

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Regelungen gemäß § 136b Absatz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 zugelassene Kranken- häuser (Mindestmengenregelungen – Mm-R): Änderung der Nr. 8 der Anlage

Vom 17. Dezember 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Zu den Änderungen im Einzelnen.....	2
3.1	Gegenstand des Änderungsbeschlusses	2
3.2	Mindestmengenfähigkeit der Leistungen.....	5
3.2.1	Planbare Leistung	6
3.2.2	Abhängigkeit der Behandlungsqualität der Leistungen von der erbrachten Leistungsmenge.....	13
3.2.3	Eignung des Leistungsbereichs	16
3.3	Festlegung des Bezugspunkts der Mindestmenge	17
3.4	Festlegung der Höhe der Mindestmenge	17
3.5	Verhältnismäßigkeit der konkreten Mindestmenge.....	25
3.6	Erforderlichkeit von Übergangsregelungen und Ausnahmetatbeständen	26
4.	Bürokratiekostenermittlung	29
5.	Verfahrensablauf	29
6.	Fazit.....	31
7.	Literaturverzeichnis.....	31
8.	Zusammenfassende Dokumentation.....	34

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat nach § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V einen Katalog planbarer Leistungen, bei denen die Qualität des Behandlungsergebnisses von der Menge der erbrachten Leistung abhängig ist, sowie Mindestmengen für die jeweiligen Leistungen je Arzt oder je Standort eines Krankenhauses oder je Arzt und Standort eines Krankenhauses und Ausnahmetatbestände zu beschließen. Die normative Umsetzung durch den G-BA erfolgt im Rahmen der Mindestmengenregelungen (Mm-R), die vorliegend geändert werden.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss beschließt der G-BA eine Neufassung der Nr. 8 der Anlage der Regelungen des G-BA gemäß § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V für nach § 108 zugelassene Krankenhäuser (Mm-R). Die Nr. 8 der Anlage der Mm-R enthält Regelungen über eine Mindestmenge für die Versorgung von Früh- und Reifgeborenen. Die Änderung beruht unter anderem auf den vom G-BA durchgeführten systematischen Literaturrecherchen vom 8. Dezember 2017 und vom 6. Juni 2019 (**Anlage 2** und **Anlage 3**) sowie der vom G-BA mit Beschluss vom 20. Juni 2019 zur Überprüfung auf einen möglichen Änderungsbedarf gemäß 8. Kapitel § 21 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) beauftragten Auswertung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) von esQS-Ergebnisdaten und Daten, die im Rahmen der Neonatalerhebung bzw. im Rahmen der Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen (QFR-RL) für die Darstellung auf www.perinatalzentren.org erhoben werden, vom 22. Juni 2020 (**Anlage 6**). Die Änderung beruht ferner auf ergänzenden Informationen zum Zusammenhang von Leistungsmenge und Ergebnisqualität sowie zu qualitäts- und versorgungsrelevanten Aspekten aus anderen Quellen, insbesondere einer Datenanalyse des IQTIG vom 15. Dezember 2020 zur Folgenabschätzung dieser Mindestmenge (**Anlage 7**), sowie auf den aktuellen fachwissenschaftlichen Erkenntnissen und medizinischen Erfahrungssätzen.

3. Zu den Änderungen im Einzelnen

3.1 Gegenstand des Änderungsbeschlusses

Gegenstand der Nr. 8 der Anlage der Mm-R ist die Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g. Aufgrund des festgestellten Änderungsbedarfs hat der G-BA beschlossen,

- a) die Bezeichnung der von der Nr. 8 der Anlage umfassten Leistung in der Überschrift der Nr. 8 der Anlage,
- b) den Anwendungsbereich der Mindestmenge und
- c) die Vorgaben zur Ermittlung der erbrachten Leistungsmenge gemäß § 3 Absatz 2 Mm-R mittels Datensatzbeschreibungen nach § 301 SGB V zu ändern sowie
- d) die Höhe der Mindestmenge von 14 auf 25 anzuheben.

Zu a)

Die Leistungsbezeichnung „Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.250 g“ wird geändert in: „Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g“.

Die Verwendung des Terminus „Reifgeborene“ anstelle des Begriffs „Neugeborene“ ist inhaltlich angemessener. Diese Formulierung berücksichtigt, dass der bisher verwendete Terminus „Neugeborene“ sowohl „Frühgeborene“ (d.h. Kinder, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche [$< 37+0$ SSW] geboren werden) als auch Reifgeborene umfasst. Als „Neugeborene“ werden gemäß der Definition Weltgesundheitsorganisation (WHO) alle geborenen Kinder bis zum 28. Tag nach ihrer Geburt bezeichnet. Darüber hinaus soll die Bezeichnung der Mindestmenge in diesem Punkt mit der QFR-RL harmonisiert werden, welche bei der identischen Patientengruppe ebenfalls den Terminus „Früh- und Reifgeborene“ verwendet.

Des Weiteren wird „Geburtsgewicht“ durch „Aufnahmegewicht“ ersetzt. Diese Änderung erfolgt, weil das „Geburtsgewicht“ nur einmalig bei der Geburt festgestellt wird und als Datensatz dann im Sinne einer Diagnose unverändert bleibt. Falls ein Frühgeborenes zu einem späteren Zeitpunkt an einen anderen Standort verlegt werden sollte, so bleibt – trotz zwischenzeitlicher Gewichtszunahme – das „Geburtsgewicht“ unverändert. Das „Aufnahmegewicht“ wird hingegen jeweils bei der Aufnahme aktuell bestimmt und ist damit als maßgebliches Datum zur Operationalisierung des Regelungsinhaltes besser geeignet.

Ferner entfällt in der den Leistungsbereich bezeichnenden Überschrift die bisherige ergänzende Spezifikation des Bezugspunktes der Festlegung der Mindestmengen als „Standort eines Krankenhauses mit ausgewiesenem Level 1 entsprechend der Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene (QFR-RL)“ (vgl. hierzu auch die Erläuterungen zum Anwendungsbereich der Mindestmenge unter Nr. 3. 1 b). Da im Übrigen insbesondere auch in den Daten nach § 21 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) Bezugspunkt das Aufnahmegewicht und nicht das Geburtsgewicht ist (vgl. § 21 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe e.) KHEntgG), wird mit der Änderung der Mm-R die Datenübermittlung und technische Umsatzbarkeit gewährleistet werden können. Die Änderung der Spezifikation wird entsprechend vorgenommen.

Zu b)

Der Mindestmenge unterliegt die gesamte Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g von der Geburt bis zum Erreichen der Gewichtsgrenze von 1.249 g.

Im Unterschied zu der Mehrzahl anderer Mindestmengenfestlegungen besteht die hier adressierte Versorgung nicht aus einer Operation, welche unabhängig von der Dauer des stationären Aufenthaltes auf einen konkreten Tag (Datum der Operation) eingegrenzt werden kann, sondern aus einer Summe vieler, zeitlich über die Dauer des Aufenthaltes verteilter Einzelleistungen, die in ihrer Gesamtheit die „Versorgung des Früh- oder Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g“ darstellen. Daher wird zur Konkretisierung des Anwendungsbereichs nunmehr auch das Zeitintervall mit Beginn und Ende festgelegt. Der Mindestmengenregelung unterliegt hiernach die gesamte Versorgungs- und Behandlungsleistung des Früh- oder Reifgeborenen < 1.250 g von der Geburt bis zum

Erreichen der Gewichtsgrenze von 1.249 g. Bis zum Erreichen dieser Gewichtsgrenze bedarf das Kind im Regelfall der Erfahrung eines die Mindestmenge erfüllenden Standortes.

Die Mindestmenge gilt grundsätzlich unabhängig davon, in welchem Krankenhaus bzw. welcher Einrichtung die Versorgung erfolgt. Die in den Mindestmengenkatalog einbezogene Versorgung darf nach den Vorgaben der QFR-RL jedoch grundsätzlich nur an Standorten von Krankenhäusern durchgeführt werden, die der Versorgungsstufe I (Perinatalzentrum Level 1) zuzuordnen sind und die entsprechenden maßgeblichen Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität für Level 1-Zentren erfüllen. Der Kreis der gem. QFR-RL zur Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g berechtigten Standorte wird mit vorliegendem Beschluss somit weiter eingeschränkt, denn die Leistung darf auch an Perinatalzentren Level 1 nur dann weiterhin erbracht werden, wenn auch die maßgeblichen Mindestmengenanforderungen erfüllt werden. In der Konsequenz kann ein Perinatalzentrum Level 1, das die Mindestmengenanforderungen nicht erfüllt, auch grundsätzlich keine Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g versorgen. Da es jedoch aus medizinischen Gründen in seltenen Ausnahmefällen geboten sein kann, ein Früh- oder Reifgeborenes auch bereits vor Erreichen der Gewichtsgrenze von 1.250 Gramm an einen anderen Standort (auch einer niedrigeren Versorgungsstufe) zu verlegen, sieht auch die Mindestmengenregelung als spezifische Ausprägung der bereits allgemein in § 4 Abs. 4 S. 3 Mm-R festgelegten Ausnahmeregelung vor, dass unter den Voraussetzungen von § 5 QFR-RL im konkreten Einzelfall ausnahmsweise Verlegungen in Einrichtungen möglich bleiben, welche die maßgeblichen Mindestmengenanforderungen nicht erfüllen. Aus der Qualifizierung als Ausnahmeregelung folgt, dass solche Verlegungen von besonders geringgewichtigen Frühgeborenen jedoch, wenn immer möglich, zu vermeiden sind und auch dann, wann immer möglich, umgehend an einen zur Leistungserbringung berechtigten Standort zu verlegen sind.

Zu c)

Mit den Vorgaben zur Ermittlung der Leistungsmenge soll einem ungerechtfertigtem Verlegungsgeschehen von vornherein entgegengewirkt werden, da nur Fälle gezählt werden können, die am Geburtstag oder darauffolgenden Kalendertag von einem Standort aufgenommen worden sind. Da der OPS-Katalog keine eindeutigen Ziffern für die Versorgung von Früh- und Reifgeborenen enthält, werden gemäß § 3 Abs. 2 Satz 1 Buchstabe c Mm-R andere ausgewählte Merkmale aus der Datensatzbeschreibung gemäß § 301 SGB V zur Operationalisierung der Leistung festgelegt.

Diese Merkmale sind

- das Aufnahmegegewicht (§ 301 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 SGB V)
- der Aufnahmetag (§ 301 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 SGB V) und
- der Geburtstag (§ 301 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V i.V.m. § 291a Abs. 2 Nr. 3 SGB V).

Zählbar für die Berechnung der Leistungsmenge sind nur Behandlungsfälle, bei denen das Früh- oder Reifgeborene bei Aufnahme unter 1.250 g Körpergewicht aufweist. Aus Aufnahmetag und Geburtstag ergibt sich das für den Regelungsgehalt relevante Lebensalter. Zählbar für die Berechnung der Leistungsmenge sind nur Behandlungsfälle, bei denen das Früh- oder Reifgeborene am Geburtstag oder am darauffolgenden Kalendertag stationär aufgenommen (im Regelfall am Standortgeboren) wurde.

Mit der Beschränkung der Zählbarkeit von Behandlungsfällen auf solche Kinder, die bereits in dem die Mindestmengenanforderungen erfüllenden Perinatalzentrum Level 1 geboren oder an ein solches Zentrum am Geburtstag oder darauffolgenden Kalendertag verlegt wurden, wird sichergestellt, dass Frühgeborene schnellstmöglich (d. h. am Geburtstag oder spätestens am darauffolgenden Tag) in eine Klinik verlegt werden, die die Kriterien für die Zulässigkeit der Leistungserbringung erfüllt. Die Verlegung der hier betreffenden Patientengruppe am Geburtstag oder darauffolgenden Kalendertag entspricht bereits jetzt dem regelhaften Verlegungsgeschehen in Deutschland. Einer zeitlichen Ausweitung (z. B. auf 10 Kalendertage o. ä.) bedarf es daher nicht. Grundsätzlich sollen Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1.250 g bereits an Perinatalzentren Level 1 geboren werden, die die Mindestmengenanforderungen erfüllen; d. h., dass die Schwangere für die Geburt unmittelbar in einem entsprechenden Zentrum aufgenommen werden soll. Im Regelfall ist dies aufgrund der Planbarkeit der Leistung möglich. Gelingt dies auf Grund einer Notfallsituation ausnahmsweise nicht, muss das früh- oder reifgeborene Kind noch am Geburtstag oder darauffolgenden Kalendertag an ein Perinatalzentrum Level 1 verlegt werden, dass die Mindestmenge erfüllt. An diesem Zentrum soll das Kind kontinuierlich weiterbehandelt werden, mindestens bis es die Gewichtsgrenze von 1.250 g erreicht hat.

Falls ein Früh- oder Reifgeborenes < 1.250 g zu einem späteren Zeitpunkt (nach dem auf den Geburtstag folgenden Kalendertag) an einen zur Leistungserbringung berechtigten Standort (d.h. an ein Perinatalzentrum Level 1) verlegt und versorgt wird, kann dieser Standort den betreffenden Behandlungsfall im Rahmen der Prognosedarlegung im folgenden Jahr zwar nicht gemäß § 3 Absatz 1 i. V. m. § 4 Absatz 2 Satz 2 Nummer 1 und Nummer 2 Mm-R mitzählen. Bei der Darlegung der voraussichtlichen Leistungsentwicklung für das Prognosejahr kann der Krankenhausträger jedoch die Aufnahme und Behandlung des Früh- oder Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht < 1.250 g nach dem auf den Geburtstag folgenden Kalendertag als „weiteren Umstand“ gemäß § 4 Abs. 2 Satz 3 Mm-R zur Begründung der berechtigten mengenmäßigen Erwartung heranziehen. Bei Verlegungen nach § 5 QFR-RL an Standorte niedrigerer Versorgungsstufen als Level 1 gilt für die aufnehmenden Kliniken die Mm-R nicht.

Zu d)

Siehe Abschnitt 3.4 – Festlegung der Höhe der Mindestmenge.

3.2 Mindestmengenfähigkeit der Leistungen

Die Leistungen im Bereich der frühen Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g sind mindestmengenfähig. Es handelt sich gemäß § 136b Abs.1 Satz 1 Nr. 2 SGB V um planbare Leistungen [Abschnitt 3.2.1], bei denen die Qualität des Behandlungsergebnisses von der Menge der erbrachten Leistungen abhängig ist [Abschnitt 3.2.2]. Der Festsetzung einer Mindestmenge bedarf es als eine insbesondere über das Weiterbildungs- und Krankenhausplanungsrecht hinausgehende Qualitätsanforderung, um bundeseinheitlich in allen für den Leistungsbereich zugelassenen Krankenhäusern eine Routine und Erfahrung zu erlangen und aufrechtzuerhalten, die eine gebotene Ergebnisqualität gewährleistet [Abschnitt 3.2.3].

3.2.1 Planbare Leistung

Die Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g ist eine seltene, hochkomplexe Leistung im Sinne des § 136b Abs.1 Satz 1 Nr. 2 SGB V [Abschnitt 3.2.1.1] und als solche grundsätzlich planbar, weil sie in der Regel in dafür vorgesehenen Krankenhäusern medizinisch sinnvoll und für die Schwangeren und die Früh- und Reifgeborenen zumutbar erbracht werden kann [Abschnitt 3.2.1.2].

3.2.1.1 Seltene, hochkomplexe Leistung

Es handelt sich um seltene Krankenhausleistungen, bei denen es im Hinblick auf den Aspekt der Qualitätssicherung bereits an einer ausreichenden Menge zu erbringender Leistungen fehlt, da Entbindungen von Früh- bzw. Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g selten sind und deren Versorgung nur selten erbracht werden kann (absolute Seltenheit).

In Deutschland wurden im Jahr 2018 insgesamt 6.541 Früh- und Reifgeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g versorgt (**Anlage 7**). Je Krankenhausstandort wurden 1 bis 153 Patienten behandelt. Im Durchschnitt wurden etwa 21 Fälle pro Krankenhausstandort behandelt (Median liegt bei 17) (**Anlage 7**). Dem steht eine Gesamtzahl von 787.523 Geburten im Jahr 2018 in Deutschland gegenüber [28].

Früh- und Reifgeborene mit einem Aufnahmegegewicht < 1.250 g können zudem aufgrund von Konzentrationsprozessen durch die Vorgaben der QFR-RL nur in einem geringen Teil der zur Versorgung zugelassenen Krankenhäuser versorgt werden. Im Jahr 2018 führten 163 Zentren in Deutschland die Bezeichnung Perinatal-Zentrum Level 1, von denen jedoch nur 155 Standorte die bereits 2018 geltende Mindestmenge von 14 erfüllten. Jedoch wurde die Leistung weit über den Kreis der Perinatalzentren Level 1 hinaus an anderen Standorten erbracht, sodass es auch zu Verteilungsschwankungen kommt; nach der IQTIG-Folgenabschätzung gab es im selben Jahr 309 Krankenhausstandorte, die mindestens ein Früh- und Reifgeborenes mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g (nach Definition entsprechend Abschnitt 3.1) behandelt haben.

Der in der Nr. 8 der Anlage der Mm-R abgebildete Leistungsbereich der Versorgung von Früh- oder Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von weniger als 1.250 g ist hoch komplex und hebt sich in ihrem Schweregrad deutlich von Leistungen der medizinischen Grundversorgung bzw. von (fach-)ärztlichen bzw. pflegerischen Grundfertigkeiten ab. Die Versorgung von Früh- oder Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von weniger als 1.250 g stellt überdurchschnittliche fachliche Anforderungen sowohl an das ärztliche Personal als auch an das nichtärztliche Personal. Das Ineinandergreifen verschiedener Professionen, Qualifikationen und Fertigkeiten bzw. die Verfügbarkeit eines interdisziplinären und interprofessionellen Teams insbesondere bestehend aus ärztlichem Personal der Fachrichtungen Frauenheilkunde und Geburtshilfe (mit dem Schwerpunkt oder fakultativer Weiterbildung „Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin), Kinder- und Jugendmedizin oder Kinderheilkunde (mit dem Schwerpunkt Neonatologie), Kinderchirurgie, Kinderkardiologie, Mikrobiologie, Radiologie, Neuropädiatrie, Ophthalmologie, Humangenetik, sowie speziell qualifiziertem Pflegepersonal, Hebammen oder Entbindungspflegern, Sozialarbeiterinnen oder Sozialarbeitern und Psychologinnen oder Psychologen ist für die Qualität des Behandlungsergebnisses bei der Versorgung von erheblicher Bedeutung. Alle involvierten Berufsgruppen müssen durch regelmäßiges Praktizieren in den ineinandergreifenden Behandlungsschritten über ein Mindestmaß an klinischer und praktischer Erfahrung verfügen.

Die Komplexität der Leistung ergibt sich grundsätzlich daraus, dass während der gesamten, normalerweise neun Monate dauernden Schwangerschaft der heranreifende Organismus des Embryos lebenswichtige Organfunktionen herausbildet. Bei einer Geburt vor Abschluss der regulären Dauer einer Schwangerschaft fehlt Zeit für diesen Prozess und das Neugeborene kann eine mehr oder weniger schwerwiegende Unreife bestimmter Organfunktionen aufweisen. Je zeitiger die intrauterine Reifungsphase durch Frühgeburt abgebrochen wird, umso schwerer sind die aus der Unreife resultierenden Organfunktionsstörungen. Sie können Ursache frühkindlicher Behinderungen sein oder sogar zum Versterben des Säuglings führen. Abhängig insbesondere vom „Reifungsalter“ in Schwangerschaftswochen (SSW) und vom Gewicht bei der Geburt in Gramm werden durch die QFR-RL verschiedene Versorgungsstufen definiert, denen Versorgungskonzepte unterschiedlicher „Perinatalzentren (PNZ)“ zugeordnet werden. Die Gewichtsgrenze, unter der ein Früh- oder Reifgeborenes aufgrund seiner besonderen Gefährdung den höchsten Versorgungsaufwand erfordert (Versorgungsstufe I: PNZ Level 1) ist mit 1.250 g festgelegt.

Die besondere Herausforderung und Komplexität in der Versorgung dieser sehr kleinen Kinder ergibt sich aus dem besonders hohen Risiko der Sterblichkeit dieser Kinder [4] bzw. aus dem besonders hohen Risiko für frühkindliche Behinderungen [17].

Das Ziel der gemeinsamen pflegerischen und ärztlichen Betreuung ist zunächst, die Frühgeburt hinauszuzögern und dem Fötus noch möglichst lange intrauterine Reifungszeit zu ermöglichen. Es ist also wichtig, die drohende Frühgeburt rechtzeitig zu erkennen und dann zu verhindern. In dieser Phase sind vor allem Gynäkologinnen und Gynäkologen sowie Hebammen bzw. Entbindungspfleger in die Betreuung involviert. Lässt sich die Geburt nicht weiter verzögern, so übernehmen ab der Entbindung vorrangig Kinderärztinnen und Kinderärzte sowie speziell qualifiziertes Pflegepersonal die weitere Versorgung.

Die komplexe Teamleistung beginnt dann mit dem interdisziplinär, d.h. durch Geburtsmedizin und Neonatologie festzulegenden Zeitpunkt der Geburt, dieser wird fast immer erst nach abgeschlossener Lungenreife-Behandlung (siehe oben) angestrebt. Ausnahmesituationen, die zu einer unmittelbaren Geburt führen müssen, sind Notfallsituationen wie z. B. Plazentalösungen oder unaufhaltsame Wehen, bei denen der Effekt einer kompletten Lungenreife-Behandlung nicht mehr abgewartet werden kann; zumeist gelingt es aber, zumindest mit der Lungenreifebehandlung zu beginnen, auch dieses ist sinnvoll und hilfreich [26].

Bei der unmittelbar postnatalen Versorgung des Frühgeborenen nach der Geburt geht es darum, eine möglichst reibungslose Umstellung der Kreislaufverhältnisse und der Atmung zu etablieren. In der Gebärmutter wird der Fötus aus dem Kreislauf der Mutter über die Plazenta mit Sauerstoff versorgt und atmet selbst nicht, die Lunge ist nicht belüftet und flüssigkeitsgefüllt. Bis zur Geburt sind Lungen- und Körperkreislauf nicht getrennt. Das sauerstoffreiche Blut gelangt über die Nabelschnur in die untere Hohlvene (Vena cava inferior) und nicht wie nach der Geburt aus dem Lungenkreislauf über die linke Herzkammer durch die Aorta in den Körper. Linkes und rechtes Herz sind funktionell „kurzgeschlossen“: das sauerstoffreichere Blut aus der Plazenta mischt sich in der unteren Hohlvene mit sauerstoffarmem Blut. Das Herz bekommt sog. „Mischblut“ geliefert und pumpt dieses gleichermaßen in den großen Kreislauf und in die Lunge. Die Lunge ist in diesem Stadium jedoch nur sehr wenig durchblutet. Nach der Geburt müssen Lungen- und großer Kreislauf getrennt werden: in die Lunge wird nur das sauerstoffarme Blut (aus der rechten Herzkammer)

gepumpt und in den großen Kreislauf (aus der linken Herzkammer) nur das sauerstoffreiche Blut, welches über den linken Vorhof aus der Lunge zurückströmt. Bis zum Beginn der eigenen Atmung bestehen anatomische „Kurzschlüsse“: das Foramen ovale verbindet den rechten und linken Vorhof, der Ductus arteriosus Botalli verbindet die rechte Herzkammer mit der Ausstrombahn der linken Herzkammer, dem Aortenbogen. Mit der „Umstellung der Kreislaufverhältnisse“ ist der Augenblick gemeint, in dem sich – ausgelöst durch den ersten „eigenen“ Atemzug – das Foramen ovale und der Ductus arteriosus verschließen und sich somit Lungen- und Körperkreislauf funktionell voneinander trennen. Diese Lungeneröffnung und Kreislaufumstellung sind entscheidende Voraussetzungen für eine gelingende postnatale Therapie.

