insbesondere präventiver Maßnahmen. Bei der Entstehung der Hirnblutung gehören hierzu die Vermeidung verschleppter Infektionen der Fruchthöhle (Chorioamnionitis) und die Vermeidung iatrogenen Hypokapnie (unbeabsichtigter Überbeatmung mit erniedrigter Kohlensäurespannung im Blut und Drosselung der Hirndurchblutung). Der Vermeidung von Hypokapnie kommt in der Prävention der Hirnblutungen bei Frühgeborenen eine besondere Bedeutung zu [32].

Weiterhin wurden Assoziationen zwischen dem Ereignis einer Frühgeburt und hier insbesondere dem ELBW und verschiedenen Langzeitauswirkungen wie beispielsweise neurologischen Entwicklungsstörungen beschrieben [5,33]. Viele extrem unreife Frühgeborene können später die Regelschule nicht besuchen und leiden unter Seh- und Verhaltensstörungen [4].

1.4 Mit Mortalität assoziierte Faktoren

Die Sterblichkeit frühgeborener Kinder bezieht sich im Allgemeinen auf den Zeitraum des ersten Lebensjahres, wobei die Mehrzahl der Todesfälle innerhalb von 28 Tagen eintritt. Das Risiko der postneonatalen Mortalität ist jedoch nicht vernachlässigbar und steigt mit sinkendem Geburtsgewicht und sinkendem Gestationsalter an [34].

Verschiedene Faktoren wurden mit einer erhöhten Frühgeborenenmortalität und / oder Komplikationsrate assoziiert:

- Inadäquate postnatale Transportwege zwischen Entbindungslokalisation und Neugeborenenintensivstation [35,36]
- Fehllokationen und organisatorisches Missmanagement [20,37]
- Inadäquate antenatale Steroidbehandlung [21,38]; sie beeinflusst nicht nur die Lungenreifeinduktion, sondern hat mit hoher Evidenzstufe auch Einfluss auf andere Morbiditäten, z. B. auf die Hirnblutung [19,29,39]
- Fehlen eines genügend großen spezialisierten Teams mit ausreichendem Stellenschlüssel [12,40]
- Insuffiziente neonatale Versorgung [41], die mit verschiedenen Parametern in Beziehung gesetzt wird, insbesondere mit dem minimal erforderlichen Patientenvolumen bezüglich jährlicher Geburtenzahlen [42-44], jährlicher VLBW-Aufnahmen [12,45,46], Intensivstation-Bettenbelegungen [47-49] und Beatmungstagen pro Jahr [50].

Wie aus dieser Aufstellung ersichtlich, resultieren die Ergebnisse hinsichtlich der Frühgeborenenmortalität und -morbidity aus einem komplexen Wechselspiel mehrerer Faktoren, die sich nicht ausschließlich auf Mindestmengen reduzieren lassen. Generell sind der Zusammenhang zwischen Leistungsvolumen und Ergebnisqualität und seine Kausalität komplex und umstritten und waren wiederholt die Grundlage von Qualitätsmaßnahmen, Kritik und Diskussionen in verschiedenen Bereichen der Medizin [51]. Im Bereich der Neonatologie gibt es Hinweise in der Literatur, dass zumindest bei sehr unreifen Frühgeborenen ein bestimmtes Maß an Erfahrung, Organisation und ständiger Schulung des ärztlichen und pflegerischen Personals, zu dessen Etablierung ein ausreichendes Patientenvolumen notwendig ist, mit einer reduzierten Mortalität assoziiert ist [6,52-54]. Viele der genannten Aspekte beziehen sich nicht nur auf Frühgeborene, sondern auch auf Neugeborene mit sehr geringem Geburtsgewicht.

Vor dem Hintergrund der möglichen Einführung von Mindestmengen für die Betreuung von Frühgeborenen in Deutschland erscheint es daher sinnvoll, eine objektive Auswertung der aktuellen Literatur vorzunehmen, mit dem Ziel, das Vorhandensein und die Stärke eines Zusammenhanges zwischen der Anzahl behandelter Neugeborener mit sehr geringem Geburtsgewicht und dem Behandlungsergebnis zu überprüfen und die Aussagekraft durchgeführter Schwellenwertberechnungen hinsichtlich einer Steigerung der Versorgungsqualität zu beurteilen.

2 Ziele der Untersuchung

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war die Beschreibung des Zusammenhangs zwischen der Zahl der behandelten Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht und der Ergebnisqualität aufgrund der wissenschaftlichen Publikationslage. Diese Beschreibung sollte die Übertragbarkeit auf die aktuellen Verhältnisse in der Bundesrepublik Deutschland berücksichtigen. Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwieweit die publizierten Daten zuverlässige Aussagen zu möglicherweise vorhandenen Schwellenwerten erlauben. Die Ergebnisse dieses Berichts sollen die geplante Beratung zur Neufassung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Thema Mindestmengen für Früh- und Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (VLBW) unterstützen.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung vom 19.07.2007 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des aktuellen Wissensstands zum Zusammenhang zwischen der Zahl der behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und der Ergebnisqualität zu beauftragen. Das Plenum des G-BA hat in dieser Sitzung festgehalten, dass dieser Bericht mit absoluter Priorität behandelt werden soll. Der Abschlussbericht sollte so bald, wie es ohne Einbußen in der Berichtsqualität möglich ist, fertiggestellt werden; ggf. waren andere Projekte des Institutes zurückzustellen. Die Konkretisierung des Auftrages erfolgte am 26.07.2007.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan (vorläufige Version 0.1) vom 13.09.2007 wurde am 14.09.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 12.10.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den Stellungnahmen fand am 13.11.2007 statt. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 02.05.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 30.05.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden am 01.07.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- In den Stellungnahmen angesprochene Aspekte zum Hintergrund wurden präzisiert oder aktualisiert.
- Die Kriterien für den Einschluss und die Bewertung der Studien wurden sowohl im Methoden- als auch im Ergebnisteil ausführlicher beschrieben und dargestellt.
- Eine Kurzbeschreibung der Studie Heller 2008 wurde ergänzt (Anhang D).
- Im gesamten Bericht wurden redaktionelle Anpassungen vorgenommen. Der Bericht wurde grundlegend überarbeitet im Hinblick auf konsistente Begrifflichkeiten bzgl. der Beschreibung der Art der Studien und der ausgewerteten Daten. Die Aussagen und Formulierungen in den einzelnen Teilen des Berichts wurden besser aufeinander abgestimmt. Unklare Formulierungen und Schreibfehler wurden an diversen Stellen im Bericht korrigiert.
- Im Rahmen des Anhörungsprozesses vorgebrachte relevante Aspekte wurden in Kapitel 6 „Diskussion“ aufgenommen und diskutiert.
- Ergebniszusammenfassung und Fazit wurden leicht modifiziert und neu formuliert.

4 Methoden

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vorab festgelegt. Änderungen, die sich im Verlauf der Berichtserstellung ergeben haben, sind in Abschnitt 4.5 dargestellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in die Bewertung waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Die zu untersuchende Studienpopulation bestand aus Früh- und Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. Studienpopulationen, die über den Reifegrad (≤ 32 vollendete Gestationswochen) definiert sind, wurden ebenso als geeignet angesehen, da davon ausgegangen wird, dass bis zu diesem Zeitpunkt geborene Säuglinge ein entsprechend geringes Geburtsgewicht aufweisen.

4.1.2 Zielgrößen

Zielgrößen für diesen Bericht waren gemäß Auftrag des G-BA folgende patientenrelevante Ereignisse:

Primäre Zielgröße

- Mortalität

Sekundäre Zielgrößen

- Nosokomiale Infektionen einschließlich Sepsis, Pneumonie, nekrotisierende Enterokolitis
- Intrazerebrale Blutungen
- Bronchopulmonale Dysplasie
- Retinopathie

Es war geplant, auch weitere in den Studien berichtete, patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen und in geeigneter Weise darzustellen. Konkret fanden sich in den relevanten Studien Angaben zu den Zielgrößen „periventrikuläre Leukomalazie (PVL)“ und „Atemnotsyndrom (RDS)“.

4.1.3 Studientypen

Um den Effekt der Intervention „Vorgabe einer Mindestmenge“ auf die Ergebnisqualität wissenschaftlich untersuchen zu können, sind adäquate kontrollierte Interventionsstudien zu fordern. Die zu prüfende Intervention ist die Vorgabe einer Mindestmenge pro Krankenhaus im Versorgungsbereich. Mögliche Vergleichsgruppen sind diejenigen ohne jegliche Mengenvorgabe oder mit einer anderen vorgegebenen Menge.

Für die Untersuchung eines statistischen Zusammenhanges zwischen einer Exposition (in diesem Fall die Leistungsmenge) und dem Auftreten eines Ereignisses (siehe Zielgrößen unter 4.1.2) eignen sich Beobachtungsstudien (z. B. Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien).

4.1.4 Sonstige Studiencharakteristika

Die Ergebnisqualität der Behandlung von Frühgeborenen wird von individuellen Risikofaktoren entscheidend beeinflusst. Diese Tatsache bedeutet für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität, dass in der Analyse der Verteilung dieser Risikomerkmale in den untersuchten Krankenhäusern Rechnung getragen werden muss (Risikoadjustierung), um eine mögliche Verzerrung der beobachteten Unterschiede im Ergebnis zwischen Krankenhäusern mit hohen und niedrigen Fallzahlen, die aus Unterschieden im Patientenkollektiv (Fallmix) resultieren, zu reduzieren. Als besonders wichtige Einflussfaktoren sind in diesem Zusammenhang der postnatale Transport und das Versorgungslevel zu nennen. In diesen Bericht wurden nur Studien eingeschlossen, die neben Gestationsalter und Geschlecht noch weitere Risikofaktoren berücksichtigten.

Für die Bewertung des Zusammenhangs von Leistungsmenge und Ergebnisqualität wurden für diesen Bericht Studien eingeschlossen, die ab 1992 veröffentlicht und in denen ausschließlich Daten aus dem Zeitraum ab 1990 ausgewertet wurden.

Aufgrund der geforderten Übertragbarkeit auf die aktuellen Verhältnisse in der Bundesrepublik Deutschland wurden Studien aus den folgenden Ländern berücksichtigt: Deutschland, Beneluxstaaten, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Italien, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Kanada, Australien und Neuseeland.

Bei multinationalen Studien musste der Anteil der Daten aus den genannten Ländern mindestens 80 % betragen und die Studienleitung musste in einem der genannten Länder ansässig sein.

4.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die zu berücksichtigenden Studien galten nachfolgende Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden alle Studien berücksichtigt, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge eines Krankenhauses und der Ergebnisqualität der Behandlung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht
E2	Leistungsmenge ist definiert über die Anzahl behandelte Früh- und Neugeborener mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g oder über die Anzahl behandelte Frühgeborener ≤ 32 vollendete Gestationswochen
E3	Studientypen wie unter 4.1.3 beschrieben
E4	Studien aus Deutschland, den Beneluxstaaten, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Italien, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, der Schweiz, Spanien, den USA, Kanada, Australien, Neuseeland Bei multinationalen Studien muss der Anteil der Daten aus den genannten Ländern mindestens 80 % betragen und die Studienleitung muss in einem der genannten Länder ansässig sein.
E5	100 % des ausgewerteten Zeitraums beziehen sich auf Daten ab 1990
E6	Publikationszeitraum ab 1992
E7	Untersuchung von mindestens einer der unter 4.1.2 genannten Zielgrößen
E8	Adjustierung nach Gestationsalter, Geschlecht und weiteren Risikofaktoren

Ausschlusskriterien	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
A3	Abstract nicht auf Deutsch oder Englisch
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statement [55] oder im Falle nicht randomisierter Studien vergleichbaren Standards (z. B. TREND [56], STARD [57]) genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht (< 1500 g) liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt: EMBASE, MEDLINE, CENTRAL, BIOSIS, CINAHL und Cochrane Library (CDSR, DARE, HTA).

Die Erst- und die Ergänzungsrecherche fanden am 20.09.2007 und am 14.11.2007 statt, wobei der Zeitraum der Suche aufgrund des Einschlusskriteriums E6 begrenzt wurde (siehe Anhang A1).

Eine ergänzende Recherche unter Verwendung einer alternativen, mehr an Endpunkten orientierten Suchstrategie wurde zur Erhöhung der Sensitivität in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE am 10.03.2008 durchgeführt.

Eine Aktualisierungsrecherche nach Abschluss der Extraktion der in der Erstrecherche identifizierten relevanten Publikationen erfolgte am 21.02.2008.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurde eine diesbezügliche Anfrage beim Vermont Oxford Network (VON) durchgeführt.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Das Abstract- und das Volltextscreening wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst.

Die Literaturverzeichnisse aller eingeschlossenen und der im Volltext vorliegenden ausgeschlossenen Publikationen sowie die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden per Hand nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht und wiederum von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Wurden im Verlauf der Bewertung relevante Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen, die mithilfe der Publikation nicht beantwortet werden konnten, wurden die Autoren mit einer entsprechenden Anfrage kontaktiert.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Bewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der gefundenen Studien erfolgte in mehreren Schritten (Extraktion der Daten, Bewertung der Konsistenz sowie der Qualität der Daten), die im Folgenden näher beschrieben werden.

Datenextraktion

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgten gemäß Beauftragung auf der Basis von standardisierten, speziell für Studien zur Bewertung von Mengen-Ergebnis-Beziehungen konzipierten Dokumentationsbögen [58-61]. Die Extraktion der Studiencharakteristika und -ergebnisse wurde von einem Reviewer durchgeführt. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion.

Konsistenz der Informationen

Innerhalb der Publikationen wurde die Konsistenz der verschiedenen Angaben zum gleichen Aspekt überprüft. Wenn es Diskrepanzen gab, die einen bedeutenden Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse haben könnten, wurden diese im Bericht dargestellt.

Studien- und Publikationsqualität

Die für die Qualitätseinstufung relevanten Kriterien wurden in Evidenztabelle erfasst (vgl. Abschnitt 4.4.2). Einen wichtigen Aspekt bei der Bewertung von Studien zum Verhältnis von Leistungsmenge und Ergebnisqualität stellt die Risikoadjustierung dar. Daher wurde bewertet, wie die Risikoadjustierung durchgeführt wurde, d. h. welche Faktoren berücksichtigt und welche Quellen verwendet wurden (administrative Datenbanken, klinische Datenbanken, Krankenakten). Die Qualität der verwendeten statistischen Modelle zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Ergebnis hängt von der Form der Betrachtung des Merkmals „Volumen“ (stetig, kategoriell), von der Berücksichtigung von Clustereffekten (d. h. eine aufgrund krankenhausspezifischer Gegebenheiten größeren Ähnlichkeit des Outcomes der Patienten innerhalb eines Krankenhauses im Vergleich zu Patienten aus unterschiedlichen Krankenhäusern) und von der Überprüfung der Modellgüte ab [62]. Die Vollständigkeit der Berichterstattung (z. B. Beschreibung der ausgewerteten Daten, Angabe von Punktschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten) wurde ebenfalls als Aspekt der Studien- und Publikationsqualität betrachtet.

Basierend auf der Gesamtheit dieser Qualitätskriterien wurde eine Qualitätseinstufung in Studien mit hohem und niedrigem Verzerrungspotenzial vorgenommen. Die Studienbewertung wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt und anschließend konsentiert.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Die Studien wurden anhand der Fragestellung, des Studiendesigns und der Datenquellen, des Zeitraums der Datenerhebung, des Settings der Studie (Land), der Ein- und Ausschlussdiagnosen sowie -kriterien, der relevanten Zielkriterien sowie der Anzahl der Patienten und Krankenhäuser charakterisiert.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die relevanten Studiencharakteristika und -ergebnisse wurden in Evidenztabelle zusammengefasst und vergleichend dargestellt.

Studiencharakteristika

- Jahr der Veröffentlichung
- Setting (Land, Region)
- Datenquelle
- Art der Datengewinnung
- Ziel der Datenerhebung
- Zeitraum der Datenerhebung
- Anzahl der Einheiten (Patienten, Krankenhäuser)
- Relevante Zielkriterien
- Ein- / Ausschlusskriterien
- Leistungsmengen-Kategorien
- Soziodemografische und klinische Charakteristika der Patienten (wenn möglich getrennt nach Leistungsmengen-Kategorien)

Studien- und Publikationsqualität

- Darstellung des Patientenflusses in der Studie
- Hinreichende Beschreibung von Patientenausfällen
- Hinreichende Beschreibung der Datenqualität
- Inkonsistenzen bei den Daten

- Faktoren in der Risikoadjustierung
- Plausibilität des Verfahrens zur Bestimmung der Leistungsmenge
- Gewähltes Verfahren zur Analyse der Leistungsmenge (stetig, kategoriell)
- Berücksichtigung von Clustereffekten
- Statistisches Auswertungsverfahren
- Überprüfung der Modellgüte
- Angabe von adjustierten Effektschätzern, Konfidenzintervallen, p-Werten
- Validierung des statistischen Modells
- Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial und die Übertragbarkeit beeinflussen

Ergebnisse

- Ereignisraten der Zielgrößen (adjustiert / nicht adjustiert)
- Adjustierte Zusammenhangsmaße und dazugehörige 95 %-Konfidenzintervalle (KI)
- Statistische Signifikanz (p-Werte)

Aufgrund der zu erwartenden heterogenen Studienlage waren Meta-Analysen nicht vorgesehen und wurden aufgrund der gefundenen Datenlage auch nicht durchgeführt. Es erfolgte jedoch eine abschließende zusammenfassende Bewertung der vorliegenden Informationen.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Bewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

Die Angaben zur Informationsbeschaffung, -bewertung, -synthese und -analyse (Abschnitte 4.2 bis 4.4) wurden im Vergleich zum Berichtsplan konkretisiert und ausführlicher beschrieben.

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Es ergaben sich während der Erstellung des Vorberichts keine methodischen Änderungen.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Auch nach der Veröffentlichung des Vorberichts ergaben sich keine Änderungen oder Ergänzungen gegenüber der ursprünglich geplanten Methodik.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung berichtet. Anschließend werden Inhalte und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien beschrieben und die wesentlichen Informationen in den Tabellen 1 bis 16 zusammenfassend dargestellt.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung (Literaturrecherche und Screening) aus den Datenbankrecherchen, den Durchsuchungen der Referenzlisten der systematischen Übersichten sowie den eingeschlossenen bzw. intensiv durchgearbeiteten ausgeschlossenen Studien.

Die Erst- und die Ergänzungsrecherche ergaben 5335 Zitate (davon 2571 Duplikate), die Aktualisierungsrecherche ergab 153 Zitate (davon 71 Duplikate), sodass insgesamt 2846 Referenzen überprüft wurden.

Die komplementäre Recherche zur Sensitivitätserhöhung führte in MEDLINE zu 1394 und in EMBASE zu 1278 Referenzen. Nach Abzug der 1322 Duplikate (in den beiden Datenbanken und gegenüber der Erst- und Ergänzungsrecherche) ergaben sich 1350 Referenzen der komplementären Recherche, die überprüft wurden.

Insgesamt wurden 422 Publikationen im Volltext gesichtet. Diese setzen sich zusammen aus 401 durch die Recherche identifizierten Publikationen, 20 Volltexten, die in den Referenzlisten der Primär- und Sekundärliteratur identifiziert wurden, sowie einem unveröffentlichten Manuskript (Heller 2008), welches das IQWiG auf Anfrage erhielt. Die verwendete Sekundärliteratur ist in Anhang A2 dokumentiert.

Nach Sichtung der Volltexte wurden von beiden Gutachtern übereinstimmend 12 Publikationen eingeschlossen, die restlichen aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen. Bei 16 Studien ließen sich die Ausschlussgründe erst nach einer ausführlichen Analyse der Publikation definitiv darstellen; diese werden in Anhang B1 kurz hinsichtlich ihrer wesentlichen Charakteristika dargestellt.

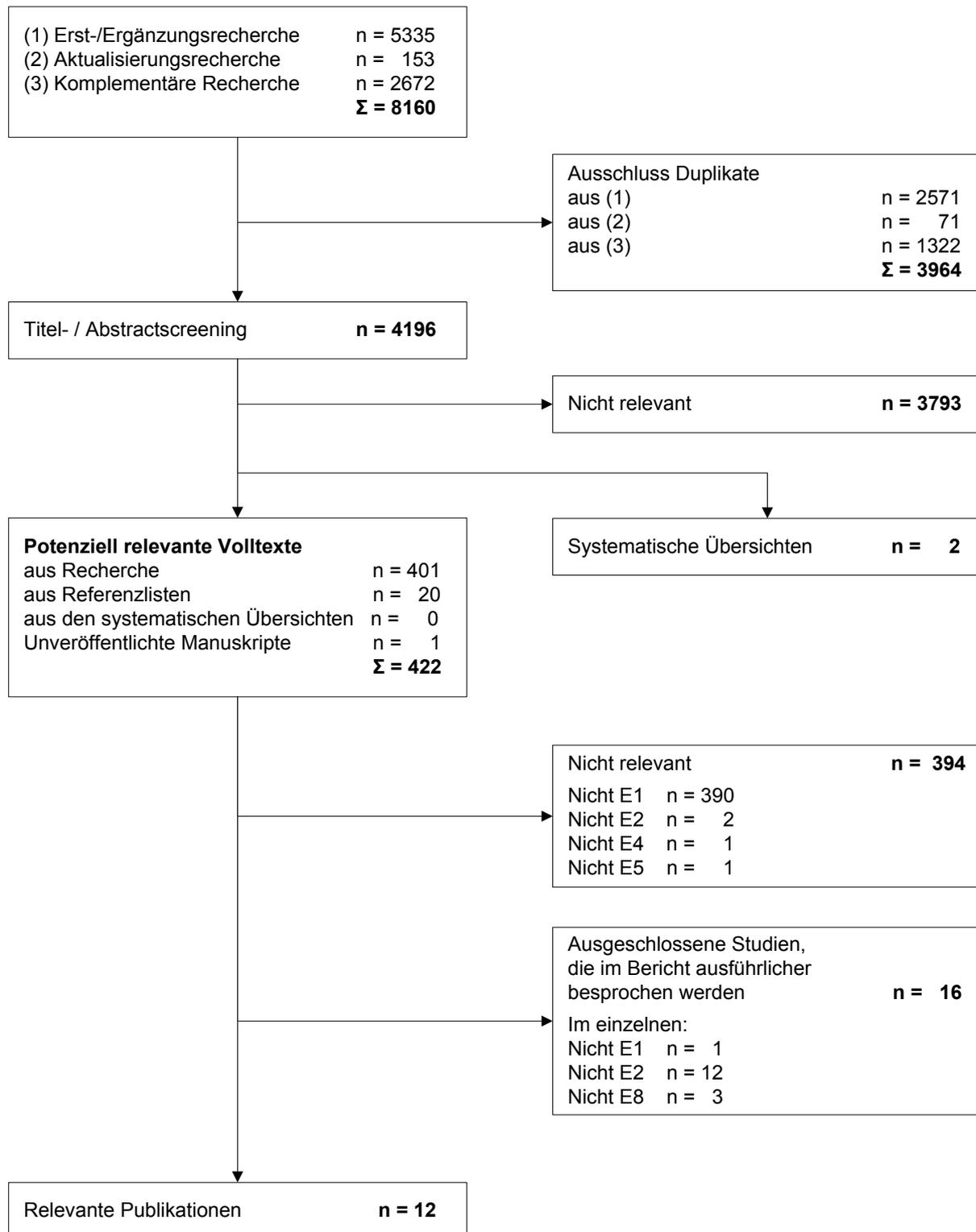


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool

5.1.2 Anfrage an Autoren und Netzwerke

Die Autoren von 5 Studien (Costeloe 2000, Heller 2007, Heller 2008, Morales 2005, Synnes 2001 / 2006) wurden persönlich angeschrieben, um Informationen hinsichtlich eines Studienein- oder -ausschlusses sowie weitere relevante Daten zu erlangen. Drei Autoren (Heller 2007 / 2008, Morales 2005, Synnes 2001 / 2006) antworteten und ermöglichten damit die Klärung dieser Fragen.

Zudem wurde das in der Anhörung genannte Vermont Oxford Network (VON) mit einer Anfrage nach Publikationen und Berichten zur Thematik kontaktiert. Das VON antwortete mit der Übersendung von 2 Studien, die jedoch schon in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert worden waren (Rogowski 2004) bzw. nicht relevant waren (Horbar et al. [63]).

Nähere Details zu den Anfragen finden sich in Anhang C.

5.1.3 Informationen aus der Anhörung

Aus den eingegangenen Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung ergaben sich keine zusätzlichen Informationen zu weiteren relevanten Studien. Der resultierende Studienpool blieb unverändert.

5.1.4 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden 12 Publikationen zu 10 Studien eingeschlossen, die im Folgenden zusammenfassend beschrieben und in den Tabellen 1 bis 16 dargestellt werden.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Studiendesign und Datenquellen

Die resultierende relevante Literatur setzt sich zusammen aus 11 Publikationen, die zwischen 1997 und 2007 veröffentlicht wurden, sowie einem unveröffentlichten Manuskript (siehe Tabelle 1). Der Zeitraum der Datenerhebung variierte in den Studien zwischen 1 und 10 Jahren, wobei die ältesten Daten aus dem Jahr 1991 stammten und die aktuellsten aus dem Jahr 2007. 5 der Publikationen stammten aus Deutschland, 1 aus Frankreich, 1 aus dem Vereinigten Königreich, 1 aus Finnland, 3 aus den USA und 1 aus Kanada.

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um die Auswertung von Daten aus Datenbanken, die nicht speziell zum Zweck der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsvolumen und Ergebnisqualität angelegt wurden. Bartels 2005, Bartels 2006 und Bartels 2007a werten Daten zur allgemeinen Qualitätssicherung der Niedersächsischen

Perinatal- und Neonatalerhebung aus. Bartels 2007b basiert auf Daten des NEO-KISS Überwachungssystem für nosokomiale Infektionen auf deutschen NICUs für alle Kinder < 1500 g. Bei Egreteau 2001 handelt es sich um eine prospektive Untersuchung von 8 Versorgungsstufe-III-NICUs in Nord- und Ostfrankreich. In Hamilton 2007 wird ein Teilaspekt der UK Neonatal Staffing Study (UKNSS) ausgewertet. Die UKNSS wurde primär zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Personalausstattung und Mortalität durchgeführt. Die Auswertung von Heller 2008 basiert auf bundesweiten Krankenhausabrechnungsdaten von AOK-Patienten. Die Daten von Horbar 1997 und Rogowski 2004 stammen aus der Vermont Oxford Network (VON) Database. Die teilnehmenden Institutionen aus Nordamerika, Europa, Asien und Australien geben Daten an das Netzwerk für alle im Krankenhaus geborenen Kinder < 1500 g inkl. derjenigen, die vor der NICU-Aufnahme verstarben, sowie für alle außerhalb des Krankenhauses in dieser Geburtsgewichtskategorie Geborenen, die innerhalb von 28 Tagen nach Geburt aufgenommen werden. In den eingeschlossenen Studien aus dem VON wurden nur Daten aus Kliniken in den USA berücksichtigt. Bei Phibbs 2007 wurden kalifornische Daten aus Geburtsurkunden, Totenscheinen und Krankenhausentlassungsunterlagen zusammengeführt. Rautava 2007 führte Daten aus dem Finnish National Medical Birth Register und von Totenscheinen zusammen. Shah 2005 verwendete Daten zur allgemeinen Qualitätssicherung des Canadian Neonatal Network (17 Krankenhäuser mit 75 % der tertiären NICU-Betten in Kanada). Trainierte Forschungsassistenten erhoben täglich prospektiv Daten von den mütterlichen und kindlichen Aufzeichnungen in jedem teilnehmenden Zentrum.

8 der 12 Publikationen benannten in der Formulierung ihres Studienziels die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität bei sehr untergewichtigen Frühgeborenen (Bartels 2005, Bartels 2006, Bartels 2007a, Bartels 2007b, Heller 2008, Horbar 1997, Phibbs 2007, Rogowski 2004), die anderen führten einen solchen Parameter als zusätzlichen Befund in ihren Ergebnissen an. 5 der 12 eingeschlossenen Publikationen (Bartels 2005, Bartels 2006, Bartels 2007a, Bartels 2007b, Heller 2008) wurden maßgeblich durch Arbeitsgruppen in Deutschland erstellt.

4 der 12 Publikationen stammen von Bartels et al. (Bartels 2005, Bartels 2006, Bartels 2007a, Bartels 2007b). Bartels 2006 hat für die vorliegende Fragestellung die größte Relevanz, da hier die Untersuchung der Assoziation zwischen NICU-Leistungsmengen und neonataler Mortalität primäres Studienziel ist. Bei Bartels 2007a steht die Analyse des Zusammenhangs zwischen Geburtsklinik-Leistungsmenge und neonataler Mortalität im Vordergrund. Bartels 2005 vergleicht primär SGA- und AGA-VLBW-Kinder hinsichtlich Mortalität und Morbidität (IVH, PVL, RDS). Diese 3 Publikationen basieren auf einer identischen Datenquelle (Niedersächsische Perinatal- und Neonatalerhebung). Bartels 2006 und Bartels 2007a beziehen sich dabei auf denselben Zeitraum (1991-1999), aber nicht völlig identische Untersuchungskollektive. Bartels 2005 entspricht einer Teilmenge des Zeitraums der Studien Bartels 2006 und Bartels 2007a. Im Rahmen der Gesamtbeurteilung der Ergebnisse werden diese 3 Publikationen von Bartels als 1 Studie gewertet, wobei primär auf Bartels 2006 als

Hauptpublikation Bezug genommen wird. Bartels 2007b untersucht die Assoziation zwischen dem SGA-Status von VLBW-Neugeborenen und einem erhöhten Risiko für nosokomiale Infektionen sowie NEC und basiert auf einer anderen Datenquelle (NEO-KISS) und auf einem unterschiedlichen Zeitraum (2000-2004).

