

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

Berichtsplan

Auftrag V07-01
Version 1.0
Stand: 12.12.2007

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

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

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.

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

Der vorliegende Berichtsplan 1.0 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. Berichtsplan V07-01 (Version 1.0). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | iv |
| 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 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans | 7 |
| 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..... | 9 |
| 4.1.4 Sonstige Studiencharakteristika | 10 |
| 4.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien | 10 |
| 4.2 Informationsbeschaffung..... | 11 |
| 4.3 Informationsbewertung | 12 |
| 4.4 Informationssynthese und -analyse | 12 |
| 5 Literaturverzeichnis..... | 13 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| DRG | Diagnosis-Related Group |
| ELBW | Extremely Low Birth Weight (< 1000 g) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HTA | Health Technology Assessment |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LBW | Low Birth Weight (< 2500 g) |
| NICU | Neonatal Intensive Care Unit |
| RDS | Respiratory Distress Syndrome |
| SGB V | Sozialgesetzbuch Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung |
| STARD | Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs |
| VLBW | Very Low Birth Weight (< 1500 g) |

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 Schwangerschaftswoche (SSW) entspricht 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 der letzten Periode und Ultraschallmessungen in der Frühschwangerschaft. Wenn keine sonographische 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:

- Niedriges Geburtsgewicht („Low Birth Weight“, LBW): < 2500 g
- Sehr niedriges Geburtsgewicht („Very Low Birth Weight“, VLBW): < 1500 g
- Extrem niedriges 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 gesundheitspolitischer Bedeutung. Immer wieder wurde vorgeschlagen, statt aufwendiger Behandlungen der Frühgeborenen Programme zur Verhinderung der Frühgeburt durchzuführen. Dabei wird ignoriert, dass eben dies seit Jahrzehnten versucht wird, ohne zu einem bedeutenden Rückgang der Frühgeborenen-Rate zu führen. Die Zahl der Neugeborenen unter 1500 g hat von 6680 bei 905675 Lebendgeborenen im Jahre 1990 auf 8090 bei 685795 Lebendgeborenen im Jahre 2005 absolut und relativ stark zugenommen [2,3]. Aufgrund des steigenden mütterlichen Alters und der Reproduktionsmedizin ist mit einer weiter ansteigenden 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. Dazu gehört auch das beim Kaiserschnitt schwierige, aber das Risiko der Hirnblutung senkende verzögerte Abnabeln des Frühgeborenen [8]. Nach der Geburt benötigen wegen ihrer Unreife Frühgeborene häufig Interventionen zusätzlich zur initialen Routineversorgung. Beispielsweise müssen die meisten VLBW-Säuglinge wiederbelebt werden, 60 % benötigen eine Intubation und 7 % Medikamente zur Wiederbelebung [9]. Für mehr als zehn perinatal durchzuführende Maßnahmen ist eine präventive Wirkung bezüglich des Eintretens einer Hirnblutung gesichert [10,11]. Die erwartete Frühgeburt sollte demzufolge 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 [12].

In vielen entwickelten Industriestaaten wurden zur optimierten Betreuung der Mütter und ihrer kritisch kranken Neugeborenen Zentren inklusive Neugeborenen-Intensivstationen („Neonatal Intensive Care Unit“, NICU) geschaffen. Durch diese Zentralisierungs- und Regionalisierungsprozesse konnten bei Frühgeborenen sinkende Mortalitätsraten [13], sinkende Hirnblutungsraten [14] und eine Reduktion anderer Komplikationen [15] 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. Daraus abgeleitet wird befürchtet, dass die sinkenden Frühgeborenenzahlen pro Perinatalzentrum analog den Erfahrungen anderer Länder [16,17] zu einer Verschlechterung des Behandlungsergebnisses führen könnten [18].

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 [19,20]. In Deutschland wurden bis zu 25 % der Hochrisikogeburten als potenziell vermeidbare Fehlplatzierungen klassifiziert [21]. 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 eines 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 [22]. Die wichtigste postnatale Therapie, welche die Sterblichkeit und Komplikationsrate von Frühgeborenen reduziert, ist die Surfactant-Substitution. Durch frühe Surfactant-Substitution werden Mortalität und Komplikationen des Atemnotsyndroms wie zum Beispiel die Häufigkeit der Bronchopulmonalen Dysplasie wie auch die der Hirnblutungsrate gesenkt [23]. Die Surfactant-Substitution wurde erstmals 1980 beschrieben [24] und war nach mehreren Multicenterstudien als Therapie 1987 etabliert [25]. Spätestens 1990 waren mehrere Surfactant-Präparate zugelassen. Mortalitäten, Morbiditäten und Langzeituntersuchungen von Frühgeborenen werden dementsprechend unterschieden in „Pre-surfactant era“ und „Surfactant era“ [26,27].