Damit auch bei normaler Atmung der Gasaustausch in den Lungenbläschen (Alveolen) überhaupt erfolgen kann, ohne dass diese kollabieren, muss die Oberflächenspannung, welche an einer Luft-Wasser-Grenze normalerweise besteht, reduziert werden. Dazu bildet der Körper in den Lungenzellen eine Mischung verschiedener Proteine und Lipide (v.a. Lecithinderivate), welche sich im Oberflächenfilm der Alveolen anreichern. Diese Substanz verringert die Oberflächenspannung auf ca. ein Zehntel; die Substanz wird „Surfactant“ (nach *surface*, Oberfläche) genannt. Auch für die erste Entfaltung der Lunge nach der Entbindung – und damit auch für die Kreislaufumstellung – ist ausreichend vorhandener Surfactant eine zwingende Voraussetzung. Eines der Hauptprobleme der Frühgeburtlichkeit ist also zunächst die unzureichende „Lungenreife“ bzw. der fehlende Surfactant [26].

Bei untergewichtigen Frühgeborenen, deren Lungen noch nicht voll entwickelt sind, und bei Kindern von Diabetikerinnen, deren Blutzuckerspiegel nicht optimal eingestellt war, kann die Surfactantproduktion – neben der Unreife – beeinträchtigt sein. Es kommt nach der Geburt zum sogenannten Atemnotsyndrom.

Diese Situation erfordert besondere Erfahrung sowohl bei der Behandlung der Schwangeren vor der Entbindung als auch bei der Versorgung des Kindes nach der Geburt. Zum einen kann vor der Geburt versucht werden, die Lungenreife medikamentös vorzeitig zu stimulieren [26]. Zum anderen muss das Frühgeborene, sollte es ohne ausreichend Surfactant geboren werden, sofort künstlich beatmet werden oder besser noch bei erhaltener Spontanatmung mit Surfactant versorgt werden (sog. minimal invasive Surfactant Therapie) [29].

Diese kritische Phase der Behandlung eines Frühgeborenen, muss dadurch gekennzeichnet sein, dass der Beginn der Lungenatmung möglichst schonend, d. h. ohne Lungenüberdehnung und ohne unnötig hohe Sauerstoffgabe erfolgt, da beides für die Prognose dieser Kinder unter Umständen nachteilig ist [34], [35], [3]. Aufgrund der besonders filigranen anatomischen Verhältnisse sehr kleiner Frühgeborener verlangt ein solches Vorgehen auch ein hohes Maß an manueller Geschicklichkeit z.B. bei der Anlage einer Atemhilfe, der Intubation, die gegebenenfalls erforderliche minimal invasive Surfactant-Applikation und dem Legen von peripheren und/oder zentralen Zugängen; Dinge, die naturgemäß bei Frühgeborenen < 1.250 g technisch sehr viel schwierigere Maßnahmen als bei größeren Frühgeborenen oder gar Reifgeborenen darstellen.

Die Erstversorgung muss von einer routinierten und kenntnisreichen Weiterbetreuung gefolgt sein, bei der das rechtzeitige Erkennen von sich entwickelnden typischen Komplikationen wie Infektionen [17], [2], [30], nekrotisierender Enterokolitis [17], [12], Verschlechterung der Beatmung oder Instabilität nach Beendigung der Beatmung [17], [31] und deren zielgerichtete, geübte und schonende Behandlung sichergestellt werden. In dieser Phase der Versorgung

werden die kritischen Voraussetzungen geschaffen, die die Entwicklung der genannten Komplikationen potentiell begünstigen oder eben auch verhindern können. So gestattet nur der sehr kritische und genaue Umgang mit Sauerstoff die optimalen Voraussetzungen für die Verhinderung einer Frühgeborenen-Retinopathie (Retinopathia praematurorum), die zwar wesentlich später erst therapiepflichtig wird, deren Entstehung aber fast immer aus den ersten Lebenswochen resultiert [13], [25].

Die genannten Komplikationen sind bei kleineren Frühgeborenen < 1.250 g sehr viel häufiger und schwerwiegender [17]. So können z. B. Septikämien für Frühgeborene innerhalb weniger Stunden tödlich verlaufen. Das frühe Erkennen minimaler klinischer Anzeichen, die nur bei einschlägiger Erfahrung des gesamten Teams gelingen kann, ist entscheidend für das Überleben des Kindes.

Frühgeborene haben wegen des noch unreifen Immunsystems ein gegenüber Reifgeborenen deutlich erhöhtes Infektionsrisiko [17]. Entscheidend hier ist die rechtzeitige Erkennung der sich entwickelnden Infektion. Laborwerte sind zwar wichtig und hilfreich, kritisch ist aber vor allem die Beachtung minimaler klinischer Zeichen wie Temperaturinstabilität, verzögerte Kapillardurchblutung oder Irritabilität, die dann ggf. eine entsprechende Diagnostik und eine unverzügliche Therapie erfordern. Für die früh- und rechtzeitige Erkennung dieser kritischen Frühzeichen ist eine ausreichende Teamerfahrung essentiell. Das gilt in ähnlicher Weise für die nekrotisierende Enterokolitis, die bei Frühgeborenen ungleich häufiger als bei Reifgeborenen auftreten [17]: ein betroffenes Frühgeborenes kann "wie aus heiterem Himmel" perakut kritisch krank werden. Hier gilt es also ebenfalls, minimale klinische Anzeichen richtig einzuordnen und rasch zu handeln. Nach Beginn der initialen antibiotischen und ggf. erforderlichen Kreislauftherapie ist im Einzelfall in enger Abstimmung mit Kinderchirurgen eine eventuell erforderliche Operation zu planen. Nach der Akutphase gibt es typische Folgeprobleme, die interdisziplinär anzugehen sind, die aber auch die neurologische Entwicklung der Kinder beeinträchtigen können.

In ähnlicher Weise sind im Übrigen auch termingeborene Kinder mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht gefährdet [22].

Die Versorgung von kleinen Früh- und Reifgeborenen stellt eine komplexe Team-Leistung dar, deren notwendige Voraussetzung die Qualifikation der pflegerischen und ärztlichen Mitarbeiter und auch die zahlenmäßige Erfahrung mit den seltenen, aber immer möglichen Komplikationen beinhalten muss. Die festgelegte Mindestmenge ist für die erforderliche Erfahrung des Teams auch im Umgang mit Komplikationen im Interesse der Behandlungssicherheit erforderlich.

3.2.1.2 Planbarkeit der Leistung

Die in die Mindestmenge einbezogene Versorgung ist gemäß § 136b Abs.1 Satz 1 Nr. 2 SGB V planbar. Die Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g kann in den dafür vorgesehenen Krankenhäusern medizinisch sinnvoll und sowohl für Schwangere als auch für Früh- und Reifgeborene zumutbar erbracht werden. Die Aufnahme bzw. die Entbindung und die Durchführung der gebotenen stationären Behandlung können nach den allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnissen und einer Analyse der mit der Mindestmenge verbundenen Transport- und Verlegungsrisiken unter Berücksichtigung zu überwindender räumlicher und zeitlicher Distanzen in der Regel ohne unzumutbares Risiko

für die Schwangere oder für das Neugeborene in den dafür vorgesehenen Krankenhäusern erfolgen.

Der Geburt und Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g geht regelmäßig eine erhebliche Entscheidungsphase voraus, weil die drohende Frühgeburt – wie oben ausgeführt – in aller Regel Folge einer Erkrankung der werdenden Mutter in der Schwangerschaft ist, welche in der Regel erkannt und einer adäquaten Therapie zugeführt werden kann. Die mütterliche Therapie zur fetalen Lungenreife ist notwendige Voraussetzung für eine Vermeidung eines Atemnotsyndroms des frühgeborenen Kindes und stellt einen fest etablierten Behandlungsstandard in Deutschland dar. Frühgeborene werden in der Regel mit abgeschlossener Lungenreife, deren Realisierung vor der Geburt stattfindet und 24 bis 48 Stunden dauert, geboren. Spätestens in diesem Zeitraum ist eine Verlegung der Schwangeren in eine geeignete Klinik möglich. Auch nach den Empfehlungen der AWMF-Leitlinie 087-001 „Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatalen Versorgung in Deutschland“ haben drohende Frühgeburten grundsätzlich in Zentren der entsprechenden Versorgungsstufe zu erfolgen [8]. Eine Verlegung des frühgeborenen Kindes nach dessen Geburt in einen Standort, der die Kriterien der Mm-R und QFR-RL nicht erfüllt, soll immer vermieden werden. Nur in Notfällen, z. B. bei einer totalen vorzeitigen Plazentalösung, oder wenn eine Verlegung der Patientin in ein Krankenhaus, das die Mindestmenge erfüllt, medizinisch nicht vertretbar ist, soll die Versorgung auch in anderen Krankenhäusern möglich sein.

Der Umstand, dass es auch Situationen geben kann, in denen im Vorfeld nicht bekannt ist, dass es zu einer Frühgeburt kommen kann, steht der Qualifizierung als planbare Leistung im Sinne von § § 136b Abs.1 Satz 1 Nr. 2 SGB V nicht entgegen. Auch nach der Rechtsprechung des BSG schließt der Umstand, dass Level-1-Geburten nicht immer voraussehbar und verschiebbar sind, deren Einbeziehung in den mindestmengenabhängigen Katalogbestand planbarer Leistungen nicht aus (vgl. BSG, Urteil vom 17. November 2015; B1 KR 15/15R, juris Rn. 35). Bis heute gilt unverändert, dass die Versorgung Frühgeborener, wie das BSG zutreffend festgestellt hat, bereits im pränatalen Stadium beginnt und umso weniger risikobehaftet ist, je eher die werdende Mutter sich bei nahendem Geburtstermin in ein Perinatalzentrum Level 1 begibt (vgl. BSG, Urteil vom 18. Dezember 2012; B 1 KR 34/12R, juris. Rn. 43).

Die Kenntnis, dass es sich um ein Früh- oder Reifgeborenes < 1.250 g handeln wird, kann folglich im Vorfeld der Geburt grundsätzlich als gegeben vorausgesetzt werden, weil die „Frühgeburlichkeit“ häufig kein isoliertes bzw. unangekündigt auftretendes Ereignis, sondern i.d.R. die Folge von vorbestehenden und behandlungsbedürftigen Erkrankungen der Mutter ist. Im Rahmen von Schwangerschaftsuntersuchungen, respektive Hebammenhilfe und ärztliche Betreuung nach §§ 24c und d SGB V sowie den Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinie) des G-BA nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 4 SGB V werden solche Risikofaktoren standardmäßig erfragt, weiter abgeklärt und die Schwangere erforderlichenfalls an weitere Ärzte überwiesen und über die geeignete Geburtsklinik beraten. Es sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt, die mit einer Frühgeburt assoziiert sind. „Prävention und Therapie der Frühgeburt“ sind in der umfassenden und aktuellen Leitlinie 015-025 der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe beschrieben [9]. Für eine Frühgeburt disponierende Zustände sind z. B. ein hoher Blutdruck der Schwangeren, eine sich entwickelnde Infektion nach vorzeitigem Blasensprung oder vorzeitige Wehen [17]. Liegen

diese vor, werden die weiteren Kontrolluntersuchungen der Schwangeren entsprechend engmaschig und zielgerichtet veranlasst. Dies ist medizinisch erforderlich, weil die Behandlung des Frühgeborenen bereits vor der Geburt, im Körper der Mutter einsetzt. Bei drohender Frühgeburt muss eine Lungenreife-Induktionsbehandlung der Mutter mit Cortison erfolgen, um die Lungenreife des zu erwartenden Frühgeborenen zu beschleunigen. Dies ist ein für die Prognose des Kindes entscheidendes Vorgehen. Die Durchführung einer derartigen Lungenreife-Behandlung dauert mindestens 24, besser 48 Stunden und stellt ein durch Leitlinien abgesichertes Standardverfahren dar, das in Deutschland mit hoher Compliance realisiert wird. Das Unterlassen der Lungenreife-Behandlung in einer Situation mit Frühgeburtsbestrebungen in der Schwangerschaft wird daher mittlerweile regelhaft als Verstoß gegen geltende medizinische Standards angesehen. Zu diesem Vorgehen gehört die Einweisung der Schwangeren in ein für die Behandlung des Kindes geeignetes Zentrum, wie dies auch in der QFR-RL geregelt ist.

Die Tatsache, dass es Situationen geben kann, in denen im Vorfeld nicht bekannt ist, dass es zu einer – notfallmäßigen – Frühgeburt kommt (z.B. Ultraschallmessungen zur Gewichtsschätzung hatten insbesondere bei hypo- oder Hypertrophie zu „falschen“ Ergebnissen geführt oder Plazentalösung, plötzlich eintretende Infektion, Unfälle oder nachhaltig psychisch belastende Ereignisse für die Schwangere) findet bei der Frage der Festlegung der Höhe der Mindestmenge (vgl. Kapitel 3.4) Berücksichtigung.

Eine Verbesserung der Ergebnisqualität durch die festgesetzte Mindestmenge für den Leistungsbereich Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250 g ist im Übrigen trotz der damit für die Versorgung einhergehenden Verteilungswirkungen und potentiellen Transport- und Verlegungsrisiken zu erwarten.

Zur Bewertung etwaiger Transport- und Verlegungsrisiken hat der zuständige Unterausschuss des G-BA (gemäß Delegation durch den G-BA mit Beschluss vom 14. Mai 2020) am 3. Juni 2020 und ergänzend am 7. Oktober 2020 das IQTIG mit der Durchführung von Datenanalysen zur Folgenabschätzung für den hier gegenständlichen Leistungsbereich beauftragt. Die vom IQTIG am 15. Dezember 2020 vorgelegten Analysen erfolgten auf Basis der Daten nach § 21 KHEntgG aus dem Datenerhebungsjahr 2018 (**Anlage 7**). Hierbei wurden die potentiellen Zentralisierungseffekte ermittelt, die durch die hier gegenständliche Festlegung der Mindestmenge ausgelöst werden könnten. Die nachfolgend aufgeführten Zahlen stellen lediglich Näherungswerte dar.

Zur Anwendung kommen zwei unterschiedliche Rechenmodelle, welche vom G-BA aus folgenden Überlegungen in die Bewertung einbezogen wurden.

Zum einen wurden die Auswirkungen im Hinblick auf Wegstrecken- und Fahrtzeitverlängerungen auf der Grundlage der **aktuellen Versorgungssituation** modelliert (im Folgenden „**Modell A**“). Die Ergebnisse stellen eine modellhafte Annäherung an die Auswirkungen dar, die der Beschluss auf die *aktuelle Versorgungssituation* haben könnte. Dass viele Patienten im zugrunde gelegten Datenjahr 2018 auch an Standorten behandelt wurden, die die zu diesem Zeitpunkt geltende Mindestmenge von 14 pro Standort nicht erfüllten, wurde in diesem ersten Berechnungsmodell in Kauf genommen. Die Ergebnisse dieser Modellierung geben zwar eine wahrscheinlich realistische Annäherung an die für die Patienten zu erwartenden Veränderungen wieder, jedoch beschreiben sie nicht die *isoliert auf diesen Beschluss zurückzuführenden* Folgen.

Um zusätzlich die Folgen abzuschätzen, welche tatsächlich **allein auf diesen Änderungsbeschluss zurückzuführen** sind, wurde in einem zweiten Rechenmodell zunächst eine Ausgangslage simuliert, bei der alle Patienten ausschließlich an Standorten behandelt worden wären, welche die bereits vor Inkrafttreten dieses Beschlusses geltende Mindestmenge erfüllten (im Folgenden „**Modell B**“). Von 309 Krankenhausstandorten, die im Jahr 2018 mindestens ein Früh- und Reifgeborenes mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g behandelt haben, haben 155 Krankenhausstandorte (50,2 %) rechnerisch die Mindestmenge von 14 Aufnahmen pro Krankenhausstandort bereits in 2018 nicht erreicht oder stellten kein Perinatalzentrum Level 1 dar. Es verbleiben 154 Krankenhausstandorte. Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 23 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 22 km. Die weitergehenden, simulierten Mindestmengenszenarien werden mit dieser Ausgangslage verglichen. Unter Berücksichtigung dieses Änderungsbeschlusses würden im Leistungsbereich der Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g und einer neuen Mindestmenge von 25 auf Basis der mit den Daten des Jahres 2018 gemäß Modell A von den insgesamt 309 Krankenhausstandorten, die im Jahr 2018 mindestens ein Früh- und Reifgeborenes mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g behandelt haben, rechnerisch mindestens 131 Krankenhausstandorte verbleiben, die die jährliche Mindestmenge von 25 auch zukünftig erreichen. Nach Modell B würden rechnerisch voraussichtlich 124 Krankenhausstandorte die erhöhte Mindestmenge von 25 Leistungen pro Jahr erreichen.

Mit der Erhöhung der Mindestmenge von 14 auf 25 verlängert sich für die Patienten die Fahrtzeit im Durchschnitt gemäß Modell A auf 24 Minuten bei einer durchschnittlichen Wegstrecke von 24 km und gemäß Modell B auf 25 Minuten bei einer durchschnittlichen Wegstrecke von 24 km. Die Hälfte aller Patienten hätten gemäß Modell B verglichen mit der Ausgangslage eine Fahrtzeitverlängerung von 1 Minute (50. Perzentil). Nur 1 % aller Patienten hätte eine Fahrtzeitverlängerung von mehr als 4 Minuten (99. Perzentil). Weitere Fahrtzeitberechnungen und alle entsprechenden Wegstrecken finden sich im IQTIG-Bericht (**Anlage 7**).

Nach umfassender Würdigung der dargestellten Auswirkungen der Datenanalyse im Leistungsbereich der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g gehen mit der Anzahl an verbleibenden Krankenhausstandorten und den veränderten durchschnittlichen Fahrtzeiten keine wesentlichen zusätzlichen Risiken für die Schwangeren und Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g einher, durch welche der mit der Mindestmenge erreichbare Zugewinn an Qualität und Sicherheit für Patienten wieder eingebüßt werden würde.

Dies gilt nach eingehender fachlicher Beratung auch, wenn man die gemäß Modell A für das oberste 1 Prozent der Patienten (oberhalb des 99. Perzentil) mit der größten Fahrtzeit von mehr als 75 Minuten zugrunde legt. Die mit der Mindestmengenfestlegung einhergehenden Wegstreckenverlängerungen im berechneten Umfang sind vertretbar, ohne einen unbeschränkten und schnellen Zugang für Schwangere mit erwarteter Frühgeburt selbst zu gefährden. Eine durchschnittliche Wegstrecke von 24 km zum nächstgelegenen Krankenhausstandort ist zur Behandlung der hier betreffenden Leistungen zumutbar. Entscheidend für die Sicherheit der Früh- und Reifgeborenen < 1.250 g ist hier nicht die Wegstreckenverlängerung selbst, sondern die strikt empfohlene rechtzeitige Einweisung der Schwangeren in ein geeignetes Level 1-Zentrum vor der Geburt. Der sicherste Transport des Frühgeborenen erfolgt im Uterus der Mutter. Wie bereits ausgeführt, gehört bereits jetzt schon

die rechtzeitige Verlegung der Schwangeren in eine geeignete, d. h. zur Leistungserbringung berechnete geburtshilfliche Einrichtung zum perinatalmedizinischen Konzept; dies gilt insbesondere für den Bereich der Nordsee-Inseln, aus denen die langen Maximalzeiten der Wegstrecken in dieser Datenanalyse resultieren.

In Deutschland existiert gegenwärtig eine Versorgungsdichte von einem Perinatalzentrum Level I pro etwa 3.500 Neugeborene. Dies ist im Vergleich zu hochentwickelten Gesundheitssystemen anderer, mit Deutschland in ökonomischer Hinsicht vergleichbaren europäischen Staaten anders: in den Niederlanden und in Schweden wird z. B. jeweils ein Perinatalzentrum für ungefähr 25.000 Neugeborene vorgehalten [27]. Insbesondere in Nordeuropa sind die Wege zwischen den Kliniken naturgemäß sehr viel länger, wobei hierbei einschränkend darauf hingewiesen werden muss, dass in diesen anderen Ländern die Aufnahme der Schwangeren schon Wochen vor der Geburt erfolgt. Die Schwangeren werden in Hotels direkt neben der Klinik untergebracht. Außerdem ist die Bevölkerungsdichte verschieden. Dennoch wird dort über Flugrettungssysteme – was in Deutschland nur eine untergeordnete Rolle spielen kann bzw. soll – ein in der Summe besonders gutes perinatalmedizinisches Ergebnis erreicht [11], [24].

Auch im Hinblick auf die Nachsorge führt die mit diesem Beschluss einhergehende Wegstrecken- und Fahrzeitverlängerung zum nächstgelegenen Perinatalzentrum Level 1 zu keinen Qualitätseinbußen im Hinblick auf die Behandlung von Früh- und Reifgeborenen. Die Nachsorge eines ehemals kritisch kranken Frühgeborenen stellt eine ambulante, elektive und somit planbare Leistung dar, die typischerweise im ambulanten vertragsärztlichen Sektor erbracht und sichergestellt werden kann. Zwar findet die Nachsorge gegenwärtig mehrheitlich an dem Level-I-Zentrum statt, an dem auch zuvor die Geburt und stationäre Versorgung des Frühgeborenen erfolgten; eine medizinische Notwendigkeit gibt es für diese Praxis jedoch nicht. Dies wird insbesondere bei Kindern deutlich, die im Rahmen einer privaten Reise der Schwangeren an einem anderen Ort geboren wurden: auch hier wird bereits jetzt schon die Nachsorge als ambulante Leistung wohnortnah realisiert.

Daraus ergibt sich, dass auch durch das hier dargestellte rechnerische Nichterreichen der Mindestmenge von einzelnen Krankenhausstandorten die Risiken im Hinblick auf die Nachbetreuung nicht ansteigen. Die erforderliche Nachbetreuung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g ist trotz ggf. längerer Anfahrtswege in dem hier errechneten Umfang ohne eine Patientengefährdung weiterhin gut realisierbar.

3.2.2 Abhängigkeit der Behandlungsqualität der Leistungen von der erbrachten Leistungsmenge

Die Qualität des Behandlungsergebnisses ist von der Menge der in einem Krankenhaus durchgeführten Versorgung von Früh- und Reifgeborenen < 1250 g abhängig. Es besteht eine Studienlage, die auf einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Ergebnisqualität der Leistung in Bezug auf Mortalität und therapiebedingte Komplikationen hinweist.

Der G-BA hat gemäß 8. Kapitel § 16 Abs. 5 Nr. 1 VerfO die Fachberatung Medizin der G-BA-Geschäftsstelle am 10. Januar 2017 mit der Durchführung einer systematischen Literaturrecherche zur Untersuchung von Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Früh- und Reifgeborenen beauftragt, um die Erkenntnisse des IQWiG-Berichtes vom 14. August 2008 zum "Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der

Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht“ (**Anlage 1**) zu aktualisieren (Auftrag zur Update-Recherche am 12. März 2019).

Darüber hinaus hat der G-BA das IQTIG am 20. Juni 2019 mit der Auswertung von vorhandenen Daten zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g beauftragt (**Anlage 4**), welche am 22. Juni 2020 vorgelegt wurde (**Anlage 6**).