Verwendete Messzeiträume und Zielgrößen

Mit Ausnahme von 2 Publikationen (Bartels 2007b, Egreteau 2001) berichteten alle Studien Mortalitätsraten, meist war der Tod innerhalb von 28 Tagen nach der Geburt der primäre Endpunkt. Zwei Studien untersuchten die 1-Jahres-Mortalität (Phibbs 2007 – hier, falls das Kind kontinuierlich hospitalisiert war – sowie Rautava 2007).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Genauigkeit der Beschreibung bzw. die Definition von Ein- und Ausschlusskriterien zeigte zwischen den Studien keine ausgeprägten Differenzen (vgl. Tabelle 2), 5 der 12 eingeschlossenen Studien (s. o.) rekurrten auf spezielle, für die VLBW-Klientel etablierte Datenerhebungen. Falls angegeben (Bartels 2005, Hamilton 2007, Rautava 2007, Shah 2005), waren meist schwere oder zum Tod führende angeborene Fehlbildungen der Grund für einen Ausschluss dieser speziellen Patientenuntergruppe.

Weitere Ausschlusskriterien in manchen Publikationen waren insbesondere Kinder, die nicht eindeutig einer NICU zugeordnet werden konnten, Totgeborene, LGA-Kinder, fehlende Kerndaten wie z. B. Geschlecht und Gestationsalter, Geburtsgewicht < 500 g sowie Kinder, die außerhalb eines Krankenhauses geboren wurden oder verstarben.

Wesentliches Einschlusskriterium der meisten Studien war ein Geburtsgewicht < 1500 g bzw. eine Kombination dieses Kriteriums mit Gestationsalter-Grenzen. 3 Studien rekurrten primär auf ein Gestationsalter von ≤ 32 Wochen (Bartels 2007a, Egreteau 2007, Shah 2005).

Studienpopulation

Die Anzahl eingeschlossener Patienten reichte von 605 Kindern (Shah 2005) bis zu 94110 (Rogowski 2004), die meisten Studien umfassten einige Tausend Kinder. Die Anzahl der Krankenhäuser schwankte zwischen 8 (Egreteau 2001) und 332 (Rogowski 2004).

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in den Tabellen 3 und 4, falls angegeben, getrennt nach Leistungsmengenkategorien aufgelistet. Die Berichterstattung hinsichtlich der Patientencharakteristika des gesamten Kollektivs bzw. der einzelnen Kategorien in den Leistungsmengen war heterogen, meist fanden sich jedoch Angaben zum Gestationsalter, dem Gewicht und Geschlecht, dem Anteil von Mehrlingen sowie SGA-Kindern und zum Geburtsmodus.

Das mittlere Gestationsalter lag in den eingeschlossenen Studien zwischen 26,8 und 29,5

Wochen, das mittlere Geburtsgewicht zwischen 1048 und 1271 g. Das Geschlechterverhältnis war meist zugunsten der Jungen verschoben, mit einem maximalen Anteil von 58,5 %. In den Studien, die Mehrlinge anführten, lag der Anteil bei 16 % bis 28 %. SGA-Säuglinge hatten einen Anteil an allen Lebendgeborenen von 13 % bis 29 %. Bei der Art der Geburt wurde ein hoher Sectioanteil beobachtet (57 % bis 87 %).

2 Studien lieferten Patientencharakteristika-Daten in Bezug auf Leistungsmengenkategorien (Hamilton 2007, Horbar 1997). Dabei wurden für die meisten Charakteristika keine wesentlichen Differenzen beobachtet; NICUs mit hoher Leistungsmenge behandelten bei Hamilton 2007 eher Kinder mit sehr geringem mittleren Geburtsgewicht, bei Horbar 1997 erfolgte in diesen NICUs häufiger eine vaginale Geburt, und die Gabe von antenatalen Steroiden wurde hier seltener verzeichnet.

Leistungsmenge-Kategorien

Bei kategorieller Darstellung der Leistungsmengen waren die Grenzen heterogen, hinsichtlich der Bestimmung der jeweiligen Kategorie fanden sich meist keine oder nicht plausible Angaben, mit 2 Ausnahmen: Hamilton 2007 gab – auf Tucker 2002 Bezug nehmend – an, dass die Definition der Leistungsmengen („high“, „medium“ und „low volume“) sich auf etwa jeweils ein Drittel aller Aufnahmen von VLBW-Kindern in der Studienperiode bezog. Heller 2008 verwendete Terzile und Quartile der einzelnen Leistungsmengen pro NICU.

Die in den Studien verwendeten NICU-Referenzgrößen für Leistungsmengen erstreckten sich über einen Bereich von ≥ 36 bis > 100 , die entsprechenden NICU-Vergleichsgrößen von ≤ 10 bis ≤ 100 .

In den folgenden Tabellen sind die wesentlichen Studiencharakteristika aller in die Bewertung einfließenden Studien zusammengefasst.

Tabelle 1: Übersicht über die bewerteten Studien

Studie	Setting	Datenquellen	Datengewinnung	Ziel der Datenerhebung	Zeitraum der Datenerhebung	Zahl der Einheiten	Relevante Zielkriterien
Bartels							
2006	Deutschland, Niedersachsen	Niedersächsische Perinatal- und Neonatalerhebung	prospektiv, Zusammenführung retrospektiv	allgemeine Qualitätssicherung	01/1991–12/1999	Pat.: 4379 KH: 36	neonatale Mortalität
2005	Deutschland, Niedersachsen	Niedersächsische Perinatal- und Neonatalerhebung	prospektiv, Zusammenführung retrospektiv	allgemeine Qualitätssicherung	01/1991–12/1996	Pat.: 1623 KH: 32	Mortalität IVH PVL RDS
2007a	Deutschland, Niedersachsen	Niedersächsische Perinatal- und Neonatalerhebung	prospektiv, Zusammenführung retrospektiv	allgemeine Qualitätssicherung	01/1991–12/1999	Pat.: 5083 (inkl. 517 Totgeborene) KH: 36	7-Tages-Mortalität
Bartels 2007b	Deutschland	NEO-KISS	prospektiv	Surveillance und spezifische Qualitätssicherung nosokomialer Infektionen in NICUs	01/2000–12/2004	Pat.: 2918 KH: 47	nosokomiale Sepsis, nosokomiale Pneumonie, NEC
Egreteau 2001	Frankreich	Beobachtungsstudie	prospektiv	Auftreten von CLD / BPD (Sauerstoffbedarf am 28. Lebenstag, nach 36 oder 42 Wochen p. c.)	01/1997–12/1997	Pat.: 802 KH: 8	CLD / BPD
Hamilton 2007	Vereinigtes Königreich	UK Neonatal Staffing Study	prospektiv	Datenerhebung für die UK Neonatal Staffing Study (Zusammenhang Personal-ausstattung und Mortalität)	03/1998–04/1999	Pat.: 2585 KH: 54	Krankenhausmortalität und “discharge home to die”

(Fortsetzung)

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

Tabelle 1 (Fortsetzung): Übersicht über die bewerteten Studien

Studie	Setting	Datenquellen	Datengewinnung	Ziel der Datenerhebung	Zeitraum der Datenerhebung	Zahl der Einheiten	Relevante Zielkriterien
Heller 2008	Deutschland	Krankenhausabrechnungsdaten von AOK-Patienten	prospektiv	Krankenhausabrechnung	01/2002–09/2007 ^a	Pat.: 12368 KH: 228	30-Tages-Mortalität
Horbar 1997	USA	Vermont Oxford Network	prospektiv	allgemeine Qualitätssicherung	01/1991–12/1992	Pat.: 7642 KH: 62	neonatale Mortalität
Phibbs 2007	USA, Kalifornien	Geburtsurkunden / Totenscheine / „hospital discharge abstracts“	prospektiv, Zusammenführung retrospektiv	amtliche Statistik und allgemeine Gesundheitsberichterstattung	01/1991–12/2000	Pat.: 48237 KH: 156 – 168	Krankenhausmortalität
Rautava 2007	Finnland	Finnish National Medical Birth Register / Totenscheine	prospektiv, Zusammenführung retrospektiv	amtliche Statistik und allgemeine Gesundheitsberichterstattung	01/2000–12/2003	Pat.: 2291 (inkl. 270 Totgeborene) KH: 19	1-Jahres-Mortalität
Rogowski 2004	USA	Vermont Oxford Network	prospektiv	allgemeine Qualitätssicherung	01/1995–12/2000	Pat.: 94110 KH: 138 – 332	Krankenhausmortalität
Shah 2005	Kanada	Canadian Neonatal Network	prospektiv	allgemeine Qualitätssicherung	01/1996–10/1997	Pat.: 605 KH: 17	Krankenhausmortalität IVH CLD / BPD PDA nosokomiale Infektion
<p>a: Entlassungsdaten p. c.: post conceptionem, IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie / Hirnblutung, CLD / BPD: chronische Lungenerkrankungen / bronchopulmonale Dysplasie, NEC: nekrotisierende Enterokolitis, RDS: Atemnotsyndrom, PDA: persistierender Ductus arteriosus, NEO-KISS: Surveillance-System für nosokomiale Infektionen bei Frühgeborenen auf neonatologischen Intensivstationen</p>							

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Studie		Ein- und Ausschlusskriterien
Bartels		
2006	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gestationsalter 24–30 Wochen UND ▪ Geburtsgewicht < 1500 g
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinder, die nicht eindeutig einer Neonatalintensivstation zugeordnet werden konnten ▪ nicht eindeutig bestimmbares Gestationsalter ▪ Totgeborene ▪ fehlende Daten
2005	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geburtsgewicht < 1500 g UND ▪ Gestationsalter 25–29 Wochen
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Fehlbildung ▪ LGA-Kinder
2007a	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gestationsalter 24–30 Wochen
	AUS	-
Bartels 2007b	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geburtsgewicht < 1500 g UND ▪ Gestationsalter 24–28 Wochen
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Daten für Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht oder Ein- / Mehrling-Status
Egreteau 2007	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gestationsalter ≤ 31 Wochen
	AUS	-
Hamilton 2007	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gestationsalter ≤ 31 Wochen UND / ODER ▪ Geburtsgewicht ≤ 1500 g
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle durch kongenitale Anomalien, kongenitale Stoffwechselerkrankungen, nach komplexer Herzchirurgie oder Organtransplantation und bei reanimierten Totgeborenen ▪ fehlende Daten
Heller 2008	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AOK-Patienten ▪ Aufnahmegewicht 300–1499 g ▪ Alter ≤ 1 Tag
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehlbildung (definiert durch Hauptdiagnose aus Kapitel Q des ICD-10) ▪ Totgeborene ▪ falls anhand der Daten kein 30 Tage-Follow-up möglich war ▪ Kinder, die in Kliniken geboren wurden, die von 2002–2004 weniger als 5 VLBW-Kinder behandelten
Horbar 1997	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geburtsgewicht 501–1500 g
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankenhäuser, bei denen > 10 % der Fälle fehlende Angaben zu den untersuchten Variablen aufwiesen ODER ▪ individuelle Fälle mit fehlenden Angaben zu den untersuchten Variablen
Phibbs 2007	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geburtsgewicht < 1500 g
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anenzephalie, polyzystische Nierenerkrankung, Trisomie 13, Trisomie 18 ▪ Geburtsgewicht < 500 g ODER ▪ intrauteriner Tod, falls nicht sicher nach Krankenhausaufnahme eingetreten

(Fortsetzung)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien

Studie		Ein- und Ausschlusskriterien
Rautava 2007	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geburt in Level-II- oder -III-Krankenhaus (Finnland) ▪ Geburtsgewicht < 1500 g ODER ▪ Gestationsalter < 32 Wochen
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trisomie 13, Trisomie 18, Triploidie, double-outlet right ventricle, double-outlet left ventricle, Taussig-Bing-Komplex, Transposition der großen Arterien, Herzhypoplasie, hypoplastisches Linksherzsyndrom, hypoplastischer linker Ventrikel, univentrikuläres Herz, Pulmonalklappenatresie, Anenzephalie, bilaterale Nierenagenesie, Potter-Syndrom, Akranie, okzipitale Enzephalozele, Holoprosenzephalie, semilobäre Holoprosenzephalie, zervikale Meningozele, ausgeprägte bilaterale polyzystische / mikrozystische Nierenerkrankung, bilaterale schwere Lungenhypoplasie, bilaterale rudimentäre Lungen, kongenitale Trachealstenose, Trachealhypoplasie, Zwerchfellagenesie ▪ Geburt in Level-I-Krankenhaus ▪ Hausgeburt ▪ Geburt in KH mit weniger als 5 Frühgeborenen-Geburten (Definition s. o.) im Studienzeitraum
Rogowski 2004	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geburtsgewicht 501–1500 g
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geburtsgewicht ≤ 500 g ODER ▪ Geburt außerhalb des VON
Shah 2005	EIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einlinge ▪ Outborn-Kinder (außerhalb von Perinatalzentren) ▪ Gestationalalter ≤ 32 Wochen
	AUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ letale Fehlbildungen ▪ Gestationsalter ≤ 23 Wochen ▪ moribunde Kinder
<p>KH: Krankenhaus, VON: Vermont Oxford Network, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie, LGA: large for gestational age</p>		

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

Tabelle 3: Charakteristika der Frühgeborenen, getrennt nach Leistungsmengenkategorien (Teil 1)

Studie Leistungsmenge	N	Gestationsalter (Wochen)	Geburtsgewicht (g)	Geschlecht (% weiblich)	Einlinge (%)	SGA (%)	Ethnie (% schwarz)	Fehlbildung (%)
Bartels								
2006	4379	28,2 (1,8) ^a	1050 (370–1495) ^b	48,4	71,0	13,5 / 81,4 / 5,1 ^c	n. g.	5,1
2005	1623	27,9 (1,4) ^a	n. g.	47,2	83,8	10,7	n. g.	n. g.
2007a	5083	28,1 (1,9) ^a	n. g.	48,2	73	14,6 / 80,2 / 5,2 ^c	n. g.	n. g.
Bartels 2007b	2918	26,8 (1,4) ^a	n. g.	45,8	74,7	13,4	n. g.	n. g.
Egreteau 2001	802	28,8 (1,9)	1183 (340)	45,1	71	n. g.	n. g.	n. g.
Hamilton 2007	2585	29,3 (2,6)	1231,7 (359)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
< 35	n. g.	29,5 (2,5)	1270,5 (373)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
35–57	n. g.	29,3 (2,5)	1257,3 (356)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
> 57	n. g.	29,0 (2,6)	1176,4 (344)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Heller 2008	12368	n. g.	1071 (n. g.)	48,9	79,8	– / – / 0,2 ^c	n. g.	n. g.
Horbar 1997	7672	28,5 (2,9)	1059 (281)	48,6	77,2	29,3	28,9	3,0
< 47	n.g	28,6 (3,0)	1076 (290)	51	79	28	27	2
47–77	n.g	28,3 (2,8)	1050 (279)	47	72	25	27	3
78–113	n.g	28,6 (3,0)	1055 (284)	49	78	32	37	3
> 113	n.g	28,5 (2,9)	1061 (277)	48	76	30	25	3
Phibbs 2007	48237	n. g.	n. g.	n. g.	77,5 ^a	9,4 ^a	17,5 ^a	n. g.
Level 1, ≤ 10	2636	n. g.	n. g.	n. g.	84,6	8,5	8,9	n. g.
Level 1, > 10	1379	n. g.	n. g.	n. g.	80,2	8,2	12,2	n. g.
Level 2, ≤ 10	872	n. g.	n. g.	n. g.	84,6	13,2	15,4	n. g.
Level 2, 11–25	2270	n. g.	n. g.	n. g.	79,6	10,2	13,3	n. g.
Level 2, > 25	4071	n. g.	n. g.	n. g.	78,3	9,7	21,0	n. g.
Level 3A, ≤ 25	717	n. g.	n. g.	n. g.	80,1	8,9	14,6	n. g.
Level 3A, 26–50	1450	n. g.	n. g.	n. g.	79,0	7,7	18,5	n. g.
Level 3A, > 50	1470	n. g.	n. g.	n. g.	81,4	3,6	12,7	n. g.
Level 3B or 3C, ≤ 25	1357	n. g.	n. g.	n. g.	77,6	10,0	10,6	n. g.
Level 3B/3C, 26–50	6567	n. g.	n. g.	n. g.	77,3	11,1	16,2	n. g.
Level 3B/3C/3D, 51–100	12744	n. g.	n. g.	n. g.	77,8	9,8	20,7	n. g.
Level 3B/3C/3D, > 100	12704	n. g.	n. g.	n. g.	73,7	8,8	18,4	n. g.

(Fortsetzung)

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

Tabelle 3 (Fortsetzung): Charakteristika der Frühgeborenen, getrennt nach Leistungsmengenkategorien (Teil 1)

Studie Leistungsmenge	N	Gestationsalter (Wochen)	Geburtsgewicht (g)	Geschlecht (% weiblich)	Einlinge (%)	SGA (%)	Ethnie (% black)	Fehlbildung (%)
Rautava 2007	2291	28,4 (2,8) ^a	n. g.	44,1	n. g.	28,0 / 69,2 / 2,8 ^c	n. g.	n. g.
Rogowski 2004	94110	28,46 (2,96)	1048,32 (287,30)	49	72	21	28	4
Shah 2005	605	n. g.	n. g.	41,5 ^a	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Darstellung kontinuierlicher Werte als Mittelwert (Standardabweichung), falls nicht anders angegeben. a: Eigene Berechnung (gewichteter Mittelwert) b: Median (Minimum – Maximum) c: SGA / AGA / LGA N: Anzahl Frühgeborene SGA: small for gestational age, AGA: appropriate for gestational age, LGA: large for gestational age, n. g.: nicht genannt								

Tabelle 4: Charakteristika der Frühgeborenen, getrennt nach Leistungsmengenkategorien (Teil 2)

Studie Leistungsmenge	N	Seccio (%)	1-Minuten- APGAR	inborn (%)	antenatale Steroide (%)	Schwangeren- vorsorge (%)	Alter der Mutter (Jahre)	Erstgebärende (%)
Bartels								
2006	4379	86,5	n. g.	53,2	n. g.	n. g.	1,1 / 86,7 / 12,3 ^a	57,0
2005	1623	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	3,3 / 85,8 / 11,1 ^b	39,4
2007a	5083	77,2	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	1,2 / 86,4 / 12,5 ^a	56,6
Bartels 2007b	2918	86,7	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Egreteau 2007	802	57	n. g.	68	51	n. g.	n. g.	n. g.
Hamilton 2007	2585	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
< 35	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
35–57	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
> 57	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Heller 2008	12368	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

(Fortsetzung)

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

Tabelle 4 (Fortsetzung): Charakteristika der Frühgeborenen, getrennt nach Leistungsmengenkategorien (Teil 2)

Studie Leistungsmenge	N	Sectio (%)	1-Minuten- APGAR	inborn (%)	antenatale Steroide (%)	Schwangeren- vorsorge (%)	Alter der Mutter (Jahre)	Erstgebärende (%)
Horbar 1997	7672	56,9	4,8 (2,5)	81,7	25,1	90,3	n. g.	n. g.
< 47	n. g.	57	5,0 (2,4)	89	20	91	n. g.	n. g.
47–77	n. g.	57	4,7 (2,5)	72	29	87	n. g.	n. g.
78–113	n. g.	54	4,7 (2,5)	89	23	89	n. g.	n. g.
> 113	n. g.	58	4,8 (2,5)	80	26	92	n. g.	n. g.
Phibbs 2007	48237	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 1, ≤ 10	2636	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 1, > 10	1379	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 2, ≤ 10	872	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 2, 11–25	2270	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 2, > 25	4071	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 3A, ≤ 25	717	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 3A, 26–50	1450	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 3A, > 50	1470	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 3B or 3C, ≤ 25	1357	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 3B/3C, 26–50	6567	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 3B/3C/3D, 51–100	12744	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Level 3B/3C/3D, > 100	12704	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Rautava 2007	2291	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	55,3
Rogowski 2004	94110	62	5,4 (2,5)	n. g.	n. g.	96	n. g.	n. g.
Shah 2005	605	n. g.	n. g.	0 ^c	30,6 ^d	93,8	n. g.	n. g.
Darstellung kontinuierlicher Werte als Mittelwert (Standardabweichung)								
a: < 18 / 18–35 / > 35 Jahre								
b: < 20 / 20–35 / > 35 Jahre								
c: „outborn“ als Einschlusskriterium								
d: „complete“ oder „partial“; nur „complete“ 9,3 %								
N: Anzahl Frühgeborene								
n. g.: nicht genannt								

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Durchführung bzw. Berichterstattung konnte bei keiner Studie als optimal bezeichnet werden. Eine Übersicht über die Qualitätsmerkmale der eingeschlossenen Studien wird in den Tabellen 5 und 6 gegeben.

Qualität und Validität der Datenquellen

Angaben zur Datenqualität, Datenvalidität oder Vollständigkeit wurden in den Studien nur unzureichend gemacht. Bartels 2006 führte Daten aus der Niedersächsischen Perinatal- und Neonatalerhebung zusammen. Die Perinatalerhebung dokumentierte 97 % aller Geburten, Daten der Neonatalerhebung waren für alle Kinder verfügbar, die innerhalb von 10 Tagen nach Geburt in einer NICU aufgenommen wurden; fehlende Daten wurden laut Auskunft der Autoren nicht erwartet. Hamilton 2007 berichtete, dass 1,9 % (n = 51) der VLBW-Kinder wegen fehlender Daten in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Phibbs 2007 gab an, dass über die Vernetzung zweier kalifornischer Datenbanken mindestens 99 % der Informationen abgeglichen werden konnten. Rautava 2007 vermerkte, dass das *Finnish National Medical Birth Register* (in Verbindung mit dem *Central Population Register* der Lebendgeburten) mit dem *Cause of Death Register* verbunden wurde. Das erste Register deckte praktisch 100 % aller Lebend- und Totgeburten ab. Weiter wurden die antenatalen mütterlichen Informationen aufgrund der öffentlich geförderten vorgeburtlichen freien Versorgung erhoben, die 99,8 % der Schwangeren erfasst.

Der Patientenfluss in den Studien, ein- und ausgeschlossene Kinder sowie aus den Studien ausscheidende Personen waren in den Publikationen meist transparent dargestellt, wesentliche Inkonsistenzen bei den Daten wurden nicht verzeichnet.

Risikoadjustierung

In allen Studien kamen Risikoadjustierungsmodelle zur Anwendung, die die zur Verfügung stehenden Informationen ausschöpften, jedoch hinsichtlich ihrer Faktorenanzahl und der Art der Faktoren (kindliche Kovariablen, mütterliche Kovariablen, Krankenhaus-Kovariablen) variierten.

Statistische Verfahren

In allen Studien wurde zur Risikoadjustierung die multifaktorielle logistische Regression verwendet, eine Publikation benutzte zusätzlich ein Cox-Proportional-Hazards-Reggressionsmodell (Bartels 2005). Nur 2 Studien modellierten den Zusammenhang zwischen der Variablen „Leistungsmenge“ und dem Zielkriterien „Sterblichkeit von Früh- und Neugeborenen“ kontinuierlich (Horbar 1997, Rogowski 2004). In fast allen Studien erfolgte die Modellierung des Zusammenhangs zwischen den Zielgrößen und der Leistungsmenge mithilfe von Daten auf Patientenebene. Lediglich Egreteau 2001 und Rautava 2007 stellten

die Assoziation von Leistungsmenge und Ergebnisqualität auf Krankenhausebene dar. Die meisten Studien machten Angaben zur Güte des gewählten Modells, mit Ausnahme von Egreteau 2001, Rautava 2007 und Shah 2005. Quantitative Angaben zur Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve (*Area Under Receiver Operating Curve* = AUROC oder auch c-Statistik) [62] lagen zwischen 0,82 und 0,92 (theoretisch maximaler Wert = 1,00). 7 Publikationen (Bartels 2006, Bartels 2007a, Bartels 2007b, Heller 2008, Horbar 1997, Phibbs 2007, Rogowski 2004) berücksichtigten in der Analyse die Möglichkeit von Clustereffekten. Adjustierte Punktschätzer (meist OR) und deren Konfidenzintervalle für den Effekt der Leistungsmenge auf die relevanten Zielgrößen wurden in lediglich 3 Publikationen nicht angegeben (Egreteau 2001, Rautava 2007, Shah 2005). Eine Validierung des Modells erfolgte bei 4 Studien (Heller 2008, Horbar 1997, Phibbs 2007, Rogowski 2004).