1.2 Risikofaktoren

Die in der Literatur diskutierten Risikokonstellationen für eine Frühgeburt umfassen eine ganze Reihe von Faktoren, inklusive soziodemografischer Assoziationen. Dies sind insbesondere [1,28,29]:

- Erkrankungen der Mutter
- Allein lebende Frauen, Depression, körperliche Erschöpfung, schlechte Ernährung und niedriger Body Mass Index, ausgeprägte Stressbedingungen 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 (insbesondere aufsteigende Infektion der Fruchthöhle, Chorioamnionitis und Anämie [Hämoglobin <10 g/dL])
- Nikotinkonsum und Drogenabhängigkeit
- Schwangerschaften nach künstlicher Befruchtung

1.3 Komplikationen und Morbiditäten

Frühgeborene Säuglinge unterliegen dem Risiko verschiedenster Komplikationen, wobei am häufigsten Hypothermie, Störung der Respiration, offener Ductus arteriosus, intrazerebrale Blutungen, Hypoglykämie, nekrotisierende Enterokolitis, Infektionen und Retinopathie vertreten sind. Dabei sinkt das Risiko, Komplikationen zu entwickeln, mit steigendem Gestationsalter [30].

Bei Frühgeborenen unterhalb der 26. Gestationswoche ist die Hypothermie mit gesteigerter Sterblichkeit und pulmonaler Insuffizienz bei den Überlebenden assoziiert [31]. 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 [32].

Intrazerebrale Blutungen bedürfen 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 [33].

Weiterhin wurden Assoziationen zwischen dem Ereignis einer Frühgeburt und hier insbesondere dem ELBW und verschiedenen Langzeitauswirkungen wie beispielsweise neurologischen Entwicklungsstörungen beschrieben [5,34]. 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 [35].

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

- Inadäquate postnatale Transportwege zwischen Entbindungslokalisation und Neugeborenen-Intensivstation [36,37]
- Fehlallokationen und organisatorisches Missmanagement [21,38]
- Inadäquate antenatale Steroidbehandlung [22,39]; sie beeinflusst nicht nur die Lungenreife-Induktion, sondern hat mit hoher Evidenzstufe auch Einfluss auf andere Morbiditäten, z. B. auf die Hirnblutung [10,20,30]
- Fehlen eines genügend großen spezialisierten Teams mit ausreichendem Stellenschlüssel [14,40]
- Insuffiziente neonatale Versorgung [41], die mit verschiedenen Parametern in Beziehung gesetzt wird, insbesondere dem minimal erforderlichen Patientenvolumen mit jährlichen Geburtenzahlen [42-44], den jährlichen VLBW-Aufnahmen [14,45,46], 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 ist der Zusammenhang zwischen Leistungsvolumen und Ergebnisqualität und seine Kausalität komplex, umstritten und war wiederholt Grundlage für 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 für eine Steigerung der Versorgungsqualität zu beurteilen.

2 Ziele der Untersuchung

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung ist 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 soll die Übertragbarkeit auf die aktuellen Verhältnisse in der Bundesrepublik Deutschland berücksichtigen. Darüber hinaus soll 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. Die Fertigstellung des Abschlussberichtes soll so bald wie ohne Einbußen der Berichtsqualität möglich angestrebt werden; ggf. sind andere Projekte des Institutes zurückzustellen. Die Konkretisierung des Auftrages erfolgte am 26.07.2007.

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 vorliegende Version 1.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des Wissensstandes wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich unter anderem auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Ggf. wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Anhörung zum Vorbericht wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Durch das Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan (vorläufige Version 0.1) haben sich folgende Änderungen für diesen Berichtsplan Version 1.0 ergeben.

- In Abschnitt 4.1.2 wird ergänzt, dass ggf. weitere patientenrelevante Zielgrößen dargestellt werden.

- In Abschnitt 4.1.3 wird die Aussage, dass die retrospektiven Beobachtungsstudien zumeist auf der Grundlage administrativer Daten erstellt werden, gestrichen.
- In Abschnitt 4.1.4 wird die Beschreibung zur Adjustierung neu formuliert. Außerdem werden die Ein- und Ausschlusskriterien bzgl. des betrachteten Zeitraums und der berücksichtigten Länder neu definiert.
- In Abschnitt 4.1.5 werden die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.1.4 modifiziert.
- In Abschnitt 4.2 werden mögliche Quellen der Informationsbeschaffung um relevante Netzwerke ergänzt.
- In Abschnitt 4.3 wird das Vorgehen bei der Datenextraktion und -bewertung konkretisiert.
- Der Begriff „Alter“ wurde durch „Gestationsalter“ ersetzt. Die Nomenklatur bzgl. des Gestationsalters wurde, insbesondere in Abschnitt 1.1, konkretisiert.

4 Methoden

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 sind (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führen (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

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

4.1.2 Zielgrößen

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

Primäre Zielgröße

- Mortalität

Sekundäre Zielgrößen

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

Werden über die genannten Zielgrößen hinaus in den Studien weitere patientenrelevante Endpunkte beschrieben, so werden diese Ergebnisse ebenfalls in geeigneter Weise dargestellt.