Im Ergebnis zeigte die Studienlage anhand der systematischen Literaturrecherche und -analyse eine nach wissenschaftlichen Maßstäben belegte Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses insbesondere in Bezug auf die Mortalität der Früh- und Reifgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht (VLBW = very low birth weight, < 1500 g). So konnte die Fachberatung Medizin in ihrem aktuellsten Bericht aus 2019 Folgendes feststellen:

„Für den Zeitraum von November 2007 bis April 2019 liegen [...] insgesamt 12 Studien vor [...]. In der Gesamtschau weisen die Daten auf einen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge (Volume) und der Ergebnisqualität (Outcome) bei der Behandlung von VLBW-Kindern in dem Sinne hin, dass sich bei höherer Leistungsmenge das Mortalitätsrisiko verringert. Hierbei ist zu beachten, dass die analysierten Studien durch Heterogenität und methodische Limitationen in der Studien- und Berichtsqualität geprägt sind.“ ([1], S.14)

Dieses Ergebnis bestätigt die vom IQWiG bereits 2008 berichteten Ergebnisse einer Literaturrecherche zur selben Fragestellung [18]. In diesem Abschlussbericht des IQWiG wurden 12 Publikationen zu 10 Studien ausgewertet, die im Zeitraum 1992 bis November 2007 veröffentlicht wurden.

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses wurden in die aktualisierten Recherchen der Abteilung Fachberatung Medizin der G-BA Geschäftsstelle insgesamt 12 Beobachtungsstudien eingeschlossen ([5], [6], [7], [10], [14], [16], [19], [20], [21], [23], [32], [33]). Diese eingeschlossenen Studien haben Daten zur Zielgröße Mortalität, zu Zielgrößen der Morbidität oder zur Mortalität und Morbidität erhoben und mindestens zu einer Zielgröße verwertbare Ergebnisse berichtet.

In 11 der 12 eingeschlossenen Studien wurde die kurzfristige Mortalität, operationalisiert als Krankenhaussterblichkeit ([7], [10], [16], [19], [20], [21], [33]), als Tod innerhalb von 28 Tagen ([6], [5], [32]) oder als Tod innerhalb von 30 Tagen [14] nach der Geburt, untersucht. Zwei dieser Studien untersuchten als Operationalisierung der kurzfristigen Mortalität zudem die Mortalität innerhalb eines Jahres bei kontinuierlicher Hospitalisierung ([6], [5]). Die langfristige Mortalität wurde in den eingeschlossenen Studien nicht betrachtet.

In 10 dieser 11 Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Ergebnisqualität im Hinblick auf die Mortalität zugunsten der Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge im Vergleich zu Krankenhäusern mit niedriger Leistungsmenge. Eine Studie aus Italien [7] konnte in einem achtmonatigen Erhebungszeitraum bei freiwillig teilnehmenden Krankenhäusern keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Krankenhaussterblichkeit feststellen. Dieses Studienergebnis lässt sich aufgrund der eingeschränkten Berichtsqualität und dem Verzerrungsrisiko (freiwillige Teilnahme) schwer interpretieren.

Drei der 11 Studien mit der Zielgröße Mortalität zeigen für die Subgruppe der Früh- und Reifgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.250 g ([10], [21]) oder einem Gestationsalter von < 29 + 0 SSW [32] ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zugunsten der Krankenhäuser, die eine höhere Anzahl dieser sehr kleinen Kinder versorgen.

Zu Zielgrößen der Morbidität werden von drei Studien Angaben gemacht. Zwei Studien ([19], [32]) zeigen neben der Mortalität für einzelne Morbiditäts-Endpunkte einen Zusammenhang mit der Leistungsmenge. Bei Jensen [19] war dies der schwer zu interpretierende kombinierte Endpunkt „Tod oder IVH“ (= Intraventrikuläre Hämorrhagie). In der Studie von Watson [32] wurde bei der Subpopulation der Kinder ≤ 26 SSW ein Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und der Bronchopulmonalen Dysplasie festgestellt. In der deutschen prospektiven Kohortenstudie von Miedaner [23] wurden ausschließlich Morbiditätsendpunkte untersucht. In dieser Studie hatten die Früh- und Reifgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g in Krankenhäusern mit geringerer Leistungsmenge ein signifikant höheres Risiko für eine Intraventrikuläre Hämorrhagie, Interventionen bei ROP (= Retinopathie (of prematurity)) und dem Auftreten einer Periventrikulären Leukomalazie [23]. Keine Volumeneffekte zeigten sich in dieser Studie für die anderen untersuchten Morbiditätsoutcomes (Nekrotisierende Enterokolitis, Bronchopulmonale Dysplasie, Fokale intestinale Perforation).

Eine weitere, im Oktober 2020 publizierte Studie von Heller et al. zeigte einen Zusammenhang zwischen Fallzahl pro Jahr (Früh- und Reifgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g) und dem durchschnittlichen einrichtungsspezifischen Sterberisiko [15]. Inwieweit dieser Zusammenhang statistisch signifikant ist, lässt sich nicht beurteilen, da Angaben zu Konfidenzintervallen fehlen.

Über die Literaturrecherche hinausgehend hat der G-BA am 20. Juni 2019 das IQTIG mit einer Datenanalyse zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses beauftragt. Für die Auswertungen standen dem IQTIG zwei Datengrundlagen zur Verfügung. Zum einen wurden die Daten der externen stationären Qualitätssicherung (esQS) aus dem QS-Verfahren *Neonatalogie* verwendet. Zum anderen standen die Daten der verpflichtenden zentralen Ergebnisveröffentlichung nach der QFR-RL zur Verfügung. Hierbei wurden die Daten der letzten Ergebnisveröffentlichung, mit den Datenjahren 2014 bis 2018, deren Veröffentlichung am 1. Dezember 2019 stattfand, verwendet. Der Abschlussbericht des IQTIG wurde dem G-BA am 22. Juni 2020 vorgelegt (**Anlage 6**).

Während bei der Mehrzahl der aufgefundenen Literaturstellen vorwiegend Effekte in Bezug auf Frühgeborene bis zu einem Gewicht von 1.500 g untersucht wurden und diese Ergebnisse nur mittelbar auf Frühgeborene mit einem Aufnahmegewicht von bis zu 1.250 g übertragbar sind, wurde die Datenanalyse direkt mit Bezug zu der für diesen Beschluss maßgeblichen Gewichtsgrenze (unter 1.250 g) beauftragt.

In seiner Ergebnis-Diskussion stellt das IQTIG fest:

„Auf Grundlage der dargestellten Auswertungen und Ergebnisse lässt sich für Frühgeborene mit einem Aufnahmegewicht kleiner 1.250 g ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und risikoadjustierter Sterbewahrscheinlichkeit feststellen. Der Zusammenhang ist dabei monoton fallend

und auf Logitebene annähernd linear. Mit einer Zunahme der Fälle sinkt demnach das Sterberisiko der VLBW-I bei sonst identischer Fallkonstellation.“

Höhere Fallzahlen sind mit einer geringeren Sterblichkeit assoziiert (**Anlage 6**, dort Abb. 5).

3.2.3 Eignung des Leistungsbereichs

Grundsätzlich erfordern die Regelungskomplexe des ärztlichen Weiterbildungsrechts und des Krankenhausplanungsrechts bereits ein ausreichendes Maß an Erfahrung und Routine als Voraussetzung von Facharztqualifikationen, an die wiederum die Strukturvorgaben in der stationären Versorgung anknüpfen. Das gesetzliche Regelungssystem der Mindestmengen stellt demgegenüber zusätzliche Qualitätsanforderungen im Interesse einer weiteren Risikominimierung auf (vgl. BSG, Urteil vom 18. Dezember 2012, B 1 KR 34/12 R, juris Rn. 34). Dies entspricht aus medizinischer Sicht einer Verbesserung der Behandlungsqualität insgesamt.

Hieran gemessen bedarf es für die frühe Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g der Festsetzung einer Mindestmenge als eine über das ärztliche Weiterbildungs- und Krankenhausplanungsrecht hinausgehende Qualitätsanforderung, um bundeseinheitlich in allen Krankenhäusern, die über ein Perinatalzentren Level 1 verfügen und somit Früh- und Reifgeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g versorgen, eine Routine und Erfahrung zu erlangen und aufrechtzuerhalten, die eine hinreichende Ergebnisqualität gewährleistet.

Mit dem ärztlichen Weiterbildungsrecht wird zwar ein bestimmtes Maß an ärztlicher Praxis im Umgang mit bestimmten medizinischen Vorgängen im Sinne des Erwerbs von Handlungskompetenzen mit entsprechenden Richtzahlen sichergestellt, jedoch gewährleistet es für sich betrachtet insoweit nicht die gebotene kontinuierliche bundeseinheitliche Erfahrung und Routine und auch nicht das geübte Zusammenwirken verschiedener Professionen bestehend aus u.a. den Fachbereichen Neonatologie, Geburtshilfe, Intensivmedizin, und Kinder-Intensivpflege.

Dies gilt für das Krankenhausplanungsrecht der Länder entsprechend. Die Krankenhausplanung der Länder basiert grundsätzlich auf der Planung der Fachgebiete der Weiterbildungsordnung der Ärztekammern. Zur Sicherstellung einer qualitativ hochwertigen, patienten- und bedarfsgerechten Versorgung der Bevölkerung mit leistungsfähigen, qualitativ hochwertig und eigenverantwortlich wirtschaftenden Krankenhäusern (§ 1 Abs. 1 Krankenhausfinanzierungsgesetz) sollten die Länder neben der sich durch geringe Granularität auszeichnenden Fachabteilungsstruktur auch Zentren und Schwerpunkte planen. An diese werden jedoch bisher keine bundeseinheitlichen Voraussetzungen geknüpft, die die gebotene Ergebnisqualität gewährleisten.

Auch im Hinblick auf die vom G-BA erlassene QFR-RL gilt nichts Anderes. Die Richtlinie definiert Versorgungsstufen (zum Beispiel das Perinatalzentrum Level 1) und legt verbindliche Vorgaben an die Struktur- und Prozessqualität fest. Strukturvorgaben können jedoch nicht den durch häufige Ausführungspraxis erreichbaren Erfahrungsgewinn ersetzen.

3.3 Festlegung des Bezugspunkts der Mindestmenge

Nach Maßgabe des ermittelten Wissensstandes und der fachlichen Bewertung in seiner Gesamtheit wird im Ergebnis weiterhin der Standort eines Krankenhauses als Bezugspunkt der Mindestmengen festgelegt. Die Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g im Team, d.h. das Ineinandergreifen verschiedener Professionen, Qualifikationen und Fertigkeiten ist im Sinne des 8. Kapitel 2. Abschnitt § 17 Abs. 1 Satz 4 VerFO für die Qualität des Behandlungsergebnisses in diesem Leistungsbereich maßgeblich.

Die Festlegung auf den Standort eines Krankenhauses als Bezugspunkt basiert auf der aktuellen wissenschaftlichen Literatur und ergänzenden Informationsquellen gem. 8. Kapitel 2. Abschnitt § 16 Abs. 5 VerFO.

Wie im Abschnitt 3.2.2 dargelegt, wurde sowohl bei der Datenauswertung des IQTIG (**Anlage 6**) als auch in sämtlichen Studien, die von der Abteilung Fachberatung Medizin der G-BA Geschäftsstelle im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und -analyse (**Anlagen 2 und 3**) eingeschlossen werden konnten, die Leistungsmenge als Anzahl der pro Krankenhaus versorgten Früh- und Reifgeborenen definiert.

Die Versorgung von Frühgeborenen ist ein langwieriger Prozess. Sie ist durch einen im Vergleich zu mittels OPS-Kodes abrechenbaren Prozeduren über Tage oder Wochen andauernden Zeitraum gekennzeichnet. Auch deswegen kann diese Leistung nicht maßgeblich von einer Einzelperson erbracht oder wesentlich in ihrem Ergebnis beeinflusst werden. Die Leistung ist außerdem wesentlich durch permanente Überwachung und Kontrolle von Vitalparametern gekennzeichnet. Diese Leistung lebt von einer reibungslosen Arbeitsaufteilung im Schichtsystem. Das hohe Ausbildungs- und Expertise-Niveau muss über alle Tages- und Nachtzeiten hinweg aufrechterhalten werden. Die Erbringung dieser Leistung setzt also wesensimmanent immer das Vorhandensein eines fachlich qualifizierten Teams voraus. An diesem Team sind zudem unterschiedliche Professionen regelhaft beteiligt, für welche die QFR-RL Mindestqualifikationen und Mindest-Besetzungsschlüssel im Detail vorschreibt. Als Bezugspunkt für die Mindestmenge ergibt sich somit zwangsläufig allein der Standort eines Krankenhauses.

Alle beteiligten Fachdisziplinen sowie Berufsgruppen (Kinder- und Jugendmedizin/Neonatologie/Pflege/Geburtshilfe/Hebammen/Radiologie/Labormedizin, Sozialpädagogen) haben einen wesentlichen Anteil am Behandlungserfolg oder -misserfolg und müssen im Zusammenspiel als Team über ein großes Maß an Routine und Erfahrung verfügen, die nur bei kontinuierlicher und häufiger Durchführung der Behandlungen erworben werden kann. Die Mindestmenge „Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g“ adressiert vor diesem Hintergrund den Standort eines Krankenhauses und soll ein hinreichendes, nicht zu unterschreitendes Maß an Ausführungspraxis und Expertise für das Zusammenspiel des interdisziplinären Behandlungsteams sicherstellen.

3.4 Festlegung der Höhe der Mindestmenge

Unter Einbeziehung der aktuellen medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnisse und nach Abwägung der von einer Mindestmenge zur frühen Versorgung von Früh- und Reifgeborenen

mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g betroffenen Belange 8. Kapitel 2. Abschnitt § 17 Abs. 2 VerfO wird die Höhe der Mindestmenge von 25 Leistungen pro Jahr und je Krankenhausstandort festgelegt.

Die genaue Festlegung der Mindestmenge innerhalb der Bandbreite geeigneter Mengen unterliegt dem normativen Gestaltungsspielraum des G-BA (vgl. BSG, Urteil vom 17. November 2015; B 1 KR 15/15 R, juris Rn. 16). Auf Grundlage einer gemeinsamen Würdigung der Stellungnahmen der Abteilung Fachberatung Medizin der G-BA-Geschäftsstelle „Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Früh- und Reifgeborener: Literaturrecherche und Aufbereitung“ vom 8. Dezember 2017 (**Anlage 2**) und „Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Früh- und Reifgeborener: Literaturrecherche und Aufbereitung - Aktualisierung 2019“ vom 6. Juni 2019 (**Anlage 3**) sowie des IQTIG-Berichts „Datenauswertung zu Mindestmengen in der Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250 g“ vom 22. Juni 2020 (**Anlage 6**) kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass im vorliegenden Leistungsbereich gegenwärtig von einer Bandbreite geeigneter Mindestmengen von 10 bis 50 Leistungen pro Krankenhausstandort und Jahr auszugehen ist.

Auf Grundlage der von der Abteilung Fachberatung Medizin der G-BA-Geschäftsstelle eingeschlossenen Studien lässt sich im vorliegenden Leistungsbereich zunächst eine Bandbreite geeigneter Mengen von 30 bis 100 Leistungen pro Krankenhaus und Jahr bestimmen. Die aus dem IQTIG-Bericht „Datenauswertung zu Mindestmengen in der Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250 g“ abgeleiteten Erkenntnisse deuten indes auf einen Fallzahlbereich von 10 bis 50 Fällen im Jahr hin, in der mit einer hohen Sicherheit bei steigender Fallzahl in einem nahezu linearen Zusammenhang eine signifikante Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit zu beobachten ist. Den Ergebnissen des IQTIG misst der G-BA einen besonderen Stellenwert bei, da die umfangreichen Datensätze auf Grundlage der bundesweit verpflichtenden Neonatalerhebung aus dem deutschen Versorgungskontext stammen und mit den fünf Datenjahren 2014 bis 2018 die aktuellsten Daten der zum Zeitpunkt des Berichts letzten Ergebnisveröffentlichung untersuchen. Zudem entspricht die untersuchte Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1250 g konkret dem Leistungsbereich, den der G-BA mit der Anpassung durch den vorliegenden Beschluss künftig für die Festlegung dieser Mindestmenge vorsieht. Nach Überzeugung des G-BA kann gegenwärtig aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse aus den Stellungnahmen der Abteilung Fachberatung Medizin der G-BA-Geschäftsstelle und dem IQTIG-Bericht im Ergebnis daher nicht ohne Weiteres von einer geeigneten Mindestmengenhöhe ausgegangen werden, die außerhalb der Bandbreite von 10 bis 50 Fällen im Jahr liegt.

Wie im Abschnitt 3.2.2 beschrieben, wurde in 10 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Mortalität zugunsten der Krankenhäuser mit höheren Leistungsmengen festgestellt ([5], [6], [10], [14], [16], [19], [20], [21], [32], [33]).

Die beiden deutschen Studien ([10], [21]), deren Population aus Früh- und Reifgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1.250 g besteht, untersuchten die Mortalität anhand der dichotomen Einteilung von < 30 vs. ≥ 30 Fälle im Jahr. Beide Studien zeigen ein signifikant höhere Sterbewahrscheinlichkeit in den Krankenhäusern mit weniger als 30 VLBW-Kindern im Vergleich zu den Krankenhäusern mit 30 oder mehr Fällen (Odds Ratio von 1,74 bei Esser 2014 und Odds Ratio von 1,34 bei Kutschmann). Bei Kutschmann [21] wird die

Leistungsmenge zusätzlich in 13 verschiedenen Volumengruppen eingeteilt (5er Kategorien, beginnend bei 0-4 Fälle jährlich bis ≥ 60 Fälle jährlich) und es werden die Ergebnisse der 12 niedrigeren Volumengruppen je mit der höchsten Volumengruppe (≥ 60 Fälle) verglichen. Bei dieser Analyse zeigt sich ein signifikant höhere Sterbewahrscheinlichkeit in den Volumengruppen 5-9, 15-19, 20-24 und 35-39 im Vergleich zur höchsten Kategorie (≥ 60 Fälle). Für die Volumengruppen 0-4, 10-14, 25-29, 45-49 zeigte sich ebenfalls eine höhere Sterbewahrscheinlichkeit, die aber nicht signifikant war. Eine geringere, aber nicht signifikante Sterbewahrscheinlichkeit zeigten die Volumengruppen 30-34, 40-44, 50-54 und 55-59 im Vergleich zur Gruppe der Krankenhäuser mit der größten Versorgungsfrequenz (≥ 60 Fälle). Die Ergebnisse der dritten Studie [32], die diese Population ($< 29 + 0$ SSW) betrachtet, zeigte ein signifikant reduziertes Mortalitätsrisiko in Abteilungen, deren Volume zum oberen Quartil aller teilnehmenden Abteilungen im Hinblick auf die Anzahl der Pfl egetage gehörte, ohne konkrete Angabe eines Grenzwerts der Fallzahlkategorien. Darüber hinaus fand sich bei der Verwendung einer anderen Volumen-Definition (hohes Volumen = 100 oder mehr VLBW-Kinder unter 1.500 g pro Jahr) ein nicht signifikantes höheres Mortalitätsrisiko in Krankenhäusern, welche unter 100 Fälle im Jahr hatten.

Eine weitere Studie aus Deutschland von Hentschel et al. [16] zeigte, dass in Zentren mit ≤ 50 jährlichen Fällen von VLBW-Kindern die risikoadjustierte Mortalität signifikant höher ist, als in Zentren mit höheren Fallzahlen (> 50). Kastenber g et al. untersuchten Krankenhäuser in den USA anhand einer dichotomen Einteilung von ≤ 100 vs. > 100 Fälle und zeigten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko für VLBW-Kinder in Krankenhäusern mit 100 oder weniger Fällen im Jahr [20].

Bei den beiden Studien von Chung ([6], [5]) besteht ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Mortalität im Sinne eines signifikant erhöhten Mortalitätsrisikos in Krankenhäusern mit niedrigerer Leistungsmenge (1-10, 11-25, 26-50, 51-100 Fälle pro Jahr) gegenüber Krankenhäusern mit >100 VLBW-Kindern. Das Mortalitätsrisiko nimmt mit jeder nächsthöheren Volumen-Kategorie ab. Einen ähnlichen linear verlaufenden Zusammenhang zwischen Mortalität und Volumen-kategorie konnte Jensen 2015 mit der Einteilung der Leistungsmenge in 1-10, 11-25, 26-50 Fällen jährlich gegenüber Krankenhäusern mit > 50 VLBW-Kindern [19] und Wehby mit der Zuordnung von ≤ 50 sowie 51-100 jährlichen Fällen gegenüber Krankenhäusern mit > 100 VLBW-Fällen aufzeigen [33].

Die Analysen von Heller [14] basieren auf zwei Datenquellen (Ergebnisqualität von www.perinatalzentren.org sowie stationären Abrechnungsdaten nach § 301 SGB V von AOK-versicherten Kindern). Bezogen auf die Auswertung von [perinatalzentren.org](http://www.perinatalzentren.org) veröffentlichten Ergebnisqualitätsdaten zeigte sich hinsichtlich der Outcomes "Überleben" und "Überleben ohne schwere Erkrankung" ein „nicht-monotoner“ Zusammenhang mit dem Perinatalzentrums-Volumen. Das günstigste Ergebnis der SER (standardisierte Ereignisrate) "Überleben" zeigte sich in der höchsten Volumengruppe (≥ 92 Fälle/Jahr). Bezogen auf die Auswertung der AOK-Abrechnungsdaten zeigte sich ein höheres Mortalitätsrisiko in Perinatalzentren der kleinsten Volumengruppe mit unter 34 Fällen/Jahr im Vergleich zur höchsten Leistungsmengenkategorie mit ≥ 91 Fällen/Jahr (OR ca. 1,50 – grafisch dargestellt, keine genauen Zahlenwerte).

In den von der Fachberatung Medizin der G-BA-Geschäftsstelle identifizierten Studien (bis 2019), die einen Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses aufzeigen, wurden unterschiedliche Leistungsmengen miteinander

verglichen oder als kontinuierliche Daten ausgewertet. Dies entspricht auch den Ergebnissen im Abschlussberichts des IQWiG [18]:

„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.“

Auf Grundlage der von der Abteilung Fachberatung Medizin der G-BA-Geschäftsstelle eingeschlossenen Studien ergibt sich demnach eine geeignete Bandbreite von 30 Leistungen bis zu 100 Leistungen pro Krankenhaus und Jahr.

Das IQTIG stellt in seinem Bericht vom 22. Juni 2020 seine Ergebnisse über eine Datenauswertung zu Mindestmengen in der Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250 auf mehreren Ebenen dar. Es wurde ein möglicher Schwellenwert mit dem Bruchpunkt-Modell gesucht und um den Effekt der Umverteilungen zu simulieren, wurde das Risiko basierend auf dem geschätzten Volume-Outcome-Zusammenhang vor der Umverteilung mit dem entsprechenden Risiko nach der Umverteilung verglichen und unter Anwendung von zwei verschiedenen Szenarien untersucht (**Anlage 6**, dort Abschnitt 6.4). Das IQTIG beschreibt, dass auf Grundlage seiner Analysen mit den Umverteilungsszenarien kein Schwellenwert erkennbar sei und die ausgewerteten Daten im Rahmen der Bruchpunktanalyse nicht nahelegen, dass es einen Bruchpunkt gibt, das heißt, dass sich ab einer bestimmten Menge die Ergebnisse nicht weiter verbessern würden. Die Autoren diskutieren diese Ergebnisse folgendermaßen:

„[...] Dies bedeutet zugleich, dass kein Schwellenwert erkennbar ist bzw. anzunehmen wäre, dass eine Umverteilung in Perinatalzentren mit einer möglichst hohen Fallzahl mit einem optimalen Ergebnis einhergehen. Andererseits ist dies ggf. auch ein Ergebnis des statistischen Instrumentariums, das beim Volume-Outcome-Zusammenhang ein stetiges Modell generiert, das dem Instrumentarium entsprechend keine Stufen zulässt. Ein monoton fallender Zusammenhang wird aber durch die Bruchpunktanalysen bestätigt und auch die fachliche Interpretation kann einen solchen Bruchpunkt aus der Versorgung heraus nicht nachvollziehbar begründen. [...] Zusätzlich sollte beachtet werden, dass die Aussagen des Modells für derart hohe Fallzahlen deutlich weniger präzise werden, da nur wenige Perinatalzentren derart hohe Fallzahl aufweisen.“

Aus der Verteilung der Perinatalzentren anhand der durchschnittlichen Gesamtfallzahl in den Jahren 2014 bis 2018 ist jedoch erkennbar, dass nur ein sehr kleiner Anteil von Perinatalzentren mehr als durchschnittlich 50 Fälle pro Jahr in diesem Zeitraum behandelte

(**Anlage 6**, Abbildung 1, S. 16). Jenseits der Fallzahl von 50 ist daher von einer zunehmenden Unsicherheit in den statistischen Modellen auszugehen. Ausgehend von diesem Umstand wird der Wert von 50 im Zusammenhang mit dem vorgelegten IQTIG-Bericht als eine methodisch definierte "Obergrenze" betrachtet.