Verzerrungspotenzial

Basierend auf den in Abschnitt 4.3 und 4.4.2 beschriebenen Qualitätskriterien wurden die Studien bezüglich ihres Verzerrungspotenzials in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ eingestuft. 6 Studien (Bartels 2006, Bartels 2007b, Heller 2008, Horbar 1997, Phibbs 2007, Rogowski 2004) wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial und 4 Studien (Egreteau 2001, Hamilton 2007, Rautava 2007, Shah 2005) mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Tabelle 5: Studien- und Publikationsqualität (Teil 1)

Studie	Ist der Patientenfluss transparent dargestellt?	Sind die Drop-outs vollständig beschrieben?	Ist die Datenqualität hinreichend beschrieben?	Gibt es Inkonsistenzen bei den Daten?	Ist das Verfahren zur Bestimmung der Volumengrenze plausibel?	Risikoadjustierung
Bartels 2006	nein ^a	nein ^a	ja	nein	nein ^b	Gestationsalter, Geschlecht, Ein- / Mehrlinge, Erst- / Mehrgebärende, vorherige Totgeburt / Fehlgeburten / Schwangerschaftsabbrüche, Risikoschwangerschaft, Zervixweite bei Aufnahme, vorzeitige Wehentätigkeit, Plazentainsuffizienz, Geburtsmodus, Pädiaterpräsenz bei Geburt, inborn / outborn, Geburtsjahr, kindliche Fehlbildung, size for GA, 5-Minuten-APGAR, Atemnotsyndrom, Herkunftsland der Mutter*, Berufstätigkeit der Mutter*, mütterliches Alter*, mütterlicher BMI*, Familienstand*, Rauchen in der Schwangerschaft*, Krankenhausbehandlung während Schwangerschaft (Zahl der Tage)*, vorzeitiger Blasensprung / Amnioninfektionssyndrom, fetale Lage*, mütterlicher Diabetes*, Präeklampsie/Hypertonie*, mütterliche Anämie*, Komplikation der Mutter*, mütterliches Fieber*, Tod der Mutter*, Zeit seit letzter antenataler Steroidgabe*, Geburt an tatsächlicher Geburtsklinik geplant*, Zeit zwischen Geburt und NICU-Aufnahme*, Zahl der Neonatologen*, Geburtsgewicht*.
2005	ja	ja	ja	nein	nein ^b	Geschlecht, Gestationsalter, Ein- / Mehrlinge <u>Mortalität</u> : zusätzlich 5-Minuten-APGAR, Hypothermie, IVH 3-4 <u>IVH</u> : zusätzlich Hypothermie, Sepsis, PVL, maschinelle Beatmung <u>PVL</u> : zusätzliche IVH 3-4, chirurgischer Eingriff, Tokolyse <u>RDS</u> : Geburtsjahr, 5-Minuten-APGAR, Hypothermie, Sepsis, PDA, vorzeitiger Blasensprung / Amnioninfektionssyndrom, Tokolyse, antenatale Steroide, Geburtsmodus

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Teil 1)

Studie	Ist der Patientenfluss transparent dargestellt?	Sind die Drop-outs vollständig beschrieben?	Ist die Datenqualität hinreichend beschrieben?	Gibt es Inkonsistenzen bei den Daten?	Ist das Verfahren zur Bestimmung der Volumengrenze plausibel?	Risikoadjustierung
Bartels 2007a	ja	ja	ja	nein	nein ^b	Geschlecht, Gestationalalter, Ein- / Mehrlinge, Geburtsjahr, nicht-deutsche Herkunft*, Familienstand*, Berufstätigkeit während Schwangerschaft*, vorheriger Schwangerschaftsabbruch/Totgeburt*, Erst- / Mehrgebärende, mütterliches Alter*, mütterlicher BMI*, Zahl der Untersuchungen während Schwangerschaft*, Ultraschalluntersuchungen während Schwangerschaft, Zahl der Krankenhaustage während der Schwangerschaft*, Risikoschwangerschaft, Bluthochdruck, Diabetes*, Anämie*, Rauchen, Zervixweite bei Aufnahme, Plazentainsuffizienz, Amnioninfektionssyndrom (auch V.a.)*, mütterliches Fieber*, Geburt in tatsächlicher Geburtsklinik geplant*, fetale Lage*, antenatale Steroide, inborn / outborn, Kinderarztpräsenz bei Geburt*, Hebammenpräsenz bei Geburt*, Leistungsmenge der NICU (in Regressionsmodell für Analyse ohne Totgeborene berücksichtigt; für Regressionsmodell mit Totgeborenen nach unifaktorieller Analyse zunächst eingeschlossen, später nicht berücksichtigt), size for GA, 5-Minuten-APGAR, kindliche Fehlbildung, Hypothermie, RDS*, Analgesie (in Abschnitt über Methoden nicht erwähnt, nur in Analyse ohne Totgeborene verwendet)

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Teil 1)

Studie	Ist der Patientenfluss transparent dargestellt?	Sind die Drop-outs vollständig beschrieben?	Ist die Datenqualität hinreichend beschrieben?	Gibt es Inkonsistenzen bei den Daten?	Ist das Verfahren zur Bestimmung der Volumengrenze plausibel?	Risikoadjustierung
Bartels 2007b	ja	ja	ja	nein	nein ^b	Gestationsalter, Geschlecht, Mehrlinge <u>nosokomiale Sepsis</u> : peripher-venöser Katheter, endotracheale Intubation, Dauer des KH-Aufenthaltes, Geburtsmodus*, zentral-venöser Katheter*, CPAP*, Perinatalzentrum (ja / nein)*, Leistungsmenge der NICU (hoch / niedrig)* <u>nosokomiale Pneumonie</u> : peripher-venöser Katheter, endotracheale Intubation, Dauer des KH-Aufenthaltes, zentral-venöser Katheter*, CPAP*, Geburtsmodus* <u>NEC</u> : zentral-venöser Katheter, endotracheale Intubation, Leistungsmenge der NICU (hoch / niedrig), Dauer des KH-Aufenthaltes, Geburtsmodus*, peripher-venöser Katheter*, Perinatalzentrum (ja / nein)*
Egreteau 2001	ja	n. a.	ja	nein	n. a.	Geschlecht, GA, Geburtsgewicht, Schwangerschaftshypertonie, prolongierter vorzeitiger Blasensprung (> 24 h), antenatale Steroide, Geburtsmodus, inborn / outborn, CRIB
Hamilton 2007	ja	ja	ja	nein	ja ^c	Gestationsalter, size for GA, Geschlecht, Geburtsmodus, „diagnostic category“ (?), antenatale Steroide, Körpertemperatur bei Aufnahme, Resultat der BGA (PaCO ₂ , Basenabweichung), Sauerstofftherapie (FiO ₂)
Heller 2008	ja	nein ^d	ja	nein	ja ^c	Entlassungsjahr, Geschlecht, Aufnahmegewicht, Ein- / Mehrling, Oligohydramnion, intrauterine Hypoxie, Hypoxie unter der Geburt, size for GA
Horbar 1997	ja	ja	ja	nein	n. a.	Geburtsgewicht, 1-Minuten-APGAR, Ethnie, Geschlecht, Geburtsmodus, Ein- / Mehrlinge, antenatale Steroide, size for GA, inborn / outborn, Schwangerenvorsorge, kindliche Fehlbildung

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Teil 1)

Studie	Ist der Patientenfluss transparent dargestellt?	Sind die Drop-outs vollständig beschrieben?	Ist die Datenqualität hinreichend beschrieben?	Gibt es Inkonsistenzen bei den Daten?	Ist das Verfahren zur Bestimmung der Volumengrenze plausibel?	Risikoadjustierung
Phibbs 2007	ja	ja	ja	nein	nein ^b	size for GA, Autoimmunhydrops, hämolytische Erkrankung, „fetal distress“, „fetus affected by maternal condition“, Oligohydramnion, „other high risk maternal condition“, Plazentablutung, vorzeitiger Blasensprung, Nabelschnurvorfal, Ethnie (nur „black“ berücksichtigt), mütterlicher Bildungsstatus, Krankenversicherung, (Geburtsjahr), Atemnotsyndrom*, Geburtsverletzung*, andere Nabelschnurkompression*, schweres Geburtstrauma*, Asphyxie*, mütterliche Ausbildung*, Schwangerenvorsorge*
Rautava 2007	ja	ja	ja	nein	n. a.	Krankenhausbehandlung wegen mütterlicher arterieller Hypertension, mütterliches Alter, Rauchen in der Schwangerschaft, Erst- / Mehrgebärende, Geburt außerhalb der Regelarbeitszeiten, size for GA, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht, Familienstand*, vorherige Schwangerschaftsabbrüche*, vorherige Extrauterin gravidität*, vorherige Fehlgeburt*, Geburtsmodus*, Ein- / Mehrlinge*, Geburtsjahr*
Rogowski 2004	nein	nein ^e	ja	nein	nein ^b	Gestationsalter, Gestationsalter ² , size for GA, 1-Minuten-APGAR, Ethnie, Geschlecht, Ein- / Mehrlinge, kindliche Fehlbildung, Schwangerenvorsorge, Geburtsmodus
Shah 2005	ja	ja	ja	nein	n. a.	Gestationsalter, Geschlecht, size for GA, antenatale Steroide, SNAP-II, 5-Minuten-APGAR
<p>*: Potenzielle Kovariablen, die im endgültigen multifaktoriellen Modell nicht berücksichtigt werden a: Diskrepanz zwischen Methodenabschnitt („4379 infants available for analyses.“) und Ergebnistabelle 3 (N=4063) b: Festlegung der Volumengrenze ohne Bezug zum Datensatz oder auf begründete Angaben aus der Literatur c: Quantile d: Keine genaue Zuordnung der 615 ausgeschlossenen Kinder zu den einzelnen benannten Ausschlussgründen e: Für die genannten Ausschlussgründe wurde nicht die Anzahl der betroffenen Kinder benannt</p>						

Tabelle 6: Studien- und Publikationsqualität (Teil 2)

Studie	Analyse der Menge stetig / kategorial	Clustereffekte berücksichtigt	Statistische Verfahren	Bestimmung der Modellgüte durchgeführt / berichtet	Angabe: adjustierte Punktschätzer / KI / p-Werte ^a	Wurde eine Validierung des Modells vorgenommen?	Sonstige Aspekte	Verzerrungs- potenzial
Bartels^a								
2006	- / +	+	multifaktorielle logistische Regression, GEE	+ / +	+ / + / +	nein	-	niedrig
2005	- / +	-	<u>Mortalität:</u> Cox proportional hazard regression <u>IVH, PVL, RDS:</u> multifaktorielle logistische Regression	+ / -	+ / + / -	nein	Untersuchung von Volume / Outcome nicht primäres Studienziel	
2007a	- / +	+	multifaktorielle logistische Regression, GEE	+ / +	+ / + / -	nein	Untersuchung von Volume / Outcome nicht primäres Studienziel	
Bartels 2007b	- / +	+	multifaktorielle logistische Regression, GEE	+ / -	+ / + / -	nein	Untersuchung von Volume / Outcome nicht primäres Studienziel	niedrig
Egreteau 2001	n. a. / n. a.	n. a.	multifaktorielle logistische Regression	- / -	- / - / -	nein	hohes durchschnittliches Volume	hoch
Hamilton 2007	- / +	-	multifaktorielle logistische Regression	+ / +	+ / + / +	nein	Untersuchung von Volume / Outcome nicht primäres Studienziel	hoch
Heller 2008	- / +	+	multifaktorielle logistische Regression, Random-Effects-Modell, standardisierte Mortalitätsrate	+ / +	+ / + / -	ja	nur AOK-Versicherte	niedrig
Horbar 1997	+ / +	+	multifaktorielle logistische Regression, GEE, standardisierte Mortalitätsrate	+ / +	+ / + / +	ja	freiwillige Teilnahme der Kliniken	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Teil 2)

Studie	Analyse der Menge stetig / kategorial	Clustereffekte berücksichtigt	Statistische Verfahren	Bestimmung der Modellgüte durchgeführt / berichtet	Angabe: adjustierte Punktschätzer / KI / p-Werte ^a	Wurde eine Validierung des Modells vorgenommen?	Sonstige Aspekte	Verzerrungs- potenzial
Phibbs 2007	- / +	+	multifaktorielle logistische Regression, „cluster option in STATA“	+ / +	+ / + / +	ja	-	niedrig
Rautava 2007	n. a. / n. a.	n. a.	multifaktorielle logistische Regression, standardisierte Mortalitätsrate	- / -	- / - / -	nein	Untersuchung von Volume / Outcome nicht primäres Studienziel	hoch
Rogowski 2004	+ / -	+	multifaktorielle logistische Regression mit zufälligen Effekten, standardisierte Mortalitätsrate	+ / +	+ / + / -	ja	freiwillige Teilnahme der Kliniken; hohes durchschnittliches Volume	niedrig
Shah 2005	? / ?	-	multifaktorielle logistische Regression	- / -	- / - / -	nein	nur Outborn-VLBW; hohes durchschnittliches Volume	hoch
<p>a: Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die 3 Publikationen von Bartels als 1 Studie (mit Bartels 2006 als Hauptpublikation) betrachtet +: ja, -: nein, ?: unklar n. a.: nicht anwendbar GEE: generalized estimating equations</p>								

5.3 Ergebnisse zu den Zielkriterien

Ziel der Untersuchung war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht darzustellen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den für diesen Bericht relevanten Zielgrößen beschrieben.

Sofern in den Studien berichtet, werden je Mengenkategorie die rohen und die adjustierten Raten für die Zielkriterien sowie die risikoadjustierten (d. h. die aus der multifaktoriellen Analyse gewonnenen) Maße für den Zusammenhang (Odds Ratio [OR] mit dem jeweiligen Konfidenzintervall und p-Wert) in den folgenden Tabellen wiedergegeben.

Primäre Zielgröße: Mortalität

8 der 10 eingeschlossenen Publikationen (6 der 8 Studien), die Mortalität untersuchten, berichteten quantitative Daten (adjustierte ORs) für unterschiedliche Leistungsmengen und die damit assoziierten Sterblichkeiten von Früh- und Neugeborenen (Bartels 2005, Bartels 2006, Bartels 2007a, Hamilton 2007, Heller 2008, Horbar 1997, Phibbs 2007, Rogowski 2004). Alle diese Publikationen untersuchten die Effekte unterschiedlicher NICU-Leistungsmengen.

Die analysierten Mortalitätszeiträume waren dabei unterschiedlich: Bartels 2006, Horbar 1997, Phibbs 2007 und Heller 2008 bezogen sich auf die 28- bzw. 30-Tage-Mortalität nach Geburt. Bartels 2007a untersuchte die 7-Tage-Mortalität. Hamilton 2007 gab als Zielgröße „Tod innerhalb des Krankenhauses“ oder „Entlassung nach Hause zum dortigen Sterben“ an. Rogowski 2004 evaluierte die Zielgröße „Mortalität vor Entlassung nach Hause“. Phibbs 2007 untersuchte neben der 28-Tage-Mortalität die konsekutive Mortalität bis zu einem Jahr nach der Geburt, falls das Kind kontinuierlich hospitalisiert war. Bartels 2005 berechnete eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve von 0 bis 120 Tagen.

Die in 3 Publikationen (Bartels 2006, Bartels 2007a, Hamilton 2007) angegebenen rohen Mortalitätsraten lagen insgesamt zwischen 8,1 % und 13,2 %; Angaben zu adjustierten Mortalitätsraten fanden sich nicht.

Von den 8 Publikationen mit quantitativen Daten gaben 2 Studien (Horbar 1997, Hamilton 2007) keine signifikante Assoziation zwischen der jährlichen Leistungsmenge und der Sterblichkeit von Früh- und Neugeborenen an: Bei Horbar 1997 betrug das adjustierte OR pro 10 zusätzliche Fälle 1,01 (95 %-KI 0,98 bis 1,04). Die Quartilsangaben der NICUs (basierend auf der jährlich geschätzten Leistungsmenge) betragen < 47, 47–77, 78–113 und > 113. Insgesamt 6 von 62 Institutionen (9,7 %) und 18 von 62 Institutionen (29,0 %) hatten weniger als 35 respektive 50 geschätzte jährliche Aufnahmen. Bei Hamilton 2007 waren hohe, mittlere und niedrige NICU-Leistungsmengen als > 57, 35–57 und < 35 VLBW-Aufnahmen pro Jahr definiert. Hier zeigte sich kein einheitlicher Trend: Das OR für die kleinste Kategorie vs.

Referenz (> 57) war 0,89, für die mittlere Kategorie 1,18.

Statistisch signifikante Assoziationen zwischen der jährlichen Leistungsmenge und der Sterblichkeit von Früh- und Neugeborenen wurden in 4 Studien berichtet (Bartels 2006, Heller 2008, Phibbs 2007, Rogowski 2004), wobei die 3 Publikationen Bartels 2006, Bartels 2005 und Bartels 2007a wiederum als 1 Studie mit Bartels 2006 als Hauptpublikation gewertet wurden.

Phibbs 2007 untersuchte die kombinierten Effekte der Versorgungsstufe und der Leistungsmenge. Die Mortalität war in Krankenhäusern mit Tertiärversorgungsstufen-NICUs, die mehr als 100 VLBW-Kinder jährlich betreuten, am geringsten. Hier ließen sich selbst innerhalb der Tertiärversorgungsstufe Leistungsmengen-Effekte abbilden: 51–100 im Vergleich zu > 100 VLBW-Aufnahmen ergaben ein OR von 1,19 (95 %-KI 1,04 bis 1,37). Auf fast jeder Versorgungsstufen / Volumen-Kombination zeigten sich erhöhte ORs bei geringerer Leistungsmenge. Rogowski 2004 gab eine 11 %ige (95 %-KI 5 % bis 16 %; $p < 0.001$) Mortalitätsreduktion für jede zusätzliche Aufnahme von 10 VLBW-Kindern bei Krankenhäusern mit weniger als 50 Aufnahmen pro Jahr sowie eine 1 %ige (95 %-KI 0 % bis 2 %; $p = 0,045$) Zunahme der Mortalität pro zusätzlichen 10 Kindern bei mehr als 50 Aufnahmen pro Jahr an.

Die Studien aus dem deutschen Versorgungsraum Bartels 2006 und Heller 2008 wiesen bei < 36 (Referenz ≥ 36) bzw. bei 18–28 (Referenz ≥ 52) VLBW-Aufnahmen erhöhte signifikante ORs von 1,79 bzw. 1,80 nach.

Shah 2005 berichtete keine quantitativen Daten, vermerkte aber für unterschiedliche Zielgrößen, unter anderem Sterblichkeit von Früh- und Neugeborenen, dass die Anzahl behandelter VLBW-Säuglinge pro Jahr kein signifikanter Prädiktor war. Bei Rautava 2007 waren ebenfalls keine genaueren Zahlenangaben hinsichtlich der Leistungsmenge vorhanden, allerdings vermittelte die Abbildung 4 in dieser Publikation einen Zusammenhang zwischen der adjustierten Mortalitätsrate und der Anzahl der VLBW-Geburten (mit einer Ausnahme lagen bei den Versorgungsstufen-III-Kliniken (hier mindestens 45 pro Jahr behandelte VLBW-Kinder) die Mortalitätsraten unter 1,0; bei den Versorgungsstufen-II-Krankenhäusern (hier ≤ 29 pro Jahr behandelte VLBW-Kinder) lagen in der Hälfte der Hospitäler die Mortalitätsraten bei über 1,5.

Eine einzige Untersuchung (Bartels 2007a) widmete sich der Analyse eines direkten Zusammenhangs zwischen Entbindungsklinikgröße und dem Zielparameter Mortalität: Bei einer Kategorisierung von \leq bzw. > 1000 Geburten / Jahr zeigten sich bei den adjustierten ORs keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

In Tabelle 7 werden die Ergebnisse zur primären Zielgröße „Mortalität“ zusammengefasst.

Tabelle 7: Mortalität

Studie	Volumen- kategorien	Mortalitätsrate (%)		adjustiertes OR	95%-KI	p- Wert	Modellgüte (c-Statistik)
		roh	adjustiert				
Bartels							
2006 ^A	< 36	12,2	n. g.	1,79	1,21 – 2,63	0,003	0,823
	≥ 36	10,2	n. g.	Referenz			
2005	< 36	n. g.	n. g.	1,56 ^a	1,12 – 2,18	< 0,05	n. g.
	≥ 36	n. g.	n. g.	Referenz			
2007a							
ohne Totgeborene (n=4566)							
	< 36	13,2	n. g.	1,61	1,05 – 2,46	n. g.	0,835
	≥ 36	10,9	n. g.	Referenz			
mit Totgeborenen (n=5083)							
	< 36	28,4	n. g.	n. g.	n. g.	n.s. ^b	0,834
	≥ 36	17,2	n. g.				
Hamilton 2007^B							
	< 35	8,1	n. g.	0,89	0,56 – 1,41	0,63	0,92
	35–57	11,2	n. g.	1,18	0,77 – 1,80	0,44	
	> 57	11,7	n. g.	Referenz			
Heller 2008^{c A}							
	5–17	n. g.	n. g.	1,87	1,43 – 2,46	n. g.	0,85
	18–29	n. g.	n. g.	1,80	1,38 – 2,36	n. g.	
	31–51	n. g.	n. g.	1,39	1,07 – 1,81	n. g.	
	≥ 52	n. g.	n. g.	Referenz			
Horbar 1997^A							
	je 10 behandelte Kinder	n. g.	n. g.	1,01	0,98 – 1,04	0,47	0,87
Phibbs 2007^A							
Level 1	< =10	n. g.	n. g.	2,72	2,37 – 3,13	< 0,001	0,86
	> 10	n. g.	n. g.	2,39	1,91 – 3,00	< 0,001	
Level 2	< =10	n. g.	n. g.	2,53	2,02 – 3,18	< 0,001	
	11 – 25	n. g.	n. g.	1,88	1,56 – 2,26	< 0,001	
	> 26	n. g.	n. g.	1,22	0,98 – 1,52	0,08	
Level 3A	< =25	n. g.	n. g.	1,69	1,28 – 2,24	< 0,001	
	26 – 50	n. g.	n. g.	1,78	1,35 – 2,34	< 0,001	
	> 50	n. g.	n. g.	1,08	0,96 – 1,21	0,22	
Level 3B/C	< =25	n. g.	n. g.	1,51	1,17 – 1,95	< 0,002	
	26 – 50	n. g.	n. g.	1,30	1,12 – 1,50	< 0,001	
Level 3B/C/D	51–100	n. g.	n. g.	1,19	1,04 – 1,37	0,01	
	> 100	n. g.	n. g.	Referenz			

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Mortalität

Studie	Volumen- kategorien	Mortalitätsrate (%)		adjustiertes OR	95%-KI	p- Wert	Modellgüte (c-Statistik)
		roh	adjustiert				
Rautava 2007^B							
		n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Rogowski 2004^A							
	< 50; pro Kind ^d	n. g.	n. g.	0,989	0,983 – 0,994	n. g.	0,89
	> 50; pro Kind ^d	n. g.	n. g.	1,001	1,000 – 1,002	0,045	
Shah 2005^B							
		n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n.s. ^e	n. g.
a: Hazard Ratio b: Volume kein signifikanter Prädiktor im multifaktoriellen Modell c: ORs aus multipler logistischer Regression, „identische Ergebnisse“ bei Random-Effects-Modell d: OR pro zusätzlichem Kind für den Bereich unter bzw. über 50 Aufnahmen e: Volume kein signifikanter Prädiktor n. g.: nicht genannt n. s.: nicht signifikant A: niedriges Verzerrungspotenzial; B: hohes Verzerrungspotenzial							

Sekundäre Zielgrößen

Bei lediglich 4 Publikationen waren Daten in Bezug auf die Assoziation zwischen der Leistungsmenge und den verschiedenen Morbiditäten zu entnehmen (Bartels 2005, Bartels 2007b, Egretau 2001, Shah 2005).

Bartels 2005 und Bartels 2007b zeigten einen statistischen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und einem Atemnotsyndrom bzw. der nekrotisierenden Enterokolitis: Die Kinder hatten ein niedrigeres Atemnotsyndrom-Risiko (adjustiertes OR 0,58; 95 %-KI 0,43 bis 0,77), wenn sie in NICUs mit einer jährlichen Leistungsmenge < 36 im Vergleich zu ≥ 36 VLBW-Aufnahmen behandelt wurden. Weiterhin war eine NICU-Leistungsmenge ≥ 45 im Vergleich zu < 45 VLBW-Aufnahmen mit einem erhöhten Risiko für nekrotisierende Enterokolitis assoziiert (OR 3,14; 95 %-KI 1,99 bis 5,17). Andererseits war die Leistungsmenge kein signifikanter Prädiktor für die periventrikuläre Leukomalazie, die schwere Hirnblutung, eine Sepsis oder eine Pneumonie. Daten zur bronchopulmonalen Dysplasie und Retinopathie lagen nicht vor. Einschränkend muss angemerkt werden, dass der Einfluss der Fallzahl auf das entsprechende Outcome primär als Begleitergebnis im Sinne einer Confounder-Analyse erfolgte.

Zu nosokomialen Infektionen allgemein wurde bei Shah 2005 angeführt, dass die Leistungsmenge der VLBW-Aufnahmen kein signifikanter Prädiktor war, ebenso wenig für

einen offenen Ductus arteriosus wie für eine chronische Lungenerkrankung. Quantitative Informationen fanden sich jedoch nicht.

Bezüglich einer chronischen Sauerstoffabhängigkeit und der damit verbundenen bronchopulmonalen Dysplasie fanden sich bei Egreteau 2001 in Tabelle 4 der Publikation Daten der pro Klinik (alle Versorgungslevel-III-Krankenhäuser) behandelten VLBW-Kinder und der assoziierten adjustierten ORs, die zumindest keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Leistungsmenge und einer erhöhten Sauerstoffabhängigkeit bei 36 Wochen postkonzeptionelles Alter nahelegen; die Autoren verweisen im Text darauf, dass die Zentren selbst hier signifikante Prädiktoren waren. Keine Informationen fanden sich für die Retinopathia praematurorum.

In den Tabellen 8 bis 15 werden die Ergebnisse zur Morbidität von Früh- und Neugeborenen zusammengefasst.

Tabelle 8: Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Studie Kategorien	IVH		adjustiertes OR	95 %-KI	p-Wert	Modellgüte
	roh	adjustiert				
Bartels 2005^B						
< 36	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. s. ^a	n. g.
≥ 36	n. g.	n. g.				
Shah 2005^B						
	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. s. ^b	n. g.
a: Volume kein signifikanter Prädiktor im multifaktoriellen Modell b: Volume kein signifikanter Prädiktor A: niedriges Verzerrungspotenzial; B: hohes Verzerrungspotenzial						

Tabelle 9: Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Studie Kategorien	PVL		adjustiertes OR	95 %-KI	p-Wert	Modellgüte
	roh	adjustiert				
Bartels 2005^B						
< 36	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. s. ^a	n. g.
≥ 36	n. g.	n. g.				
a: Volume kein signifikanter Prädiktor im multifaktoriellen Modell A: niedriges Verzerrungspotenzial; B: hohes Verzerrungspotenzial						

Tabelle 10: Atemnotsyndrom (RDS)

Studie Kategorien	RDS		adjustiertes OR	95 %-KI	p-Wert	Modellgüte
	roh	adjustiert				
Bartels 2005^B						
< 36	n. g.	n. g.	0,58	0,43 – 0,77	< 0,05	n. g. ^a
≥ 36	n. g.	n. g.	Referenz			
a: „good fit“ A: niedriges Verzerrungspotenzial; B: hohes Verzerrungspotenzial						

Tabelle 11: Nosokomiale Sepsis

Studie Kategorien	Nosokomiale Sepsis		adjustiertes OR	95 %-KI	p-Wert	Modellgüte
	roh	adjustiert				
Bartels 2007b^A						
< 45	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. s. ^a	n. g.
≥ 45	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.		
a: Volume kein signifikanter Prädiktor im multifaktoriellen Modell A: niedriges Verzerrungspotenzial; B: hohes Verzerrungspotenzial						

Tabelle 12: Nosokomiale Pneumonie

Studie Kategorien	Nosokomiale Pneumonie		adjustiertes OR	95 %-KI	p-Wert	Modellgüte
	roh	adjustiert				
Bartels 2007b^A						
< 45	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. s. ^a	n. g.
≥ 45	n. g.	n. g.				
a: Volume kein signifikanter Prädiktor im multifaktoriellen Modell A: niedriges Verzerrungspotenzial; B: hohes Verzerrungspotenzial						

Tabelle 13: Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Studie Kategorien	NEC		adjustiertes OR	95 %-KI	p-Wert	Modellgüte
	roh	adjustiert				
Bartels 2007b^A						
< 45	n. g.	n. g.	Referenz			n. g.
≥ 45	n. g.	n. g.	3,14	1,99 – 5,17	n. g.	
A: niedriges Verzerrungspotenzial; B: hohes Verzerrungspotenzial						

Tabelle 14: Nosokomiale Infektion

Studie Kategorien	Nosokomiale Infektion		adjustiertes OR	95 %-KI	p-Wert	Modellgüte
	roh	adjustiert				
Shah 2005^B						
	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. s. ^a	n. g.
a: Volume kein signifikanter Prädiktor A: niedriges Verzerrungspotenzial; B: hohes Verzerrungspotenzial						

Tabelle 15: Chronische Lungenerkrankung / bronchopulmonale Dysplasie (CLD / BPD)

Studie Kategorien	CLD/BPD		adjustiertes OR	95 %-KI	p-Wert	Modellgüte
	roh	adjustiert				
Egreteau 2001^B						
	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Shah 2005^B						
	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. s. ^a	n. g.
a: Volume kein signifikanter Prädiktor A: niedriges Verzerrungspotenzial; B: hohes Verzerrungspotenzial						

Schwellenwertermittlung

Keine der Studien war konzipiert, explizite Schwellenwerte zu ermitteln. Eine Festlegung von Schwellenwerten basierend auf einer arbiträren Festlegung von *Cutpoints* für die Fallzahl ist inadäquat [60]. Ein adäquates Vorgehen mit einer stetigen Modellierung der Fallzahl im Rahmen geeigneter Regressionsmodelle und die Anwendung eines darauf basierenden Verfahrens zur Ermittlung von Schwellenwerten wurden in keiner der eingeschlossenen Studien durchgeführt. Somit erübrigte sich die geplante Beurteilung der Aussagekraft von ermittelten Schwellenwerten. Zur deskriptiven Beschreibung der vorliegenden Studienergebnisse wäre eine grafische Darstellung von Odds Ratios oder adjustierten Raten in Abhängigkeit von der Fallzahl denkbar. Eine sinnvolle Darstellung dieser Art war jedoch wegen nicht verfügbarer Angaben sowie der heterogenen Unterteilung der Fallzahl und der damit verbundenen unterschiedlichen Referenzgruppen in den Studien nicht möglich.

5.4 Zusammenfassung

Dieser Bericht umfasst die Resultate von Studien, die den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge eines Krankenhauses, definiert über die Anzahl behandelter Früh- und Neugeborener mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g (VLBW) oder ≤ 32 vollendeten Gestationswochen, und der Ergebnisqualität untersuchten.

Die systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken identifizierte 12 Veröffentlichungen zu 10 Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.1.5) entsprachen. Von diesen 12 Publikationen benannten 8 in ihren Studienzielvorgaben explizit die Untersuchung der Assoziation zwischen der Leistungsmenge der behandelten / aufgenommenen VLBW-Kinder und für diesen Bericht relevanten Zielgrößen (Bartels 2005, Bartels 2006, Bartels 2007a, Bartels 2007b, Heller 2008, Horbar 1997, Phibbs 2007, Rogowski 2004).

Alle 12 Publikationen verwendeten Risikoadjustierungsmodelle, die hinsichtlich der Variablenanzahl sowie der Kategorien „kindliche Kovariablen“, „mütterliche Kovariablen“ und „Krankenhaus-Kovariablen“ variierten. Fast alle Studien verwendeten zur Modellierung des Zusammenhangs zwischen der Zielgröße und Leistungsmenge die multifaktorielle logistische Regression; lediglich 2 Studien (Horbar 1997, Rogowski 2004) modellierten die Leistungsmenge als kontinuierliche Variable.

3 Publikationen von Bartels (Bartels 2005, Bartels 2006, Bartels 2007a) basieren auf einer identischen Datenquelle und wurden daher im Rahmen der Gesamtbewertung als 1 Studie mit Bartels 2006 als Hauptpublikation gewertet. Insgesamt wiesen 6 Studien ein niedriges (Bartels 2006, Bartels 2007b, Heller 2008, Horbar 1997, Phibbs 2007, Rogowski 2004) und 4 Studien ein hohes Verzerrungspotenzial (Egreteau 2001, Hamilton 2007, Rautava 2007, Shah 2005) auf.