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, Registerstudien, Fall-Kontroll-Studien).

4.1.4 Sonstige Studiencharakteristika

Die Ergebnisqualität der Behandlung der Frühgeborenen wird von individuellen Risikofaktoren entscheidend beeinflusst. Diese Tatsache bedeutet für die Untersuchung des Zusammenhanges 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 in diesem Zusammenhang sind postnataler Transport und Versorgungslevel zu nennen. Wie die Risikoadjustierung durchgeführt wurde, d. h. welche Faktoren berücksichtigt wurden, welche Quellen verwendet wurden (administrative Datenbanken, klinische Datenbanken, Krankenakten), ob Clustereffekte berücksichtigt wurden, ist deshalb ein wichtiges Qualitätsmerkmal dieser Form von Studien. In diesen Bericht werden nur Studien eingeschlossen, die neben Gestationsalter und Geschlecht noch weitere Risikofaktoren berücksichtigen.

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

Aufgrund der geforderten Übertragbarkeit auf die aktuellen Verhältnisse in der Bundesrepublik Deutschland werden 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 muss der Anteil der Daten aus den genannten Ländern mindestens 80 % betragen und die Studienleitung muss in einem der genannten Länder ansässig sein.

4.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die zu berücksichtigenden Studien gelten nachfolgende Ein- und Ausschlusskriterien. Es werden alle Studien berücksichtigt, die alle Einschlusskriterien und keins der Ausschlusskriterien erfüllen.

| Einschlusskriterien | |
|----------------------------|--|
| E1 | Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge eines Krankenhauses und Ergebnisqualität der Behandlung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht |
| E2 | Leistungsmenge ist definiert über die Anzahl behandelter Früh- und Neugeborener mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g oder über die Anzahl behandelter 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 vergleichbarer Standards (z. B. TREND [56], STARD [57]) genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. | |

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

| Quelle | Kommentar |
|-----------------------------|---|
| Bibliografische Datenbanken | Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> • EMBASE • MEDLINE |

| | |
|----------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • BIOSIS • CINAHL |
| Sonstige | <p>Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung dieser Quellen mittels Suche in der Cochrane Library (CDSR, DARE, HTA)</p> <p>Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften / relevanten Netzwerken</p> <p>Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten oder zusätzlichen Daten</p> |

4.3 Informationsbewertung

Das Abstract- und das Volltext-Screening werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst. Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgen gemäß Beauftragung auf der Basis der standardisierten, speziell für Studien zur Bewertung von Mengen-Ergebnis-Beziehungen konzipierten Dokumentationsbögen [58,59]. Zudem wird die Aussagekraft ggf. gefundener Schwellenwertberechnungen für die Beziehung zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität untersucht und beurteilt [60,61]. Des Weiteren erfolgt eine Beurteilung jeder Studie bezüglich ihres Populationsbezuges und ihrer Übertragbarkeit auf die medizinische Versorgungsrealität in der Bundesrepublik Deutschland. Die Extraktion der Studiencharakteristika und -ergebnisse wird von einem Reviewer durchgeführt. Ein zweiter Reviewer überprüft die Extraktion. Anhand der im Dokumentationsbogen genannten Kriterien wird eine Evidenzeinstufung in Studien mit hohem und niedrigem Verzerrungspotenzial vorgenommen. Diese Studienbewertung wird von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt und anschließend konsentiert.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Ergebnisse werden vergleichend in Evidenztabelle zu Studiencharakteristika, der Qualität der Studien und den Ergebnissen dargestellt. Aufgrund der zu erwartenden heterogenen Studienlage wird davon ausgegangen, dass eine sinnvolle quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse nicht möglich ist. Meta-Analysen sind daher nicht vorgesehen. Es erfolgt jedoch eine abschließende zusammenfassende Bewertung der vorliegenden Informationen.

5 Literaturverzeichnis

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. 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.
11. McLendon D, Check J, Carteaux P, Michael L, Moehring J, Secrest 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Poets CF, Bartels DB. Zum Zusammenhang zwischen Klinikgröße und Behandlungsergebnis. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211(3): 106-107.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.

28. 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
29. McCormick MC, Richardson DK. Premature infants grow up. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 197-198.
30. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20: 8-16.
31. 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.
32. Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev* 2005; 81(5): 405-411.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. von Loewenich V. Transport des Risikoneugeborenen oder Transport der Risikoschwangeren? *Gynaecol Prax* 1982; 6: 233-238.
38. AWMF. Leitlinienregister. Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatologischen Versorgung in Deutschland. Leitlinien für Perinatale Medizin 087/001, 2005. [Zugriff am: 12.09.2007]; gelesen unter: <http://leitlinien.net>.
39. 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.
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 J, 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 Bauchaortenaneurysma". 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 zur Qualitätssicherung: Konzeptionelle und methodische Überlegungen zur Festlegung und Evaluation von Fallzahlgrenzwerten für die klinische Versorgung. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2006; 100(2): 99-106.