Der lineare Volume-Outcome-Zusammenhang wurde im Bericht des IQTIG näher beschrieben (**Anlage 6**, S. 34). Bei einer Erhöhung der jährlichen Leistungsmenge um 10 VLBW-Kinder (unter 1.250 g) sank die Chance im Krankenhaus zu versterben um etwa 5 % (Odds Ratio: 0,95, Wald ähnliches Konfidenzintervall: 0,91; 0,99).

Die aus dem IQTIG-Bericht abgeleiteten Erkenntnisse deuten dem zufolge auf einen Fallzahlbereich von 10 bis 50 Fällen im Jahr hin, in dem mit einer hohen Sicherheit bei steigender Fallzahl in einem nahezu linearen Zusammenhang eine signifikante Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit zu beobachten ist.

Gemäß 8. Kapitel 2. Abschnitt § 17 Abs. 2 VerfO sind für die Festlegung der Höhe der Mindestmenge einer mindestmengenfähigen Leistung die jeweils durch die Regelung konkret betroffenen Belange gegeneinander und untereinander abzuwägen. Hierzu wurden die Belange, die für die Abwägung von Bedeutung sind, auf der Grundlage der Informationen nach 8. Kapitel 2. Abschnitt § 16 Abs. 5 VerfO ermittelt und in einer Gesamtschau bewertet.

Nach Abwägung der **gesamten** für den Leistungsbereich konkret ermittelten abwägungsrelevanten Belange sichert die innerhalb der Bandbreite festgelegte Höhe von 25 Leistungen im Jahr pro Krankenhaus zugunsten der Individual- und Gemeinwohlinteressen im Ergebnis eine hinreichende Behandlungsroutine, die nach der dem dargelegten Erkenntnisstand mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit die Mortalität und therapiebedingte Komplikationen reduziert und unter angemessener Berücksichtigung der Leistungserbringerinteressen eine bundesweit ausreichende Anzahl an Krankenhausstandorten gewährleistet, die diese seltenen und hochkomplexen Leistungen mit der gebotenen Ergebnisqualität erbringen können.

Als maßgebliche Belange konnten die Gewährleistung einer hinreichenden Behandlungsroutine zur Verbesserung der Qualität der Behandlungsergebnisse, die schutzwürdige Patienteninteressen unter Berücksichtigung der Versorgungsvorteile bei Reduzierung von Behandlungsrisiken und der etwaigen Versorgungs Nachteile bei Zugang zur und Kontinuität der Versorgung auch unter Berücksichtigung der zu erfüllenden Personalvorgaben der QFR-RL, die Interessen der Angehörigen sowie die schutzwürdigen Interessen der Leistungserbringer an der freien Berufsausübung und uneingeschränkter Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g identifiziert werden.

In der Gesamtschau der in Bezug auf eine Mindestmenge für die Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g zu berücksichtigenden Belange ist insbesondere zu beachten, dass sich aufgrund der hohen Komplexität der Leistungen und der geringen Fallzahlen (Versorgung von 6541 Früh- bzw. Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g im Jahr 2018) eine hinreichende Behandlungsroutine nur durch eine gewisse Zentralisierung und Sicherung ausreichender Fallzahlen zur fortlaufenden Übung und der notwendigen Erfahrung der Leistungserbringer erreichen lässt. Dabei ist zudem von erheblichem Gewicht, dass bei steigender Leistungsmenge - jedenfalls innerhalb der aufgezeigten Bandbreite - mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit eine weitere

Verbesserung der Qualität der Behandlungsergebnisse zu erwarten ist. Neben den daraus resultierenden Interessen von Patienten und Angehörigen sowie dem Ziel, u. a. das Mortalitätsrisiko von Früh- und Reifgeborenen < 1.250 zu senken, sind auf Seiten der Patienten die mit der Zentralisierung einhergehenden Fallzahlsteigerung sowie auf Seiten der Patienten und Angehörigen die mit zunehmender Zentralisierung etwaig steigenden Versorgungsnachteile durch zusätzliche Transport- und Verlegungsrisiken und Wegstreckenverlängerungen zur Versorgung dieser Kinder im ggf. entfernter gelegene Krankenhausstandorte, für die Vor- und Nachsorge sowie Angehörigenbesuche einzubeziehen.

Im Rahmen der schutzwürdigen Interessen der Leistungserbringer an der freien Berufsausübung und uneingeschränkter Patientenversorgung ist in besonderem Maße zu berücksichtigen, dass mit höheren Mindestmengen voraussichtlich die Anzahl der Leistungserbringer abnimmt, da sie die geforderte Leistungsmenge ab einer gewissen festgelegten Fallzahl nicht (mehr) erfüllen können. Damit einher gehen auch nachteilige Veränderungen in finanzieller Hinsicht. Ferner ist auch die mögliche Verminderung der Attraktivität und Verfügbarkeit der Perinatalmedizin als Arbeitgeber und Ausbilder für den medizinischen Nachwuchs zu berücksichtigen. Zudem kann sich die Umverteilung von Behandlungsfällen auf die verbleibenden Leistungserbringer auf den Bedarf an sachlichen und personellen Ausstattungen auswirken, auf die sich die Leistungserbringer mit gewisser Vorlaufzeit einstellen müssen.

Zur Bewertung und Abwägung der Belange wurde auf Grundlage der Datenanalyse zu den Transport- und Verlegungsrisiken und den Auswirkungen der Mindestmenge (vgl. auch Abschnitt 3.2.1.2) die Effekte verschiedener Mindestmengenhöhen für die Versorgung unter Berücksichtigung der Patientenumverteilung in Bezug auf die Gruppe der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.250 g modelliert und zum anderen die durch die Patientenumverteilung ausgelösten Auswirkungen auf die zu erfüllenden Personalanforderungen der QFR- berücksichtigt

Vor diesem Hintergrund legt der G-BA die Mindestmenge von 25 pro Krankenhausstandort und Jahr fest. Aus der Folgenabschätzung des IQTIG (**Anlage 7**) ergibt sich, dass bei einer im mittleren Bereich der Bandbreite von 10 bis 50 angesiedelten Mindestmengenhöhe die maßgeblichen betroffenen Belange angemessen berücksichtigt werden (**vgl. 3.4.2.**). Dies gilt auch unter Berücksichtigung der mit der Mindestmengenerhöhung verbundenen Zentralisierungseffekte bzw. Patientenumverteilungen und deren potentiellen Auswirkungen auf die durch die Zentren einzuhaltenden Vorgaben der QFR-RL, wie insbesondere den Personalanforderungen (**vgl. 3.4.1**), den auch durch eine Übergangsregelung Rechnung getragen wird. Im Ergebnis kommt der G-BA daher zu der Überzeugung, dass eine Mindestmenge von 25 pro Krankenhausstandort und Jahr für den hier betreffenden Leistungsbereich die gebotene Ergebnisqualität hinreichend gewährleistet:

3.4.1 Auswirkungen im Lichte der Personalanforderungen der QFR-RL

Die Zunahme der Fallzahl durch Patientenumverteilung an den in der Leistungserbringung verbleibenden Standorten hat Auswirkungen auf die zu erfüllenden Personalanforderungen der QFR-RL.

Die Anlage 2 der QFR-RL legt konkrete Personalanforderungen unter anderem für die Versorgungsstufe I (Perinatalzentren Level 1) fest. Die Personalanforderungen betreffen alle

an der geburtshilflichen, neonatologischen und pflegerischen Versorgung beteiligte Berufsgruppen. Es werden sowohl Vorgaben zur Qualifikation als auch zur mindestens vorzuhaltenden Personalstärke gemacht. Für die Pflegekräfte gilt eine mit der Zahl der zu versorgenden Kinder direkt verknüpfte Anforderung nach Anlage 2 Abschnitt I.2.2 QFR-RL:

Absatz 5 schreibt eine 1:1 Betreuung von *intensivtherapiepflichtigen* Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g (also auch von < 1250 g) vor. Absatz 6 schreibt einen 1:2 Betreuungsschlüssel für *intensivüberwachungspflichtige* Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g (also auch von < 1.250 g) vor.

Zentralisierungseffekte der Mm-R werden über die Patientenumverteilung an den in der Versorgung verbleibenden Standorten daher mit dem Fallzahlenanstieg auch zu einem erhöhten Personalbedarf an Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerinnen oder Gesundheits- und Kinderkrankenpflegern, Pflegefachfrauen oder Pflegefachmännern sowie Gesundheits- und Krankenpflegerinnen oder Gesundheits- und Krankenpflegern an diesen Standorten führen. Die erforderlichen zusätzlichen Fachkräfte stehen voraussichtlich nicht an jedem Standort unmittelbar mit Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses zur Verfügung. Bei intensivpflichtigen bzw. intensivüberwachungspflichtigen Früh- und Reifgeborenen wäre ein durch die Anhebung der Mindestmenge ausgelöster Personalengpass, der die Umsetzung der festgelegten Betreuungsschlüssel verhindert, nicht akzeptabel. In diesem Fall könnte das aus der zeitweise unterbrochenen 1:1 bzw. 1:2 Betreuung erwachsende Risiko für die Patientensicherheit den durch die Mindestmenge erreichbaren Zugewinn an Behandlungssicherheit wieder aufwiegen.

Durch die Umverteilung der Fälle werden zwar auch Pflege-VK an den ausscheidenden Standorten frei. Jedoch können die Auswirkungen für die Zentren nicht hinreichend abgeschätzt werden, insbesondere aufgrund der bereits jetzt bestehenden Schwierigkeiten, ausreichend qualifiziertes Personal auf dem Arbeitsmarkt anzuwerben.

Nicht zuletzt aus diesem Grund ist die Neufassung der Mindestmengenanforderungen auch mit einer Übergangsregelung stufenweise auszugestalten (siehe Abschnitt 3.6), die es den Zentren ermöglicht, sich auf die geänderten Anforderungen einzustellen.

3.4.2 Abschätzung potentieller Risiken durch Wegstrecken- und Fahrtzeitverlängerungen

Aus der Folgenabschätzung des IQTIG (**Anlage 7**) ergibt sich, dass bei einer im mittleren Bereich der Bandbreite von 10 bis 50 angesiedelten Mindestmengenhöhe, die maßgeblichen betroffenen Belange angemessen berücksichtigt werden.

Bei einer Mindestmenge im oberen Bereich der vom G-BA hinsichtlich der Wegstrecken untersuchten Bandbreite (bis 50 Leistungen pro Jahr) würden von den 309 Kliniken, die im Jahr 2018 mindestmengenrelevante Leistungen in diesem Leistungsbereich erbracht haben, nach der Folgenabschätzung des IQTIG (Modell A) rechnerisch voraussichtlich bis zu 230 Krankenhausstandorte die Mindestmenge in diesem Leistungsbereich nicht mehr erreichen, 79 Krankenhausstandorte würden verbleiben. Wie oben dargestellt, ist das rechnerische Nichterreichen der Mindestmenge bei 141 der insgesamt 309 Krankenhausstandorte allerdings keine Folge der mit diesem Beschluss vorgenommenen Änderung der Mm-R, sondern lediglich Konsequenz einer strikten Umsetzung der bis dato geltenden Mm-R (14), d. h. diese Kliniken hätten bei ausschließlicher Betrachtung der

erreichten Leistungsmenge in 2018 zukünftig womöglich auch ohne eine Änderung der Regelungen in diesem Leistungsbereich die Mindestmenge nicht erreicht. Dadurch wären neben einer weitergehenden Beeinträchtigung von Leistungserbringerinteressen steigende Versorgungsnachteile wie eine Verlängerung der Fahrwege auf durchschnittlich bis zu 30 km (50 % der Patienten haben eine Wegstrecke von 22 km, 25 % der Patienten haben eine Wegstrecke von über 45 km, 1 % der Patienten haben eine Wegstrecke von über 116 km) bei Fahrtzeiten von durchschnittlich über 28 Minuten (50 % der Patienten haben eine Fahrtzeit von 22 Minuten, 25 % der Patienten haben eine Fahrtzeit von mehr als 38 Minuten, 1 % der Patienten haben eine Fahrtzeit von mehr als 83 Minuten) zum nächstgelegenen Krankenhaus nicht auszuschließen.

Bei einer im mittleren Bereich der Bandbreite angesiedelten Mindestmengenhöhe sind die betroffenen Belange wie die Individual- und Gemeinwohlinteressen, die Leistungserbringerinteressen und die potentiellen Nachteile für Schwangere und frühgeborene Kinder durch Transport- und Verlegungsrisiken und längere Anfahrtswege indessen angemessen berücksichtigt.

Die potentielle Verlängerung von Anfahrtswegen bei einer Mindestmenge von 25 liegt bei einer durchschnittlichen Wegstrecke von 24 km zum nächstgelegenen Krankenhausstandort und ist insoweit vertretbar. Zudem ist bei derart hochspezialisierten und komplexen Leistungen zu erwägen, dass sich Schwangere ohnehin nicht nur an das nächstgelegene Zentrum wenden, sondern auch im bundesweiten Vergleich die Perinatalzentren auswählen.

In die Gesamtabwägung ist ganz entscheidend auch die Vorgabe des 8. Kapitel 2. Abschnitt § 17 Abs. 3 VerfO eingeflossen, wonach bei Hinweisen auf eine Reduzierung von Behandlungsrisiken und Steigerung der Sicherheit für Patientinnen und Patienten der G-BA bei der Festlegung der Höhe der Mindestmenge zumindest eine Gelegenheitsversorgung ausschließen soll. Bei mehr als 25 Geburten bzw. Aufnahmen (bis zu einem Tag nach der Geburt) von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g pro Jahr, das bedeutet bis zu zwei Geburten bzw. Aufnahmen pro Monat, kann von mehr als nur einer gelegentlichen Versorgung ausgegangen werden. Bei der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g in dieser Regelmäßigkeit wird sich bei dem beteiligten Klinikteam ein ausreichendes Maß an Behandlungsroutine einstellen, das mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit zu verbesserten Behandlungsergebnissen führen wird. Eine Mindestmenge von 25 für den hier betreffenden Leistungsbereich ist einerseits hoch genug, um angesichts des besonderen Schwierigkeitsgrads bei der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g eine Gelegenheitsversorgung auszuschließen und andererseits niedrig genug, um eine flächendeckende Versorgung der Bevölkerung auch unter Berücksichtigung einer QFR-RL-konforme Personalausstattung an den in der Versorgung verbleibenden Standorten zu gewährleisten. Die mit der Mindestmenge verbundenen Vorteile, nämlich die nach wissenschaftlichen Maßstäben wahrscheinliche Verbesserung der medizinischen Versorgung im beschriebenen Leistungsbereich und damit vor allem die Verminderung des Mortalitätsrisikos, überwiegen gegenüber den Nachteilen, die für die betroffenen Leistungserbringer (fehlende Planungssicherheit, Fehlinvestitionen) oder für die Eltern zum Beispiel aufgrund der damit verbundenen verlängerten Transport- und Anfahrtswege entstehen.

3.5 Verhältnismäßigkeit der konkreten Mindestmenge

Die Festsetzung der Mindestmenge ist auch verhältnismäßig. Die Mindestmenge verfolgt einen legitimen Zweck. Sie ist zur Abwehr nachweisbarer oder höchstwahrscheinlicher schwerer Gefahren für ein überragend wichtiges Gemeinschaftsgut geeignet, erforderlich und angemessen. Die Abwägung der Bedeutung der Interessen der Krankenhäuser, uneingeschränkt Level-1-Geburten zu versorgen, mit dem Interesse an einer besseren Versorgungsqualität für Patienten ergibt einen eindeutigen Vorrang der Qualitätssicherung zugunsten der hiervon betroffenen Individual- und Gemeinwohlbelange. Patientenschutz durch Senkung der bei Level-1-Geburten besonders hohen Mortalitätsrate hat Vorrang vor Erwerbsschutz durch Gelegenheitsversorgung (vgl. u.a. BSG, Urteil vom 17. November 2015, B 1 KR 15/15 R, juris Rn. 40 m.w.N.).

Durch die Festlegung einer Mindestmenge für den genannten Versorgungsbereich kann die Qualität von Behandlungsergebnissen in Krankenhäusern gefördert werden, da insoweit insbesondere das Risiko an den mindestmengenrelevanten Leistungen zu versterben und therapiebedingte bzw. tödliche Komplikationen zu erleiden mit einer überwiegenden Wahrscheinlichkeit reduziert wird.

Die tatbestandlichen Voraussetzungen zur Festlegung einer Mindestmenge hinsichtlich der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g sind erfüllt, mildere aber – mit Blick auf den Sinn und Zweck der Mm-R – gleich geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen oder sonstige Regelungen zur Leistungserbringung bestehen nicht. Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sind unter diesen Voraussetzungen festgesetzte Mindestmengen nicht durch andere Qualitätssicherungsmaßnahmen substituierbar.

Das Mindestmengenkonzept ist Ausdruck der vom Gesetzgeber im Rahmen seines Beurteilungs- und Prognosespielraums rechtmäßig zugrunde gelegten Annahme, dass selbst bei bestmöglichen sächlichen und personellen Voraussetzungen sowie prozeduralen Qualitätssicherungen ein effektives Zusammenwirken einzelner Teile eines Behandlungsvorgangs zusätzlich in spezifischer Weise von dessen Ein- und fortlaufender Beübung durch eine hinreichende Zahl von realen Behandlungsfällen abhängen kann, um die Ergebnisqualität zu steigern (vgl. BSG, Urteil vom 17. November 2015, B 1 KR 15/15 R, juris Rn. 41 f. m.w.N.).

Die Festlegung der Mindestmenge ist auch angemessen, da der mit ihr beabsichtigte Zweck nicht außer Verhältnis zu der Schwere des damit verbundenen Grundrechtseingriffs bei den Krankenhäusern steht. Bei dem mit der Mindestmenge verfolgten Schutz von Gesundheit und Leben der Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g durch die Verbesserung der Ergebnisqualität in Bezug auf Mortalität sowie therapiebedingte und tödliche Komplikationen handelt es sich um überragend wichtige Gemeinwohlbelange. Nach der Rechtsprechung stellt angesichts des hohen Gewichts, das den Rechtsgütern in der Wertordnung des Grundgesetzes zukommt, der Schutz von Gesundheit und Leben einen legitimen Zweck dar, dessen Verfolgung selbst objektive Berufswahlbeschränkungen zu rechtfertigen vermag (vgl. BSG, Urteil vom 17. November 2015, B 1 KR 15/15 R, juris Rn. 42 m.w.N.).

3.6 Erforderlichkeit von Übergangsregelungen und Ausnahmetatbeständen

Der G-BA hat in seine Gesamtwürdigung auch die Frage der Erforderlichkeit von Ausnahmetatbeständen oder Übergangsregelungen mit dem Ergebnis einbezogen, dass in Bezug auf die mit diesem Beschluss festgelegte Mindestmenge und die geänderten mindestmengenrelevanten Prozeduren im Leistungsbereich der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen < 1.250 g eine stufenweise Übergangsregelung festgelegt wird.

Begründete Anhaltspunkte für eine über diese Übergangsregelung hinausgehende Notwendigkeit von Ausnahmetatbeständen sind indessen nicht zu erkennen. Auf Grundlage der Datenanalyse zur Abschätzung der Folgen und zu den Auswirkungen der Mindestmenge ist trotz der voraussichtlichen Zentralisierung durch diesen Änderungsbeschluss keine Gefahr für eine flächendeckende Versorgung zu erwarten.

Der G-BA hat mit § 6 Mm-R gemäß § 136b Abs.3 Satz 1 SGB V bei den Mindestmengenfestlegungen Ausnahmetatbestände vorgesehen. Die Ausnahmen vom Leistungserbringungsverbot bzw. vom Vergütungsausschluss gemäß § 4 Abs. 3 Mm-R greifen, wenn das Krankenhaus eine Leistung erstmalig oder erneut gemäß § 7 Mm-R erbringen möchte oder wenn der G-BA für die Leistung den Ausnahmetatbestand hohe Qualität im Sinne von § 136b Abs.3 Satz 1 SGB V vorgesehen hat.

Voraussetzung für das Eingreifen des letztgenannten Ausnahmetatbestandes (hohe Qualität), dass der G-BA diesen Ausnahmetatbestand für die in Frage stehende Leistung mit leistungsspezifischen Qualitätsanforderungen und Bewertungskriterien, die vom Krankenhaus einzuhalten und nachzuweisen sind, in der Anlage der Mm-R ausdrücklich festgelegt hat. Auch bei der Neufestsetzung der hier betroffenen Mindestmenge für die Versorgung von Früh- und Reifgeborenen < 1250g sieht der G-BA den Ausnahmetatbestand hohe Qualität nicht vor. Der Ausnahmetatbestand wird ausdrücklich nicht für diese Leistung festgelegt, weil ein statistisch belastbarer Nachweis hoher Qualität mit Fallzahlen unterhalb der - zum Ausschluss von Gelegenheitsversorgung - festgelegten Mindestmenge von 25 weder sinnvoll noch methodisch durchführbar ist. Auch die Bestimmung von Bewertungskriterien unterbleibt daher explizit. Der Ausnahmetatbestand „hohe Qualität“ findet seine Bedeutung zur Verhinderung unbilliger Härten erst bei besonders hohen Mindestmengen; bei einer Mindestmenge zum Ausschluss von Gelegenheitsversorgung ist dies hingegen noch nicht der Fall.

Aufgrund der mit diesem Änderungsbeschluss potentiell beeinträchtigten Patientensicherheit durch kurzfristig nicht umsetzbare Anforderungen an die Personalausstattung gemäß QFR-RL (vergleiche Abschnitt 3.4.1) und aufgrund der ebenfalls potentiell beeinträchtigten Interessen der Leistungserbringer wird in Bezug auf die mit diesem Beschluss festgelegten mindestmengenrelevanten Leistungen gemäß Nummer 8 der Anlage der Mm-R für die Krankenhäuser gemäß § 8 Mm-R eine Übergangsregelung festgelegt. Mit der vorliegenden Neufassung der Nr. 8 der Anlage der Mm-R wird die bereits geltende jährliche Mindestmenge im Leistungsbereich der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen < 1.250 g von 14 auf 25 Leistungen pro Standort eines Krankenhauses erhöht und eine Änderung der Operationalisierung der Leistung (Beschränkung bei der Zählweise auf Behandlungsfälle von Kindern mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250 g, die am Geburtstag oder am darauffolgenden Kalendertag im betreffenden Krankenhausstandort aufgenommen wurden) vorgenommen.

Übergangsregelung

Für die Zulässigkeit der Leistungserbringung muss der Krankenhausträger gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen jährlich darlegen, dass die erforderliche Mindestmenge im jeweils nächsten Kalenderjahr aufgrund berechtigter mengenmäßiger Erwartung voraussichtlich erreicht wird (Prognose).