6 Studien (Bartels 2006, Hamilton 2007, Heller 2008, Horbar 1997, Phibbs 2007, Rogowski 2004) berichteten quantitative Daten für unterschiedliche Leistungsmengen der pro Jahr auf einer Neonatalintensivstation (NICU) behandelten VLBW-Kinder und die damit assoziierten Mortalitätsraten. Lediglich 2 Studien (Hamilton 2007, Horbar 1997) gaben keine signifikante Assoziation zwischen der jährlichen Leistungsmenge und der Sterblichkeit von Früh- und Neugeborenen an. In der Studie von Rogowski 2004 zeigten sich ein signifikant abnehmendes Mortalitätsrisiko pro zusätzliche Aufnahme bis zu einer Leistungsmenge von 50 VLBW-Aufnahmen pro Jahr und eine sehr kleine oder nicht signifikante Zunahme des Mortalitätsrisikos bei steigender Leistungsmenge oberhalb dieses Wertes. Die Studien mit deutschen Daten, Bartels 2006 und Heller 2008, wiesen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und zeigten bei einem Vergleich der in der jeweiligen Studie festgelegten Mindestmengen an VLBW-Aufnahmen (Bartels 2006: < 36 vs. ≥ 36 ; Heller 2008: 5–17 vs. ≥ 52) signifikant erhöhte ORs von 1,79 bzw. 1,80.

Die Kerninformationen der eingeschlossenen und analysierten Studien mit Auswertungen zur primären Zielgröße „Mortalität“ sind noch einmal in Tabelle 16 zusammengefasst.

Lediglich 4 Publikationen untersuchten den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und verschiedenen Morbiditätsvariablen. Die verfügbaren Daten waren insgesamt spärlich, sodass eine abschließende substanzielle Bewertung hier nicht erfolgen kann.

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

Tabelle 16: Übersicht über die wesentlichen Informationen der eingeschlossenen Studien mit Auswertungen zur primären Zielgröße „Mortalität“

Studie	Volumenkategorien	adjustiertes OR	Datenquelle	Risikoadjustierung			Verzerrungspotenzial
				Kind	Mutter	Struktur ^a	
Bartels^b							
2006	< 36	1,79 (1,21 – 2,63) Referenz	Zusammenführen von Niedersächsischer Perinatal- und Neonatalerhebung	ja	ja	ja	niedrig
	≥ 36						
2005	< 36	1,56 (1,12 – 2,18) Referenz	Zusammenführen von Niedersächsischer Perinatal- und Neonatalerhebung	ja	nein	nein	
	≥ 36						
2007a	<u>ohne Totgeborene</u>	1,61 (1,05 – 2,46) Referenz	Zusammenführen von Niedersächsischer Perinatal- und Neonatalerhebung	ja	ja	ja	
	< 36						
	≥ 36						
	<u>mit Totgeborenen</u>	Leistungsmenge kein signifikanter Prädiktor					
	< 36						
	≥ 36						
Hamilton 2007	< 35	0,89 (0,56 – 1,41) 1,18 (0,77 – 1,8) Referenz	Teilaspekt der UKNSS	ja	nein	nein	hoch
	35-57						
	> 57						
Heller 2008	5-17	1,87 (1,43 – 2,46) 1,80 (1,38 – 2,36) 1,39 (1,07 – 1,81) Referenz	Krankenhaus- abrechnungsdaten von AOK-Patienten	ja	nein	nein	niedrig
	18-29						
	31-51						
	≥ 52						
Horbar 1997	stetig: je 10 behandelte Kinder	1,01 (0,98 – 1,04)	VON	ja	ja	nein	niedrig

(Fortsetzung)

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

Tabelle 16 (Fortsetzung): Übersicht über die wesentlichen Informationen der eingeschlossenen Studien mit Auswertungen zur primären Zielgröße „Mortalität“

Studie	Volumenkategorien	adjustiertes OR	Datenquelle	Risikoadjustierung			Verzerrungspotenzial
				Kind	Mutter	Struktur ^a	
Phibbs 2007	<u>Level 1</u>		Zusammenführen von Geburtsurkunden/ Totenscheine und „hospital discharge abstracts“	ja	ja	ja	niedrig
	≤ 10	2,72 (2,37 – 3,13)					
	> 10	2,39 (1,91 – 3,00)					
	<u>Level 2</u>						
	≤ 10	2,53 (2,02 – 3,18)					
	11 – 25	1,88 (1,56 – 2,26)					
	> 26	1,22 (0,98 – 1,52)					
	<u>Level 3A</u>						
	≤ 25	1,69 (1,28 – 2,24)					
	26 – 50	1,78 (1,35 – 2,34)					
> 50	1,08 (0,96 – 1,21)						
<u>Level 3B/C</u>							
≤ 25	1,51 (1,17 – 1,95)						
26 – 50	1,30 (1,12 – 1,50)						
<u>Level 3B/C/D</u>							
51–100	1,19 (1,04 – 1,37)						
> 100	Referenz						
Rautava 2007		n. g. ^c	Finnish National Medical Birth Register	ja	ja	nein	hoch
Rogowski 2004	< 50; pro Kind ^d	0,989 (0,983 – 0,994)	VON	ja	ja	ja	niedrig
	> 50; pro Kind ^d	1,001 (1,000 – 1,002)					
Shah 2005		„Volume of admission was not a significant predictor“	Canadian Neonatal Network	ja	nein	nein	hoch
<p>a: Krankenhaus und Organisation betreffende Kovariablen b: Die 3 Publikationen von Bartels werden als 1 Studie (mit Bartels 2006 als Hauptpublikation) betrachtet c: Siehe Abbildung in Originalpublikation d: OR pro zusätzlichem Kind für den Bereich unter bzw. über 50 Aufnahmen n. a.: nicht anwendbar n. g.: nicht genannt UKNSS: UK Neonatal Staffing Study, VON: Vermont Oxford Network</p>							

6 Diskussion

Zusätzliche Daten und Studien

Es wurden insgesamt 12 Publikationen zu 10 Studien identifiziert, die den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge eines Krankenhauses, definiert über die Anzahl behandelter Früh- und Neugeborener mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g (VLBW) oder ≤ 32 vollendeten Gestationswochen, und der Ergebnisqualität gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersuchten. Die Suche nach Studien für diesen Bericht gestaltete sich ausgesprochen aufwändig, da durch die Komplexität der Fragestellung (Leistungsmengen stellten häufig nur einen unter mehreren Betrachtungsaspekten der Studien dar) klassische Suchstrategieverfahren nicht greifen. Zur Erhöhung der Sensitivität wurde die primäre Suche durch eine zweite, mehr an Endpunkten orientierte Suchstrategie und eine intensive Analyse der in den jeweiligen Studien benannten Referenzen ergänzt. Zudem wurde eine Anfrage beim Vermont Oxford Network durchgeführt. Im Ergebnis stellt daher die Datenbasis des vorliegenden Berichts eine sehr solide Grundlage für eine umfassende Erörterung der Fragestellung dar.

Es wurden eine Reihe potenziell relevanter Studien im Anhörungsverfahren genannt (van Reempts 2007 [64], Zeitlin 2008 [65], Gortner 1998 [66], Synnes 2001 (vgl. Anhang B1), Synnes 2006, Shah 2005, Tucker 2002, Neto 2006).

Die Studien van Reempts 2007, Zeitlin 2008, Gortner 1998 und Neto 2006 entsprechen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien. Die Studie Shah 2005 ist berücksichtigt. Die Studien von Synnes 2001 und 2006 sowie Tucker 2002 sind ebenfalls im Bericht genannt (Anhang B1). Diese Studien entsprachen jedoch nach näherer Prüfung nicht den Ein- und Ausschlusskriterien.

Eine Autorenanfrage bei Synnes ergab, dass sich die Leistungsmenge bei Synnes 2006 auf die Gesamtzahl der Neugeborenen und nicht, wie im Berichtsplan gefordert, auf die Anzahl der VLBW-Säuglinge bezieht. Mehrfache Anfragen bei den Autoren bis zum Abschlussdatum des vorliegenden Berichts konnten nicht klären, ob alle notwendigen Kriterien zum Einschluss von Synnes 2001 bzgl. einer eventuellen Assoziation zwischen Anzahl der VLBW-Aufnahmen und einer schweren Hirnblutung gegeben waren.

In der Studie Tucker 2002 wurde nicht die Ergebnisqualität der VLBW-Säuglinge, sondern aller Säuglinge ausgewertet.

In den Stellungnahmen wurde zudem auf Daten der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung BQS gGmbH, des Statistischen Bundesamtes und der Ärztekammer NRW verwiesen. Eigene Auswertungen bzw. die Darstellung derartiger Datenquellen war jedoch nicht Bestandteil des Auftrags. In diesem Zusammenhang wurde von den Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass die im Bericht ausgewerteten Daten i. W. vor der Umsetzung der G-BA-Beschlüsse vom

01.01.2006 zur Struktur- und Prozessqualität erfasst wurden. Die potenziellen Auswirkungen dieser Veränderungen hinsichtlich der Ergebnisqualität bei der Betreuung von VLBW-Säuglingen sind somit in den im Bericht berücksichtigten Daten nicht erfasst bzw. nicht explizit untersucht und können daher nicht beurteilt werden.

Kriterien der Studienbewertung

In den Stellungnahmen wurde eine nicht ausreichende Transparenz der Studienbewertung sowie der zugrunde liegenden Kriterien bemängelt. Als relevante Kriterien für die Studienbewertung wurden die Vollständigkeit der in der Studie angestrebten Population, das primäre Studienziel, die Fallzahl, der Faktor „freiwillige Teilnahme“ sowie die in Bender u. Grouven [60] diskutierten Qualitätskriterien (z. B. stetige Modellierung der Leistungsmenge) genannt.

Die für die Studienbewertung relevanten Aspekte werden in den Abschnitten 4.3 und 4.4.2 genannt und in den Evidenztabelle 5 und 6 ausführlich dargestellt. Zur Steigerung der Übersichtlichkeit wurden die Tabellen modifiziert und erweitert. Die oben genannten Qualitätskriterien werden adressiert und berücksichtigt. Die Fallzahl wird in den Evidenztabelle dargestellt. Diese ist per se jedoch kein Indikator für ein verzerrtes Ergebnis, sondern bestimmt die Power der Studie, eine vorhandene Assoziation auch aufzudecken. Eine detaillierte Gewichtung der einzelnen Kriterien im Sinne eines vorab definierten, allgemeingültigen Algorithmus, der bei jeder Datenkonstellation zu einer eindeutigen Qualitätseinstufung führt, erschien nicht praktikabel. Die Qualitätseinstufung in „hohes“ und „niedriges“ Verzerrungspotenzial erfolgte vielmehr basierend auf den genannten Kriterien in ihrer Gesamtschau.

Bewertung der eingeschlossenen Studien

In den Stellungnahmen wurde teilweise eine abweichende Bewertung der eingeschlossenen Studien vorgenommen. Dies betraf die Studien Hamilton 2007, Heller 2008, Horbar 1997, Rogowski 2004 und Phibbs 2007.

Bei Hamilton 2007 wurde argumentiert, dass der Einschluss dieser Studie aufgrund der Tatsache, dass die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität nicht primäre Fragestellung der Studie war, fraglich sei. Der Sachverhalt, dass die Fragestellung der Studien nicht primär auf die Untersuchung eines Volume / Outcome-Zusammenhangs abzielt ist zwar richtig, aber im Hinblick auf das Ziel einer möglichst vollständigen Darstellung der vorhandenen Daten zum Thema von untergeordneter Bedeutung. Nichtsdestotrotz ist dieser Aspekt Bestandteil der Studiencharakterisierung und wird entsprechend in den Evidenztabelle dargestellt. Andererseits wurde in einer Stellungnahme aufgrund der guten Risikoadjustierung und der Vermutung, dass eine Berücksichtigung von Clustereffekten vorgenommen wurde, eine Einstufung mit niedrigem Verzerrungspotenzial als angemessen angesehen. In der Publikation finden sich jedoch

eindeutige Angaben, die besagen, dass keine adäquate Analyse unter Berücksichtigung von Clustereffekten durchgeführt wurde. Eine Einstufung mit hohem Verzerrungspotenzial erscheint in diesem Falle daher angemessen.

Der Einschluss des unveröffentlichten Manuskripts Heller 2008 wurde von einer Reihe von Stellungnehmenden kritisch gesehen. Die wesentlichen Kritikpunkte waren die mangelnde Transparenz, das fehlende Peer Review und ein vorliegender Interessenkonflikt. Die Berücksichtigung unveröffentlichter Manuskripte, sofern sie gewissen Anforderungen und Qualitätsstandards genügen, ist laut Berichtsplan möglich. Das Manuskript wurde dem Institut vom Autor zur Verwendung für den vorliegenden Bericht zur Verfügung gestellt. Einer Versendung des Berichts hat der Autor nicht zugestimmt, jedoch ist eine Einsichtnahme im IQWiG möglich. Die Arbeit wurde anhand der beschriebenen Kriterien evaluiert und die relevanten Daten der Arbeit sind im Bericht dargestellt. Zusätzlich wurde eine Kurzzusammenfassung der Studie in Anhang D ergänzt. Potenzielle Interessenkonflikte des Autors und aller Stellungnehmenden sind in dem Begleitdokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen“ dokumentiert.

Die Studie Phibbs 2007 wurde in einer Stellungnahme aufgrund einer unklaren Mehrebenenanalyse sowie einer nicht stetigen Modellierung der Leistungsmenge mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft. Die Angaben zur Datenanalyse sind nach Einschätzung des Instituts ausreichend, um die Berücksichtigung eines Clustereffekts zu konstatieren. Die kategorielle Modellierung der Leistungsmenge allein rechtfertigt keine Einstufung mit hohem Verzerrungspotenzial. In der Gesamtschau der Bewertungskriterien erscheint die Einstufung eines niedrigen Verzerrungspotenzials gerechtfertigt.

Der Einschluss der Studie Shah 2007 wurde aufgrund der Einschränkung auf Outborn-Säuglinge und der hohen Fallmengen infrage gestellt. Die Studie entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien und wird im Sinne einer Maximierung des Informationspools berücksichtigt. Richtig ist, dass der Aussagewert für die vorliegende Fragestellung als gering einzuschätzen ist. Dieses wird anhand der in den Evidenztabelle dargestellt Informationen und der Bewertung mit einem hohen Verzerrungspotenzial entsprechend dargestellt.

Interpretation und Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse hat in den Stellungnahmen und in der Erörterung einen großen Raum eingenommen und wurde kontrovers diskutiert. Nach Abwägung aller Fakten und Argumente lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen: Da es sich ausschließlich um Beobachtungsstudien handelt, können aus den Ergebnissen grundsätzlich keine kausalen Zusammenhänge abgeleitet werden. Die Analyse der eingeschlossenen 12 Publikationen zu 10 Studien ergibt insgesamt kein völlig einheitliches Bild. Allerdings weisen die Daten in der Gesamtschau hinsichtlich der primären und auch am häufigsten untersuchten Zielgröße „Mortalität“, die in 8 Studien ausgewertet wurde, auf einen statistischen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität bei

VLBW-Kindern hin (vgl. Tabelle 16). Bei 3 von 8 Studien, von denen 2 ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, zeigt sich keine signifikante Assoziation zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität. Demgegenüber stehen 4 Studien (alle mit niedrigem Verzerrungspotenzial), die einen statistischen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität zeigen. Eine weitere Studie mit hohem Verzerrungspotenzial erlaubt keine Signifikanzaussage bzgl. des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Mortalität. Insbesondere die Studien mit deutschen Versorgungsdaten von Bartels 2006 und Heller 2008 zeigen einen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität. Berücksichtigt man zumindest die Kernaussagen der systematischen Übersichtsarbeiten zur Thematik (siehe Anhang A2), so gibt es auch hier Hinweise auf eine statistische Assoziation zwischen der Leistungsmenge und den dort evaluierten Zielgrößen. Insbesondere die für den deutschen Versorgungsrahmen primär wichtigen Publikationen zeigen einen statistischen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität bei VLBW-Kindern auf.

In vielen Stellungnahmen wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studiendaten infrage gestellt. Dies bezog sich insbesondere auf die Studien von Bartels (Bartels 2005, Bartels 2006, Bartels 2007a, Bartels 2007b), die auf niedersächsischen Patienten basieren, auf die Studie Heller 2008, in der AOK-Patienten ausgewertet werden, sowie auf die Studien Horbar 1997 und Rogowski 2004, die Daten aus dem Vermont Oxford Network analysieren.

Generell werden in der medizinischen Forschung Ergebnisse aus Studienpopulationen auf die Allgemeinheit übertragen, was prinzipiell mit einer gewissen Unsicherheit verbunden ist. Im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan wurden die Einschlusskriterien in einem weitgehenden Konsens festgelegt, um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse so weit wie möglich zu gewährleisten. Potenzielle Aspekte und Faktoren für eine möglicherweise eingeschränkte Aussagekraft und Übertragbarkeit der Daten werden im Bericht dargestellt und diskutiert. Insgesamt wurden im Anhörungsprozess zum Vorbericht keine zwingenden Argumente für eine besonders ausgeprägte Verzerrung der vorliegenden Ergebnisse vorgebracht. Eine fehlende Übertragbarkeit der aus den vorhandenen Daten gewonnenen Aussagen bleibt daher im Bereich der Spekulation.

Weitere Aspekte bei der Bewertung des Volume-Outcome-Zusammenhangs

Bei der Bewertung und Interpretation dieser Befunde zur Leistungsmengen-Ergebnisqualitäts-Relation ist jedoch eine Reihe von Aspekten zu berücksichtigen. Eine Relation zwischen einer höheren Leistungsmenge und einer besseren Ergebnisqualität wurde in vielen Bereichen des Gesundheitssystems nachgewiesen, wie z. B. in der Herzchirurgie, Mammografie, Prostatachirurgie, Traumaversorgung und pädiatrischen Intensivversorgung [67-72]. Für Frühgeborene zeigten zahlreiche Studien eine geringere Mortalität auf, wenn Hochrisikogeburten in Krankenhäusern mit großen tertiären Neonatalintensivstationen (NICUs) stattfanden. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass sich diese Beziehung auch auf

Niedrigrisikoschwangerschaften erstreckt [73,74]. Eine Reorganisation der perinatalen Versorgung auf multifaktorieller Ebene wie z. B. Regionalisierung sowohl aller Geburten als auch die Versorgung von Frühgeborenen, In-utero-Verlegung mit neonatalem Transportsystem und Versorgungsstufen auf unterschiedlichen *Leveln* führte in Portugal zu einer deutlichen Verbesserung der Säuglings- und auch der VLBW-Neugeborenensterblichkeit (Neto 2006, Anhang B2).

In diesem Zusammenhang sollte zur Vermeidung von Verwechslungen darauf hingewiesen werden, dass international Level I die niedrigste, in Deutschland hingegen die höchste Versorgungsstufe bezeichnet.

Aus methodischer Sicht ist die Qualität der Risikoadjustierung zentral für einen adäquaten Vergleich der Leistungsfähigkeit der jeweiligen Kliniken. Dabei sollte beachtet werden, dass statistische Auswertungen nur für die Säuglinge durchgeführt werden können, die einen ausreichenden Gesundheitszustand aufweisen, um auf eine NICU aufgenommen zu werden. Speziell nicht populationsbezogene Studien, die nur Säuglinge einschließen, die auf eine NICU aufgenommen wurden, unterliegen einem potenziellen Selektionsbias; diese Studien vernachlässigen einerseits gesündere Kinder, die außerhalb der Perinatalzentren verbleiben, und die kränksten Kinder, die außerhalb der Zentren versterben. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse kann auch durch zusätzliche Strukturen hervorgerufen werden, wie die Aufnahme nicht überlebender Säuglinge für eine Sterbebegleitung und Entscheidungen darüber, welche Kinder transportiert werden sollen – die am stärksten Erkrankten oder solche mit einer realen Überlebenschance.

Eine Risikoadjustierung ist insbesondere für Variablen zum Zeitpunkt der Geburt schwierig, die bei den analysierten Studien einen *Lead-Time-Bias* bewirken konnten (induziert z. B. durch den Transport oder Therapien, die im Geburtsraum eingeleitet wurden). Beispielsweise weist die Untersuchung extrem untergewichtigen Neugeborenen von Costeloe 2000 darauf hin, dass dem *Timing* der Interventionen im Entbindungsraum eine wichtige Bedeutung zukommt: 15 % der in die NICU aufgenommenen Kinder waren bradykard und 40 % bei der ersten Temperaturmessung unterkühlt.

In einer Stellungnahme wurde auf einen möglichen Periodeneffekt auf den Volume-Outcome-Zusammenhang hingewiesen. Ein solcher Effekt lässt sich nicht ausschließen, die vorliegenden Daten erlauben jedoch keine belastbaren Aussagen hinsichtlich des Vorliegens eines Periodeneffektes. Lediglich im Addendum zur Studie Phibbs 2007 findet sich eine Andeutung: In den Jahren 1991 bis 1997 fanden sich signifikant erhöhte OR für niedrige Leistungsmengen mit über die Jahre fallender Tendenz. Für die Jahre 1998 bis 1999 waren die OR nicht signifikant.

Die Validität einer Kategorisierung in Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge basiert auf der impliziten Annahme, dass hohe Behandlungszahlen zu einer akkumulierten Expertise und somit besserer Behandlungsqualität führen („Übung macht den Meister“). Die

Kategorisierung von Leistungsschwellen bewirkt aber eventuell, dass Schwellenwerte nicht wahrgenommen werden können und / oder eine inadäquate Festlegung von *Cutpoints* erfolgt [60]. Zwar wurden in den eingeschlossenen Studien zum Teil Schwellenwerte zur Kategorisierung der Leistungsmenge verwendet, ein adäquates Vorgehen mit einer stetigen Modellierung der Fallzahl im Rahmen geeigneter Regressionsmodelle und die Anwendung eines darauf basierenden Verfahrens zur Ermittlung von Schwellenwerten [60] wurden jedoch in keiner der eingeschlossenen Studien durchgeführt.

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass aus einer signifikanten statistischen Assoziation nicht zwangsläufig eine hohe Vorhersagekraft folgt. Der Analyse der Leistungsmenge als Qualitätsindikator widmete sich vor allem die Publikation von Rogowski 2004. Hier erklärten die NICU-Leistungsmenge und die NICU-Versorgungsstufe sowie andere verfügbare Krankenhauscharakteristika maximal 16 % der Mortalitätsvariation in der Klinikstichprobe und sagten maximal 5 % der Variation der nächsten Jahre voraus. Auch die ehemaligen Mortalitätsraten eines Krankenhauses konnten die Majorität der Variation in der Krankenhaus-Versorgungsstufe für die Ergebnisqualität nicht vorhersagen. Heller 2008 konnte weder eine bessere noch eine schlechtere Prognosefähigkeit der vorherigen klinikspezifischen Sterblichkeit im Vergleich zu den VLBW-Leistungsmengen nachweisen.

Weitere Aspekte bei der Bewertung der Ergebnisqualität

In den Stellungnahmen wurde davor gewarnt, Mortalität als wichtigsten Ergebnisparameter infrage zu stellen. Dies ist nicht beabsichtigt (Mortalität ist als primärer Ergebnisparameter definiert). Dennoch ist zu fragen, ob die am häufigsten untersuchte Zielgröße Mortalität tatsächlich die ausschließliche Messgröße für die Versorgungsqualität darstellen sollte. Die alleinige Betrachtung der Mortalität überschätzt eventuell die Leistungsfähigkeit von Einheiten, die theoretisch eine niedrige Mortalität auf Kosten einer hohen Morbidität erzielen. Allerdings finden sich nach einer aktuellen Übersichtsarbeit inkonsistente Ergebnisse bzgl. eines solchen Zusammenhangs [75]. Mehrere Untersuchungen deuten an, dass die primären Ergebnisvariablen bei Frühgeborenen neben der Mortalität auch Morbiditätsvariablen beinhalten sollten, da diese langfristige Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung haben [76-78]. Jüngste Ergebnisse der EPIPAGE-Studie ergaben, dass bei überlebenden VLBW-Kindern im Alter von 5 Jahren die kognitiven und neuromotorischen Beeinträchtigungen mit abnehmendem Gestationsalter bei Geburt zunahmten; viele dieser Kinder benötigten eine hoch spezialisierte Betreuung [79].

Auch logistische Faktoren wie der Transfer von Mutter und Kind spielen eine wichtige Rolle in der abwägenden Betrachtung der Gesamterkenntnisse. So deutet die Untersuchung von Phibbs 1996 an, dass der mütterliche Transport in eine NICU der höchsten Versorgungsstufe bessere Ergebnisse nach sich zieht als der Transfer des Neugeborenen. Shah 2005 berichtete, dass, wenn ein In-utero-Transfer nicht möglich ist, Anstrengungen unternommen werden sollten, außerhalb von Perinatalzentren geborene Frühgeborene in diese zu transportieren,

insbesondere bei VLBW-Säuglingen ≤ 28 . Gestationswoche. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass die Transportzeiten eine kritische Rolle spielen können: Reine Distanzanalysen ohne die Berücksichtigung weiterer Faktoren wie z. B. des Berufsverkehrs reichen vermutlich nicht aus. Auch Warner 2004 untersuchte den Einfluss des mütterlichen Transports in Perinatalzentren auf die Ergebnisqualität der Behandlung von VLBW-Säuglingen mittels der Ermittlung der Zervixweite bei der Aufnahme als indirekten Indikator für die Transportfähigkeit der Mutter. Von den 198 Müttern mit Daten bzgl. der Zervixweite außerhalb der Perinatalzentren hatten 104 (52 %) eine Zervixweite < 4 cm. Davon entbanden 46 % ($n = 48$) nach mehr als 12 Stunden nach Aufnahme. Bei Bartels 2006 wurde ein nichtsignifikanter Trend dahin gehend beobachtet, dass Kinder von Müttern mit einer Zervixweite ≥ 4 cm bei Aufnahme ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten. Die Autoren schlossen, dass diejenigen Faktoren, die zu einem kurzen Intervall zwischen der Aufnahme und der Geburt beitragen, auch einen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko ausüben. Zudem beobachtete Tucker 2002 in der Untersuchung extrem untergewichtiger Frühgeborener, dass bei Säuglingstransporten (Verlegung in andere NICUs) innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt aus NICUs mit geringen im Vergleich zu NICUs mit mittleren oder hohen Leistungsmengen die Kinder eher sehr krank waren.

Die Verlegung von VLBW-Kindern aus kleinen in große Einheiten und deren eventueller Einfluss auf den Zielparameter Mortalität konnten aus der vorhandenen Datenlage nur unzureichend evaluiert werden: Bartels 2006 merkte an, dass jedes Neugeborene derjenigen NICU zugeordnet wurde, die sich im Verlaufe der ersten vier Wochen am meisten um das kindliche Wohlergehen kümmerte. Hamilton 2007 (Daten aus Tucker 2002) bezog die Todesfälle nur dann auf das Versorgungskrankenhaus, wenn das Neugeborene innerhalb von 24 Stunden nach Geburt in dieses Hospital oder danach aus diesem Hospital verlegt wurde. Phibbs 2007 bezog die Todesfälle der verlegten Neugeborenen auf das Geburtskrankenhaus. Rogowski 2004 vermerkte, dass Kinder, die außerhalb des VON-Netzwerkes geboren wurden, von der Analyse ausgeschlossen wurden, da das Geburtskrankenhaus einer der wichtigsten Faktoren für das kindliche Überleben sei.

Ein weiterer, möglicherweise für die betrachteten Zielgrößen relevanter Faktor ist die Anzahl erfahrener Geburtshelfer / Neonatologen und speziell ausgebildeter Pflegekräfte tagsüber, nachts und am Wochenende. In der Studie von Hamilton 2007 war die Hälfte der Pflegepersonalschichten auf den neonatologischen Intensivstationen unterbesetzt, eine inverse Beziehung zwischen der risikoadjustierten Mortalität und der Bereitstellung von Pflegepersonal mit speziellen neonatologischen Qualifikationen wurde deutlich. Bei Rautava 2007 erfolgte der größte Anteil an Frühgeburten während der sogenannten *non-office hours* (Feiertage, Wochenende sowie wochentags zwischen 16.01 Uhr und 7.59 Uhr), dies war mit einer erhöhten Mortalität in der Gesamtgruppe assoziiert. In diesem Rahmen sollte beachtet werden, dass nach diesen Erkenntnissen die Zentralisierung der Behandlung der kränksten Säuglinge zwar das Potenzial für eine bessere Ergebnisqualität bietet, dies aber nicht gleichzeitig zu einem selektiven Anstieg der exzessiven Belastung vor allem des

Pflegepersonals führen darf. Zudem wird in der Literatur darauf verwiesen, dass der Personalschlüssel selbst nicht unbedingt die Zeit widerspiegelt, die während der Betreuung am Krankenbett verbracht wurde, und dieser Einfluss auf die Qualität der Versorgung weiter erforscht werden muss [80].

Während normalerweise Patienten ein wohnortnahes Krankenhaus vorziehen, existieren Untersuchungen, dass Hochrisikomütter gewillt sind, weiter zu fahren, um in einem Tertiärzentrum zu gebären [81]. Andererseits ist anzumerken, dass eine Verlegung von VLBW-Kindern zwischen verschiedenen Leistungsanbietern Austauscheffekte im Sinne des Auseinanderreißen von Familien induzieren könnte. Unbedingt vermieden werden sollte, dass Mutter und Kind in der kritischsten Phase in voneinander getrennten Kliniken behandelt werden. Eine Aufnahme der Mutter in die Klinik mit der versorgenden Neonatalintensivstation sollte aus allgemeinen humanitären Erwägungen immer gewährleistet sein.

In den Stellungnahmen ist von verschiedenen Seiten nachdrücklich angemerkt worden, dass Perinatalzentren als Einheit von Geburtshilfe und Neonatologie zu betrachten sind. Für die Qualität der Versorgung von Frühgeborenen zeichnen also beide Parteien und deren Zusammenarbeit verantwortlich. Die Untersuchung dieses Aspekts war jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts und sollte in künftigen Untersuchungen entsprechend berücksichtigt werden (siehe auch Ausführungen zu einer Begleitevaluation weiter hinten).

Keine der eingeschlossenen Studien publizierte Daten über die Gesundheit der Mütter, über Hilfen bei der Verarbeitung dieser Situation in der Geburtsklinik und der betreuenden NICU sowie über die psychosozialen Folgen der Geburt eines sehr untergewichtigen Kindes für die betroffenen Familien. Nach Costeloe 2000 war die Inzidenz von Komplikationen bei Frauen, deren Kinder auf eine NICU aufgenommen wurden, hoch (63 %), insbesondere bei vorherigem Schwangerschaftsverlust – vergleichbar einer populationsbezogenen Studie aus Australien [82].

In einer Stellungnahme wurde auf einen möglichen Publication Bias hingewiesen. Als Argument für die erhöhte Gefahr eines Publication Bias bei der vorliegenden Fragestellung wurde angeführt, dass Autoren wissenschaftlicher Studien üblicherweise an großen Zentren arbeiten, die ein Interesse an dem Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität haben könnten. Hierzu ist anzumerken, dass Publication Bias in systematischen Übersichten grundsätzlich ein potenzielles Problem darstellt. Über das tatsächliche Vorliegen und das Ausmaß eines Publication Bias im vorliegenden Fall kann nur spekuliert werden.

Ausblick

Zusammenfassend zeigen die Studiendaten deutliche Hinweise auf eine statistische Assoziation zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität bei der Versorgung von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht. Allerdings erlauben die vorliegenden

Studien keine sichere Aussage bzgl. der Konsequenzen, die die Einführung einer Mindestmengenvereinbarung für die Versorgung haben könnte. Eine Antwort auf die Frage, wie sich die Intervention „Einführung einer Mindestmenge“ auswirkt, kann nach derzeitigem Kenntnisstand nur im Rahmen einer in Deutschland durchgeführten Interventionsstudie gegeben werden. Denkbar wäre hier eine Cluster-randomisierte Studie bei partieller Einführung einer Mindestmengenregelung. In der Anhörung wurden jedoch Bedenken bezüglich der praktischen Durchführbarkeit und der ethischen Vertretbarkeit derartiger Interventionsstudien geäußert.

Erste Analysen der Mindestmengenvereinbarung und deren Unterschreitung in der deutschen stationären Versorgungsstruktur deuten ein Operationalisierungsdefizit hinsichtlich des Terminus „flächendeckende Versorgung“ innerhalb, aber auch zwischen den Bundesländern an und fordern eine Untersuchung der konkreten Auswirkung einzelner Mindestmengen auf Gegenden mit einer geringeren Versorgungsdichte, z. B. in ländlichen Regionen [83,84].

Als pragmatischer Ansatz in einer Situation wissenschaftlich nicht eindeutig belegbarer Mindestmengen bei gleichzeitig vorhandenen Hinweisen für Leistungsmengeneffekte auf die Ergebnisqualität empfiehlt sich ein Verfahren, das sich an den Vorschlägen von Geraedts [85] orientiert und an einem noch näher zu deklarierenden Perzentil der Häufigkeitsverteilung der NICU-Leistungsmengen ansetzt. Um zu einer adäquaten Folgenabschätzung einer Mindestmengenvereinbarung zu gelangen, wäre eine Analyse der deutschlandweiten Verteilung der Perinatalzentren mit ihren NICUs inklusive deren Leistungsmenge in Bezug auf die jährliche Versorgung von VLBW-Kindern erforderlich. Alternativ zu einer einheitlichen festen Mindestmengenregelung könnte auch eine möglichst konzentrierte regionalisierte Versorgung von Frühgeborenen unter Berücksichtigung von Erreichbarkeitskriterien und maximaler Leistungsmöglichkeit der Zentren überlegt werden.

Für den Fall der eventuellen Einführung einer Mindestmengenvereinbarung oder einer ähnlichen Maßnahme zur Versorgung von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht empfiehlt das Institut im Rahmen einer Folgenabschätzung eine Begleitevaluation, bei der insbesondere folgende, die komplexe Versorgungsrealität beschreibende Kernelemente erfasst werden sollten:

- alle wichtigen interdisziplinären kooperativen Strukturen in der Versorgung von (VLBW-) Neugeborenen
- bauliche und strukturelle Kooperationen der Perinatalzentren inklusive deren räumliche Assoziation zu geburtshilflichen Einheiten und anderen Versorgungsarealen für komplexe Fälle und Komplikationen wie z. B. Chirurgie
- die Anzahl von Risikoschwangerschaften sowie alle wesentlichen Risikofaktoren, inklusive des sozioökonomischen Status der Mutter (der Eltern) und des Migrationshintergrundes

- alle wesentlichen Faktoren der pränatalen Versorgung
- Faktoren der geburtshilflichen Kompetenz
- Faktoren des Zusammenspiels zwischen Geburtshilfe und Neonatologie
- alle wichtigen Variablen inklusive Therapien zum Zeitpunkt der Geburt
- Daten zum Transfer von Mutter und Kind (inklusive Dokumentation der Entscheidungen darüber, welche Kinder (nicht) transportiert werden sollen)
- Verlegung von (VLBW-) Neugeborenen aus kleinen in große Einheiten / Referenzzentren
- Aufnahme nicht-überlebender Säuglinge für eine Sterbebegleitung
- ungeplante Frühgeburten, akute und perakute Fälle sowie Notfallentbindungen
- postnatale Transportwege und deren Logistik inklusive Anfahrts- und Wartezeiten sowie Zugangshindernisse
- die Anzahl erfahrener Geburtshelfer / Neonatologen sowie speziell ausgebildeter Pflegekräfte und anderer relevanter Personen (inklusive deren Ausbildungsstatus) tagsüber, nachts und am Wochenende
- die Belastung vor allem des Pflegepersonals und psychosoziale Auswirkungen einer kontinuierlichen Tätigkeit in einem Hochleistungs-Versorgungszentrum
- die Zeit, die während der Neugeborenen-Betreuung am Krankenbett verbracht wird
- wesentliche Zielp Parameter wie Mortalität (nicht nur 28-Tage- sondern auch Einjahresmortalität) und Parameter der kurz-, mittel- und langfristigen Morbidität
- Daten zur Unterbringung sowie Versorgung von Mutter und Kind
- Daten zur Gesundheit der Mütter und Hilfen zur Situationsverarbeitung
- Daten zu psychosozialen Folgen für die Familien
- eventuelle Kollateraleffekte auf die Versorgung größerer Kinder bei Einführung von Mindestmengen bei kleineren Kindern
- spezielle regionale Gegebenheiten insbesondere bei ländlichen Versorgungsräumen

Unabhängig von Art und Anzahl der entsprechenden Evaluationsparameter erscheint zur Erfassung der Versorgungslage der Nation eine Analyse der IST-Situation im Sinne einer deutschlandweiten Verteilung der Perinatalzentren mit ihren NICUs notwendig, damit

potenzielle Auswirkungen durchgeführter Maßnahmen adäquat beurteilt werden können. Zusätzlich müssen Qualitätssicherungsprogramme für die zu erhebenden Daten erfolgen und Kriterien der Länge der Evaluation sowie eventueller sequenziell abzurufender Interventionsmöglichkeiten deklariert werden.

7 Fazit

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs bei der Versorgung von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht zwischen der Leistungsmenge eines Krankenhauses und der Ergebnisqualität wurden in diesem Bericht insgesamt 12 Publikationen zu 10 Studien identifiziert und bewertet. Da es sich ausschließlich um Beobachtungsstudien handelt, können aus den Ergebnissen keine kausalen Zusammenhänge abgeleitet werden. Keine der Studien war konzipiert, explizite Schwellenwerte für Mindestmengen zu ermitteln; Aussagen über spezifische Schwellenwerte haben aufgrund der vorliegenden Datenlage keine sichere wissenschaftliche Basis.

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Publikationen weisen bezüglich eines statistischen Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität bei der Versorgung von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht kein völlig einheitliches und eindeutiges Bild auf. Allerdings geben die Daten in der Gesamtschau bezüglich der primären Zielgröße „Mortalität“ unter Berücksichtigung der Studien- und Publikationsqualität sowie ihres Populationsbezugs deutliche Hinweise auf einen statistischen Zusammenhang, der sich als Trend einer Risikoreduktion mit steigender Leistungsmenge darstellt. Die Daten zur Morbidität sind spärlich, nicht eindeutig und lassen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und Ergebnisqualität keine abschließende Beurteilung zu.

Krankenhausleistungsmengen sind als Surrogatfaktoren zu betrachten. Andere Faktoren wie geburtshilfliche Bedingungen, der Transport von Mutter und Kind, die tägliche mittlere Belegungsrate, die Anzahl erfahrener Geburtshelfer / Neonatologen und speziell ausgebildeter Pflegekräfte tagsüber, nachts und am Wochenende sowie unbekannte, bisher nicht erforschte Faktoren können Auswirkungen auf die untersuchten Zielgrößen haben.

Das Institut empfiehlt im Falle der Einführung einer Mindestmengenregelung zur Versorgung von Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht eine Begleitevaluation, die geeignet ist, Auswirkungen dieser Intervention adäquat zu erfassen.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

1. Bartels 2006

Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P, Dammann O, Poets CF. Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2206-2214.

1b. Bartels 2005

Bartels DB, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(1): F53-F59.

1c. Bartels 2007a

Bartels DB, Wenzlaff P, Poets CF. Obstetrical volume and early neonatal mortality in preterm infants. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(11): 791-798.

2. Bartels 2007b

Bartels DB, Schwab F, Geffers C, Poets CF, Gastmeier P. Nosocomial infection in small for gestational age newborns with birth weight < 1500 g: a multicentre analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(6): F449-F453.

3. Egreteau 2001

Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, Cneude F, Hamon I, Truffert P. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics* 2001; 108(2): E26.

4. Hamilton 2007

Hamilton KESC, Redshaw ME, Tarnow-Mordi W. Nurse staffing in relation to risk-adjusted mortality in neonatal care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(2): F99-F103.

5. Heller 2008

Heller G. Überleben sehr untergewichtiger Frühgeborener in Abhängigkeit von Fallzahl und vorheriger klinikspezifischer Sterberaten. Eine bundesweite Analyse mit administrativen Routinedaten. Unveröffentlichtes Manuskript, 2008.

6. Horbar 1997

Horbar JD, Badger GJ, Lewit EM, Rogowski J, Shiono PH. Hospital and patient characteristics associated with variation in 28-day mortality rates for very low birth weight infants. Vermont Oxford Network. *Pediatrics* 1997; 99(2): 149-156.

7. Phibbs 2007

Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2007; 356(21): 2165-2175.

8. Rautava 2007

Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, Korvenranta E, Korvenranta H, Linna M, Hallman M, Andersson S, Gissler M, Leipala J, Tammela O, Hakkinen U, Group PPIS. The effect of birth in secondary- or tertiary-level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth-register study. *Pediatrics* 2007; 119(1): e257-263.

9. Rogowski 2004

Rogowski JA, Horbar JD, Staiger DO, Kenny M, Carpenter J, Geppert J. Indirect vs direct hospital quality indicators for very low-birth-weight infants. *JAMA* 2004; 291(2): 202-209.

10. Shah 2005

Shah PS, Shah V, Qiu Z, Ohlsson A, Lee SK. Improved outcomes of outborn preterm infants if admitted to perinatal centers versus freestanding pediatric hospitals. *J Pediatr* 2005; 146(5): 626-631.

9 Literatur

1. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20: 30-33.
2. Statistisches Bundesamt. Gestorbene im ersten Lebensjahr nach Geburtsgewicht und Ländern (Tab. 4.3.1). Wiesbaden: Auskunftsdienst Statistisches Bundesamt; 2005.
3. Statistisches Bundesamt. Lebendgeborene insgesamt nach dem Geburtsgewicht und Ländern (Tab. 3.19). Wiesbaden: Auskunftsdienst Statistisches Bundesamt; 2005.
4. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; 352(1): 9-19.
5. Voss W, Neubauer AP, Wachtendorf M, Verhey JF, Kattner E. Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatr* 2007; 96(3): 342-347.
6. Obladen M. Mindestmengen in der Versorgung sehr untergewichtiger Frühgeborener: Eine Literaturübersicht. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211(3): 110-117.
7. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2): 147-148.
8. Rabe H, Reynolds G, az-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD003248.
9. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107(1): E1.
10. Niermeyer S, Kattwinkel J, Van RP, Nadkarni V, Phillips B, Zideman D et al. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An excerpt from the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. Contributors and Reviewers for the Neonatal Resuscitation Guidelines. *Pediatrics* 2000; 106(3): E29.
11. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2007; 356(21): 2165-2175.
12. Synnes AR, Macnab YC, Qiu Z, Ohlsson A, Gustafson P, Dean CB et al. Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. *Med Care* 2006; 44(8): 754-759.
13. Rosenblatt RA, Reinken J, Shoemack P. Is obstetrics safe in small hospitals? Evidence from New Zealand's regionalised perinatal system. *Lancet* 1985; 2(8452): 429-432.

14. Jochum F, Untch M. Quantität allein garantiert keine Qualität: Direkte Indikatoren wie Überlebensrate, Inzidenz an Hirnblutungen oder Retinopathie versprechen in der Neonatologie eine bessere Aussagekraft für die Abschätzung der Behandlungsqualität als indirekte Indikatoren wie etwa Fallzahl. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105(3): A1605-A1609.
15. Haberland CA, Phibbs CS, Baker LC. Effect of opening midlevel neonatal intensive care units on the location of low birth weight births in California. Pediatrics 2006; 118(6): e1667-e1679.
16. Thompson LA, Goodman DC, Little GA. Is more neonatal intensive care always better? Insights from a cross-national comparison of reproductive care. Pediatrics 2002; 109(6): 1036-1043.
17. Poets CF, Bartels DB. Zum Zusammenhang zwischen Klinikgröße und Behandlungsergebnis. Z Geburtshilfe Neonatol 2007; 211(3): 106-107.
18. Cust AE, Darlow BA, Donoghue DA. Outcomes for high risk New Zealand newborn infants in 1998-1999: a population based, national study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88(1): F15-F22.
19. Lui K, bdel-Latif ME, Allgood CL, Bajuk B, Oei J, Berry A et al. Improved outcomes of extremely premature outborn infants: effects of strategic changes in perinatal and retrieval services. Pediatrics 2006; 118(5): 2076-2083.
20. Dudenhausen JW, Locher B, Nolting HD. Zur Regionalisierung der perinatalen Versorgung: Wie häufig sind Fehlplatzierungen von Risikogebärenden? Z Geburtshilfe Neonatol 2006; 210(3): 92-98.
21. Doyle LW, Kitchen WH, Ford GW, Rickards AL, Lissenden JV, Ryan MM. Effects of antenatal steroid therapy on mortality and morbidity in very low birth weight infants. J Pediatr 1986; 108(2): 287-292.
22. Walti H, Paris-Llado J, Egberts J, Brand R, Bevilacqua G, Gardini F et al. Prophylactic administration of porcine-derived lung surfactant is a significant factor in reducing the odds for peri-intraventricular haemorrhage in premature infants. Biol Neonate 2002; 81(3): 182-187.
23. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. Lancet 1980; 1(8159): 55-59.
24. Gitlin JD, Soll RF, Parad RB, Horbar JD, Feldman HA, Lucey JF et al. Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. Pediatrics 1987; 79(1): 31-37.
25. Conom DH, Thomas C, Evans J, Tan KI. Surfactant era (1990-2002) 2-year outcomes of infants less than 1500 g from a Community Level 3 Neonatal Intensive Care Unit. J Perinatol 2006; 26(10): 605-613.

26. Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR et al. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(2): F128-F133.
27. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328(7434): 261.
28. McCormick MC, Richardson DK. Premature infants grow up. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 197-198.
29. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20: 8-16.
30. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000; 106(4): 659-671.
31. Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev* 2005; 81(5): 405-411.
32. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2002; 38(6): 560-562.
33. Doyle LW, Casalaz D. Outcome at 14 years of extremely low birthweight infants: a regional study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(3): F159-F164.
34. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2007; 55(14): 1-32.
35. Anderson CL, Aladjem S, Ayuste O, Caldwell C, Ismail M. An analysis of maternal transport within a suburban metropolitan region. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(5): 499-504.
36. von Loewenich V. Transport des Risikoneugeborenen oder Transport der Risikoschwangeren? *Gynaecol Prax* 1982; 6: 233-238.
37. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinienregister. Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatologischen Versorgung in Deutschland. Leitlinien für perinatale Medizin 087/001 [Online]. 12.09.2007. URL: <http://leitlinien.net/>.
38. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50(4): 515-525.

39. Carteaux P, Cohen H, Check J, George J, McKinley P, Lewis W et al. Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 2): e489-e496.
40. Tucker J. Patient volume, staffing, and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. *Lancet* 2002; 359(9301): 99-107.
41. Acolet D, Elbourne D, McIntosh N, Weindling M, Korkodilos M, Haviland J et al. Project 27/28: inquiry into quality of neonatal care and its effect on the survival of infants who were born at 27 and 28 weeks in England, Wales, and Northern Ireland. *Pediatrics* 2005; 116(6): 1457-1465.
42. Heller G, Schnell R, Richardson DK, Misselwitz B, Schmidt S. Hat die Größe der Geburtsklinik Einfluss auf das neonatale Überleben? Schätzung von "vermeidbaren" Todesfällen in Hessen 1990-2000. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128(13): 657-662.
43. Heller G, Richardson DK, Schnell R, Misselwitz B, Kunzel W, Schmidt S. Are we regionalized enough? Early-neonatal deaths in low-risk births by the size of delivery units in Hesse, Germany 1990-1999. *Int J Epidemiol* 2002; 31(5): 1061-1068.
44. Moster D, Lie RT, Markestad T. Neonatal mortality rates in communities with small maternity units compared with those having larger maternity units. *BJOG* 2001; 108(9): 904-909.
45. Hummler HD, Poets C, Vochem M, Hentschel R, Linderkamp O. Mortalität und Morbidität sehr unreifer Frühgeborener in Baden-Württemberg in Abhängigkeit von der Klinikgröße. Ist der derzeitige Grad der Regionalisierung ausreichend? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006; 210(1): 6-11.
46. Rogowski JA, Horbar JD, Staiger DO, Kenny M, Carpenter J, Geppert J. Indirect vs direct hospital quality indicators for very low-birth-weight infants. *JAMA* 2004; 291(2): 202-209.
47. Cifuentes J, Bronstein J, Phibbs CS, Phibbs RH, Schmitt SK, Carlo WA. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics* 2002; 109(5): 745-751.
48. Howell EM, Richardson D, Ginsburg P, Foot B. Deregionalization of neonatal intensive care in urban areas. *Am J Public Health* 2002; 92(1): 119-124.
49. Phibbs CS, Bronstein JM, Buxton E, Phibbs RH. The effects of patient volume and level of care at the hospital of birth on neonatal mortality. *JAMA* 1996; 276(13): 1054-1059.
50. Field D, Hodges S, Mason E, Burton P. Survival and place of treatment after premature delivery. *Arch Dis Child* 1991; 66(4 Spec No): 408-410.

51. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002; 137(6): 511-520.
52. Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P, Dammann O, Poets CF. Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2206-2214.
53. Heller G, Gunster C, Misselwitz B, Feller A, Schmidt S. Jährliche Fallzahl pro Klinik und Überlebensrate sehr untergewichtiger Frühgeborener (VLBW) in Deutschland: Eine bundesweite Analyse mit Routinedaten. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211(3): 123-131.
54. Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, Korvenranta E, Korvenranta H, Linna M et al. The effect of birth in secondary- or tertiary-level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth-register study. *Pediatrics* 2007; 119(1): e257-e263.
55. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
56. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
57. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003; 49(1): 7-18.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zusammenhang zwischen erbrachter Leistung und der Ergebnisqualität für die Indikation "Elektiver Eingriff Bauchortenaneurysma". Abschlussbericht Q05-01A. Köln: IQWiG; 2006.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zusammenhang zwischen erbrachter Leistung und der Ergebnisqualität für die "Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie (PTCA)". Abschlussbericht Q05-01B. Köln: IQWiG; 2006.
60. Bender R, Grouven U. Möglichkeiten und Grenzen statistischer Regressionsmodelle zur Berechnung von Schwellenwerten für Mindestmengen. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2006; 100(2): 93-98.
61. Wetzel H. Mindestmengen zu Qualitätssicherung: Konzeptionelle und methodische Überlegungen zur Festlegung und Evaluation von Fallzahlgrenzwerten für die klinische Versorgung. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2006; 100(2): 99-106.
62. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.

63. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1): 143-151.
64. Van RP, Gortner L, Milligan D, Cuttini M, Petrou S, Agostino R et al. Characteristics of neonatal units that care for very preterm infants in Europe: results from the MOSAIC study. *Pediatrics* 2007; 120(4): e815-e825.
65. Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, Milligan D, Boerch K, Agostino R et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 2008; 121(4): e936-e944.
66. Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 1998; 102(5): 1153-1160.
67. Luft HS, Garnick G, Mark D, McPhee S. *Hospital Volume, Physician Volume, and Patient Outcomes: Assessing the Evidence*. Ann Arbor: Health Administration Press; 1990.
68. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med* 1979; 301(25): 1364-1369.
69. Hannan EL, O'Donnell JF, Kilburn H, Jr., Bernard HR, Yazici A. Investigation of the relationship between volume and mortality for surgical procedures performed in New York State hospitals. *JAMA* 1989; 262(4): 503-510.
70. Dudley RA, Johansen KL, Brand R, Rennie DJ, Milstein A. Selective referral to high-volume hospitals: estimating potentially avoidable deaths. *JAMA* 2000; 283(9): 1159-1166.
71. Tilford JM, Simpson PM, Green JW, Lensing S, Fiser DH. Volume-outcome relationships in pediatric intensive care units. *Pediatrics* 2000; 106(2 Pt 1): 289-294.
72. Nathens AB, Jurkovich GJ, Maier RV, Grossman DC, MacKenzie EJ, Moore M et al. Relationship between trauma center volume and outcomes. *JAMA* 2001; 285(9): 1164-1171.
73. Moster D, Lie RT, Markestad T. Relation between size of delivery unit and neonatal death in low risk deliveries: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80(3): F221-F225.
74. Heller G, Richardson DK, Schnell R, Misselwitz B, Kunzel W, Schmidt S. Are we regionalized enough? Early-neonatal deaths in low-risk births by the size of delivery units in Hesse, Germany 1990-1999. *Int J Epidemiol* 2002; 31(5): 1061-1068.
75. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358(16): 1700-1711.

76. Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5): 1423-1431.
77. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340(16): 1234-1238.
78. Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996; 98(5): 931-937.
79. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, Andre M, Arnaud C et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 371(9615): 813-820.
80. Pollack MM, Koch MA. Association of outcomes with organizational characteristics of neonatal intensive care units. *Crit Care Med* 2003; 31(6): 1620-1629.
81. Phibbs CS, Mark DH, Luft HS, Peltzman-Rennie DJ, Garnick DW, Lichtenberg E et al. Choice of hospital for delivery: a comparison of high-risk and low-risk women. *Health Serv Res* 1993; 28(2): 201-222.
82. Hagan R, Benninger H, Chiffings D, Evans S, French N. Very preterm birth--a regional study. Part 1: Maternal and obstetric factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(3): 230-238.
83. de Cruppe W, Ohmann C, Blum K, Geraedts M. Mindestmengenvereinbarung auf die stationäre Versorgungsstruktur. *Gesundheitswesen* 2008; 70(1): 9-17.
84. Geraedts M, Kuhnen C, Cruppe W, Blum K, Ohmann C. Unterschreitungen der Mindestmengen 2004: Begründungen und Konsequenzen. *Gesundheitswesen* 2008; 70(2): 63-67.
85. Geraedts M. Spärliche Evidenz für explizite Mindestmengen. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(20): A1402-A1404.

Anhang A: Suchstrategien**Anhang A1.1: Datenbank MEDLINE**

Ersttrecherche (Jahre 2002 – 2007) am 20.09.2007: 872 Treffer

Ergänzungsrecherche (Jahre 1992 – 2001) am 14.11.2007: 924 Treffer

Aktualisierungsrecherche am 21.02.2008: 51 Treffer

Suchmaske: Ovid

#	Abfrage	Treffer
1	hospital mortality/ or infant mortality/	31555
2	exp "Outcome and Process Assessment (Health Care)"/sn, td	2813
3	(mortality or outcom\$).ti,ab.	651994
4	or/1-3	664796
5	Intensive Care, Neonatal/sn, td or Intensive Care Units, Neonatal/	6258
6	((infant\$ or neonatal) and (unit\$ or hospital\$)).ti,ab.	36269
7	(nicu or (neonatal and icu) or neonatal intensive care unit).ti,ab.	5844
8	or/5-7	39449
9	exp infant, low birth weight/ or infant, premature/	43732
10	(birth weight or vlbw or neonatal mortality or high-risk deliveries).ti,ab.	28496
11	((preterm or low or premature or newborn) and (infant\$ or birth\$)).ti,ab.	100267
12	or/9-11	124755
13	"Catchment Area (Health)"/	5387
14	(area or region or regional\$ or supply or catchment or rural or urban).ti,ab.	1016708
15	exp Europe/ and exp Health Planning/	37570
16	(volume\$ or size or level or type).ti,ab.	2136605
17	or/13-16	2924600
18	and/4,8,12,17	2170
19	limit 18 to yr="2002 - 2007"	872

Anhang A1.2: Datenbank EMBASE

Erstrecherche (Jahre 2002 – 2007) am 20.09.2007: 953 Treffer

Ergänzungsrecherche (Jahre 1992 – 2001) am 14.11.2007: 869 Treffer

Aktualisierungsrecherche am 21.02.2008: 52 Treffer

Suchmaske: Ovid

#	Abfrage	Treffer
1	infant mortality/ or newborn mortality/	5588
2	treatment outcome/ or outcome assessment/ or outcomes research/	370964
3	(mortality or outcom\$).ti,ab.	418818
4	or/1-3	643438
5	newborn intensive care/ or newborn intensive care nursing/	4844
6	((infant\$ or neonatal) and (unit\$ or hospital\$)).ti,ab.	18151
7	(nicu or (neonatal and icu)).ti,ab.	1513
8	or/5-7	20327
9	infant/ or high risk infant/	88660
10	(birth weight or vlbw or neonatal mortality).ti,ab.	13700
11	((preterm or low or premature or newborn) and (infant\$ or birth\$)).ti,ab.	38743
12	or/9-11	120400
13	rural area/ or urban area/ or urban rural difference/	21686
14	(area or region or supply or catchment or rural or urban).ti,ab.	454370
15	(volume\$ or size or level or type).ti,ab.	1088667
16	or/13-15	1415904
17	and/4,8,12,16	1540
18	limit 17 to yr="2002 - 2007"	953

Anhang A1.3: Datenbank BIOSIS

Erstrecherche (Jahre 2002 – 2007) am 20.09.2007: 311 Treffer

Ergänzungsrecherche (Jahre 1992 – 2001) am 14.11.2007: 510 Treffer

Aktualisierungsrecherche am 21.02.2008: 18 Treffer

Suchmaske: Ovid

#	Abfrage	Treffer
1	(mortality or outcom\$).ti,ab,mi.	436119
2	((infant\$ or neonatal) and (unit\$ or hospital\$)).ti,ab,mi.	19375
3	(nicu or (neonatal and icu)).ti,ab,mi.	1857
4	or/2-3	19721
5	(birth weight or vlbw or neonatal mortality).ti,ab,mi.	23451
6	((preterm or low or premature or newborn) and (infant\$ or birth\$)).ti,ab,mi.	58413
7	or/5-6	67246
8	(area or region or supply or catchment or rural or urban).ti,ab,mi.	878872
9	(volume\$ or size or level or type).ti,ab,mi.	1897940
10	or/8-9	2532176
11	and/1,4,7,10	940
12	limit 11 to yr="2002 - 2007"	311

Anhang A1.4: Datenbank CINAHL

Erstforschung (Jahre 2002 – 2007) am 20.09.2007: 288 Treffer

Ergänzungsrecherche (Jahre 1992 – 2001) am 14.11.2007: 171 Treffer

Aktualisierungsrecherche am 21.02.2008: 12 Treffer

Suchmaske: Ovid

#	Abfrage	Treffer
1	mortality/ or hospital mortality/ or infant mortality/	8873
2	"outcomes (health care)"/ or outcome assessment/ or treatment outcomes/	51876
3	(mortality or outcom\$).ti,ab.	87899
4	or/1-3	122190
5	exp Intensive Care, Neonatal/ or Intensive Care Units, Pediatric/	2690
6	((infant\$ or neonatal) and (unit\$ or hospital\$)).ti,ab.	6198
7	(nicu or (neonatal and icu)).ti,ab.	1436
8	or/5-7	8927
9	infant, low birth weight/ or infant, premature/	6329
10	(birth weight or vlbw or neonatal mortality).ti,ab.	3374
11	((preterm or low or premature or newborn) and (infant\$ or birth\$)).ti,ab.	9634
12	or/9-11	13014
13	"Catchment Area (Health)"/	213
14	(area or region or supply or catchment or rural or urban).ti,ab.	45899
15	(volume\$ or size or level or type).ti,ab.	87933
16	or/13-15	124790
17	and/4,8,12,16	435
18	limit 17 to yr="2002 - 2007"	288