Aus § 136b Absatz 4 Satz 1 SGB V ergibt sich zwingend, dass die tatsächliche Wirksamkeit einer veränderten Höhe einer Mindestmenge immer von der *Zulässigkeit der Leistungserbringung*, also vom „jeweils nächsten Kalenderjahr“ ausgehen muss.

Die Höhe der Mindestmenge von 20 Leistungen pro Standort eines Krankenhauses gilt im Kalenderjahr 2023. Die Höhe der Mindestmenge von 25 Leistungen pro Standort eines Krankenhauses gilt erstmals im Kalenderjahr 2024.

Die Darlegung der Prognose gemäß § 5 Mm-R für die **Zulässigkeit der Leistungserbringung in 2021 ist bereits im August 2020** erfolgt.

Die Darlegung der Prognose gemäß § 5 Mm-R für die **Zulässigkeit der Leistungserbringung in 2022 erfolgt im August 2021**. Hierbei muss der Krankenhausträger gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen darlegen, dass **in 2022 die übergangsweise festgelegte jährliche Mindestmenge von 14 Leistungen** pro Standort eines Krankenhauses auf Grund berechtigter mengenmäßiger Erwartungen voraussichtlich erreicht wird. Bei der Berechnung der Leistungsmenge gemäß § 4 Absatz 2 Satz 2 Nummer 1 und Nummer 2 Mm-R sind die in der Mm-R festgelegten Vorgaben zur Zählweise der Fälle zu berücksichtigen. Eine berechnete mengenmäßige Erwartung und damit eine positive Prognose für 2022 kann auf diesen Gründen basieren:

- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung liegt in der Regel vor, wenn das Krankenhaus im Kalenderjahr 2020 eine Leistungsmenge **von 14 Fällen** je Standort eines Krankenhauses erreicht hat (§ 4 Absatz 1 Satz 2, Nummer 1 Mm-R).
- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung kann sich ferner daraus ergeben, dass das Krankenhaus in den letzten zwei Quartalen von 2020 und den ersten zwei Quartalen von 2021 eine Leistungsmenge **von 14 Fällen** je Standort eines Krankenhauses erreicht hat (§ 4 Absatz 1 Satz 2, Nummer 2 Mm-R).
- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung kann sich aus personellen Veränderungen ergeben (§ 4 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 Mm-R).
- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung kann sich aus strukturellen Veränderungen ergeben (§4 Absatz 2 Satz 2 Nummer 4 Mm-R).
- Der Krankenhausträger kann darüber hinaus weitere Umstände zur Begründung der berechneten mengenmäßigen Erwartung heranziehen (§ 4 Absatz 2 Satz 3 und 4 Mm-R). Unabhängig davon können ggf. die Ausnahmetatbestände nach §§ 6, 7 und 10 Absatz 2 Mm-R und § 136b SGB V geltend gemacht werden.

Die Darlegung der Prognose gemäß § 5 Mm-R für die **Zulässigkeit der Leistungserbringung in 2023 erfolgt im August 2022**. Hierbei muss der Krankenhausträger gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen darlegen, dass **in 2023 die erstmalig dann geltende höhere jährliche Mindestmenge von 20 Leistungen** pro Standort eines Krankenhauses auf Grund berechtigter mengenmäßiger Erwartungen voraussichtlich erreicht wird. Bei der Berechnung

der Leistungsmenge gemäß § 4 Absatz 2 Satz 2 Nummer 1 und Nummer 2 Mm-R sind die in der Mm-R festgelegten Vorgaben zur Zählweise der Fälle zu berücksichtigen. Eine berechnete mengenmäßige Erwartung und damit eine positive Prognose für 2023 kann auf diesen Gründen basieren:

- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung liegt in der Regel vor, wenn das Krankenhaus im Kalenderjahr 2021 (obwohl in 2021 noch eine jährliche Mindestmenge von 14 galt) eine Leistungsmenge **von 20 Fällen** je Standort eines Krankenhauses erreicht hat (§ 4 Absatz 1 Satz 2, Nummer 1 Mm-R).
- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung kann sich ferner daraus ergeben, dass das Krankenhaus in den letzten zwei Quartalen von 2021 und den ersten zwei Quartalen von 2022 (obwohl in diesem Zeitraum noch eine jährliche Mindestmenge von 14 galt) eine Leistungsmenge **von 20 Fällen** je Standort eines Krankenhauses erreicht hat (§ 4 Absatz 1 Satz 2, Nummer 2 Mm-R).
- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung kann sich aus personellen Veränderungen ergeben (§ 4 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 Mm-R).
- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung kann sich aus strukturellen Veränderungen ergeben (§4 Absatz 2 Satz 2 Nummer 4 Mm-R).
- Der Krankenhausträger kann darüber hinaus weitere Umstände zur Begründung der berechneten mengenmäßigen Erwartung heranziehen (§ 4 Absatz 2 Satz 3 und 4 Mm-R). Unabhängig davon können ggf. die Ausnahmetatbestände nach §§ 6, 7 und 10 Absatz 2 Mm-R und § 136b SGB V geltend gemacht werden.

Die Darlegung der Prognose gemäß § 5 Mm-R **für die Zulässigkeit der Leistungserbringung in 2024 erfolgt im August 2023**. Hierbei muss der Krankenhausträger gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen darlegen, **dass in 2024 die jährliche Mindestmenge von 25 Leistungen** pro Standort eines Krankenhauses auf Grund berechneter mengenmäßiger Erwartungen voraussichtlich erreicht wird. Eine berechnete mengenmäßige Erwartung und damit eine positive Prognose für 2024 kann auf diesen Gründen basieren:

- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung liegt in der Regel vor, wenn das Krankenhaus im Kalenderjahr 2022 (obwohl in 2022 noch eine jährliche Mindestmenge von 14 galt) eine Leistungsmenge **von 25 Fällen** je Standort eines Krankenhauses erreicht hat (§ 4 Absatz 1 Satz 2, Nummer 1 Mm-R).
- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung kann sich ferner daraus ergeben, dass das Krankenhaus in den letzten zwei Quartalen von 2022 (obwohl in diesem Zeitraum noch eine jährliche Mindestmenge von 14 galt) und den ersten zwei Quartalen von 2023 eine Leistungsmenge **von 25 Fällen** je Standort eines Krankenhauses erreicht hat (§ 4 Absatz 1 Satz 2, Nummer 2 Mm-R).
- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung kann sich aus personellen Veränderungen ergeben (§ 4 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 Mm-R).
- Eine berechnete mengenmäßige Erwartung kann sich aus strukturellen Veränderungen ergeben (§4 Absatz 2 Satz 2 Nummer 4 Mm-R).
- Der Krankenhausträger kann darüber hinaus weitere Umstände zur Begründung der berechneten mengenmäßigen Erwartung heranziehen (§ 4 Absatz 2 Satz 3 und 4 Mm-R). Unabhängig davon können ggf. die Ausnahmetatbestände nach §§ 6, 7 und 10 Absatz 2 Mm-R und § 136b SGB V geltend gemacht werden.

Mit dieser Übergangsregelung wird bezüglich der neu festgelegten Höhe der Mindestmenge jedwede Rückwirkung des Beschlusses ausgeschlossen.

Krankenhäuser, welche sich dazu entschließen, aus der Mindestmenge auszuscheiden, können die Leistung regelungskonform noch zwei weitere Jahre erbringen. Für das Kalenderjahr 2021 verfügen sie über eine Leistungsberechtigung auf Basis der in 2020 abgegebenen Prognose und für die Leistungsberechtigung im Kalenderjahr 2022 wird bei der Prognosedarlegung in 2021 das (Erfassungs-)Jahr 2020 (vor Inkrafttreten des Beschlusses) zugrunde gelegt.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Am 5. Januar 2017 begann die AG Mindestmengen mit der Beratung zur Erstellung des Beschlusssentwurfes. In 15 Sitzungen wurde der Beschlusssentwurf erarbeitet und im Unterausschuss Qualitätssicherung beraten (s. untenstehende Tabelle).

Datum	Beratungs-gremium	Inhalt/Beratungsgegenstand
5. Oktober 2016	UA QS	Beauftragung der AG Mindestmengen zur Wiederaufnahme der Beratungen zu Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
5. Januar 2017	AG-Sitzung	Beauftragung der Abt. FBMed der G-BA-GS mit einer Literaturrecherche zur Volume-Outcome-Beziehung bei der Versorgung Früh- und Reifgeborener
15. Dezember 2017	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
7. Februar 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
8. März 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
10. April 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
10. Juli 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
21. August 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)

18. September 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
16. Oktober 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
21. März 2019	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
12. April 2019	AG-Sitzung	Beratung Beschlussentwurf über eine Beauftragung des IQTIG mit einer Datenauswertung zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von unter 1.250 g
8. Mai 2019	UA QS	Beratung Beschlussentwurf über eine Beauftragung des IQTIG mit einer Datenauswertung zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von unter 1.250 g
10. Mai 2019	AG-Sitzung	Beratung Beschlussentwurf über eine Beauftragung des IQTIG mit einer Datenauswertung zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von unter 1.250 g
5. Juni 2019	UA QS	Beschlussempfehlung IQTIG-Beauftragung: Auswertung von vorhandenen Daten zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von unter 1.250 g
20. Juni 2019	Plenum	Beschluss IQTIG-Beauftragung: Auswertung von vorhandenen Daten zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von unter 1.250 g
3. Juni 2020	UA QS	Beschluss IQTIG-Beauftragung: Durchführung von Datenanalysen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250 g zur Folgenabschätzung
22. Juni 2020		Fertigstellung des IQTIG-Berichtes: Auswertung von vorhandenen Daten zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von unter 1.250 g
3. September 2020	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
15. September 2020	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
7. Oktober 2020	UA QS	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen) sowie Beschluss ergänzende IQTIG-Beauftragung: Durchführung von Datenanalysen für den

		Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g zur Folgenabschätzung
4. November 2020	UA QS	Beschlussempfehlung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
26. November 2020	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 8 der Anlage Mm-R (Versorgung von Früh- und Reifgeborenen)
15. Dezember 2020		Fertigstellung des IQTIG-Berichts: Datenanalysen zur Folgenabschätzung
17. Dezember 2020	Plenum	Beschlussfassung

(Tabelle Verfahrensablauf)

Stellungnahmeverfahren

Ein Stellungnahmeverfahren mit dem Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) gemäß § 91 Abs. 5a SGB V war für den vorliegenden Beschluss nicht erforderlich. Durch die mit dem Beschluss vorgenommenen Änderungen der Mm-R wird keine Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten geregelt oder vorausgesetzt.

6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Mm-R zu ändern.

Die Patientenvertretung und die Ländervertretung tragen den Beschluss mit.

7. Literaturverzeichnis

1. **Abteilung Fachberatung Medizin.** Stellungnahme: AG Mindestmengen Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Früh- und Reifgeborener; Literaturrecherche und Aufbereitung; Aktualisierung 2019. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss; 06.06.2019 [unveröffentlicht].
2. **Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE.** Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden: a national case-control study. PLoS One 2018;13(3):e0194352.
3. **Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al.** Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. Pediatr Res 1997;42(3):348-355.
4. **Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al.** National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 2012;379(9832):2162-2172.
5. **Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ, Kominski GF, Ortega AN, Gregory KD, et al.** Examining the effect of hospital-level factors on mortality of very low birth weight infants using multilevel modeling. Journal of Perinatology 2011;31(12):770-775.

6. **Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ, Kominski GF, Ortega AN, Needleman J.** The effect of neonatal intensive care level and hospital volume on mortality of very low birth weight infants. *Med Care* 2010;48(7):635-644.
7. **Corchia C, Orlando SM.** Level of activity of neonatal intensive care units and mortality among very preterm infants: a nationwide study in Italy. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25(12):2739-2745.
8. **Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgen (DGKCH), et al.** Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatologischen Versorgung in Deutschland [online]. AWMF-Registernummer 087/001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 21.09.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/087-001I_S1_Perinatologische_Versorgung_2015-05-abgelaufen.pdf.
9. **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG).** Prävention und Therapie der Frühgeburt [online]. AWMF-Registernummer 015-025. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 21.09.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025I_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2020-02.pdf.
10. **Esser M, Lack N, Riedel C, Mansmann U, von Kries R.** Relevance of hospital characteristics as performance indicators for treatment of very-low-birth-weight neonates. *European Journal of Public Health* 2014;24(5):739-744.
11. **Eurostat.** Infant mortality rates [online]. Luxemburg (LUX): Europäische Kommission; 09.10.2020. [Zugriff: 08.12.2020]. URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/de/home>.
12. **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.e141-148.
13. **Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ), et al.** Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen [online]. AWMF-Registernummer 024-010. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 21.09.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-010I_S2k_Augenaerztliche_Screening-Untersuchung_Fr%C3%BChgeborene_2020-07.pdf.
14. **Heller G.** Optionen der Regionalisierung der Frühgeborenenversorgung: Mindestmengen und Ergebnisqualität - Analysen zu Volume-Outcome-Zusammenhängen und zur Auswirkung einer Einführung von Mindestmengen im Vergleich zu einer Planung über Ergebnisqualität. In: Dormann F, Klauber J, Kuhlen R (Eds). *Qualitätsmonitor* 2018. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2017. S. 85-101.

15. **Heller G, Schnell R, Rossi R, Thomas T, Maier RF.** Wie hoch ist die optimale Mindestmenge für die Behandlung Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g in Deutschland? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2020;224(5):289-296.
16. **Hentschel R, Guenther K, Vach W, Bruder I.** Risk-adjusted mortality of VLBW infants in high-volume versus low-volume NICUs. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 2018 [Epub ahead of print].
17. **Hübler A, Jorch G.** Neonatologie: die Medizin des Früh- und Reifgeborenen; 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2019.
18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht): Abschlussbericht; Auftrag V07-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2008. [Zugriff: 17.10.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 35). URL: https://www.iqwig.de/download/V07-01_Abschlussbericht_Menge_und_Ergebnis_bei_der_Versorgung_von_Fruehgeborenen.pdf.
19. **Jensen EA, Lorch SA.** Effects of a Birth Hospital's Neonatal Intensive Care Unit Level and Annual Volume of Very Low-Birth-Weight Infant Deliveries on Morbidity and Mortality. *JAMA Pediatr* 2015;169(8):e151906.
20. **Kastenberg ZJ, Lee HC, Profit J, Gould JB, Sylvester KG.** Effect of deregionalized care on mortality in very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr* 2015;169(1):26-32.
21. **Kutschmann M, Bungard S, Kotting J, Trummer A, Fusch C, Veit C.** Versorgung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1 250 g: risikoadjustierte Qualitätsvergleiche zur Validierung eines fallzahlbasierten Steuerungsmodells. *Dtsch Arztebl* 2012;109(31-32):519-526.
22. **Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL.** Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:55.
23. **Miedaner F, Langhammer K, Enke C, Gopel W, Kribs A, Nitzsche A, et al.** Volume, size, professionals' specialization and nutrition management of NICUs and their association with treatment quality in VLBW infants. *Journal of Perinatology* 2018;38(4):402-410.
24. **Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).** Neonatal mortality [online]. Paris (FRA): OECD; 2020. [Zugriff: 08.12.2020]. (OECD Health Statistics 2020: Definitions, Sources and Methods). URL: <http://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm>.
25. **Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Bader D, et al.** Association Between Intermittent Hypoxemia or Bradycardia and Late Death or Disability in Extremely Preterm Infants. *JAMA* 2015;314(6):595-603.
26. **Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(3):Cd004454. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.
27. **Rossi R.** Qualität perinatologischer Versorgung im internationalen Vergleich und die konfliktträchtige Einführung der Mindestmengenregelung in der Neonatologie in Deutschland. *Pädiatrie & Pädologie* 2015;50(Sonderheft 2):59-65.
28. **Statistisches Bundesamt Deutschland (DESTATIS).** Anzahl der Geburten in Deutschland von 1991 bis 2019 [online]. Hamburg: Statista; 2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/235/umfrage/anzahl-der-geburten-seit-1993/#professional>.

29. **Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al.** European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *Neonatology* 2019;115(4):432-450.
30. **Tröger B, Göpel W, Faust K, Müller T, Jorch G, Felderhoff-Müser U, et al.** Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(3):238-243.
31. **Wang SH, Liou JY, Chen CY, Chou HC, Hsieh WS, Tsao PN.** Risk factors for extubation failure in extremely low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2017;58(2):145-150.
32. **Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, Marlow N, Morgan AS, Draper ES, et al.** The effects of designation and volume of neonatal care on mortality and morbidity outcomes of very preterm infants in England: retrospective population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4(7):e004856.
33. **Wehby GL, Ullrich F, Xie Y.** Very low birth weight hospital volume and mortality: an instrumental variables approach. *Medical Care* 2012;50(8):714-721.
34. **Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Isayama T, Dawson JA, Weiner G, et al.** Room air for initiating term newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2019;143(1):e20181825.
35. **Welsford M, Nishiyama C, Shortt C, Weiner G, Roehr CC, Isayama T, et al.** Initial oxygen use for preterm newborn resuscitation: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2019;143(1):e20181828.

8. Zusammenfassende Dokumentation

- Anlage 1:** Bericht des IQWiG vom 14. August 2008 zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht
- Anlage 2:** Stellungnahme Abteilung Fachberatung Medizin vom 8. Dezember 2017: Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Früh- und Reifgeborener: Literaturrecherche und Aufbereitung
- Anlage 3:** Stellungnahme Abteilung Fachberatung Medizin vom 6. Juni 2019: Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Früh- und Reifgeborener: Literaturrecherche und Aufbereitung - Aktualisierung 2019-
- Anlage 4:** Beschluss vom 20. Juni 2019 über eine Beauftragung des IQTIG mit der Auswertung von vorhandenen Daten zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von unter 1.250 g
- Anlage 5:** Beschluss des G-BA vom 3. Juni 2020 und ergänzend vom 7. Oktober 2020 über eine Beauftragung des IQTIG mit der Durchführung von Datenanalysen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g zur Folgenabschätzung im Rahmen von Beratungen zu Mindestmengen auf Grundlage von § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2, Abs. 3 SGB V
- Anlage 6:** Bericht des IQTIG vom 22. Juni 2020: „Datenauswertung zu Mindestmengen in der Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht unter 1.250 g“
- Anlage 7:** Bericht des IQTIG vom 15. Dezember 2020: „Folgenabschätzungen zu Mindestmengen Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 g - Datenanalyse im Rahmen der Beratungen zu Mindestmengen“

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 substanzielle 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]
- Fehlllokationen 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.

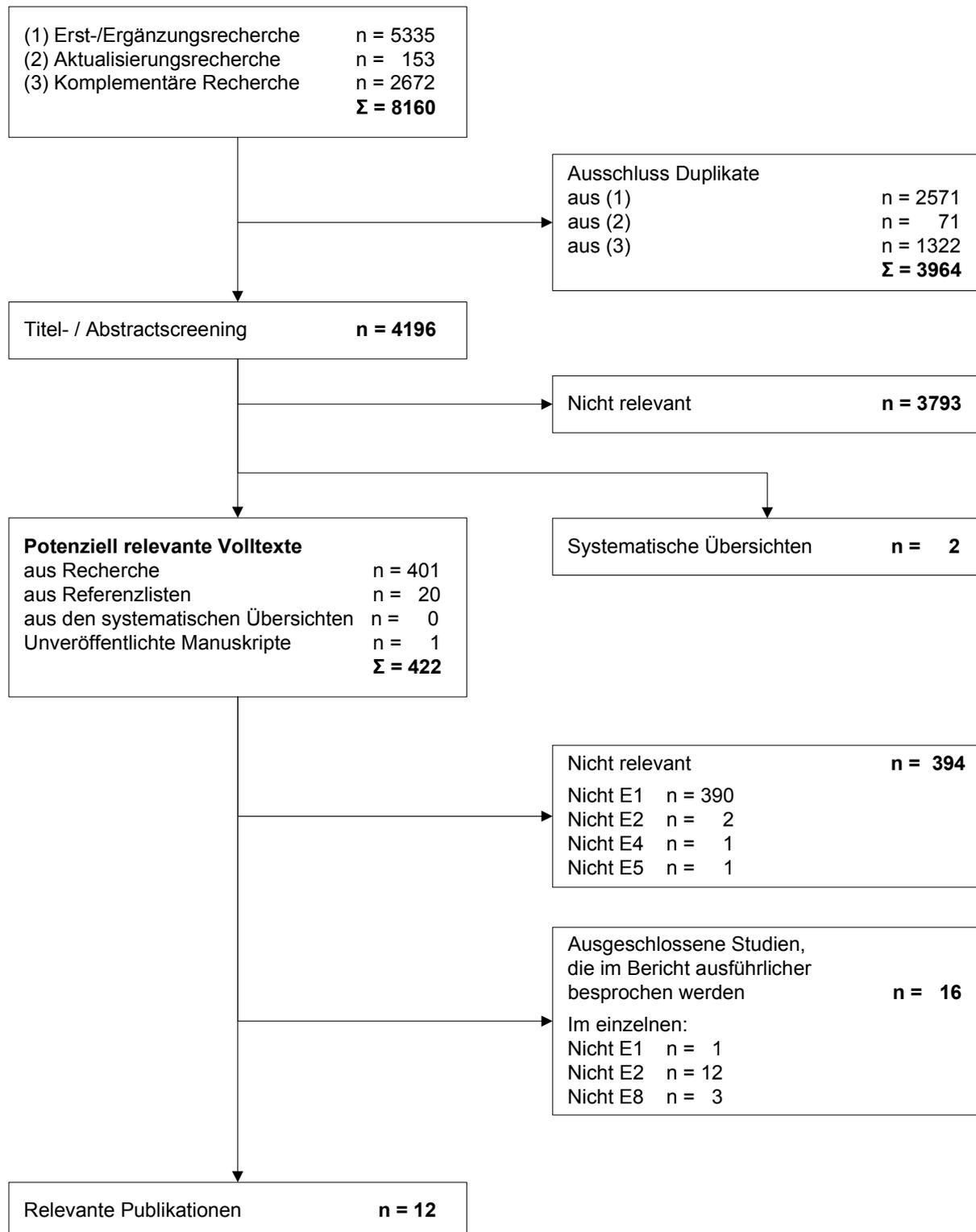


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool

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.

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

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
Egretau 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
Tabelle 1 (Fortsetzung): Übersicht über die bewerteten Studien

14.08.2008

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

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

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.
Egretau 2001	802	28,8 (1,9)	1183 (340)	45,1	71	n. g.	n. g.	n. g.
Hamilton 2007								
< 35	2585	29,3 (2,6)	1231,7 (359)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
n. g.	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	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	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 (%)	Ethnic (% 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	Section (%)	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

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

Studie Leistungsmenge	N	Section (%)	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 Egretau 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.