Anhang A1.5: Datenbank Cochrane Library

Erstrecherche (Jahre 2002 – 2007) am 20.09.2007: 298 Treffer

Ergänzungsrecherche (Jahre 1992 – 2001) am 14.11.2007: 139 Treffer

Aktualisierungsrecherche am 21.02.2008: 20 Treffer

#	Abfrage	Treffer
1	(mortality or outcom*):ti,ab	59461
2	((infant* or neonatal) and (unit* or hospital*)):ti,ab	2667
3	(nicu or (neonatal and icu)):ti,ab	167
4	(#2 OR #3)	2722
5	(birth weight or vlbw or neonatal mortality):ti,ab	3163
6	((preterm or low or premature or newborn) and (infant* or birth*)):ti,ab	7835
7	(#5 OR #6)	8412
8	(area or region or supply or catchment or rural or urban):ti,ab	29455
9	(volume* or size or level or type):ti,ab	123337
10	(#8 OR #9)	141750
11	(#1 AND #4 AND #7 AND #10)	298

Anhang A.1.6 Datenbank MEDLINE (Sensitivitätserhöhung)

Komplementäre Recherche am 10.03.2008

Suchmaske: Ovid

#	Abfrage	Treffer
1	(mortalit\$ or morbidit\$ or chronic lung disease\$ or retinopath\$ or nosocormial infection\$ or haemorrhage\$ or hemorrhag\$ or necroti?ing enterocolitis or bronchopulmonary dysplasi\$ or periventricular leucomalaci\$).tw,ot.	433231
2	((("1500" adj2 gram\$) or ("1499" adj2 gram\$)).tw,ot.	224
3	low birth weight.tw,ot.	12114
4	2 or 3	12241
5	gestational age.tw,ot.	28827
6	((("33" adj2 week\$) or ("32" adj2 week\$)).tw,ot.	8722
7	5 and 6	2478
8	exp Infant, Very Low Birth Weight/ or exp Infant, Low Birth Weight/	18928
9	4 or 7 or 8	25592
10	1 and 9	6933
11	(nicu or (neonatal and icu) or neonatal intensive care unit or hospital).tw,ot.	406515
12	10 and 11	1771
13	limit 12 to yr="1992-2008"	1394

Anhang A.1.7 Datenbank EMBASE (Sensitivitätserhöhung)

Komplementäre Recherche am 10.03.2008

Suchmaske: Ovid

#	Abfrage	Treffer
1	(mortalit\$ or morbidit\$ or chronic lung diseas\$ or retinopath\$ or nosocomial infection\$ or hospital infection\$ or haemorrhag\$ or hemorrhag\$ or necroti?ing or entercoliti\$ or bronchopulmona\$ dysplasi\$ or broncho-pulmona\$ dysplasi\$ or peri ventricular leucomalaci\$ or perventricular leucomalaci\$).tw,ot.	397330
2	(("1500" adj2 gram\$) or ("1499" adj2 gram\$)).tw,ot.	154
3	low birth weight.tw,ot.	9823
4	2 or 3	9924
5	gestational age.tw,ot.	25888
6	exp Gestational age/	30415
7	5 or 6	42701
8	(("33" adj2 week\$) or ("32" adj2 week\$)).tw,ot.	7851
9	7 and 8	3083
10	exp Very Low Birth Weight/ or exp Low Birth Weight/	16761
11	4 or 9 or 10	21738
12	1 and 11	5781
13	(nicu or (neonatal and nicu) or neonatal intensive care unit or hospital).tw,ot.	306412
14	12 and 13	1541
15	limit 14 to yr="1992-2008"	1278

Anhang A2: Liste der durchsuchten systematischen Übersichtsarbeiten

1. Obladen, M. Mindestmengen in der Versorgung sehr untergewichtiger Frühgeborener: Eine Literaturübersicht. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 2007;211(3):110-117.
2. Poets, C. F., Bartels, D. B., Wallwiener, D. Volumen- und Ausstattungsmerkmale als peri- und neonatale Qualitätsindikatoren: Eine Übersicht über Daten der letzten 4 Jahre. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 2004;208(6):220-225.

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Anhang B1: Kurzdarstellung wichtiger ausgeschlossener Studien

Die folgenden Studien werden etwas umfassender erläutert, da sich die Ausschlussgründe erst nach einer ausführlichen Analyse der Publikation definitiv darstellen ließen:

Cifuentes 2002 (siehe auch Clark 2003)

Cifuentes J, Bronstein J, Phibbs CS, Phibbs RH, Schmitt SK, Carlo WA. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics* 2002; 109(5): 745-751.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (die Leistungsmenge dieser Studie wurde über eine mittlere tägliche Belegungsrate der Neugeborenenintensivstation (NICU-Zensus) definiert (< 15 vs. ≥ 15 Patienten) und nicht über die Anzahl der behandelten VLBW-Säuglinge).

Studienziel

Untersuchung des Einflusses der Versorgungsstufe des Geburtskrankenhauses auf das Überleben von Säuglingen < 2000 g über verschiedene Geburtsgewichtsstrata (Daten aus Kalifornien, USA).

Zielgrößen

Neonatale Mortalität innerhalb der ersten 28 Lebenstage oder Tod innerhalb des ersten Lebensjahres, wenn der Säugling kontinuierlich seit der Geburt hospitalisiert war.

Costeloe 2000

Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2000; 106(4): 659-671.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (Einteilung der Institutionen nach Quintilen, basierend auf der Anzahl der extrem unreifen Frühgeborenen (20 bis 25 Gestationswochen oder Aufnahmen) – ohne quantitative Angaben; 16 Einheiten berichteten > 10 Geburten innerhalb der 10-Monats-Untersuchungsperiode).

Studienziel

Beschreibung des Überlebens und der Gesundheitsprobleme von Säuglingen, die vor der 26. vollendeten Gestationswoche in England und Irland geboren wurden (Daten der EPICure-Studie, England und Irland).

Zielgrößen

Tod vor Hospitalentlassung und innerhalb von 28 Tagen nach Geburt, Morbidität (intraventrikuläre Blutungen, Ventrikelerweiterungen, ROP, Sauerstoffabhängigkeit 36 und 40 Wochen nach Geburt).

de Courcy-Wheeler 1995

de Courcy-Wheeler RH, Wolfe CD, Fitzgerald A, Spencer M, Goodman JD, Gamsu HR. Use of the CRIB (clinical risk index for babies) score in prediction of neonatal mortality and morbidity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995; 73(1): F32-F36.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (ein „high workload“ wurde als mehr als 500 Tage pro Jahr einer Kategorie-1-Versorgung definiert).

Studienziel

Untersuchung der Aussagekraft des CRIB-Scores im Vergleich zum Gestationsalter und dem Geburtsgewicht, um die Mortalität vor Krankenhausentlassung, neonatale Morbidität und Länge des stationären Aufenthaltes bei VLBW-Säuglingen (< 1500 g bzw. < 32 Gestationswochen) vorherzusagen, und des Gebrauchs des CRIB-Scores als Indikator für die Leistung einer neonatalen Intensivversorgung (Daten der South East Thames Low Birthweight Study, England).

Zielgrößen

Mortalität vor Krankenhausentlassung, neonatale neurologische Morbidität (intraventrikuläre Hämorrhagie), Länge des stationären Aufenthaltes.

Field 1999

Field D, Draper ES. Survival and place of delivery following preterm birth: 1994-96. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80(2): F111-F115.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts („große“ Referenzzentren wurden mit „kleinen“ Einheiten verglichen).

Studienziel

Untersuchung der krankheitsschwere-adjustierten Überlebenschancen von sehr unreifen Frühgeborenen (≤ 32 Gestationswochen) bei verschiedenen Arten der neonatalen Intensivversorgung (prospektive Datenerhebung im Trent Neonatal Survey in der Trent Health Region, England).

Zielgrößen

Überlebensraten und Mortalität bei Säuglingen ≤ 32 Gestationswochen.

Gessner 2001

Gessner BD, Muth PT. Perinatal care regionalization and low birth weight infant mortality rates in Alaska. Am J Obstet Gynecol 2001; 185(3): 623-628.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (ein Tertiärzentrum wurde mit 23 anderen Krankenhäusern verglichen).

Studienziel

Untersuchung des Einflusses einer Nichtverlegung von schwangeren Frauen und Neugeborenen durch nichttertiäre Zentren auf die Todesrate bei Säuglingen mit geringem Geburtsgewicht (Daten aus Alaska und den USA inklusive Subkohorte < 1500 g).

Zielgrößen

Mortalität.

Heller 2007

Heller G, Günster C, Misselwitz B, Feller A, Schmidt S. Jährliche Fallzahl pro Klinik und Überlebensrate sehr untergewichtiger Frühgeborener (VLBW) in Deutschland – Eine bundesweite Analyse mit Routinedaten. Z Geburtshilfe Neonatol 2007; 211(3): 123-131.

Hauptausschlussgrund

(E8) Keine ausreichende Adjustierung für Risikofaktoren.

Studienziel

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Anzahl der behandelten Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht (300–1499 g) und deren Überleben sowie Analysen zu mehreren Schwellenwerten (bundesweite Krankenhausabrechnungsdaten von AOK-Patienten).

Zielgrößen

Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme.

Heller 2003

Heller G, Schnell R, Richardson DK, Misselwitz B, Schmidt S. Hat die Größe der Geburtsklinik Einfluss auf das neonatale Überleben. Schätzung von „vermeidbaren“ Todesfällen in Hessen 1990 – 2000. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128(13): 657-662.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (Vergleich von Geburtskliniken verschiedener Größen: sehr klein (≤ 500 Geburten / Jahr), klein (501–1000 Geburten / Jahr, mittel (1001–1500 Geburten / Jahr), groß (> 1500 Geburten / Jahr)).

Studienziel

Analyse des Einflusses der Geburtsklinikgröße auf die neonatale Sterblichkeit für alle Geburten (inklusive Subgruppen < 1000 g und 1000–1499 g; Daten aus der Hessischen

Perinatal- und Neonatalerhebung, Deutschland).

Zielgrößen

Frühe Mortalität (verstorben sub partu oder in der ersten Lebenswoche).

Hummler 2006

Hummler HD, Poets C, Vochem M, Hentschel R, Linderkamp O. Mortalität und Morbidität sehr unreifer Frühgeborener in Baden-Württemberg in Abhängigkeit von der Klinikgröße. Ist der derzeitige Grad der Regionalisierung ausreichend? Z Geburtshilfe Neonatol 2006; 210(1): 6-11.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (5 große Perinatalzentren mit > 20 neonatologischen Intensivbetten vs. andere Versorgungseinheiten).

Studienziel

Vergleich der Mortalität und Morbidität (Hirnblutungen, periventriculäre Leukomalazie) von in 5 Perinatalzentren (> 20 neonatologische Intensivbetten) geborenen sehr unreifen Frühgeborenen (< 32 Schwangerschaftswochen) mit derjenigen der übrigen entsprechenden Einrichtungen in Baden-Württemberg (Daten der Neonatalerhebung Baden-Württemberg, Deutschland).

Zielgrößen

Mortalität, intrakranielle Blutungen, periventriculäre Leukomalazie.

Morales 2005

Morales LS, Staiger D, Horbar JD, Carpenter J, Kenny M, Geppert J, Rogowski J. Mortality among very low-birthweight infants in hospitals serving minority populations. Am J Public Health. 2005; 95(12): 2206-2212.

Hauptausschlussgrund

(E1 / E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (NICU-Leistungsmenge des Krankenhauses < 40 Säuglinge pro Jahr versus \geq 40 Säuglinge pro Jahr. (*Laut Auskunft des Erstautors handelt es sich hierbei um die Anzahl der pro Jahr behandelten Kinder und nicht um die Anzahl der VLBW-Säuglinge.*).

Studienziel

Untersuchung der Frage, ob der Anteil der in Krankenhäusern behandelten schwarzen VLBW-Säuglinge (501–1500 g) mit der neonatalen Mortalität für schwarze und weiße VLBW-Kinder assoziiert ist. Im Falle unterschiedlicher Mortalitätsraten bei Minoritätssäuglingen wurde analysiert, ob sich diese Differenzen durch Krankenhauscharakteristika wie Leistungsmenge, Versorgungsstufe des Krankenhauses oder Differenzen in der Behandlung erklären ließen (Daten aus dem Vermont Oxford Network; hier wurden Krankenhäuser in den USA einbezogen).

Zielgrößen

Neonatale Mortalität, definiert als Mortalität vor Entlassung innerhalb der ersten 28 Tage nach Geburt.

Phibbs 1996

Phibbs CS, Bronstein JM, Buxton E, Phibbs RH. The effects of patient volume and level of care at the hospital of birth on neonatal mortality. JAMA 1996; 276(13): 1054-1059.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (mittlere tägliche Belegungsrate der Neugeborenenintensivstation (NICU-Zensus) < 15 (20) vs. ≥ 15 (20) Kinder / Tag) und keine spezielle Analyse der Daten für sehr unreife Frühgeborene (< 1500 g bzw. ≤ 32 Gestationswochen).

Studienziel

Untersuchung des Einflusses der an der Geburtsklinik verfügbaren NICU-Leistungsmenge und der NICU-Versorgungsstufe auf die neonatale Mortalität (Daten aus Kalifornien, USA).

Zielgrößen

Tod innerhalb von 28 Lebenstagen oder innerhalb eines Jahres, falls ein kontinuierlicher Krankenhausaufenthalt bestand.

Rapp 2005

Rapp M, Thyen U, Muller-Steinhardt K, Kohl M. Morbidität und Mortalität extrem frühgeborener Kinder in Schleswig-Holstein. Nachuntersuchung von extrem frühgeborenen Kindern unter 27 + 0 Schwangerschaftswochen im korrigierten Alter von drei bis sechs Jahren in Schleswig-Holstein. Z Geburtshilfe Neonatol 2005; 209(4): 135-143.

Hauptausschlussgrund

(E8) Keine ausreichende Adjustierung für Risikofaktoren.

Studienziel

Analyse der neonatalen Mortalität und Morbidität sowie die Entwicklung extrem frühgeborener Kinder (< 27 Gestationswochen) und Diskussion der Frage, ob die vollendete 24. Schwangerschaftswoche als Grenze für die aktive Behandlung des Säuglings gerechtfertigt ist (Daten aus 6 pädiatrischen Abteilungen Schleswig-Holsteins, Deutschland).

Zielgrößen

Mortalität und frühkindliche Morbidität (IVH $> II^\circ$, PVL, NEC, BPD, ROP $> II^\circ$, kongenitale Fehlbildungen) – unter anderem wurden Kliniken mit weniger versus mehr als 15 extrem frühgeborenen Kindern (< 27 Gestationswochen) analysiert.

Sanderson 2000

Sanderson M, Sappenfield WM, Jespersen KM, Liu Q, Baker SL. Association between level of delivery hospital and neonatal outcomes among South Carolina Medicaid recipients. Am J Obstet Gynecol 2000; 183(6): 1504-1511.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (Versorgungsstufe-II Kliniken (≥ 500 Geburten jährlich vs. Versorgungsstufe-III Kliniken (≥ 1500 Geburten jährlich oder ≥ 125 Säuglinge < 1500 g mit künstlicher Beatmung oder Chirurgie)) sowie (E8) keine adäquate Adjustierung für Geschlecht.

Studienziel

Untersuchung der Beziehung zwischen der Versorgungsstufe der Geburtsklinik und der neonatalen Mortalität, der Länge des Aufenthaltes und den Kosten (Daten aus Südkalifornien, USA).

Zielgrößen

Neonatale Mortalität (Tod innerhalb von 28 Tagen nach Geburt oder während einer kontinuierlichen Hospitalisierung nach Geburt), Länge des stationären Aufenthaltes, Kosten.

Synnes 2001 / 2006

Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Shoo KL, and the Cabadian NICU Network. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. J Pediatr 2001;138:525-531.

Synnes AR, Macnab YC, Qiu Z, Ohlsson A, Gustafson P, Dean CB, Lee SK, the Canadian Neonatal N. Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. Med Care 2006; 44(8): 754-759.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts (die 17 teilnehmenden NICUs hatten eine jährliche Leistungsmenge an VLBW-Säuglingen (Geburtsgewicht < 1500 g) zwischen 28 und 289; der Publikation war nicht zu entnehmen, ob die Volumenangaben in Bezug auf VLBW-Kinder oder die Gesamtanzahl der aufgenommenen Säuglinge erfolgten. Nach Auskunft der Autoren bezieht sich die Volumenangabe auf die Gesamtzahl der Säuglinge.

Studienziel

Untersuchung der Assoziation zwischen Patientencharakteristika, NICU-Charakteristika und dem Risiko für intraventriculäre Blutungen bei Neugeborenen < 33 . Gestationswoche (Daten aus dem Canadian Neonatal Network, Kanada).

Zielgrößen

Schwere IVH (Grad 3-4).

Teig 2007

Teig N, Wolf HG, Bucker-Nott HJ. Mortalität bei Frühgeborenen < 32 Schwangerschaftswochen in Abhängigkeit von Versorgungsstufe und Patientenvolumen in Nordrhein-Westfalen. Z Geburtshilfe Neonatol 2007; 211(3): 118-122.

Hauptausschlussgrund

(E8) Keine ausreichende Adjustierung für Risikofaktoren.

Studienziel

Untersuchung der Frage, ob die Sterblichkeit von Früh- und Neugeborenen mit der jährlich versorgten Zahl sehr unreifer Frühgeborener (< 32 Schwangerschaftswochen) und der Versorgungsstufe assoziiert ist (Daten der Neonatalerhebung Nordrhein-Westfalen, Deutschland).

Zielgrößen

Sterblichkeit von Früh- und Neugeborenen (als Schwellenwert für eine große Neugeborenen-intensivstation wurde entweder die Zahl von ≥ 50 behandelten VLBW-Kindern pro Jahr benutzt oder das oberste Quartil der pro Klinik durchschnittlich behandelten Frühgeborenen < 32 Gestationswochen).

Tucker 2002

Tucker J, Group UKNSS. Patient volume, staffing, and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. Lancet 2002; 359(9301): 99-107.

Hauptausschlussgrund

(E1) Keine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge eines Krankenhauses und der Ergebnisqualität der Behandlung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht im Sinne des Berichts (NICU-Leistungsmengen wurden definiert als die Anzahl der aufgenommenen VLBW-Säuglinge (< 1500 g) pro Jahr und eingeteilt in: „high-volume“ > 57; „medium-volume“ 35-57; „low-volume“ < 35); in den Analysen wurden jedoch die Ergebnisse für Säuglinge aller Geburtsgewichte berichtet, VLBW-Säuglinge stellten 8 % bis 24 % des Klientels dar – vgl. Hamilton 2007.

Studienziel

Untersuchung der Frage, ob die NICU-Leistungsmenge sowie die Qualifizierung des Personals und die Arbeitsbelastung einen Einfluss auf risikoadjustierte Ergebnisparameter bei Frühgeborenen haben sowie auf die Kosten und das Wohlbefinden des Personals (Daten der UK Neonatal Staffing Study (UKNSS), England).

Zielgrößen

Krankenhausmortalität, Mortalität oder Hirnschaden, nosokomiale Infektionen und Wohlbefinden des Personals sowie Stress.

Warner 2004

Warner B, Musial MJ, Chenier T, Donovan E. The effect of birth hospital type on the outcome of very low birth weight infants. Pediatrics 2004; 113(1 Pt 1): 35-41.

Hauptausschlussgrund

(E2) Keine Definition der Leistungsmenge im Sinne des Berichts.

Studienziel

Untersuchung der Hypothese, dass die Wahrscheinlichkeit des Todes oder bedeutender Morbiditäten bei VLBW-Säuglingen (< 1500 g) durch die Geburt in Krankenhäusern hoher Versorgungsstufe im Vergleich zu anderen Geburtskliniken reduziert ist (Daten aus der Cincinnati-Region, USA).

Zielgrößen

Risikoadjustierter zusammengesetzter Endpunkt aus Mortalität (Tod eines lebendgeborenen Säuglings vor Krankenhausentlassung oder innerhalb von 120 Tagen) und bedeutender Morbidität (inkl. BPD, ICH, ROP, NEC).

Anhang B2: Weitere im Volltext untersuchte und ausgeschlossene StudienEinschlusskriterium E1 nicht erfüllt

1. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet* 1993; 342(8865): 193-198.
2. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. *Pediatrics* 1993; 91(3): 540-545.
3. Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years. Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. *Lancet* 1996; 348(9022): 229-232.
4. A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. The Northern Neonatal Nursing Initiative [NNNI] Trial Group. *Eur J Pediatr* 1996; 155(7): 580-588.
5. Vitamin A supplementation in premature neonates with postnatal lung injury. Italian Collaborative Group on Preterm Delivery (ICGPD). *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(8): 362-365.
6. Outcome at 2 years of children 23-27 weeks' gestation born in Victoria in 1991-92. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *J Paediatr Child Health* 1997; 33(2): 161-165.
7. Changing outcome for infants of birth-weight 500-999 g born outside level 3 centres in Victoria. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37(3): 253-257.
8. Limited comparability of classifications of levels of neonatal care in UK units. The ECSURF (Economic Evaluation of Surfactant) Collaborative Study Group. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78(3): F179-184.
9. Policy statement: levels of neonatal care. *Pediatrics* 2004; 114(5 Pt 1): 1341-1347.
10. Abdel-Latif ME, Bajuk B, Lui K, Oei J. Short-term outcomes of infants of substance-using mothers admitted to neonatal intensive care units in New South Wales and the Australian Capital Territory. *J Paediatr Child Health* 2007; 43(3): 127-133.
11. Abdel-Latif ME, Bajuk B, Oei J, Lui K, New South Wales and the Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Audit Group. Mortality and morbidities among very premature infants admitted after hours in an Australian neonatal intensive care unit network. *Pediatrics* 2006; 117(5): 1632-1639.
12. Abdel-Latif ME, Bajuk B, Oei J, Vincent T, Sutton L, Lui K et al. Does rural or urban residence make a difference to neonatal outcome in premature birth? A regional study in Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91(4): F251-F256.
13. Aguaron de la Cruz A, De Leon JA, Pintado P, Roldan A, Lopez-Galian J, Perez Fernandez R et al. New borns with a gestational age of 28 weeks or less transferred to a tertiary hospital. [Spanisch]. *Acta Pediatr Esp* 2002; 60(10): 626-631.
14. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004868.
15. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004863.
16. Alexander MR, Salihu HM, Rouse DJ. Survival of triplets who are born to teen mothers in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(6): 2097-2102.
17. Aliyu MH, Salihu HM, Keith LG, Ehiri JE, Islam MA, Jolly PE. High parity and fetal morbidity outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt 1): 1045-1051.
18. Ambalavanan N, Nelson KG, Alexander G, Johnson SE, Biasini F, Carlo WA. Prediction of neurologic morbidity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2000; 20(8 Pt 1): 496-503.

19. Amon E, Baptiste-Roberts K, Bacak S, Shumway J, Ireland B, Leet T. Examination of risk factors for neonatal mortality among extremely low-birth-weight infants in Missouri 1989-1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(1): S50.
20. Anand KJS, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE, Vasa R. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: Results from the NOPAIN trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(4): 331-338.
21. Ancel PY, du Mazaubrun C, Breart G. Multiple pregnancy, place of delivery and mortality in very premature infants: early results from the EPIPAGE cohort in Ile-de-France area [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30(1 Suppl): 48-54.
22. Andrade CLTd, Szwarcwald CL, Gama SGNd, Leal MdC. Socioeconomic inequalities and low birth weight and perinatal mortality in Rio de Janeiro, Brazil [Portugiesisch]. *Cad Saude Publica* 2004; 20 (Suppl 1): S44-51.
23. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Griffin MF, Clark RH. Epidemiology of neonatal respiratory failure in the United States: projections from California and New York. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(7): 1154-1160.
24. Arad I, Baras M, Bar-Oz B, Gofin R. Neonatal transport of very low birth weight infants in Jerusalem, revisited. *Isr Med Assoc J* 2006; 8(7): 477-482.
25. Attar MA, Bratton SL, Lainwala S, Perritt R, Poole K, Vohr B. Effect of back transport on readmissions and follow-up care. *Pediatrics* 2007;119(5): e1079.
26. Attar MA, Hanrahan K, Lang SW, Gates MR, Bratton SL. Pregnant mothers out of the perinatal regionalization's reach. *J Perinatol* 2006; 26(4): 210-214.
27. Bachelard O, Hohlfeld P, Fawer CL. The prognosis of premature infants: from the viewpoint of gynecologists-obstetricians and results from Lausanne [Französisch]. *Swiss Med Wkly* 1998; 128(15): 572-580.
28. Barros H, Tavares M, Rodrigues T. Role of prenatal care in preterm birth and low birthweight in Portugal. *J Public Health Med* 1996; 18(3): 321-328.
29. Bartels DB, Wenzlaff P, Poets CF. Können Daten aus Qualitätssicherungsprogrammen wie der Peri-/Neonatalerhebung für sekundärepidemiologische Untersuchungen genutzt werden? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005; 209(1): 8-13.
30. Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P, Dammann O, Poets CF. Hospital volume and mortality in preterm newborns. *Pediatr Res* 2005; 58(2): 358.
31. Bartosiewicz J, Slawatyski A, Pietras G, Sawulicka-Oleszczuk H, Leszczyska-Gorzela B, Oleszczuk J. The data of Polish Vital Statistics Office are correct [Polnisch]. *Ginekol Pol* 2003; 74(8): 646-649.
32. Basile LA, Katikaneni LD, Ebeling M, Fessler C, Southgate WM. Cerebellar hemorrhage in the extremely preterm infant: Epidemiology and neurodevelopmental follow-up. *Pediatr Res* 2004; 55(4, Suppl S, Pt 2): 374A.
33. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer SA, Veracruz E et al. Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol* 2006; 35(2): 85-92.
34. Beal JA, Richardson DK, Dembinski S, Hipp KO, McCourt M, Szlachetka D et al. Responsibilities, roles & staffing patterns of nurse practitioners in the neonatal intensive care unit. *MCN Am J Matern Child Nurs* 1999; 24(4): 168-175.
35. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(12): 1110-1116.
36. Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz ID, 3rd, Shah B, Rubin LP. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. SNAP II Study Group. *J Pediatr* 1998; 133(5): 601-607.

37. Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, Callahan JD, Bull DH, Sola A et al. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Pediatr* 1996; 128(4): 453-463.
38. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(1 Pt 1): 198-206.
39. Berry DD, Pramanik AK, Philips JB, 3rd, Buchter DS, Kanarek KS, Easa D et al. Comparison of the effect of three doses of a synthetic surfactant on the alveolar-arterial oxygen gradient in infants weighing > or = 1250 grams with respiratory distress syndrome. American Exosurf Neonatal Study Group II. *J Pediatr* 1994; 124(2): 294-301.
40. Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. *J Perinat Med* 1996; 24(6): 609-620.
41. Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002974.
42. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation in preterm infants with pulmonary dysfunction: systematic review and meta-analyses. *Pediatrics* 1997; 100(5): e6.
43. Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, Haws RA. Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115(2 Suppl): 519-617.
44. Bird ST, Bauman KE. The relationship between structural and health services variables and state-level infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1995; 85(1): 26-29.
45. Birenbaum HJ, Pane MA, Helou SM, Starr KP. Comparison of a restricted transfusion schedule with erythropoietin therapy versus a restricted transfusion schedule alone in very low birth weight premature infants. *South Med J* 2006; 99(10): 1059-1062.
46. Biswas AB, Nandy S, Sinha RN, Das DK, Roy RN, Datta S. Status of maternal and new born care at first referral units in the state of West Bengal. *Indian J Public Health* 2004; 48(1): 21-26.
47. Blackmon L, Batton DG, Bell EF, Denson SE, Engle WA, Kanto Jr WP et al. Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2004; 114(5): 1341-1347.
48. Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol* 2005; 25(7): 478-485.
49. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol* 2006; 26(12): 737-741.
50. Bloom BT, Craddock A, Delmore PM, Kurlinski JP, Voelker M, Landfish N et al. Reducing acquired infections in the NICU: observing and implementing meaningful differences in process between high and low acquired infection rate centers. *J Perinatol* 2003; 23(6): 489-492.
51. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr* 2001; 160(6): 385-391.
52. Bode MM, O'Shea TM, Metzguer KR, Stiles AD. Perinatal regionalization and neonatal mortality in North Carolina, 1968-1994. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(6): 1302-1307.
53. Bohin S, Draper ES, Field DJ. Impact of extremely immature infants on neonatal services. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74(2): F110-113.
54. Bohin S, Draper ES, Field DJ. Health status of a population of infants born before 26 weeks gestation derived from routine data collected between 21 and 27 months post-delivery. *Early Hum Dev* 1999; 55(1): 9-18.

55. Bolisetty S, Bajuk B, Abdel-Latif ME, Vincent T, Sutton L, Lui K. Preterm outcome table (POT): a simple tool to aid counselling parents of very preterm infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(3): 189-192.
56. Branger B, Beringue F, Nomballais MF, Boudierlique C, Brossier JP, Savagner C et al. Fetal and neonatal mortality from 22 weeks of amenorrhea in the Loire area [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999; 28(4): 373-379.
57. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD001453.
58. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD001694.
59. Broberger U, Forsberg H, Lagercrantz H, Katz-Salamon M. Morbidity and mortality in 262 infants with birth weight below 1500 g born in Stockholm County 1988-1992. *Acta Ophthalmologica* 1993; 210(Suppl): 34-36.
60. Brodie SB, Sands KE, Gray JE, Parker RA, Goldmann DA, Davis RB et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(1): 56-65.
61. Brown DR, Bloom BT, Cohen M, Myers MM, Egan EA, Kattwinkel J et al. Increased survival in low birth weight neonates given prophylactic surfactant. *J Perinatol* 1998; 18(6 Pt 1): 431-435.
62. Brozanski BS, Jones JG, Gilmour CH, Balsan MJ, Vazquez RL, Israel BA et al. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birth weight infant. *J Pediatr* 1995; 126(5 Pt 1): 769-776.
63. Brun JL, Billeaud C, Elleau C, Guyon F, Roux D, Dallay D et al. Maternal transport to the Bordeaux University Hospital: a retrospective study of 263 cases (1996-1998) [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29(4): 414-422.
64. Burguet A, Di Maio M, Besnier-Di Maio S, Kayemba-Kay's S, Nassimi A, Bouthet MF et al. Very preterm birth less than 33 weeks' gestation: how setting-up of a perinatal network does influence the activity of the neonatal tertiary care unit? The experience of the Poitou-Charentes region, France [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; 36(5): 479-485.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Racial/ethnic disparities in neonatal mortality -United States, 1989-2001. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 2004; 53(29): 655-658.
66. Chan BC, Lao TT. Influence of parity on the obstetric performance of mothers aged 40 years and above. *Hum Reprod* 1999; 14(3): 833-837.
67. Chen XK, Wen SW, Fleming N, Demissie K, Rhoads GG, Walker M. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2007; 36(2): 368-373.
68. Chien LY, Whyte R, Aziz K, Thiessen P, Matthew D, Lee SK et al. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol* 2001; 98(2): 247-252.
69. Choi CW, Hwang JH, Yoo EJ, Kim KA, Koh SY, Lee YK et al. Comparison of clinical efficacy of Newfactan versus Surfacten for the treatment of respiratory distress syndrome in the newborn infants. *J Korean Med Sci* 2005; 20(4): 591-597.
70. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Lambert DK. Low blood neutrophil concentrations among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol* 2006; 26(11): 682-687.
71. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2006; 26(6): 348-353.
72. Cimiotti JP, Haas J, Saiman L, Larson EL. Impact of staffing on bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(8): 832-836.
73. Clark RH, Auten RL, Peabody J. A comparison of the outcomes of neonates treated with two different natural surfactants. *J Pediatr* 2001; 139(6): 828-831.

74. Claydon JE, Mitton C, Sankaran K, Lee SK, Canadian Neonatal Network. Ethnic differences in risk factors for neonatal mortality and morbidity in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2007; 27(7): 448-452.
75. Collins CT, Makrides M, McPhee AJ. Early discharge with home support of gavage feeding for stable preterm infants who have not established full oral feeds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD003743.
76. Conde-Agudelo A, Diaz-Rossello JL, Belizan JM. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002771.
77. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(5): F428-F430.
78. Cooper RA, Goldstein MR, Hand I, Noble L, Milley JR, Goodman DC et al. Availability of neonatal intensive care and neonatal mortality. *N Engl J Med* 2002; 347(23): 1893-1895.
79. Cooper WO, Hickson GB, Mitchel EF, Jr., Ray WA. Comparison of perinatal outcomes among TennCare managed care organizations. *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 1): 525-529.
80. Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG, Hoekstra RE et al. Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *J Pediatr* 1996; 128(5 Pt 1): 631-637.
81. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (1): CD001971.
82. Crowther CA, Hiller JE, Haslam RR, Robinson JS. Australian Collaborative Trial of Antenatal Thyrotropin-Releasing Hormone: adverse effects at 12-month follow-up. ACTOBAT Study Group. *Pediatrics* 1997; 99(3): 311-317.
83. Cust AE, Darlow BA, Donoghue DA, Australian, New Zealand Neonatal Network. Outcomes for high risk New Zealand newborn infants in 1998-1999: a population based, national study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(1): F15-22.
84. da Silva AAM, Bettiol H, Barbieri MA, Ribeiro VS, Aragao VMdF, Brito LGO et al. Infant mortality and low birth weight in cities of Northeastern and Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica* 2003; 37(6): 693-698.
85. Dambeanu JM, Parmigiani S, Marinescu B, Bevilacqua G. Use of surfactant for prevention of respiratory distress syndrome in newborn infants in spontaneous breathing. A randomized multicentre clinical pilot-study [Italienisch]. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997; 68(Suppl 1): 39-45.
86. Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(1): F23-28.
87. Darlow BA, Horwood LJ, Mogridge N. Regional differences in outcome for very low-birthweight infants: do they persist at 7-8 years of age? *J Paediatr Child Health* 2000; 36(5): 477-481.
88. Darlow BA, Inder TE, Graham PJ, Sluis KB, Malpas TJ, Taylor BJ et al. The relationship of selenium status to respiratory outcome in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1995; 96(2 Pt 1): 314-319.
89. Das BK, Mishra RN, Mishra OP, Bhargava V, Prakash A. Comparative outcome of low birth weight babies. *Indian Pediatr* 1993; 30(1): 15-21.
90. Davies MW, Woodgate PG. Tracheal gas insufflation for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD002973.
91. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000308.
92. Day CB, Sweeney PJ. Prenatal care in the inner-city: a cooperative effort. *R I Med* 1993; 76(4): 175-178.

93. De Groote I, Vanhaesebrouck P, Bruneel E, Dom L, Durein I, Hasaerts D et al. Extremely Preterm Infants in Belgium Study G. Outcome at 3 years of age in a population-based cohort of extremely preterm infants. *Obstet Gynecol* 2007; 110(4): 855-864.
94. de Vonderweid U, Spagnolo A, Cariani G, Donzelli G, Forleo V, Calipa MT et al. Area variations in birthweight- and cause of death-specific neonatal mortality rates in Italy. *J Perinatol* 1997; 17(1): 60-64.
95. Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, Burguet A, Marchand L, N'Guyen S et al. Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. *Pediatrics* 2006; 117(6): 1996-2005.
96. Demange V, Fresson J, Andre M. The Epipage cohort in the Lorraine region [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30(6 Suppl): S42-49.
97. deRegnier RA, Roberts D, Ramsey D, Weaver RG, Jr., O'Shea TM. Association between the severity of chronic lung disease and first-year outcomes of very low birth weight infants. *J Perinatol* 1997; 17(5): 375-382.
98. Dezoete JA, MacArthur BA, Aftimos S. Developmental outcome at 18 months of children less than 1000 grams. *N Z Med J* 1997; 110(1045): 205-207.
99. Dinesen SJ, Greisen G. Quality of life in young adults with very low birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(3): F165-169.
100. Dooley SL, Freels SA, Turnock BJ. Quality assessment of perinatal regionalization by multivariate analysis: Illinois, 1991-1993. *Obstet Gynecol* 1997; 89(2): 193-198.
101. Dorling J, D'Amore A, Salt A, Seward A, Kaptoge S, Halliday S et al. Data collection from very low birthweight infants in a geographical region: methods, costs, and trends in mortality, admission rates, and resource utilisation over a five-year period. *Early Hum Dev* 2006; 82(2): 117-124.
102. Doyle LW, Betheras FR, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Survival, cranial ultrasound and cerebral palsy in very low birthweight infants: 1980s versus 1990s. *J Paediatr Child Health* 2000; 36(1): 7-12.
103. Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing availability of neonatal intensive care for extremely low birthweight infants in Victoria over two decades. *Med J Aust* 2004; 181(3): 136-139.
104. Draper ES, Field DJ. Epidemiology of prematurity - How valid are comparisons of neonatal outcomes? *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(5): 337-343.
105. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ* 1999; 319(7217): 1093-1097.
106. Draper ES, Zeitlin J, Field DJ, Manktelow BN, Truffert P. Mortality patterns among very preterm babies: a comparative analysis of two European regions in France and England. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(5): 356-360.
107. Drazanci A, Rodin U, Filipovi-Grgi B. Perinatal care in Croatia. Yesterday, today, tomorrow [Kroatisch]. *Lijec Vjesn* 2007; 129(3-4): 87-99.
108. Drazancic A. Perinatal mortality in Republic of Croatia in the year 2001 [Kroatisch]. *Gynaecologia et Perinatologia* 2002; 11(Suppl 2): 1-13.
109. Drazancic A, Rodin U. Perinatal mortality in Republic of Croatia in the year 2002 [Serbisch]. *Gynaecologia et Perinatologia, Supplement* 2003; 12(2): 1-18.
110. Drazancic A, Rodin U. Perinatal mortality in Republic of Croatia in the year 2003 [Serbisch]. *Gynaecologia et Perinatologia* 2004; 13(Suppl 3): 1-18.
111. Drazancic A, Rodin U. Perinatal mortality in Republic of Croatia in the year 2004 [Serbisch]. *Gynaecologia et Perinatologia* 2005; 14(Suppl 3): S1-S22.
112. Drazancic A, Rodin U. Perinatal mortality in Republic of Croatia in the year 2005 [Kroatisch]. *Gynaecologia et Perinatologia* 2006; 15(4): 217-239.
113. Dudenhausen JW, Locher B, Nolting HD. Zur Regionalisierung der perinatalen Versorgung - Wie häufig sind Fehlplatzierungen von Risikogebärenden? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006; 210(3): 92-98.

114. Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, McArtor RD, Cleary JP et al. Early high-frequency oscillatory ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in very low birth weight infants: A pilot study of two ventilation protocols. *J Perinatol* 2001; 21(4): 221-229.
115. EagleStaff ML, Klug MG, Burd L. Infant mortality reviews in the Aberdeen Area of the Indian Health Service: strategies and outcomes. *Public Health Rep* 2006; 121(2): 140-148.
116. Egberts J. Estimated costs of different treatments of the respiratory distress syndrome in a large cohort of preterm infants of less than 30 weeks of gestation. *Biol Neonate* 1992; 61 (Suppl 1): 59-65.
117. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104(2 Pt 1): 280-289.
118. Empana JP, Subtil D, Truffert P. In-hospital mortality of newborn infants born before 33 weeks of gestation depends on the initial level of neonatal care: the EPIPAGE study. *Acta Paediatr* 2003; 92(3): 346-351.
119. Eriksson M, Bodin L, Finnstrom O, Schollin J. Can severity-of-illness indices for neonatal intensive care predict outcome at 4 years of age? *Acta Paediatr* 2002; 91(10): 1093-1100.
120. Escobar GJ, Gardner MN, Chellino M, Fireman B, Verdi J, Yanover M. Identification of neonatal deaths in a large managed care organisation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11(1): 93-104.
121. Escobar GJ, Yanover M, Gardner MN, Golembeski D, Armstrong MA, Shum F et al. Structured review of neonatal deaths in a managed care organisation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12(4): 422-436.
122. Etchegoyen G, Paganini JM, Consorcio Interdisciplinario Multicentrico Para Estudio de la Inequidad en Salud. The relationship between socioeconomic factors and maternal and infant health programs in 13 Argentine provinces. *Pan American Journal of Public Health* 2007; 21(4): 223-230.
123. Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(1): F34-F40.
124. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328(7445): 915.
125. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003; 27(4): 281-287.
126. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Wright EC, Poland RL, Bauer CB et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *New Engl J Med* 1994; 330(16): 1107-1113.
127. Fenton AC, Annich G, Mason E, Solimano A, Field DJ. Chronic lung disease following neonatal ventilation. I. incidence in two geographically defined populations. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21(1): 20-23.
128. Field D, Petersen S, Clarke M, Draper ES. Extreme prematurity in the UK and Denmark: population differences in viability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87(3): F172-175.
129. Filipovic-Grcic B, Kniewald H, Sovagovic RG, Rodin U, Dorcic D, Peter B et al. Mortality of newborns in Croatia in 2004 [Serbisch]. *Gynaecologia et Perinatologia* 2005; 14(Suppl 3): S27-S32.
130. Filipovic-Grcic B, Kniewald H, Sovagovic RG, Rodin U, Ninkovic D, Peter B et al. Mortality of newborns in Croatia in 2005 [Kroatisch]. *Gynaecologia et Perinatologia* 2006; 15(4): 240-247.
131. Finer NN, Powers RJ, Ou C-hS, Durand D, Wirtschafter D, Gould JB et al. Prospective evaluation of postnatal steroid administration: a 1-year experience from the California Perinatal Quality Care Collaborative. *Pediatrics* 2006; 117(3): 704-713.
132. Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr* 1997; 86(5): 503-511.
133. Fledelius HC, Gote H, Greisen G, Jensen H. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Copenhagen high-risk sample 1999-2001. Has progress reached a plateau? *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(1): 32-37.

134. Fowlie PW, Gould CR, Tarnow-Mordi WO, Strang D. Measurement properties of the Clinical Risk Index for Babies--reliability, validity beyond the first 12 hours, and responsiveness over 7 days. *Crit Care Med* 1998; 26(1): 163-168.
135. Franckart G, Kurz X, Rigo J. Mortality and morbidity of low birth weight premature newborns in a French community from 1990 to 1994 [Französisch]. *Rev Med Liege* 1998; 53(3): 138-143.
136. Gagliardi L, Agosti M, Barera G, Caccamo ML, Chirico G, Compagnoni G et al. Survival to discharge of a cohort of very low birth weight infants born in Lombardy between 1999-2002. *Riv Ital Pediatr* 2006; 32(3): 169-176.
137. Gagliardi L, Bellu R, Rusconi F, Merazzi D, Mosca F, the Network Neonatale Lombardo Study Group. Antenatal steroids and risk of bronchopulmonary dysplasia: a lack of effect or a case of over-adjustment? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(4): 347-353.
138. Gagliardi L, Cavazza A, Brunelli A, Battaglioli M, Merazzi D, Tandoi F et al. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(5): F419-F422.
139. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Otten D, Shivpuri C, Harris MC et al. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics* 2001; 107(6): 1431-1436.
140. Genzel-Boroviczeny O, MacWilliams S, Von Poblitzki M, Zoppelli L. Mortality and major morbidity in premature infants less than 31 weeks gestational age in the decade after introduction of surfactant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(1): 68-73.
141. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996; 98(6 Pt 1): 1044-1057.
142. Getahun D, Ananth CV, Selvam N, Demissie K. Adverse perinatal outcomes among interracial couples in the United States. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1): 81-88.
143. Giglio MRP, Lamounier JA, Morais Neto OLd. Obstetric delivery and risk of neonatal mortality in Goiania in 2000, Brazil [Portugiesisch]. *Rev Saude Publica* 2005; 39(3): 350-357.
144. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1): 9-14.
145. Goodman DC, Fisher ES, Little GA, Stukel TA, Chang CH, Schoendorf KS. The relation between the availability of neonatal intensive care and neonatal mortality. *N Engl J Med* 2002; 346(20): 1538-1544.
146. Goodman DC, Fisher ES, Little GA, Stukel TA, Chang C-h, Schoendorf KS. The relation between the availability of neonatal intensive care and neonatal mortality. *N Engl J Med* 2002; 346(20): 1538-1544.
147. Gould JB, Marks AR, Chavez G. Expansion of community-based perinatal care in California. *J Perinatol* 2002; 22(8): 630-640.
148. Gould JB, Qin C, Chavez G. Time of birth and the risk of neonatal death. *Obstet Gynecol* 2005; 106(2): 352-358.
149. Goza FW, Stockwell EG, Balistreri KS. The relationship between socioeconomic status and infant mortality in metropolitan Ohio, 1999-2001. *Soc Biol* 2004; 51(3-4): 83-93.
150. Gray D, Woodward LJ, Spencer C, Inder TE, Austin NC. Health service utilisation of a regional cohort of very preterm infants over the first 2 years of life. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(6): 377-383.
151. Gronn M, Silberg IE. Natural surfactant in routine treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Experiences from two central hospitals [Norwegisch]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117(10): 1453-1456.
152. Grossman DC, Baldwin L-M, Casey S, Nixon B, Hollow W, Hart LG. Disparities in infant health among American Indians and Alaska natives in US metropolitan areas. *Pediatrics* 2002; 109(4): 627-633.
153. Grupo de Hospitales C. Neonatal meningitis. Epidemiological study of the Grupo de Hospitales Castrillo [Spanisch]. *An Esp Pediatr* 2002; 56(6): 556-563.

154. Haberland CA, Phibbs CS, Baker LC. Effect of opening midlevel neonatal intensive care units on the location of low birth weight births in California. *Pediatrics* 2006; 118(6): e1667-e1679.
155. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(7): 725-731.
156. Hadeed AJ, Thompson C, Hodgman J. Ten years outcome on regionalization of perinatal service in rural Eastern Washington State. *J Investig Med* 2000; 48(1): 40A.
157. Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4): 1139-1144.
158. 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.
159. Hall RT, Santos SR, Teasley SL, Brown MJ. Neonatal outcomes and quality of care in level II perinatal centers supported by a children's hospital-medical school level III program. *J Perinatol* 2003; 23(4): 323-327.
160. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004; 93(10): 1294-1300.
161. Hamvas A, Wise PH, Yang RK, Wampler NS, Noguchi A, Maurer MM et al. The influence of the wider use of surfactant therapy on neonatal mortality among blacks and whites. *N Engl J Med* 1996; 334(25): 1635-1640.
162. Haque K, Mohan P. Pentoxifylline for neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004205.
163. Harrison LL, Williams AK, Berbaum ML, Stem JT, Leeper J. Physiologic and behavioral effects of gentle human touch on preterm infants. *Res Nurs Health* 2000; 23(6): 435-446.
164. Hauspy J, Jacquemyn Y, Van Reempts P, Buytaert P, Van Vliet J. Intrauterine versus postnatal transport of the preterm infant: a short-distance experience. *Early Hum Dev* 2001; 63(1): 1-7.
165. Hein HA, Lofgren MA. The changing pattern of neonatal mortality in a regionalized system of perinatal care: A current update. *Pediatrics* 1999; 104(5 Pt 1): 1064-1069.
166. Hellstrom-Westas L, Forsblad K, Sjors G, Saugstad OD, Bjorklund LJ, Marsal K et al. Earlier Apgar score increase in severely depressed term infants cared for in Swedish level III units with 40 % oxygen versus 100 % oxygen resuscitation strategies: a population-based register study. *Pediatrics* 2006; 118(6): e1798-e1804.
167. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD000104.
168. Hernandez JA, Hall DM, Goldson EJ, Chase M, Garrett C. Impact of infants born at the threshold of viability on the neonatal mortality rate in Colorado. *J Perinatol* 2000; 20(1): 21-26.
169. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003480.
170. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD003480.
171. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86(2): F86-F90.
172. Hilder L, Alberman E. Monitoring fetal and infant survival using regional birth notification data in north east London. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(4): 253-258.

173. Hille ETM, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Jacobusse GW, Ens-Dokkum MH, de Groot L et al. Functional outcomes and participation in young adulthood for very preterm and very low birth weight infants: the Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 years of age. *Pediatrics* 2007; 120(3): e587-595.
174. Horbar JD. Antenatal corticosteroid treatment and neonatal outcomes for infants 501 to 1500 gm in the Vermont-Oxford Trials Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(1): 275-281.
175. Horbar JD. Increasing use of antenatal corticosteroid therapy between 1990 and 1993 in Vermont Oxford Network. *J Perinatol* 1997; 17(4): 309-313.
176. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1): 143-151.
177. Horbar JD, Onstad L, Wright E. Predicting mortality risk for infants weighing 501 to 1500 grams at birth: a National Institutes of Health Neonatal Research Network report. *Crit Care Med* 1993; 21(1): 12-18.
178. Howell EM, Vert P. Neonatal intensive care and birth weight-specific perinatal mortality in Michigan and Lorraine. *Pediatrics* 1993; 91(2): 464-469.
179. Hunt R, Davis PG, Inder T. Replacement of estrogens and progestins to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD003848.
180. Hunt R, Osborn D. Dopamine for prevention of morbidity and mortality in term newborn infants with suspected perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD003484.
181. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999; 104(3): e26.
182. Ibrahim M, Sinn J, McGuire W. Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD005253.
183. Jacob J, Hulman S, Davis RF, Pfenninger J. Racial differences in newborn intensive care morbidity in Alaska. *Alaska Med* 2001; 43(2): 32-37.
184. Javid PJ, Jaksic T, Skarsgard ED, Lee S. Survival Rate in Congenital Diaphragmatic Hernia: The Experience of the Canadian Neonatal Network. *J Pediatr Surg* 2004; 39(5): 657-660.
185. Johansson S, Montgomery SM, Ekblom A, Olausson PO, Granath F, Norman M et al. Preterm delivery, level of care, and infant death in Sweden: a population-based study. *Pediatrics* 2004; 113(5): 1230-1235.
186. Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker C-D et al. Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics* 2002; 110(3): 523-528.
187. Jonas HA, Khalid N, Schwartz SM. The relationship between Caesarean section and neonatal mortality in very-low-birthweight infants born in Washington State, USA. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13(2): 170-189.
188. Jonas HA, Lumley J. Trends in stillbirths and neonatal deaths for very pre-term infants (< 32 weeks' gestation) born in Victoria, 1986-1993. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37(1): 59-66.
189. Jonas HA, Lumley JM. The effect of mode of delivery on neonatal mortality in very low birthweight infants born in Victoria, Australia: Caesarean section is associated with increased survival in breech-presenting, but not vertex-presenting, infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11(2): 181-199.
190. Jones R, Wincott E, Elbourne D, Grant A. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: a 3-year follow-up. *Pediatrics* 1995; 96(5 Pt 1): 897-906.
191. Jonsson B, Katz-Salamon M, Faxelius G, Broberger U, Lagercrantz H. Neonatal care of very-low-birthweight infants in special-care units and neonatal intensive-care units in Stockholm. Early nasal continuous positive airway pressure versus mechanical ventilation: gains and losses. *Acta Paediatrica Supplement* 1997; 419: 4-10.
192. Joyce R, Webb R, Peacock JL. Associations between perinatal interventions and hospital stillbirth rates and neonatal mortality. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(1): F51-F56.

193. Kaempf JW, Campbell B, Sklar RS, Arduza C, Gallegos R, Zabari M et al. Implementing potentially better practices to improve neonatal outcomes after reducing postnatal dexamethasone use in infants born between 501 and 1250 grams. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 2): e534-541.
194. Kahn DJ, Richardson DK, Gray JE, Bednarek F, Rubin LP, Shah B et al. Variation among neonatal intensive care units in narcotic administration. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(9): 844-851.
195. Kamath MV, Vidyasagar D, Park S-K. Differences in outcome among extremely low birth weight (ELBW) babies born at a level III center and level II hospitals. *Pediatr Res* 1994; 35(4 PART 2): 115A.
196. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Extremely growth-retarded infants: is there a viability centile? *Pediatrics* 2006; 118(2): 758-763.
197. Kennedy KA, Tyson JE. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; (4): CD001241.
198. Kennedy KA, Tyson JE. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD001241.
199. Keszler M, Modanlou HD, Brudno DS, Clark FI, Cohen RS, Ryan RM et al. Multicenter controlled clinical trial of high-frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100(4): 593-599.
200. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, Sheehan MB. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 2): e519-533.
201. Klebanov PK, Brooks-Gunn J, McCormick MC. Classroom behavior of very low birth weight elementary school children. *Pediatrics* 1994; 94(5): 700-708.
202. Klein MC, Spence A, Kaczorowski J, Kelly A, Grzybowski S. Does delivery volume of family physicians predict maternal and newborn outcome? *CMAJ* 2002; 166(10): 1257-1263.
203. Klenoff-Brumberg HL, Genen LH. High versus low medium chain triglyceride content of formula for promoting short term growth of preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD002777.
204. Kohlhauser C, Fuiko R, Brandstetter S, Panagl A, Katkhouda C, Haiden N et al. Der Einfluss prä-, peri- und neonataler Risikofaktoren auf die Entwicklung von Very-Low-Birth-Weight-Kindern im ersten Lebensjahr. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2001; 61(9): 692-699.
205. Kollee LA, den Ouden AL, Drewes JG, Brouwers HA, Verwey RA, Verloove-Vanhorick SP. Increase in perinatal referral to regional centers of premature birth in The Netherlands: comparison 1983 and 1993 [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(3): 131-134.
206. Korte C, Styne D, Merritt TA, Mayes D, Wertz A, Helbock HJ. Adrenocortical function in the very low birth weight infant: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr* 1996; 128(2): 257-263.
207. Kothadia JM, O'Shea TM, Roberts D, Auringer ST, Weaver RG, 3rd, Dillard RG. Randomized placebo-controlled trial of a 42-Day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104(1 Pt 1): 22-27.
208. Krawczyk-Wyrwicka I, Piotrowski A, Rydlewska-Liszkowska I, Hanke W. Calculating costs of premature infants' intensive care in the United States of America, Canada and Australia [Polnisch]. *Przegl Epidemiol* 2005; 59(3): 781-791.
209. Kristensen S, Salihu HM, Alexander GR. Premature rupture of membranes and early mortality among triplets in the United States. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112(1): 36-42.
210. Kristensen S, Salihu HM, Ding H, Alexander GR. Early mortality in twin pregnancies complicated by premature rupture of membranes in the United States. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(3): 233-238.
211. Krukiewicz-Ruta I, Ruta K. Incidence of congenital malformations and neonatal mortality in children born at the Regional Hospital in Brzeziny in years 1990-2001 [Polnisch]. *Przegl Epidemiol* 2004; 58(4): 693-699.

212. Kuschel CA, Harding JE. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000433.
213. Kuschel CA, Harding JE. Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD003310.
214. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006; 118(4): e1130-1138.
215. Lacey JM, Crouch JB, Benfell K, Ringer SA, Wilmore CK, Maguire D et al. The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *J Parenter Enteral Nutr*; 20(1): 74-80.
216. Lainwala S, Perritt R, Poole K, Vohr B, National Institute of Child Health Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants who are transferred from neonatal intensive care units to level I or II nurseries. *Pediatrics* 2007; 119(5): e1079-1087.
217. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ, Population-based study. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003; 111(3): 483-487.
218. Larson EH, Hart LG, Rosenblatt RA. Is non-metropolitan residence a risk factor for poor birth outcome in the U.S.? *Soc Sci Med* 1997; 45(2): 171-188.
219. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E, Zembala M. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999; 27(4): 807-814.
220. LaZar M, Weber M, Amon E, Leet T. Perinatal regionalization and neonatal mortality in Missouri, 1989-1997. *Am J Epidemiol* 2000; 151(11 Suppl): S9.
221. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Boulton J, Lee DS, Ting S. The benefit of preterm birth at tertiary care centers is related to gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3): 617-622.
222. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106(5): 1070-1079.
223. LeFevre M, Sanner L, Anderson S, Tsutakawa R. The relationship between neonatal mortality and hospital level. *J Fam Pract* 1992; 35(3): 259-264.
224. Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979-1996. *Chest* 2000; 117(3): 796-800.
225. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1): e590-595.
226. Lloyd J, Askie L, Smith J, Tarnow-Mordi W. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003482.
227. Lorenz JM, Paneth N, Jetton JR, den Ouden L, Tyson JE. Comparison of management strategies for extreme prematurity in New Jersey and the Netherlands: outcomes and resource expenditure. *Pediatrics* 2001; 108(6): 1269-1274.
228. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis - Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: A regional study. *J Paediatr Child Health* 2005; 41(4): 174-179.
229. Maier RF, Caspar-Karweck U-E, Grauel EL, Bassir C, Metze BC, Obladen M. A comparison of two mortality risk scores for very low birthweight infants: clinical risk index for babies and Berlin score. *Intensive Care Med* 2002; 28(9): 1332-1335.
230. Maier RF, Rey M, Metze BC, Obladen M. Comparison of mortality risk: a score for very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76(3): F146-150.
231. Majaesic CM, Jones R, Dinu IA, Montgomery MD, Sauve RS, Robertson AMT. Clinical correlations and pulmonary function at 8 years of age after severe neonatal respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(9): 829-837.