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

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- / Mehrgewährte, vorherige Totgeburt / Fehlgeburten / Schwangerschaftsabbrüche, Risikoschwangerschaft, Zervixweite bei Aufnahme, vorzeitige Wehentätigkeit, Plazenta insuffizienz, 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)

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

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

Studie	Ist der Patiententfluss 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 2007 ^a	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 univariabler 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)

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

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, nosokomiale Sepsis: peripher-venöser Katheter, endotracheale Intubation, Dauer des KH-Aufenthaltes, Geburtsmodus*, zentral-venöser Katheter*, CPAP*, Perinatalzentrum (ja / nein)*, Leistungsmenge der NICU (hoch / niedrig)* nosokomiale Pneumonie: peripher-venöser Katheter, endotracheale Intubation, Dauer des KH-Aufenthaltes, zentral-venöser Katheter*, CPAP*, Geburtsmodus* NEC: 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)

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

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

Studie	Ist der Patiententfluss transparent dargestellt?	Sind die Dropouts 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 Extrateringravidität*, 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

*: 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

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

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	- / +	-	Mortalität: Cox proportional hazard regression IVH: PVL: RDS: 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)

Menge und Ergebnis bei der Versorgung von Frühgeborenen

14.08.2008

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	Verzerrungspotenzial
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-VL.BW; hohes durchschnittliches Volume	hoch

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

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 substantielle 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	Kind	Mutter	Struktur ^a	Verzerrungspotenzial
Bartels^b							
2006	< 36 ≥ 36	1,79 (1,21 – 2,63) Referenz	Zusammenführen von Niedersächsischer Perinatal- und Neonatalerhebung	ja	ja	ja	niedrig
2005	< 36 ≥ 36	1,56 (1,12 – 2,18) Referenz	Zusammenführen von Niedersächsischer Perinatal- und Neonatalerhebung	ja	nein	nein	
2007a	<u>ohne Totgeborene</u> < 36 ≥ 36	1,61 (1,05 – 2,46) Referenz	Zusammenführen von Niedersächsischer Perinatal- und Neonatalerhebung	ja	ja	ja	
	<u>mit Totgeborenen</u> < 36 ≥ 36	Leistungsmenge kein signifikanter Prädiktor					
Hamilton 2007	< 35 35-57 > 57	0,89 (0,56 – 1,41) 1,18 (0,77 – 1,8) Referenz	Teilaspekt der UKNSS	ja	nein	nein	hoch
Heller 2008	5-17 18-29 31-51 ≥ 52	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
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	Kind	Mutter	Struktur ^a	Verzerrungspotenzial
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

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

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 behandelte 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 dargestellten 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 zunahmen; 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 Zielparameter 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**

Erstrecherche (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

Erstrecherche (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 ≥ 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 intraventrikuläre 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, Forssberg 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'Apremont 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, McCainey 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?



Stellungnahme

Abteilung Fachberatung Medizin

AG Mindestmengen Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versor- gung Früh- und Reifgeborenenener: Literaturrecherche und Aufbereitung

Auftrag / Anfrage von: [REDACTED] (Abt. QS-V)

Bearbeitet von: [REDACTED] (Abt. Fachberatung Medizin)

Datum: 8. Dezember 2017

[REDACTED]

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Sachverhalt.....	5
2 Methodisches Vorgehen.....	6
2.1 Konkretisierung der Fragestellung	6
2.2 Literaturrecherche	6
2.3 Auswahl der Fundstellen	7
2.4 Bewertung der Fundstellen	10
3 Ergebnisse.....	11
3.1 Übersicht über den Studienpool.....	11
3.2 Wesentliche Ergebnisse der Primärstudien	15
4 Diskussion	21
5 Fazit	23
Referenzen	24
Anhang I: Recherchestrategie.....	26
Anhang II: NICU-Level gemäß AAP 2004.....	30
Anhang III: Studienextraktion	31
Anhang IV: Ausgeschlossene Studien.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Schema.....	6
Tabelle 2: Ausschlusskriterien	7
Tabelle 3: Übersicht der eingeschlossenen Studien.....	11
Tabelle 4: Zusammenfassende Darstellung der Studien (Teil 1): Frühgeborene (≤ 1.500 g oder ≤ 32 SSW).....	17
Tabelle 5: Zusammenfassende Darstellung der Studien (Teil 2): Frühgeborene (≤ 1.500 g oder ≤ 32 SSW).....	19

Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AG Mm	Arbeitsgruppe Mindestmengen
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPQCC	California Perinatal Quality Care Collaborative
CRIB	Clinical Risk Index for Babies
FBMed	Abteilung Fachberatung Medizin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
KH	Krankenhaus
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
OR	Odds Ratio
PNZ	Perinatalzentrum/ -en
ROP	Retinopathie (of prematurity)
RR	Relatives Risiko
SER	Standardisierte Ereignisratio
SSW	Schwangerschaftswoche
UA QS	Unterausschuss Qualitätssicherung
VLBW	very low birth weight (<1500g)
VLBW-I	very low birth weight-infant(s)
VPB	very preterm birth
VPB-I	very preterm birth-infants

1 Sachverhalt

Die Arbeitsgruppe Mindestmengen (AG Mm) des Unterausschusses Qualitätssicherung (UA QS) hat die Abteilung Fachberatung Medizin (FBMed) am 10.01.2017 beauftragt, eine systematische Literaturrecherche zur Untersuchung von Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Frühgeborener durchzuführen sowie die Informationen zusammenfassend aufzubereiten.

Die zu untersuchende Zielpopulation wurde definiert als Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht bis 1.499 g oder bis zu einem Gestationsalter von 31 + 6 Schwangerschaftswoche (SSW) unter besonderer Berücksichtigung derer mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g oder einem Gestationsalter von < 29 + 0 SSW.

Darüber hinaus wurden folgende Zielgrößen festgelegt:

- Mortalität
- sowie weitere Outcome-Parameter wie z.B.: Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Intra-ventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Retinopathie (ROP), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Pneumonie, Infektionen einschließlich Sepsis

Mit dem Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [7] zum "Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht" aus dem Jahr 2008 liegt eine systematische Recherche und Aufbereitung der Literatur vor. Die Recherche für den IQWiG-Bericht schloss Studien ab 1992 ein und wurde am 14.11.2007 durchgeführt.

Für den hier vorliegenden Bericht wurde daher der **Recherchezeitraum beginnend mit dem 15. November 2007 bis zum Datum der Recherche am 15. Februar 2017 festgelegt**. Literaturquellen aus dem Jahr 2007 sollten hinsichtlich ihrer Berücksichtigung im IQWiG-Abschlussbericht geprüft werden.

2 Methodisches Vorgehen

2.1 Konkretisierung der Fragestellung

Die interessierende Fragestellung zur Volume-Outcome-Beziehung bei Frühgeborenen einschließlich die im Auftrag der AG Mm vorgegebenen Eckpunkte zur Zielpopulation und den Outcomes können anhand des PICO-Schemas folgendermaßen konkretisiert werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: PICO-Schema

Population	Frühgeborene (very low birth weight-infants, VLBW-I) mit einem <ul style="list-style-type: none"> • Geburtsgewicht ≤ 1.500 g oder • Gestationsalter ≤ 32 SSW unter besonderer Berücksichtigung derer mit einem <ul style="list-style-type: none"> ○ Geburtsgewicht ≤ 1.250 g oder ○ Gestationsalter von < 29 SSW
Intervention / Kontrolle	Volume (synonym für Leistungsmenge) <ul style="list-style-type: none"> • ist die Anzahl der versorgten Kinder (≤ 1.500 g oder ≤ 32 SSW) in einer definierten organisatorischen Einheit (z.B. NICU) über einen definierten Zeitraum (z.B. ein Jahr) • unterscheidet sich in (mindestens dichotome Einteilung): <ul style="list-style-type: none"> ○ größere Leistungsmenge ○ kleinere Leistungsmenge
Outcome	Patientenrelevante Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität und/oder • Morbidität: z.B. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Retinopathie (ROP), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Pneumonie, Infektionen einschließlich Sepsis
Studientypen	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsstudien (Kohorten-, Fall-Kontroll-Studien), in denen ein statistischer Zusammenhang zwischen Volume und Outcome (Ergebnis) unter Berücksichtigung von Risikofaktoren untersucht wird • Systematische Übersichtsarbeiten der o.g. Studien

2.2 Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zur Fragestellung der „Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Frühgeborener“ in Anlehnung an die Suchstrategie des IQWiG-Abschlussberichts (Nr. 35) [7] ab November 2007 durchgeführt. Die Recherche wurde am 15.02.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), Biosis Previews (Ovid) und CI-NAHL (Ebsco). Darüber hinaus wurde die Recherche durch eine Handsuche im Internet auf Seiten von relevanten Fachgesellschaften und Organisationen und der Referenzlisten der relevanten Publikationen ergänzt. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist im Anhang I aufgeführt.

2.3 Auswahl der Fundstellen

Die Recherche ergab 2.353 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gescreent wurden (erstes Screening). Davon wurden 56 Dokumente eingeschlossen und im Volltext einem zweiten Screening nach vorab festgelegten Auswahlkriterien (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2) unterzogen.

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

Abkürzung	Bezeichnung	Präzisierung
A1	Thematisch nicht relevant	z.B. andere Fragestellung, andere Population
A2	Publikationstyp	Letter, Abstract, Poster, Comment, Studien-/Reviewprotokoll
A3	Studiendesign	z.B. keine korrelations- oder regressionsanalytischen Verfahren, keine Risikoadjustierung
A4	Dublette	
A5	Volltext nicht beschaffbar	
A6	Tierstudie / Laborstudie	
A7	Publikationsdatum	Publikation erfolgte vor dem 15. November 2007
A8	Versorgungskontext nicht übertragbar	Prüfung in zwei Schritten 1. Studie aus Ländern in WHO Mortality Strata C-E ¹ (a priori festgelegt) 2. Datengrundlage stammt nicht aus einem der folgenden Länder: Deutschland, Beneluxstaaten, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Italien, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Kanada, Australien und Neuseeland (während des Screeningprozesses entwickelt, vgl. diesbezügliche Textpassage)

Das Volltextscreening erfolgte nach dem Vier-Augen-Prinzip mit mindestens zwei Gutachterinnen. Von den insgesamt 47 ausgeschlossenen konnte ein Großteil (n=37) der Publikationen nach Sichtung der Volltexte eindeutig aus verschiedenen in Tabelle 2 aufgeführten Gründen ausgeschlossen werden (vgl. Anhang IV). Bei insgesamt 10 Studien waren erst nach einer weitergehenden, ausführlicheren Analyse der Publikation die Ausschlussgründe definitiv bestimmbar. Diese Publikationen werden hinsichtlich ihrer wesentlichen Charakteristika im Rahmen einer Kurzdarstellung inklusive der Hauptgründe für den Ausschluss ebenfalls in Anhang IV dargestellt.

Das Ausschlusskriterium bzgl. des Versorgungskontextes (A8) (vgl. Tabelle 2) wurde während des Screeningprozesses präzisiert. Vorab wurde definiert, dass nur Studien aus Ländern berücksichtigt werden, die in die WHO-Mortalitäts-Straten A und B eingeordnet werden (Deutschland ist in A). Bei näherer Betrachtung der Publikationen war dieses Kriterium jedoch zu unpräzise. Einige Studien stammten aus Ländern des Stratum B, sind aber auf die aktuellen Verhältnisse in Deutschland kaum übertragbar (z.B. Studie mit Daten aus Argentinien, Brasilien, Chile). Daher wurde das Kriterium aus dem IQWiG Abschlussbericht [7] übernommen, das Länder mit potentiell übertrag-

¹ List of Member States by WHO region and mortality stratum: http://www.who.int/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf (Recherchedatum 22.11.2017)

barem Versorgungskontext für die Fragebestellung benennt (vgl. A8 in Tabelle 2). Dementsprechend stammen die Daten aller eingeschlossenen Studien aus mindestens einem der folgenden Länder: Deutschland, Beneluxstaaten, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Italien, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Kanada, Australien und Neuseeland.

Durch den zweischrittigen Screeningprozess wurden 9 relevante Publikationen identifiziert, die in dieser Stellungnahme ausgewertet wurden. Zusätzlich wurde kurz vor Fertigstellung dieser Stellungnahme eine weitere deutschsprachige Studie zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Volume und Outcome bei very low birth weight-infants (VLBW-I) publiziert. Aufgrund der in dieser Studie (Heller, 2017 [6]) vorgenommenen Auswertung von in Deutschland behandelten VLBW-I wurde die Publikation nachträglich mit in den Auswertungsprozess aufgenommen, sodass der relevante Studienpool aus insgesamt 10 Publikationen besteht. Die Abbildung 1 veranschaulicht das Ergebnis der Literaturrecherche und des Screeningprozesses.

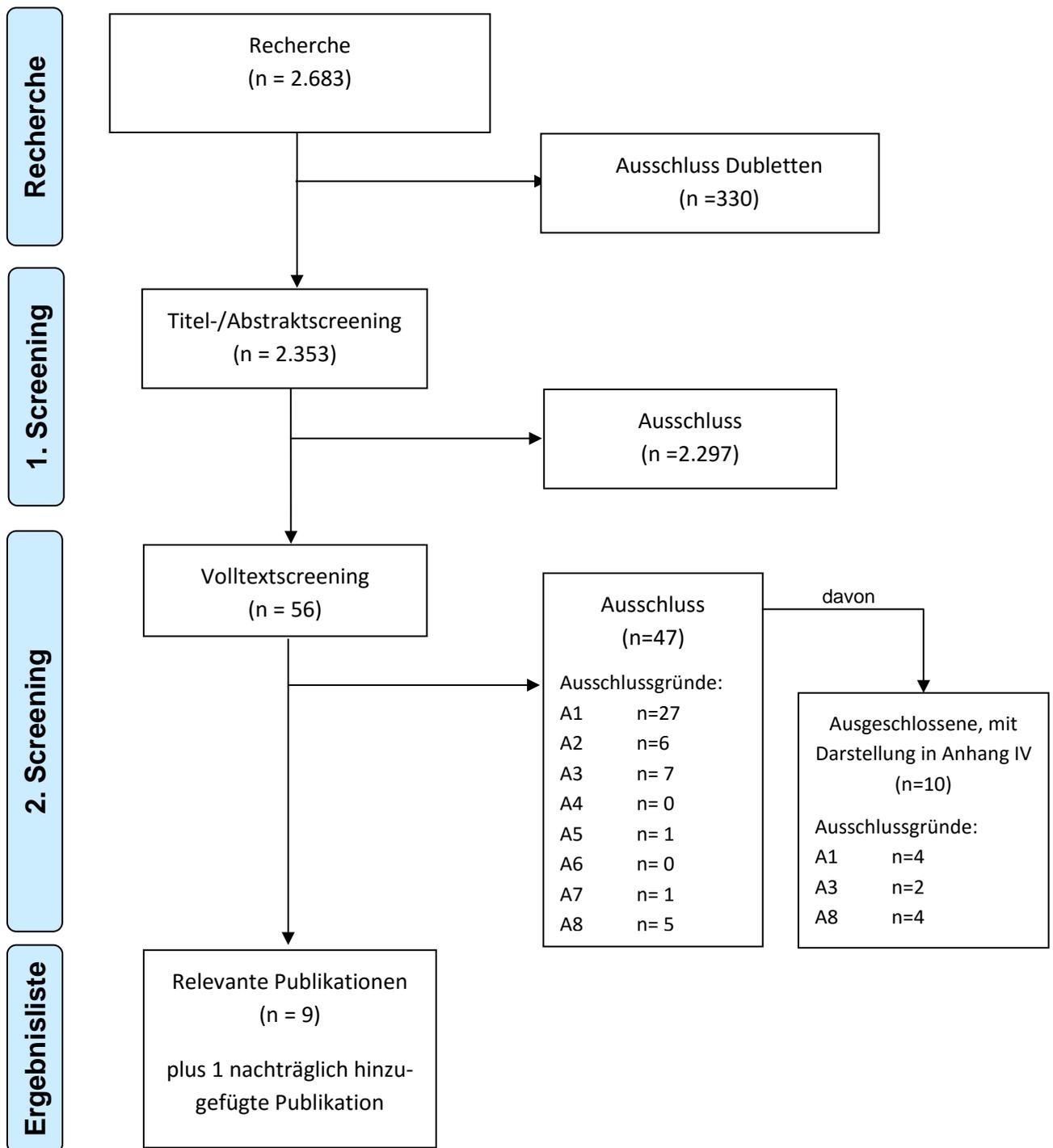


Abbildung 1: Literaturrecherche und Screening (Flow-Chart)

2.4 Bewertung der Fundstellen

Bei den 10 eingeschlossenen relevanten Publikationen handelt es sich ausschließlich um Primärstudien. Die wesentlichen Studien- und Publikationsinhalte der eingeschlossenen Primärstudien wurden extrahiert und in tabellarischer Form zusammengefasst. Die Studienextraktionen sind dem Anhang III zu entnehmen. Sie wurden a priori entwickelt und umfassen folgende Aspekte der Studiencharakteristika und der Publikationsqualität:

- Jahr der Veröffentlichung, Setting (Land, Region)
- Angaben zu Datenquelle(n) (Zweck, Zeitraum)
- Fragestellung und Studiendesign
- Anzahl der Beobachtungseinheiten (KH, Patienten)
- Definition der Population (Ein- und Ausschlusskriterien)
- Definition des/der Volume(-Kategorien), Methode der Festlegung der Volume-Grenze
- Relevante Zielkriterien (Outcomes)
- Angaben zu statistischen Verfahren und zur Risikoadjustierung (einbezogene Risiken)
- Darstellung der Ergebnisse (adjustierte Zusammenhangsmaße mit KI und p-Werten) sowie textliche Zusammenfassung
- Wesentliche Schlussfolgerungen der Autoren

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 10² Dokumente zur Fragestellung einer Volume-Outcome-Beziehung bei der Versorgung Frühgeborener eingeschlossen und bewertet. Die Kernaspekte und -ergebnisse der in Tabelle 3 dargestellten eingeschlossenen, relevanten Publikationen³ werden nachfolgend in den Tabellen 4 und 5 in Kurzform dargestellt. Die ausführlichen tabellarischen Extraktionen der eingeschlossenen Primärstudien sind dem Anhang III zu entnehmen.

Tabelle 3: Übersicht der eingeschlossenen Studien

Publikation	Land (Region)
Chung 2010 [3]	USA (Kalifornien)
Chung 2011 [2] ⁴	USA (Kalifornien)
Corchia 2012 [4]	Italien
Esser 2014 [5]	Deutschland (Bayern)
Heller 2017 [6]	Deutschland
Jensen 2015 [8]	USA (Pennsylvania, Missouri, Kalifornien)
Kastenberg 2015 [9]	USA (Kalifornien)
Kutschmann 2012 [10]	Deutschland (Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen)
Watson 2014 [13]	England
Wehby 2012 [14]	USA (New Jersey)

3.1 Übersicht über den Studienpool

Länder, Datengrundlagen, Zeiträume der Erhebung

Die Hälfte der 10 Publikationen basiert auf US-amerikanischer Datengrundlage. Drei Publikationen berichten Ergebnisse aus Deutschland und je eine aus Italien und England (vgl. Tabelle 3). Über alle Studien betrachtet werden Daten aus den Jahren 1997 bis 2015 über Zeitdauern von 8 Monaten (min.) bis 12 Jahre (max.) untersucht.

USA:

Die Analysen von Chung [2,3] basieren auf Maternal-Infant KH-Entlassdaten (California Office of Statewide Hospital Planning and Development), die mit Daten der amtlichen Statistik aus dem Zeitraum 1997 bis 2002 (Geburtsurkunden und Totenscheine) verbunden wurden.

² Alle 10 eingeschlossenen Originalpublikationen liegen als Volltext im geschützten Bereich unter <https://extranet.g-ba.de/login> vor.

³ Aus Gründen der Lesbarkeit wird in den nachfolgenden Textpassagen bei Bezügen zu den Studien auf die Vornamen-Initialen des Erstautors sowie auf das Kürzel "et al." verzichtet.

⁴ Chung 2010 und Chung 2011 basieren auf identischen Studiendaten; bei Chung 2011 werden erweiterte Fragestellungen untersucht.

In der Studie von Jensen [8] werden ebenfalls Daten der amtlichen Statistik (Geburts- und Sterbedaten), verbunden mit mütterlichen und kindlichen Daten der Krankenhäuser aus den Jahren 1999 bis 2009, verwendet.

Kastenberg und Kollegen [9] beziehen Daten von Einrichtungen der California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC) aus den Jahren 2005 bis 2011 ein.

In der Studie von Wehby [14] werden Krankenhaus-Entlass- und Strukturdaten sowie Daten der Bevölkerungsstatistik verwendet.

Deutschland:

Die Studie von Esser [5] basiert auf Qualitätssicherungs-Daten (Perinataldaten) der „Bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung“ (BAQ) aus den Jahren 2000 bis 2011.

In der Untersuchung von Kutschmann [10] werden die Qualitätssicherungs-Daten (Neonataldaten) aus den Jahren 2007 bis 2009 von Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen zugrunde gelegt.

Die Analysen von Heller [6] basieren auf folgenden Datenquellen: perinatalzentren.org (von den Perinatalzentren zentral zu veröffentlichende Ergebnisqualitäts-Informationen bzgl. Mortalität, Komplikationen usw.) sowie stationären Abrechnungsdaten nach § 301 SGB V von AOK-versicherten Kindern aus den Jahren 2011 bis 2015.

England und Italien:

Die Studie von Watson [13] verwendet Daten der National Neonatal Research Database aus den Jahren 2009 bis 2012. Diese wurden im Rahmen des Neonatal Economic, Staffing and Clinical Outcomes Projects erhoben.

Die Analysen von Corchia [4] beruhen auf Daten von NICU-Einrichtungen (aus tertiary level hospitals) aus dem Zeitraum Mai bis Dezember 2005. Die Einrichtungen wurden von der Italian Society of Neonatology zur (freiwilligen) Teilnahme eingeladen.

Studiendesign und Fokus der Auswertung

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Studien handelt es sich um retrospektive Beobachtungs- bzw. Kohortenstudien, die in der Regel auf patienten- bzw. fallbezogenen Daten beruhen, die primär für andere Zwecke erhoben wurden (z.B. administrative Daten zu Abrechnungszwecken, Daten der Krankenkassen, Daten zum Zweck der Qualitätssicherung, Daten der amtlichen Statistiken oder auch zusammengeführte Daten aus verschiedenen Quellen). Die Untersuchung von Heller [6] verwendet zusätzlich die auf einer Internet-Plattform veröffentlichten krankenhausbefugten aggregierten Peri- und Neonataldaten.

Lediglich der Studie von Corchia [4] liegt das Design einer prospektiven Beobachtungsstudie zugrunde.

In der überwiegenden Zahl der Studien fokussieren die Auswertungen primär auf die Beantwortung der Frage nach einem Zusammenhang von Volume (Anzahl von versorgten Frühgeborenen in einem bestimmten Zeitraum, hier ausschließlich pro Jahr) und Outcome (Ergebnis, hier v.a. Mortalität). In einer Studie [5] wurden Volume-Outcome-Analysen lediglich als Teilaspekt im Kontext übergeordneter Fragestellungen untersucht.

Population

Die in den 10 Studien untersuchten Populationen (Beobachtungseinheiten im Sinne von Anzahl untersuchter NICUs / Krankenhäuser, Anzahl der frühgeborenen Kinder) sind zum Teil unterschiedlich definiert und zum Teil auch unterschiedlich detailliert beschrieben. In einigen Studien wird die Population der eingeschlossenen Frühgeborenen **nur** über das Geburtsgewicht (zum Teil mit, zum Teil ohne Untergrenze), in anderen **nur** über das Gestationsalter und in anderen über **beide** Kriterien definiert. Darüber hinaus werden die Populationen in der Regel über weitere zum Teil sehr unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien definiert, z.B. Frühgeborene mit/ohne angeborene Fehlbildungen/Anomalien, mit/ohne in andere Einrichtungen verlegten oder zurückverlegten Kindern, Einlinge/Mehrlinge, expliziter Ausschluss von Frühgeborenen unter 500g.