232. Majoko F, Nystrom L, Munjanja S, Mason E, Lindmark G. Does maternity care improve pregnancy outcomes in women with previous complications? A study from Zimbabwe. *Trop Doct* 2005; 35(4): 195-198.
233. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD003951.
234. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. *Arch Dis Child* 2001; 85(1): F33-F35.
235. Marshall G, Tapia JL, D'Apemont I, Grandi C, Barros C, Alegria A et al. A new score for predicting neonatal very low birth weight mortality risk in the NEOCOSUR South American Network. *J Perinatol* 2005; 25(9): 577-582.
236. McAllister L, Masel C, Tudehope D, O'Callaghan M, Mohay H, Rogers Y. Speech and language outcomes 3 years after neonatal intensive care. *Eur J Disord Commun* 1993; 28(4): 369-382.
237. McAllister M. Review: insufficient evidence exists for regular use of loop diuretics in preterm infants with chronic lung disease. *Evid Based Nurs* 2001; 4(4): 105.
238. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD003666.
239. McLendon D, Check J, Carteaux P, Michael L, Moehring J, Secret JW et al. Implementation of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 2): e497-e503.
240. McMillan D, Chernick V, Finer N, Schiff D, Bard H, Watts J et al. Effects of two rescue doses of synthetic surfactant in 344 infants with respiratory distress syndrome weighing 750 to 1249 grams: a double-blind, placebo-controlled multicenter Canadian trial. Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *J Pediatr* 1995; 126(5 Pt 2): S90-98.
241. McNamara PJ, Mak W, Whyte HE. Dedicated neonatal retrieval teams improve delivery room resuscitation of outborn premature infants. *J Perinatol* 2005; 25(5): 309-314.
242. Meadow W, Kim M, Mendez D, Bell A, Gray C, Corpuz M et al. A direct comparison of optional vs obligatory transfer of infants who require mechanical ventilation born at Level II hospitals. *Neonatal Intensive Care* 2001; 14(2): 15-21.
243. Meberg A, Broch H, Irgens LM. Cerebral palsy as indicator of quality of neonatal care [Norwegisch]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121(25): 2917-2922.
244. Mehta S, Atherton HD, Schoettker PJ, Hornung RW, Perlstein PH, Kotagal UR. Differential markers for regionalization. *J Perinatol* 2000; 20(6): 366-372.
245. Melve KK, Skjaerven R. Birthweight and perinatal mortality: paradoxes, social class, and sibling dependencies. *Int J Epidemiol* 2003; 32(4): 625-632.
246. Menard MK, Liu Q, Holgren EA, Sappenfield WM. Neonatal mortality for very low birth weight deliveries in South Carolina by level of hospital perinatal service. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(2): 374-381.
247. Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M et al. Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA* 2003; 289(6): 705-711.
248. Mercer A, Haseen F, Huq NL, Uddin N, Hossain Khan M, Larson CP. Risk factors for neonatal mortality in rural areas of Bangladesh served by a large NGO programme. *Health Policy Plan* 2006; 21(6): 432-443.
249. Mercer HP, Roper PC, O'Duffy JF, Ness GJ. Survival of low birthweight infants in central Queensland. *J Paediatr Child Health* 1994; 30(2): 134-139.
250. Merlo J, Gerdtham U-G, Eckerlund I, Hakansson S, Otterblad-Olausson P, Pakkanen M et al. Hospital level of care and neonatal mortality in low- and high-risk deliveries: reassessing the question in Sweden by multilevel analysis. *Med Care* 2005; 43(11): 1092-1100.

251. Meyer MP, Payton MJ, Salmon A, Hutchinson C, de Klerk A. A clinical comparison of radiant warmer and incubator care for preterm infants from birth to 1800 grams. *Pediatrics* 2001; 108(2): 395-401.
252. Mihatsch WA, von Schoenaich P, Fahnenstich H, Dehne N, Ebbecke H, Plath C et al. Randomized, multicenter trial of two different formulas for very early enteral feeding advancement in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(2): 155-159.
253. Milligan DW. Neonatal intensive care provision in the United Kingdom 1992-3. *British Association of Perinatal Medicine. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76(3): F197-F200.
254. Morales-Suarez M, De Jesus Sanchez-Gil T, Lemus-Varela L, Udaeta-Mora E. Low doses indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm newborn infant with mechanical ventilation: Final report of a randomized study. [Spanisch]. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51(6): 389-394.
255. Morcillo F, Gutierrez A, Izquierdo I, Rodriguez JP, Quero J, Elorza MD et al. High frequency ventilation in newborn infants. Spanish multicenter study (I). [Spanisch]. *An Esp Pediatr* 1999; 50(3): 269-274.
256. Morcillo Sopena F, Jimenez Cobo B, Aguilera Olmos R, Cervero Marti L, Paredes Cencillo C, Vento Torres M et al. Multicenter study on neonatal mortality in the 'Comunidad Autonoma de Valencia (Spain) in 1993. [Spanisch]. *An Esp Pediatr* 1995; 43(6): 419-422.
257. Morken N-H, Kallen K, Jacobsson B. Outcomes of preterm children according to type of delivery onset: a nationwide population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(5): 458-464.
258. Moster D, Lie RT, Markestad T. Neonatal mortality rates in communities with small maternity units compared with those having larger maternity units. *BJOG* 2001; 108(9): 904-909.
259. Mugford M, Howard S, O'Neill C, Dunn A, Zelisko M, Normand C et al. Limited comparability of classifications of levels of neonatal care in UK units. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 1998; 78(3): F179-F184.
260. Mukhtar-Yola M, Iliyasu Z. A review of neonatal morbidity and mortality in Aminu Kano Teaching Hospital, northern Nigeria. *Trop Doct* 2007; 37(3): 130-132.
261. Murphy DJ, Hope PL, Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. *BMJ* 1997; 314(7078): 404-408.
262. Murphy FL, Mazlan TA, Tarheen F, Corbally MT, Puri P. Gastroschisis and exomphalos in Ireland 1998-2004. Does antenatal diagnosis impact on outcome? *Pediatr Surg Int* 2007; 23(11): 1059-1063.
263. Musial MJ, Kotagal U, Atherton H, Widder S. Regionalized perinatal care systems: Impact on utilization of services and outcome. *Pediatr Res* 1994; 35(4 Pt 2): 280A.
264. Nelson MN, White-Traut RC, Vasani U, Silvestri J, Comiskey E, Meleedy-Rey P et al. One-year outcome of auditory-tactile-visual-vestibular intervention in the neonatal intensive care unit: effects of severe prematurity and central nervous system injury. *J Child Neurol* 2001; 16(7): 493-498.
265. Neto MT. Perinatal care in Portugal: effects of 15 years of a regionalized system. *Acta Paediatr* 2006; 95(11): 1349-1352.
266. Newman RB, Mauldin JG, Ebeling M. Risk factors for neonatal death in twin gestations in the state of South Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3 Pt 1): 757-762.
267. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD002052.
268. Ng GY, da S, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD003214.
269. Ng GYT, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD003214.
270. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002; 109(1): 12-18.

271. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004863.
272. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD001239.
273. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD003481.
274. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruyssinck G et al. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod* 2006; 21(4): 1025-1032.
275. O'Shea TM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BW, Dillard RG. Survival and developmental disability in infants with birth weights of 501 to 800 grams, born between 1979 and 1994. *Pediatrics* 1997; 100(6): 982-986.
276. Osorno Covarrubias L, Acosta Mass A, Davila Velazquez J, Gomez Garcia M, Diego Rodriguez N, Echeverria Eguluz M. Neonatal mortality in a regional perinatal hospital in Merida, Yucatan, 1995-2004. II. Analysis of causes and risk factors [Spanisch]. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74(9): 453-461.
277. Osorno-Covarrubias L, Vela-Urtecho G, Davila-Velazquez J. Graphic representation of the neonatal mortality risk at a regional perinatal center in Merida, Yucatan, Mexico [Spanisch]. *Salud Publica Mex* 2002; 44(4): 345-348.
278. Palta M, Sadek M, Gabbert D, Brady W, Weinstein MR, McGuinness G et al. The relation of maternal complications to outcomes in very low birthweight infants in an era of changing neonatal care. *Am J Perinatol* 1996; 13(2): 109-114.
279. Palta M, Sadek M, Lim TS, Evans M, McGuinness G. Association of tocolytic therapy with antenatal steroid administration and infant outcomes. *Newborn Lung Project. Am J Perinatol* 1998; 15(2): 87-92.
280. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. Functional assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years. *Newborn Lung Project. Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(1): 23-30.
281. Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995; 95(1): 32-36.
282. Paneth NS, Rip MR. The uses of epidemiology in the evaluation of regional perinatal services. *Soz Praventivmed* 1994; 39(1): 3-10.
283. Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, Ohlsson A, Jefferies AL, Farine D. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(5): 467-473.
284. Papiernik E. Maternal transfer and neonatal transfer [Französisch]. *Rev Prat* 1995; 45(14): 1782-1783.
285. Papiernik E, Bucourt M, Zeitlin J, Senanedj P, Topuz B. Regionalization of perinatal care in the Seine-Saint-Denis department of France [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30(4): 338-343.
286. Papiernik E, Combier E. Morbidity and mortality of premature infants of less than 33 weeks [Französisch]. *Bull Acad Natl Med* 1996; 180(5): 1017-1027.
287. Pasquier JC, Morelle M, Bagouet S, Moret S, Luo ZC, Rabilloud M et al. Effects of residential distance to hospitals with neonatal surgery care on prenatal management and outcome of pregnancies with severe fetal malformations. *Ultrasound in Obstet Gynecol* 2007; 29(3): 271-275.
288. Patel D, Piotrowski ZH, Nelson MR, Sabich R. Effect of a statewide neonatal resuscitation training program on Apgar scores among high-risk neonates in Illinois. *Pediatrics* 2001; 107(4): 648-655.
289. Pattinson RC. Why babies die-a perinatal care survey of South Africa, 2000-2002. *S Afr Med J* 2003; 93(6): 445-450.
290. Paul V. Immunoglobulin prophylaxis does not prevent nosocomial infections in very low birth weight neonates. *Natl Med J India* 1995; 8(1): 24-25.

291. Paul VK, Singh M. Regionalized perinatal care in developing countries. *Semin Neonatol* 2004; 9(2): 117-124.
292. Perkins BB. Rethinking perinatal policy: history and evaluation of minimum volume and level-of-care standards. *J Public Health Policy* 1993; 14(3): 299-319.
293. Petridou E, Salvanos H, Skalkidou A, Dessypris N, Moustaki M, Trichopoulos D. Are there common triggers of preterm deliveries? *BJOG* 2001; 108(6): 598-604.
294. Petrova A, Mehta R, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Impact of race and ethnicity on the outcome of preterm infants below 32 weeks gestation. *J Perinatol* 2003; 23(5): 404-408.
295. Phibbs CS, Bronstein JM, Buxton E, Phibbs RH. The effects of patient volume and level of care on neonatal mortality: Is competition killing babies? *Pediatr Res* 1996; 39(4 Pt 2): 238A.
296. Phibbs CS, Bronstein JM, Buxton E, Phibbs RH. The effects of patient volume and level of care on neonatal mortality: Is competition killing babies? *J Investig Med* 1996; 44(1): 96A.
297. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics* 2007; 119(1): e164-e170.
298. Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(11): 1071-1078.
299. Pinelli J, Symington A. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001071.
300. Pollack MM, Koch MA, Bartel DA, Rapoport I, Dhanireddy R, El-Mohandes AA et al. A comparison of neonatal mortality risk prediction models in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000; 105(5): 1051-1057.
301. Powell SL, Holt VL, Hickok DE, Easterling T, Connell FA. Recent changes in delivery site of low-birth-weight infants in Washington: impact on birth weight-specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5): 1585-1592.
302. Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001819.
303. Premji SS, Fenton TR, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD003959.
304. Pridham KF, Sondel S, Chang A, Green C. Nipple feeding for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1993; 22(2): 147-155.
305. Rautonen J, Makela A, Boyd H, Apajasalo M, Pohjavuori M. CRIB and SNAP: assessing the risk of death for preterm neonates. *Lancet* 1994; 343(8908): 1272-1273.
306. Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B, Vierzig A, Kachel W, Varnholt V et al. A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. *J Pediatr* 1998; 132(2): 249-254.
307. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138(1): 92-100.
308. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993; 91(3): 617-623.
309. Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics* 1993; 91(5): 969-975.
310. Rijken M, Stoelhorst GMSJ, Martens SE, van Zwieten PHT, Brand R, Wit JM et al. Mortality and neurologic, mental, and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks' gestation: the Leiden follow-up project on prematurity. *Pediatrics* 2003; 112(2): 351-358.

311. Roberts CL, Algert CS, Peat B, Henderson-Smart DJ. Trends in place of birth for preterm infants in New South Wales, 1992-2001. *J Paediatr Child Health* 2004; 40(3): 139-143.
312. Roder D, Chan A, Esterman A. Birthweight-specific trends in perinatal mortality by hospital category in South Australia, 1985-1990. *Med J Aust* 1993; 158(10): 664-667.
313. Rosenblatt RA, Macfarlane A, Dawson AJ, Cartlidge PH, Larson EH, Hart LG. The regionalization of perinatal care in Wales and Washington State. *Am J Public Health* 1996; 86(7): 1011-1015.
314. Rouse DJ. Effect of opening midlevel neonatal intensive care units on the location of low birth weight births in California: Commentary. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(5): 290-292.
315. Roze JC, Muller JB, Baraton L, Cailleaux G. The very preterm newborn in 2007. [Französisch]. *Reanimation* 2007; 16(5): 408-412.
316. Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Tangucci M, Spagnolo A. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Acta Paediatr* 1998; 87(12): 1261-1268.
317. Salihu HM, Aliyu MH, Alexander GR. The relationship between paternal age and early mortality of triplets in the United States. *Am J Perinatol* 2004; 21(2): 99-107.
318. Salihu HM, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Potentially preventable excess mortality among higher-order multiples. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4): 679-684.
319. Salihu HM, Emusu D, Aliyu MH, Kirby RS, Alexander GR. Low maternal age and neonatal survival of extremely preterm twins (20-28 weeks of gestation). *Obstet Gynecol* 2004; 103(6): 1246-1254.
320. Salihu HM, Mbuba CK, Oluwatade OJ, Aliyu MH. Mortality among twins born to unmarried teenagers in the United States. *Matern Child Health J* 2005; 9(3): 229-235.
321. Salihu HM, Williams AT, McCaigey TN, Kirby RS, Alexander GR. Early mortality among triplets in the United States: Black-white disparity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(2): 477-484.
322. Salt A, D'Amore A, Ahluwalia J, Seward A, Kaptoge S, Halliday S et al. Outcome at 2 years for very low birthweight infants in a geographical population: risk factors, cost, and impact of congenital anomalies. *Early Hum Dev* 2006; 82(2): 125-133.
323. Samuels MP, Raine J, Wright T, Alexander JA, Lockyer K, Spencer SA et al. Continuous negative extrathoracic pressure in neonatal respiratory failure. *Pediatrics* 1996; 98(6 Pt 1): 1154-1160.
324. Samuelson JL, Buehler JW, Norris D, Sadek R. Maternal characteristics associated with place of delivery and neonatal mortality rates among very-low-birthweight infants, Georgia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16(4): 305-313.
325. Sankaran K, Chien L-Y, Walker R, Seshia M, Ohlsson A, Canadian Neonatal Network. Variations in mortality rates among Canadian neonatal intensive care units. *CMAJ* 2002; 166(2): 173-178.
326. Sankaran K, Papageorgiou A, Ninan A, Sankaran R. A randomized, controlled evaluation of two commercially available human breast milk fortifiers in healthy preterm neonates. *J Am Diet Assoc* 1996; 96(11): 1145-1149.
327. Sann L, Bourgeois J, Stephant A, Putet G. A study of 490 premature babies born before 31 weeks' gestation age. Mortality and development before 2 years. [Französisch]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1999; 94(6): 500-510.
328. Sauve RS, Robertson C, Etches P, Byrne PJ, Dayer-Zamora V. Before viability: a geographically based outcome study of infants weighing 500 grams or less at birth. *Pediatrics* 1998; 101(3 Pt 1): 438-445.
329. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999; 103(6 Pt 1): 1150-1157.
330. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 103(6): 1144-1153.

331. Schulzke SM, Trachsel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005387.
332. Sen A, Mahalanabis D, Singh AK, Som TK, Bandyopadhyaya S. Role of District Level Sick Newborn Care Unit in reducing Neonatal Mortality Rate. *Perinatology* 2005; 7(5): 220-222.
333. Serelha M, Neto MT, Barroso R, Borges C, Casella P, Amaral JMV. Necrotizing enterocolitis: A NICU experience. *Biol Neonate* 1996; 70(3): 187.
334. Shah PK, Narendran V, Saravanan VR, Raghuram A, Chattopadhyay A, Kashyap M et al. Fulminate retinopathy of prematurity - clinical characteristics and laser outcome. *Indian J Ophthalmol* 2005; 53(4): 261-265.
335. Shah PS, Shah VS, Qui Z, Lee SK. Outborn preterm infants: Outcomes based on place of admission-perinatal centres vs free standing pediatric hospitals. *Pediatr Res* 2004; 55(4 Suppl. S Pt 2): 483A.
336. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashlach S et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000; 17(4): 187-192.
337. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9254): 413-419.
338. Sinkin RA, Dweck HS, Horgan MJ, Gallaher KJ, Cox C, Maniscalco WM et al. Early dexamethasone-attempting to prevent chronic lung disease. *Pediatrics* 2000; 105(3 Pt 1): 542-548.
339. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; (3): CD001149.
340. Spitzer AR, Lipsky CL. The effects of patient volume and level of care at the hospital of birth on neonatal mortality. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36(3): 182.
341. Sritipsukho S, Suarod T, Sritipsukho P. Survival and outcome of very low birth weight infants born in a university hospital with level II NICU. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(7): 1323-1329.
342. Stark AR, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2004; 114(5): 1341-1347.
343. Stoelhorst GMSJ, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit J-M et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age < 32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 2005; 115(2): 396-405.
344. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292(19): 2357-2365.
345. Stolz JW, McCormick MC. Restricting access to neonatal intensive care: effect on mortality and economic savings. *Pediatrics* 1998; 101(3 Pt 1): 344-348.
346. Stutchfield P, Nicklin S, Minchom P, Powell T, Kelly A, Klimach V et al. Assessment of health status at two years of very low birthweight infants-clinical governance. *Clinical Performance & Quality Health Care* 2000; 8(1): 14-21.
347. Sumits T, Bennett R, Gould J. Maternal risks for very low birth weight infant mortality. *Pediatrics* 1996; 98(2 Pt 1): 236-241.
348. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004207.
349. Symington A, Ballantyne M, Pinelli J, Stevens B. Indwelling versus intermittent feeding tubes in premature neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995; 24(4): 321-326.
350. Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001814.
351. Symington A, Pinelli JM. Distilling the evidence on developmental care: a systematic review. *Adv Neonatal Care* 2002; 2(4): 198-221.

352. Tamim H, Beydoun H, Itani M, Khogali M, Chokr I, Yunis KA, et al. Predicting neonatal outcomes: birthweight, body mass index or ponderal index? *J Perinat Med* 2004; 32(6): 509-513.
353. Thompson LA, Goodman DC, Little GA. Is more neonatal intensive care always better? Insights from a cross-national comparison of reproductive care. *Pediatrics* 2002; 109(6): 1036-1043.
354. Todd DA, Jana A, John E. Chronic oxygen dependency in infants born at 24-32 weeks' gestation: the role of antenatal and neonatal factors. *J Paediatr Child Health* 1997; 33(5): 402-407.
355. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, Kero P, Pokela ML, Renlund M et al. A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 2001; 107(1): E2.
356. Tommiska V, Heinonen K, Kero P, Pokela ML, Tammela O, Jarvenpaa AL et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(1): F29-F35.
357. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics* 2007; 119(1): 29-36.
358. Tosh K, McGuire W. Ad libitum or demand/semi-demand feeding versus scheduled interval feeding for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005255.
359. Touch SM, Greenspan JS, Kornhauser MS, Spitzer AR. Intensive care management of the term neonate: are there regional differences in outcome? *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41(8): 587-592.
360. Tripathy R, Parida SN, Tripathy SN, Devi PS, Das RN, Swain A. Physical status of newborns and neonatal outcome. *Indian J Pediatr* 2002; 69(12): 1041-1045.
361. Tubman TRJ, Thompson SW, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD001457.
362. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000504.
363. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD000504.
364. Velin P, Dupont D, Golkar A, Barbot-Boileau D, Matta T. Management of newborn infants in maternity-neonatal intensive care units [Französisch]. *Arch Pediatr* 1996; 3(2): 122-129.
365. Vemgal P, Ohlsson A. Interventions for non-oliguric hyperkalaemia in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD005257.
366. Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics* 2001; 108(3): 741-748.
367. Vieux R, Fresson J, Hascoet J-M, Blondel B, Truffert P, Roze J-C et al. Improving perinatal regionalization by predicting neonatal intensive care requirements of preterm infants: an EPIPAGE-based cohort study. *Pediatrics* 2006; 118(1): 84-90.
368. Vogtmann C, Viehweg B Vom Reanimationsplatz im Kreißsaal der Frauenklinik zum Perinatalzentrum der Universität Leipzig. *Zentralbl Gynäkol* 1997; 119(Suppl 1): 38-40.
369. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Higgins RD, Langer JC et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007; 120(4): e953-959.
370. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006; 118(1): e115-e123.
371. Wach R, Darlow B, Bourchier D, Broadbent R, Knight D, Selby R. Respiratory distress syndrome in New Zealand: evidence from the OSIRIS trial of exogenous surfactant (Exosurf). *N Z Med J* 1994; 107(980): 234-237.

372. Wall SN, Handler AS, Park CG. Hospital factors and nontransfer of small babies: a marker of deregionalized perinatal care? *J Perinatol* 2004; 24(6): 351-359.
373. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105(1 Pt 1): 14-20.
374. Warner B, Altimier L, Imhoff S. Clinical excellence for high risk neonates: improved perinatal regionalization through coordinated maternal and neonatal transport. *Neonatal Intensive Care* 2002; 15(6): 33-38.
375. Weinberger B, Anwar M, Hegyi T, Hiatt M, Koons A, Paneth N. Antecedents and neonatal consequences of low Apgar scores in preterm newborns: a population study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(3): 294-300.
376. Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, Shen S, McNicholas F, Nieto M et al. Motor and cognitive outcomes in nondisabled low-birth-weight adolescents: early determinants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(10): 1040-1046.
377. Whitelaw A. Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD001691.
378. Wilson A, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Escobar GJ. Neonatal assisted ventilation: predictors, frequency, and duration in a mature managed care organization. *Pediatrics* 2000; 105(4 Pt 1): 822-830.
379. Wilson D, Bhopal R. Impact of infection on mortality and hospitalization in the North East of England. *J Public Health Med* 1998; 20(4): 386-395.
380. Wolf HG, Schafer R. Rheinische Perinatal- und Neonatalerhebung. *Zentralbl Gynäkol* 2004; 126(6): 341-354.
381. Wolke D, Sohne B. Wenn der Schein trügt: Zur kritischen Interpretation von Entwicklungsstudien Teil I: Studiendesign, Stichprobenbeschreibung, Probandenverluste und Kontrollgruppen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997; 145(5): 444-456.
382. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: Growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2003; 88(6): F492-F500.
383. Wright LL, Horbar JD, Gunkel H, Verter J, Younes N, Andrews EB et al. Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(1): 263-269.
384. Yeast JD, Poskin M, Stockbauer JW, Shaffer S. Changing patterns in regionalization of perinatal care and the impact on neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(1 Pt 1): 131-135.
385. Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, Lin HC, Lin CH, Chen JY et al. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics* 1997; 100(4): E3.
386. Yoder BA, Anwar MU, Clark RH. Early prediction of neonatal chronic lung disease: a comparison of three scoring methods. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(6): 388-394.
387. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD001456.
388. Yu VYH. Extreme prematurity: How low can we go? Survival and long-term outcome. *Perinatology* 2006; 8(6): 283-288.
389. Zabari M, Suresh G, Tomlinson M, Lavin JP, Jr., Larison K, Halamek L et al. Implementation and case-study results of potentially better practices for collaboration between obstetrics and neonatology to achieve improved perinatal outcomes. *Pediatrics* 2006; 118(Suppl 2):S153-158.
390. Zeitlin J, Papiernik E, Breart G, Europet Group. Regionalization of perinatal care in Europe. *Semin Neonatol* 2004; 9(2): 99-110.

Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

1. Finnstrom O, Berg G, Norman A, Otterblad Olausson P. Size of delivery unit and neonatal outcome in Sweden. A catchment area analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(1): 63-67.
2. Tracy SK, Sullivan E, Dahlen H, Black D, Wang YA, Tracy MB. Does size matter? A population-based study of birth in lower volume maternity hospitals for low risk women. *BJOG* 2006; 113(1): 86-96.

Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt

1. Grupo Colaborativo N. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol* 2002; 22(1): 2-7.

Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

1. Parry GJ, Gould CR, McCabe CJ, Tarnow-Mordi WO. Annual league tables of mortality in neonatal intensive care units: longitudinal study. International Neonatal Network and the Scottish Neonatal Consultants and Nurses Collaborative Study Group. *BMJ* 1998; 316(7149): 1931-1935.

Anhang C: Anfragen an Autoren und Netzwerke und deren Antworten

Publikation	Angeschriebene Person, Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Datum, Inhalt)
Heller 2007	G. Heller, 07.03.2008	Möglichkeit der zusätzlichen Adjustierung für Gestationsalter	07.03.2008: Adjustierung für „size for GA“ möglich 21.03.2008: Übersendung der erweiterten Analysen in Form eines unveröffentlichten Manuskripts (Heller 2008)
	Heller 2008	G. Heller, 22.03.2008	Anfrage zur Studienmethodik
	G. Heller, 24.03.2008	Anfrage zur Studienmethodik	25.03.2008: Fallzahlberechnung ähnlich wie in Heller 2007
Synnes 2001 / 2006	A. Synnes, 07.03.2008	Anfragen zur Studienmethodik	keine Rückmeldung
	S. Lee, 25.03.2008	Anfragen zur Studienmethodik	E-Mail-Adresse ungültig
	Centre for Healthcare Innovation & Improvement, 25.08.2008	Bitte um Weiterleitung der E-Mail an S. Lee	keine Rückmeldung
	S. Lee, 15.05.2008	Erneute Anfrage	Weiterleitung durch S. Lee an A. Synnes
	A. Synnes, 10.06.2008		10.06.2008: Leistungsmenge basiert auf allen Neugeborenen, damit ist Einschlusskriterium nicht erfüllt
	A.Synnes 04.07.2008	Bezug auf schwere IVH und Methodik bei Synnes 2001	04.07.2008: Kontaktiert Statistiker Ying MacNab. Vorherige Kommentare bezogen sich auf Synnes 2006, jedoch benutzten beide Publikationen dasselbe data set 21.07.2008: (Ying MacNab): War nicht in der Publikation von Synnes 2001 involviert (Shoo Lee supervisor). Keine definitive Klärung der Fragen.
	A.Synnes 22.07.2008	Anfrage bei Synnes, ob diese Shoo Lee und Statistiker Ying zur Klärung der Anfrage vom 04.07.2008 kontaktieren könne	22.07.2008: A.Synnes verspricht, sich um weitere Klärung zu bemühen

Publikation	Angeschriebene Person, Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Datum, Inhalt)
Costeloe 2000	K. Costeloe, 20.03.2008	Anfragen zur Studienmethodik	keine Rückmeldung
Morales 2005	L. Morales, 20.03.2008	Anfragen zur Studienmethodik	20.03.2008: Zahl der pro Jahr behandelten Kinder pro NICU und Jahr bezieht sich auf Kinder allen Gewichtes und Gestationsalters
	L. Morales, 20.03.2008	Nochmalige Versicherung zu o. g. Aspekt	20.03.2008: Information bestätigt
	Vermont Oxford Network (VON), 07.02.2008	Anfrage nach Berichten und Manuskripten	11.02.2008: Übersendung von 2 publizierten Artikeln vom VON: Rogowski 2004: bereits durch Recherche identifiziert Horbar JD et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. Pediatrics 2002; 110(1):143-151): nicht relevant

Anhang D: Kurzbeschreibung der Studie Heller 2008Heller, G.

Überleben sehr untergewichtiger Frühgeborener in Abhängigkeit von Fallzahl und vorheriger klinikspezifischer Sterberaten – Eine bundesweite Analyse mit administrativen Routinedaten (unveröffentlichtes Manuskript)

Das Ziel der Studie war die vergleichende Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Ergebnisqualität und a) der Anzahl behandelter Neugeborener mit sehr geringem Geburtsgewicht (VLBW) sowie b) klinikspezifischen risikoadjustierten Sterberaten. Untersucher Endpunkt war die Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme.

Es wurden bundesweite Krankenhausabrechnungsdaten von AOK-Patienten zu 12368 VLBWs aus 228 Kliniken mit einem Entlassungsdatum im Zeitintervall vom 01.01.2002 bis zum 30.09.2007 ausgewertet. Nähere Details zu den zugrunde liegenden Daten finden sich bei Heller 2007 (siehe Anhang B1). Zunächst wurden für die Daten aus 2002-2004 mithilfe einer schrittweisen logistischen Regression ein Prognosemodell mit relevanten Risikofaktoren entwickelt sowie klinikspezifische Fallzahlen und Standardisierte-Mortalitäts-Ratios berechnet. Basierend auf diesen klinikspezifischen Informationen und den identifizierten Risikofaktoren wurde ein logistisches Regressionsmodell mit den Daten der Jahre 2005-2007 berechnet.

Die für die Fragestellung des Berichts relevanten Daten und Ergebnisse, die in die Bewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des vorliegenden Berichts.

Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige, Berichterstellung

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Lerch, Christian	nein							
Richter, Bernd, PD Dr. med.	nein							

Externe Sachverständige, externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Windeler, Jürgen, Prof. Dr. med.	nein							

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und / oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben, reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?