Auch die Einteilung der NICU-Level unterscheidet sich zwischen den Studien. In den Studien von Watson [13], Kutschmann [10] und Corchia [4] lässt sich keine Definition einzelner Level identifizieren; bei Kutschmann wird auch in den Berechnungen kein Bezug dazu genommen, bei Watson und Corchia wird lediglich auf den Einbezug von tertiary und/oder non-tertiary hospitals hingewiesen. Die Studien von Kastenbergs [9] und Jensen [8] unterteilen die eingeschlossenen NICUs anhand der von der American Academy of Pediatrics (AAP) vorgegebenen Einteilung aus dem Jahr 2004 [12], obwohl zu diesem Zeitpunkt bereits die überarbeitete Version von 2012 vorlag [1]. Kastenbergs begründet dieses Vorgehen mit der vor der überarbeiteten Einteilung abgeschlossenen Datenerhebung [9]. Auch Wehby [14] verweist auf die AAP, bezieht sich allerdings auf deren Einteilung aus dem Jahr 2009 (ohne Quellenangabe in der Studie von Wehby). Chung [2,3] verweist dagegen auf die Studie von Phibbs 2007 [11]; diese wiederum verweist auf eine Entwurfsversion der AAP-Einteilung von 2004. Diese AAP-Einteilung, auf die sich die US-amerikanischen Studien beziehen, ist in Anhang II dargestellt. Die beiden auf deutschen Daten beruhenden Studien von Heller [6] und Esser [5] beziehen sich auf die Level-Einteilung gemäß der Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene QFR-RL⁵.

In Bezug auf das **Geburtsgewicht** schließen Chung [2,3], Jensen [8] und Wehby [14] Frühgeborene zwischen 500 und 1.499g ein, Frühgeborene unter 1.500g (ohne Untergrenze) werden bei Heller [6] betrachtet. Auch in der Studie von Kastenbergs [9] werden Frühgeborene unter 1.500g eingeschlossen, hier allerdings unter besonderer Berücksichtigung der Subgruppe der Frühgeborenen mit nekrotisierender Enterokolitis.

Frühgeborene unter 1.250g werden in den Studien von Esser [5] und Kutschmann [10] eingeschlossen, bei Esser [5] wird die Population zusätzlich durch das Gestationsalter zwischen 24. und 33. SSW definiert.

In zwei Studien wird die Population der Frühgeborenen nur über das **Gestationsalter** bestimmt, bei Corchia [4] werden Frühgeborene mit einem Alter von weniger als 32 SSW, bei Watson [13] mit einem Alter von weniger als 32+6 SSW eingeschlossen (ohne Untergrenze).

Volume und Volume-Gruppen

Zur Festlegung der Einflußvariablen "Volume" werden in den 10 Studien unterschiedliche Ansätze gewählt: überwiegend werden die Fallzahlen (versorgte Frühgeborene pro Einrichtung bzw. versorgender Einheit pro Jahr bzw. pro Erhebungszeitraum) in mehr als zwei Volume-Gruppen kategorisiert. Die Volumengrenzen werden entweder empirisch (z.B. anhand von Terzilen, Quartilen, Quintilen) oder – z.B. aufgrund der (früheren) Mindestmengenregelung in Deutschland – dichotom anhand der Fallzahl 30 eingeteilt. Nicht in allen Studien ist die Festlegung der Volumengrenzen

⁵ <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/41/>

und die Zuordnung der organisatorischen Einheiten zu einer Volume-Gruppe im Falle von Fallzahl-schwankungen im Laufe des Erfassungszeitraumes beschrieben.

Die Volumen-Gruppen variieren in folgendem Spektrum:

Esser [5] und Kutschmann [10] verwenden dichotome Volumen-Gruppen (<30 vs. ≥ 30), wobei Kutschmann zusätzlich auch Auswertungen mit 13 Volumen-Kategorien (Volumen in 5er Schritten von 0-4 bis >60) durchführt. Bei Heller [6] werden für die Auswertungen der Daten der Plattform perinatalzentren.org die Volumen-Gruppen <37, 37-48, 49-66, 67-91, ≥ 92 und für die Auswertung der AOK-Daten die Gruppen <34, 34-46, 47-63, 64-90, ≥ 91 gebildet.

In den Analysen von Chung [2,3] werden Kategorien von <10, 11-25, 26-50, 51-100 und >100 verwendet, ähnliche (aber nicht gleiche) Kategorien finden sich bei Jensen [8]: ≤ 10 , 11-25, 26-50 und >50. Bei Wehby [14] sowie bei Corchia [4] werden drei Volumen-Gruppen gebildet: ≤ 50 , 51-100, >100 (Wehby) und <26, 27-44, ≥ 45 (Corchia). Watson [13] nimmt eine dichotome Einteilung vor, zum einen anhand der Zugehörigkeit zum „top quartile“ vor (wobei die Volumengrenze hierfür nicht benannt und diese auf der Basis der „number of care days“ gebildet wird), zum anderen anhand des Cut offs von 100 VLBW-I unter 1500g pro Jahr.

Kastenberg [9] verwendet Volume-Gruppen in Verbindung mit dem Versorgungslevel der Einrichtungen: ≤ 100 VLBW-I in Einrichtungen mit Level II und IIIA, >100 in Einrichtungen mit Level IIIB und IIIC (Anmerkung FBMed: NICU-Level gemäß der AAP Einteilung aus dem Jahr 2004 [12]).

Outcome(s)

In allen zehn Studien ist Mortalität als Outcome definiert, allerdings zum Teil in verschiedenen Ausprägungen. In über der Hälfte der Studien wird die In-hospital Mortalität als Outcome gewählt, in machen Studien (z.T. zusätzlich) die 28- (Chung [2,3], Watson [13]) oder 30- (Heller [6]) Tage-Mortalität. Chung [2,3] ergänzt die mortalitätsbezogenen Outcomes um die Ein-Jahres-Mortalität bei kontinuierlicher Hospitalisierung. In der Studie von Heller [6] werden bei der Auswertung der Daten der Plattform perinatalzentren.org die Aspekte „Überleben“ und „Überleben ohne schwere Erkrankung“ betrachtet.

Jensen [8] und Watson [13] untersuchen zusätzlich zur Mortalität Aspekte der Morbidität, u.a. das Auftreten einer NEC, BPD, ROP oder schweren (Grad 3 oder 4) IVH.

Statistische Auswertungsmethode

Zur Beantwortung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Leistungsmenge (Volume) und Ergebnis (Outcome) wird überwiegend die statistische Methode der multivariaten logistischen Regression eingesetzt. Mit diesem Verfahren (Risikoadjustierung) kann unter Beachtung entsprechender Risiken, z.B. mütterliche oder kindliche Faktoren, eingeschätzt werden, ob eine geringere Leistungsmenge mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert ist oder umgekehrt formuliert: ob eine größere Leistungsmenge mit einem geringeren Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Anhand des adjustierten Odds Ratios (OR) als Ergebnis der logistischen Regression kann dieses Risiko eingeschätzt werden. Das OR ist ein deskriptives Maß zum Vergleich des Mortalitätsrisikos zwischen mehreren Gruppen von Frühgeborenen. Ein OR von > 1 gibt an, um wieviel höher das Mortalitätsrisiko in einer Volume-Gruppe im Vergleich zu einer Referenzgruppe ist (oder vice versa: ein OR von < 1 gibt an, um wieviel geringer das Mortalitätsrisiko ist). Zusätzlich zum OR wird üblicherweise ein 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben, das die Interpretation ermöglicht, ob der Vergleich des Mortalitätsrisikos zwischen den Volume-Gruppen statistisch signifikant ist oder nicht (die 1 liegt im Konfidenzintervall oder nicht).

3.2 Wesentliche Ergebnisse der Primärstudien

Ergebnisse zu Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g oder einem Gestationsalter von < 29 + 0 SSW

Esser 2014 [5]: Es besteht ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko in Krankenhäusern, die jährlich <30 Aufnahmen (vs. >30) von VLBW-I unter 1250g versorgen (OR 1,74; 95% KI 1,02-2,99). Dieses erhöhte Mortalitätsrisiko in Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsfrequenz (<30) zeigt sich insbesondere bei VLBW-I mit höherem initialen Mortalitätsrisiko (lt. Publikation gemessen an einem CRIB-Score >5, in der Ergebnistabelle allerdings nicht in allen der 4 CRIB-Score-Kategorien, sondern nur für CRIB-Scores in der Kategorie 11-15 ablesbar: OR 2,69; 95% KI 1,39-5,18).

Kutschmann 2012 [10]: Wird die Fallzahl in dichotomer Form im statistischen Modell berücksichtigt (<30 Fälle pro Jahr vs. ≥30 Fälle pro Jahr) zeigt sich ein signifikant höheres Sterberisiko für VLBW-I <1250g aus Abteilungen, die unter 30 Fälle pro Jahr versorgen (OR 1,34; p= 0,001). Wird die Fallzahl als kategoriale Variable (13 5er Kategorien, beginnend bei 0-4 bis ≥60) betrachtet, zeigt sich ein signifikant höheres Sterberisiko in den Volume-Gruppen 5-9, 15-19, 20-24 und 35-39, aber auch ein (nicht signifikantes) geringeres Sterberisiko in den Volume-Gruppen 30-34, 40-44, 50-54 und 55-59 in Bezug zur Gruppe der Krankenhäuser mit der größten Versorgungsfrequenz (≥ 60 Fälle). Darüber hinaus zeigt der Cut off von "30" eine mittlere Diskriminationsfähigkeit (Falsch-Negativ-Rate von 44%; Falsch-Positiv-Rate 56%).

Watson 2014 (Teil 1) [13]: Bezogen auf VLBW-I mit einem Gestationsalter von ≤ 26+6 SSW zeigen die Ergebnisse ein signifikant reduziertes Mortalitätsrisiko (28 Tage und "any in-hospital mortality") in Abteilungen, deren Volume zum "top quartile" aller teilnehmenden Abteilungen gehört ("by number of care days", ohne konkrete Volumeangabe; standard log. Regressionsmodell 28-Tage-Mortalität: OR 0,62; 95% KI 0,44-0,87; log. Reressionsmodell mit Instrumentalvariablen 28-Tage-Mortalität: OR 0,54; 95% KI 0,33-0,87). Dieses Ergebnis findet sich nicht in der Gruppe der Kinder mit einem Gestationsalter von 27+0 bis 32+6SSW wieder. Bezogen auf morbiditätsbezogene Outcomes fand sich in der Gruppe der VLBW-I mit einem Gestationsalter von ≤ 26+6 SSW, die in Abteilungen des "top quartiles" behandelt wurden, ein signifikant erhöhtes OR bezogen auf die BPD (standard log. Regressionsmodell: OR 1,59; 95% KI 1,18-2,14; log. Regressionsmodell mit Instrumentalvariablen: OR 1,76; 95% KI 1,12-2,81).

Ergebnisse zu Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht bis 1499 g oder mit einem Gestationsalter bis 31 + 6 SSW bzw. ohne gesonderte Ergebnisdarstellung für VLBW-I unter 1250g

Chung 2010 [3]: Bei gleichzeitiger Betrachtung des Zusammenhangs von Level der Krankenhäuser und Volume auf die primäre Zielgröße Mortalität zeigt sich ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko in low-level, low-volume-Krankenhäusern (Level 1 und Volume-Gruppe 1-10: OR 1,69; 95% KI 1,43-1,99). Bei unabhängiger Untersuchung von NICU-Level und Leistungsmenge scheint die Variable "annual VLBW-Volume" einen größeren Einfluss auf Mortalität zu haben als die Variable "hospital level". (OR der niedrigeren Volume-Gruppen >1,3 steigend vs. der Volume-Gruppe mit >100 Fällen pro Jahr – grafisch dargestellt, keine genauen Zahlenwerte für die OR. Die OR bzgl. der NICU-Level sind in der Grafik als nicht signifikant dargestellt).

Chung 2011 [2]: Es besteht ein Zusammenhang zwischen Krankenhaus-Volume und Mortalität im Sinne eines signifikant erhöhten Mortalitätsrisikos in low-volume-Krankenhäusern (kleinste Volume-Gruppe 1-10: OR 1,79; 95% KI 1,32-2,42 vs. der höchsten Volumen-Gruppe >100). Wie bei der vorangegangenen Publikation Chung 2010 [3] besteht hier ein linearer Zusammenhang. Das Mortalitätsrisiko nimmt mit jeder nächsthöheren Volume-Kategorie ab.

Corchia 2012 [4]: Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem NICU-Volume (gemessen in den Tertilen ≤ 26 , bis 44 und >44 Fälle/7 Monate Erhebungszeitraum) und der in-hospital Mortalität festgestellt werden.

Heller 2017 [6]: Bezogen auf die Auswertung der auf der Homepage perinatalzentren.org veröffentlichten Ergebnisqualitätsdaten zeigte sich hinsichtlich der Outcomes “Überleben” und “Überleben ohne schwere Erkrankung” ein „nicht-monotoner“ Zusammenhang mit dem Perinatalzentrums (PNZ)-Volumen (ungünstigste standardisierte Ereignisrate (SER) hinsichtlich “Überleben” von 0,997 in von insgesamt 5 Volume-Gruppen, allerdings zweitbesten Wert der SER von 1,002 in darüberliegender Volume-Gruppe 37-48). Das günstigste Ergebnis der SER “Überleben” zeigte sich in der höchsten Volume-Gruppe (≥ 92 Fälle/Jahr; SER 1,012). Bezogen auf die Auswertung der AOK-Abrechnungsdaten zeigte sich ein höheres Mortalitätsrisiko in PNZ der kleinsten Volume-Gruppe mit unter 34 Fällen/Jahr im Vergleich zur höchsten Volume-Gruppe mit ≥ 91 Fällen/Jahr (OR ca. 1,50 – grafisch dargestellt, keine genauen Zahlenwerte).

Jensen 2015 [8]: Es besteht ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko in low-volume-NICUs (≤ 10 no. of deliveries) im Vergleich zu NICUs der höchsten Volume-Gruppe (>50 no. of deliveries) (OR 1,63; 95% KI 1,35-1,96). Das Mortalitätsrisiko nimmt mit jeder nächsthöheren Volume-Gruppe ab. Darüber hinaus zeigte die Variable “No. of deliveries” einen höheren Einfluss auf Tod, Tod oder IVH sowie Tod oder NEC als die Variable “NICU level”. Ein Einfluss des Volumens auf Tod oder BPD bzw. Tod oder ROP konnte dagegen nicht dargestellt werden.

Kastenberg 2015 [9]: Basierend auf den ausgewerteten Daten zeigte sich ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko für alle VLBW-I (mit und ohne NEC) in low-level, low-volume NICUs (OR 1,21; 95% KI 1,04-1,41). Die Subgruppenanalysen zeigten hierbei, dass dieses Ergebnis allerdings nur für VLBW-I ohne NEC signifikant war (OR VLBW-I ohne NEC: 1,21; 95% KI 1,02-1,43 versus OR VLBW-I mit NEC: 1,25; 95% KI 0,82-1,90). Darüber hinaus wiesen die Autoren darauf hin, dass bei VLBW-I, die in low-level NICUs geboren wurden, eine signifikant höhere Akut-Transferrate beobachtet wurde.

Watson 2014 (Teil 2) [13]: Bezogen auf VLBW-I mit einem Gestationsalter von $\leq 32+6$ SSW zeigten die Ergebnisse ein signifikant reduziertes Mortalitätsrisiko (28 Tage und “any in-hospital mortality”) in Abteilungen, deren Volume zum “top quartile” aller teilnehmenden Abteilungen gehörte (“by number of care days”, ohne konkrete Volumeangabe; standard log. Regressionsmodell 28-Tage-Mortalität: OR 0,73; 95% KI 0,56-0,95; log. Regressionsmodell mit Instrumentalvariablen 28-Tage-Mortalität: OR 0,70; 95% KI 0,53-0,92). Darüber hinaus fand sich bei der Verwendung einer anderen Volumen-Definition (hohes Volumen = 100 oder mehr VLBW-I unter 1.500g pro Jahr) ein (nicht signifikantes) höheres Mortalitätsrisiko (“any in-hospital mortality”) in low-volume-NICUs (ohne OR-Angabe, Verweis auf breite KI durch kleines Subsample).

Wehby 2012 [14]: Es besteht ein Zusammenhang zwischen Krankenhausvolumen und neonataler Mortalität im Sinne eines signifikant höheren Mortalitätsrisikos in moderate- (51–100 VLBW-I) und low-volume (≤ 50 VLBW-I im Jahr) –Krankenhäusern im Vergleich zu high-volume (>100 VLBW-I) . Dieses Ergebnis zeigt sich sowohl im klassischen logistischen Regressionsmodell (low-volume: OR 1,80; 95% KI 1,09-2,99; moderate-volume: OR 1,88; 95% KI 1,05-3,37) als auch im logistischen Regressionsmodell unter Einbezug von Instrumentalvariablen (low-volume: OR 5,43; 95% KI 1,21-27,47; moderate-volume: OR 3,51; 95% KI 2,05-6,16). Eine Zunahme des VLBW-I-Volumens um 10 Kinder führt zu einer signifikanten Reduzierung der mortalitätsbezogenen OR um 16% (OR 0,84; 95% KI 0,78-0,91).

Tabelle 4: Zusammenfassende Darstellung der Studien (Teil 1): Frühgeborene (≤ 1.500 g oder ≤ 32 SSW)

Studie	Chung (2010) [3]	Chung (2011) [2]	Corchia (2012) [4]	Esser (2014) [5]	Heller (2017) [6]												
Datengrundlage und Zeitraum der Erhebung	(California) Maternal-Infant KH-Entlassdaten verbunden mit Geburtsurkunden und Totenscheinen <i>Zeitraum: 01/1997- 12/2002</i>	siehe Chung et al. (2010) <i>Zeitraum: 01/1997-12/2002</i>	KH-Daten von freiwillig teilnehmenden NICUs aus Italien [zur Teilnahme ermutigt durch Italien Society of Neonatology] <i>Zeitraum: 05 – 12/2005</i>	Daten der Bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung [QS-Daten, Perinatalerhebung] <i>Zeitraum: 2000-2011</i>	Veröffentliche Ergebnisqualitätsdaten der Homepage perinatalzentren.org sowie AOK-Abrechnungsdaten <i>Zeitraum: 2011-2015</i>												
Population	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Geburt im KH Einlinge VLBW-I zwischen 500 und 1499g <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Mehrlinge VLBW-I unter 500g kongenitale Anomalien 	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Geburt im KH Einlinge VLBW-I zwischen 500 und 1499g <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Mehrlinge VLBW-I unter 500g kongenitale Anomalien Geburt in Level 1 KH (≠ Chung et al. 2010) 	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Geburt vor der 32. SSW Besonderheit: auch Kinder mit Fehlbildungen <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> im Kreißsaal oder während des Transportes Verstorbene 	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Geburtsgewicht <1250g oder Gestationsalter von 24.-33. SSW Fälle aus Level 1-Zentren nur direkte Überweisungen von geburtshilfl. Stationen nur nach Hause entlassene oder in der ersten NICU Verstorbene <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Letale Malformitäten In andere KH transferierte Frühgeborene 	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> perinatalzentren.org: Ergebnisqualitätsdaten von in PNZ I oder II behandelten VLBW-I AOK-Daten: VLBW-I mit Aufnahmegewicht unter 1.500g u. Alter bei Erstaufnahme von max. 2 Tagen <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> AOK-Daten: Totgeborene, letale Fehlbildungen, Zuordnung zu PNZ gemäß perinatalzentren.org nicht möglich o. dort nicht behandelt 												
Festlegung der Volumengrenzen	Volumengrenze basierend auf Phibbs 2007 (darin keine Begründung angegeben)	siehe Chung et al. (2010)	Empirische Bestimmung durch Festlegung des Medians und Einteilung in Tertilen	Dichotome Einteilung der Häuser anhand der 30er Mindestmengen-Regelung	Empirische Bestimmung und Einteilung in Quintile												
Volume-Gruppen	5 Volume-Gruppen: ≤ 10 11-25 26-50 51-100 >100	siehe Chung 2010	3 Volume-Gruppen: ≤ 26 27-44 >44	2 Volume-Gruppen: <30 ≥ 30	5 Volume-Gruppen <table border="1"> <thead> <tr> <th>Homepage</th> <th>AOK-Daten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><37</td> <td><34</td> </tr> <tr> <td>37-48</td> <td>34-46</td> </tr> <tr> <td>49-66</td> <td>47-63</td> </tr> <tr> <td>67-91</td> <td>64-90</td> </tr> <tr> <td>≥ 92</td> <td>≥ 91</td> </tr> </tbody> </table>	Homepage	AOK-Daten	<37	<34	37-48	34-46	49-66	47-63	67-91	64-90	≥ 92	≥ 91
Homepage	AOK-Daten																
<37	<34																
37-48	34-46																
49-66	47-63																
67-91	64-90																
≥ 92	≥ 91																

Studie	Chung (2010) [3]	Chung (2011) [2]	Corchia (2012) [4]	Esser (2014) [5]	Heller (2017) [6]
Outcome(s)	<ul style="list-style-type: none"> Mortalität: In-hospital Mortalität, 28-Tage-Mortalität, Mortalität bis zu 1 Jahr nach Geburt bei kontinuierlicher Hospitalisierung 	siehe Chung 2010	In-hospital Mortalität	In-hospital Mortalität	<p>Auswertung perinatalzentren.org: Überleben und Überleben ohne schwere Erkrankung</p> <p>Auswertung AOK-Abrechnungsdaten: 30-Tage-Mortalität</p>
Schlussfolgerung (Zusammenhang Volume-Outcome)	<p>JA</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenhang zwischen höherem Mortalitätsrisiko in low-level, low-volume KHS gegenüber high-level, high volume KHS Einfluss des KH-Volumens ist größer als der des KH-Levels 	<p>JA</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenhang zwischen steigender KH-Volume-Gruppe und einer Verringerung des Mortalitätsrisikos von VLBW-I Einfluss de KH-Volumens ist größer als der des KH-Levels und weiterer Strukturparameter 	<p>NEIN</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Zusammenhang zwischen NICU volume of activity mit in-hospital mortality 	<p>JA (mit Differenzierung)</p> <ul style="list-style-type: none"> höheres Mortalitätsrisiko in low-volume-KH für Kinder mit initial höherem Mortalitätsrisiko Unterschiede in Mortalitätsraten zwischen den KH konnten nicht zufriedenstellend aufgeklärt werden 	<p>JA</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusammenhang zwischen Volume und Outcome (im Sinne höherer Mortalität in low-volume-KH) konnte auf der Basis beider Datenquellen dargestellt werden; aber: kein "monotoner" Zusammenhang

Tabelle 5: Zusammenfassende Darstellung der Studien (Teil 2): Frühgeborene (≤ 1.500 g oder ≤ 32 SSW)

Studie	Jensen (2015) [8]	Kastenberg (2015) [9]	Kutschmann (2012) [10]	Watson (2014) [13]	Wehby (2012) [14]
Datengrundlage und Zeitraum der Erhebung	Linked records (Geburtsurkunden/ Totenscheine mit KH-Daten des Kindes) [Linkage durchgeführt von jeweiligen Health Departments der US-Staaten] <i>Zeitraum:</i> 01/1999 –12/2009	Daten der California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC)-Einrichtungen <i>Zeitraum:</i> 2005 - 2011	Neonataldaten aus Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen [zusammengeführt durch Ärztekammer Westfalen-Lippe] <i>Zeitraum:</i> 2007 - 2009	Daten der National Neonatal Research Database, die im Rahmen des Neonatal Economic, Staffing and Clinical Outcomes Projects erhoben wurden [Inhaber: Imperial College, London] <i>Zeitraum:</i> 01/2009 –12/2012	State Inpatient Dataset (KH-Entlassdaten) sowie KH-Strukturdaten der American Hospital Association sowie Bevölkerungsstatistiken <i>Zeitraum:</i> 2000 - 2004
Population	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> VLBW-I zwischen 500 und 1.499g Geburt in den Ländern Pennsylvania, Missouri oder Kalifornien <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Geburtsgewicht >5SD vom mittleren Geburtsgewicht Geburtsgewicht <500g schwerwiegende kongenitale Anomalien 	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> VLBW-I unter 1.500g Geburt in einer zur CPQCC gehörenden Einrichtung besondere Berücksichtigung der Kinder mit NEC <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> NEC-Kinder mit gastrointestinaler Perforation 	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Frühgeborene <1.250g Dokumentation "Entlassung nach Hause" oder "Tod" <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Dokumentation "Zurückverlegung in die geburtshilfliche Abteilung" oder "Verlegung in andere Klinik/Abteilung" Aufnahme in NICU später als 24 Std nach der Geburt 	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Geburt in teilnehmender Einrichtung Geburt $\leq 32+6$ SSW <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Kinder mit "transitional care" Kinder, zu denen Outcome-Daten nicht dokumentiert wurden 	<i>Einschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Geburt in KH und verstorben oder nach Hause entlassen Einlinge Gewicht zwischen 500 und 1.499g <i>Ausschluss:</i> <ul style="list-style-type: none"> Mehrlinge Verlegung in anderes KH mütterl. Wohnsitz nicht in New Jersey Geburtsgewicht <500g Geburt <24. SSW kongenitale Anomalien
Festlegung der Volumengrenzen	Keine Begründung angegeben	Empirische Bestimmung des 25er, 50er und 75er Perzentils pro Levelgruppe – für die weiteren Berechnungen wird jedoch nur zwischen high- und low-volume-KH unterschieden	a) Dichotome Einteilung der Häuser anhand der 30er Mindestmengen-Regelung b) Kategoriale Einteilung (ohne Begründung)	a) Empirische Bestimmung des obersten Quartils (bezogen auf Versorgungstage) b) Dichotome Einteilung (Fälle/Jahr)	Volumengrenze basierend auf Phibbs 2007 und Chung 2010 (darin keine Begründung angegeben)

Studie	Jensen (2015) [8]	Kastenberg (2015) [9]	Kutschmann (2012) [10]	Watson (2014) [13]	Wehby (2012) [14]
Volume-Gruppen	4 Volume-Gruppen: ≤10 11-25 26-50 >50	2 Volume-Gruppen: ≤100 (Level II,IIIA) >100 (Level IIIB und IIIC)	2 Volume-Gruppen (dichotom): <30 ≥30 13 Volume-Gruppen (kategorial): 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, ≥60	2 Volume-Gruppen (zu a): top quartile: ja top quartile: nein (ohne Volumenangabe) 2 Volume-Gruppen (zu b): <100 VLBW-I <1.500g/Jahr ≥100 VLBW-I <1.500g/Jahr	3 Volume-Gruppen: ≤50 51-100 >100
Outcome(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Individual morbidity-mortality composites of death or BPD/ NEC / ROP / IVH; Tod, Todesalter • Morbidität: BPD, NEC, ROP, severe IVH 	In-hospital Mortalität	Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: 28-Tage-Mortalität, In-hospital Mortalität • Morbidität: operative Maßnahmen bei NEC, Behandlung der ROP oder BPD 	In-hospital Mortalität
Schlussfolgerung (Zusammenhang Volume-Outcome)	JA (mit Differenzierung) <ul style="list-style-type: none"> • höheres adjustiertes OR (bezogen auf Mortalität) in low-level, low-volume-NICUs • Einfluss des KH-Volumens größer als der des KH-Levels auf Tod, Tod oder IVH, und Tod oder NEC • Einfluss des VLBW-I-Volumens auf Tod oder BPD bzw. Tod oder ROP konnte nicht dargestellt werden 	JA <ul style="list-style-type: none"> • höheres adjustiertes OR in low-level, low-volume-NICUs • höhere akute Transferrate bei VLBW-I, die in low-level NICUs geboren wurden 	JA (mit Differenzierung) <ul style="list-style-type: none"> • dichotome Auswertung: höheres Sterberisiko in low-volume-KH • kategoriale Auswertung: höheres Sterberisiko in Volume-Gruppen 5-9, 15-19, 20-24 und 35-39 (signifikant); aber geringeres Sterberisiko in vier anderen Gruppen (nicht signifikant) • Diskriminationsfähigkeit der Mm-Regelung von 30: Falsch-Negativ-Rate von 44% - Falsch-Positiv-Rate 56% 	JA (mit Differenzierung) <ul style="list-style-type: none"> • signifikant höheres OR (bezogen auf Mortalität) in low-volume-NICUs (dichotome Auswertung = <100); aber: Berechnung beruht auf kleinem Subsample 	JA <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang zwischen höherem Mortalitätsrisiko in in low-und moderate-volume KH im Vergleich zu high-volume KH • Zusammenhang besteht auch bei kontinuierlicher Zunahme von 10 VLBW-I pro Jahr

4 Diskussion

Insgesamt konnten im Zeitraum 2007 bis 2017 10 Publikationen identifiziert werden, die den Einkriterien der Stellungnahme entsprachen und Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Frühgeborener untersuchten. Werden diese Veröffentlichungen auf Gemeinsamkeiten und/oder Unterschiede hin untersucht, so kann eine weitgehende **Homogenität** bezogen auf die folgenden vier Aspekten festgestellt werden:

- *Datengrundlage und Studiendesign:* Es wurden überwiegend Daten verwendet, die ursprünglich zu anderen Zwecken erhoben wurden, z.B. für Abrechnungsbelange von Krankenkassen oder im Rahmen von Qualitätssicherungsverfahren. Daher lag bei 9 von 10 Studien eine retrospektive Beobachtungsstudie vor.
- *Outcomes:* Alle Studien weisen Mortalität als primären Outcomeparameter aus, wenn auch in unterschiedlichen Ausprägungen (z.B. In-Hospital-, 28- oder 30-Tage-Mortalität). Nur wenige Studien untersuchen darüber hinaus den Zusammenhang mit morbiditätsbezogenen Outcomes.
- *Risikoadjustierung:* Bezogen auf die im Rahmen der Risikoadjustierung berücksichtigten Variablen lassen sich zahlreiche Übereinstimmungen (z.B. Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht) feststellen. Auch hinsichtlich der methodischen Verfahren zur Auswahl der Variablen zur Risikoadjustierung sind Gemeinsamkeiten erkennbar.
- *Statistische Auswertungsverfahren:* Der überwiegende Teil der hier eingeschlossenen Publikationen verwendet multiple logistische Regressionsmodelle zur Schätzung eines Zusammenhangs zwischen Volume und Outcome(s).

Neben diesen Gemeinsamkeiten weist die Übersicht über alle Studien allerdings auch auf **Heterogenität** in folgenden Aspekten hin:

- *Länder:* In den hier eingeschlossenen Studien werden Daten aus unterschiedlichen Staaten der USA sowie aus Italien und England ausgewertet. Nur zwei Studien beziehen sich auf in Deutschland erhobene Daten.
- *Erhebungszeiträume:* Die Erhebungszeiträume variieren stark zwischen den Studien und reichen insgesamt von 1997 bis 2015.
- *Populationen:* Es zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien, die dazu führen, dass Teilpopulationen in einzelnen Studien explizit ein-, in anderen Studien explizit ausgeschlossen werden (z.B. Kinder mit angeborenen Fehlbildungen, Mehrlingsgeburten). Darüber hinaus liegen teilweise unterschiedliche Einrichtungsebenen zugrunde (Krankenhaus, Abteilung, NICU), die wiederum unterschiedlich definiert werden (z.B. anhand der Definition der AAP aus dem Jahr 2004, 2009 oder 2012).
- *Volume-Gruppen:* Die Heterogenität bezüglich der Volume-Gruppen zeigt sich in einer variierenden Methodik zur Festlegung der Gruppengröße zwischen den Studien (z.B. empirisch, normativ), die letztlich auch zu unterschiedlich großen Volume-Gruppen und Cut off-Werten führt. Darüber hinaus ist die Zuordnung der organisatorischen Einheiten zu einer Volume-Gruppe im Falle von Fallzahlschwankungen im Laufe des Erfassungszeitraumes nur in einzelnen Publikationen beschrieben.

Die genannten heterogenen Aspekte schränken die Vergleichbarkeit der Studien ein. Darüber hinaus lassen methodische Limitationen der Studien und unterschiedliche Berichtsqualitäten eine

direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht zu und tragen zu einem unterschiedlich ausgeprägten Verzerrungspotenzial bei. Exemplarisch sind an dieser Stelle wesentliche Limitationen dargestellt:

- *Berichtsqualität:* In Einzelfällen lag eine eingeschränkte Berichtsqualität hinsichtlich der Begründung der gewählten Outcomes, der Volumengrenzen und der Schlussfolgerungen aus den dargestellten Ergebnisse vor.
- *Risikofaktoren:* Die für die Adjustierung einbezogenen Risikofaktoren sind maßgeblich von der verwendeten Datengrundlage und damit auch von deren Limitationen abhängig. Einige Autoren schlussfolgern, dass dadurch ggf. relevante Risiken nicht berücksichtigt werden konnten.
- *Umgang mit Verlegungen:* Die Outcomes der verlegten Frühgeborenen werden teilweise dem Geburtskrankenhaus, teilweise dem zuverlegten Krankenhaus zugeschrieben, werden z.T. komplett ausgeschlossen oder nicht erläutert. Dies kann zu einer Über- oder Unterschätzung des Volume-Effektes führen.

5 Fazit

In 9 der 10 Studien wird ein statistischer Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Outcome dargestellt. Eine Studie zeigt keinen statistischen Zusammenhang, wobei hier wegen geringer Risikoadjustierung von einem relativ hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann. 5 der 9 Publikationen zeigen einen Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis. Die übrigen 4 der 9 Publikationen stellen ebenfalls einen Zusammenhang dar, weisen allerdings auf die Notwendigkeit einer Differenzierung hin, z.B. hinsichtlich der Morbiditätslast von Subpopulationen oder hinsichtlich der Linearität bei mehreren Volume-Gruppen.

Insgesamt zeigt sich kein völlig, aber **weitgehend einheitliches Bild**. In der Gesamtschau der Studien weisen die Daten auf einen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Ergebnisqualität bei der Behandlung von VLBW-Kindern hin in dem Sinne, dass sich bei höherer Leistungsmenge das Mortalitätsrisiko verringert.

Grundsätzlich weist die vorliegende Studienlage auf einen **wahrscheinlichen Zusammenhang** zwischen Leistungsmenge (Volume) und Ergebnis (Outcome) hin, obwohl die analysierten Studien durch Heterogenität und methodische Limitationen in der Studien- und Berichtsqualität geprägt sind.

Keine der Studien war zur Ermittlung expliziter Schwellenwerte für Mindestmengen konzipiert. Konkrete Mindestmengen lassen sich daher anhand der vorliegenden Studien nicht ableiten.

Die hier vorgelegten Ergebnisse bestätigen die vom IQWiG bereits 2008 berichteten Erkenntnisse. Auch in den hier betrachteten neueren Publikationen wird darauf hingewiesen, dass neben der Leistungsmenge als "Surrogatparameter" auch andere Faktoren wie eine ausgeprägte Qualitätskultur, optimierte Behandlungsprozesse, Erfahrungsgrad, Qualifikation und Zusammensetzung des Personals Auswirkungen auf die Versorgungs- und Ergebnisqualität haben können.

Referenzen

1. **American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus Newborn.** Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2012;130(3):587-597.
2. **Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ, Kominski GF, Ortega AN, Gregory KD, et al.** Examining the effect of hospital-level factors on mortality of very low birth weight infants using multilevel modeling. *Journal of Perinatology* 2011;31(12):770-775.
3. **Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ, Kominski GF, Ortega AN, Needleman J.** The effect of neonatal intensive care level and hospital volume on mortality of very low birth weight infants. *Med Care* 2010;48(7):635-644.
4. **Corchia C, Orlando SM.** Level of activity of neonatal intensive care units and mortality among very preterm infants: a nationwide study in Italy. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25(12):2739-2745.
5. **Esser M, Lack N, Riedel C, Mansmann U, von Kries R.** Relevance of hospital characteristics as performance indicators for treatment of very-low-birth-weight neonates. *European Journal of Public Health* 2014;24(5):739-744.
6. **Heller G.** Optionen der Regionalisierung der Frühgeborenenversorgung: Mindestmengen und Ergebnisqualität - Analysen zu Volume-Outcome-Zusammenhängen und zur Auswirkung einer Einführung von Mindestmengen im Vergleich zu einer Planung über Ergebnisqualität. In: Dormann F, Klauber J, Kuhlen R (Eds). *Qualitätsmonitor 2018*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2017. S. 85-101.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht; Abschlussbericht; Auftrag V07-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2008. [Zugriff: 15.08.2017]. (IQWiG-Berichte - Jahr: 2008; Band 35). URL: https://www.iqwig.de/download/V07-01_Abschlussbericht_Menge_und_Ergebnis_bei_der_Versorgung_von_Fruehgeborenen.pdf.
8. **Jensen EA, Lorch SA.** Effects of a Birth Hospital's Neonatal Intensive Care Unit Level and Annual Volume of Very Low-Birth-Weight Infant Deliveries on Morbidity and Mortality. *JAMA Pediatr* 2015;169(8):e151906.
9. **Kastenberg ZJ, Lee HC, Profit J, Gould JB, Sylvester KG.** Effect of deregionalized care on mortality in very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr* 2015;169(1):26-32.
10. **Kutschmann M, Bungard S, Kotting J, Trummer A, Fusch C, Veit C.** Versorgung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1 250 g: risikoadjustierte Qualitätsvergleiche zur Validierung eines fallzahlbasierten Steuerungsmodells. *Dtsch Arztebl* 2012;109(31-32):519-526.
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. *New England Journal of Medicine* 2007;356(21):2165-2175.
12. **Stark AR, American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus Newborn.** Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2004;114(5):1341-1347.

13. **Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, Marlow N, Morgan AS, Draper ES, et al.** The effects of designation and volume of neonatal care on mortality and morbidity outcomes of very preterm infants in England: retrospective population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4(7):e004856.
14. **Wehby GL, Ullrich F, Xie Y.** Very low birth weight hospital volume and mortality: an instrumental variables approach. *Medical Care* 2012;50(8):714-721.

Anhang I: Recherchestrategie

Cochrane Library am 14.02.2017

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Infant, Low Birth Weight] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees
#3	birth weight or vlbw or elbw or newborn mortality:ti (Word variations have been searched)
#4	birth weight or vlbw or elbw or newborn mortality:ab (Word variations have been searched)
#5	(preterm or premature):ti,ab
#6	(birth* or baby or babies or infant*):ti,ab
#7	#5 and #6
#8	#1 or #2 or #3 or #4
#9	#8 or #7
#10	MeSH descriptor: [Intensive Care Units, Neonatal] explode all trees
#11	(nicu or (neonatal and icu)):ti,ab
#12	(infant* or neonatal or newborn) and (unit* or hospital*):ti,ab
#13	#10 or #11 or #12
#14	(mortality or outcome*):ti,ab
#15	MeSH descriptor: [Outcome and Process Assessment (Health Care)] explode all trees
#16	#15 or #14
#17	(volume* or size or level or type):ti,ab
#18	#9 or #13 or #16 or #17 Publication Year from 2007 to 2017

MEDLINE (Ovid) am 15.02.2017

#	Suchfrage
1	Infant, Low Birth Weight/
2	Infant, Premature/
3	(birth weight or vlbw or elbw or neonatal mortality or high-risk deliveries).ab,ot,ti.
4	(preterm or premature or low or newborn).ab,ot,ti.
5	(birth\$ or baby or babies or infant\$).ab,ot,ti.
6	4 and 5
7	1 or 2 or 3 or 6
8	Intensive Care, Neonatal/sn, td
9	Intensive Care Units, Neonatal/
10	(nicu or (neonatal and icu*) or (newborn and icu*) or neonatal intensive care unit* or newborn intensive care unit*).ab,ot,ti.

#	Suchfrage
11	(Infant\$ or neonatal or newborn).ab,ot,ti.
12	(unit\$ or hospital\$).ab,ot,ti.
13	11 and 12
14	8 or 9 or 10 or 13
15	Intensive Care Units, Neonatal/sn [Statistics & Numerical Data]
16	Intensive Care, Neonatal/sn [Statistics & Numerical Data]
17	15 or 16
18	*Hospital Mortality/
19	Infant Mortality/
20	exp "Outcome and Process Assessment (Health Care)"/
21	(mortality and outcom\$).ab,ot,ti.
22	18 or 19 or 20 or 21
23	"Catchment Area (Health)"/
24	(area or region or regional\$ or supply or catchment or rural or urban).ti,ab.
25	(volume\$ or size or level or type).ab,ot,ti.
26	23 or 24 or 25
27	7 and 14 and 22 and 26
28	limit 27 to yr="2007 -Current"
29	7 and 17 and 26
30	limit 29 to yr="2007 -Current"
31	28 or 30
32	remove duplicates from 31

EMBASE (Ovid) am 14.02.2017

#	Suchfrage
1	very low birth weight/ or extremely low birth weight/
2	prematurity/ or high risk infant/
3	(birth weight or vlbw or elbw or newborn mortality).ab,ot,ti.
4	(preterm or premature or low or newborn).ab,ot,ti.
5	(birth\$ or baby or babies or infant\$).ab,ot,ti.
6	4 and 5
7	1 or 2 or 3 or 6
8	newborn intensive care/ or newborn intensive care nursing/
9	(nicu or (neonatal and icu) or (newborn and icu) or neonatal intensive care unit\$ or newborn intensive care unit\$).ab,ot,ti.

#	Suchfrage
10	(Infant\$ or neonatal or newborn).ab,ot,ti.
11	(unit\$ or hospital\$).ab,ot,ti.
12	10 and 11
13	8 or 9 or 12
14	Newborn Mortality/
15	Infant Mortality/
16	treatment outcome/ or outcome assessment/ or outcomes research/
17	(mortality and outcom\$).ab,ot,ti.
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17
19	rural area/ or urban area/ or urban rural difference/
20	(area or region or supply or catchment or rural or urban).ti,ot,ab.
21	(volume\$ or size or level or type).ab,ot,ti.
22	19 or 20 or 21
23	7 and 13 and 18 and 22
24	limit 23 to exclude medline journals
25	limit 241 to yr="2007 -Current"

Biosis Previews (Ovid) am 14.02.2017

#	Suchfrage
1	(birth weight or vlbw or elbw or neonatal mortality).ti,ab.
2	(preterm or premature or newborn or neonatal).ti,ab.
3	(infant\$ or birth\$).ti,ab.
4	2 and 3
5	1 or 4
6	(nicu or (neonatal and icu)).ti,ab.
7	(infant\$ or neonatal or newborn).ti,ab.
8	(unit\$ or hospital\$).ti,ab.
9	7 and 8
10	6 or 9
11	(mortality or outcome\$).ti,ab.
12	(volume\$ or size or level or type).ti,ab.
13	5 and 10 and 11 and 12
14	limit 13 to yr="2008 -Current"
15	limit 14 to (letter or meeting or meeting abstract or meeting paper or note)

#	Suchfrage
16	14 not 15

CINAHL (EBSCO) am 15.02.2017

#	Suchfrage
1	(MH "Mortality+") OR (MH "Infant Mortality") OR (MH "Hospital Mortality")
2	(MH "Outcomes (Health Care)+") OR (MH "Outcome Assessment") OR (MH "Treatment Outcomes+")
3	(MH "Intensive Care Units, Neonatal") OR (MH "Intensive Care Units+/TD/SN")
4	(MH "Infant, Low Birth Weight+") OR (MH "Infant, Premature")
5	TI (preterm or premature or newborn or neonatal) OR AB (preterm or premature or newborn or neonatal)
6	TI (infant* or baby or babies or birth*) OR AB (infant* or baby or babies or birth*)
7	S5 AND S6
8	TI (birthweight or vlbw or eblw or neonatal mortality) OR AB (birthweight or vlbw or eblw or neonatal mortality)
9	S4 OR S5 OR S7 OR S8
10	TI nicu OR TI (neonatal and icu)
11	AB nicu OR AB (neonatal and icu)
12	TI (infant* or neonatal or newborn) OR AB (infant* or neonatal or newborn)
13	TI (unit* or hospital*) OR AB (unit* or hospital*)
14	S12 AND S13
15	S3 OR S10 OR S11 OR S14
16	TI (mortality or outcome*) OR AB (mortality or outcome*)
17	(MH "Catchment Area (Health)")
18	TI (area or region or suply or catchment or rural or urban) OR AB (area or region or suply or catchment or rural or urban)
19	TI (volume* or size or type or level) OR AB (volume* or size or type or level)
20	S1 OR S2 OR S16
21	S17 OR S18 OR S19
22	S9 AND S15 AND S20 AND S21
23	S9 AND S15 AND S20 AND S21 Eingrenzungen - Erscheinungsdatum: 20071101-20170231; MEDLINE-Datensätze ausschließen

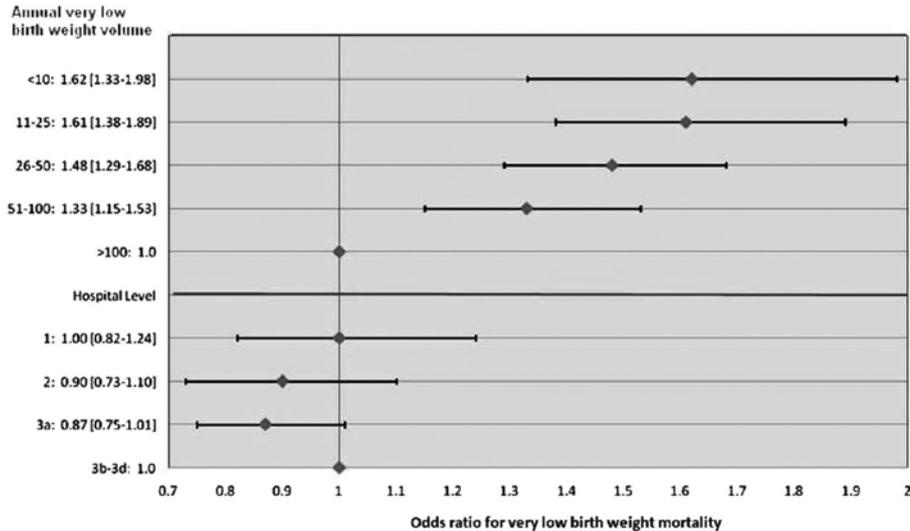
Anhang II: NICU-Level gemäß AAP 2004

Die eingeschlossenen US-amerikanischen Studien beziehen sich mehr oder weniger explizit auf diese Definition der NICU-Level gemäß AAP 2004 [12]. Dies ist bei der Interpretation der Extraktionstabellen in Anhang III zu berücksichtigen.

Level 1 neonatal care (basic)	
	<p>Well-newborn nursery; It has the capabilities to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • provide neonatal resuscitation at every delivery • evaluate and provide postnatal care to healthy newborn infants • stabilize and provide care for infants born at 35 to 37 weeks' gestation who remain physiologically stable <p>stabilize newborn infants who are ill and those born at <35 weeks' gestation until transfer to a facility that can provide the appropriate level of neonatal care</p>
Level II neonatal care (specialty)	
Level IIA	<p>It has the capabilities to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • resuscitate and stabilize preterm and/or ill infants before transfer to a facility at which newborn intensive care is provided • provide care for infants born at >32 weeks' gestation and weighing ≥ 1500 g (1) who have physiologic immaturity such as apnea of prematurity, inability to maintain body temperature, or inability to take oral feedings or (2) who are moderately ill with problems that are anticipated to resolve rapidly and are not anticipated to need subspecialty services on an urgent basis • provide care for infants who are convalescing after intensive care
Level IIB	<p>It has the capabilities of a level IIA nursery and the additional capability to</p> <ul style="list-style-type: none"> • provide mechanical ventilation for brief durations (<24 hours) or continuous positive airway pressure
Level III (subspecialty) NICU	
Level IIIA	<p>It has the capabilities to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • provide comprehensive care for infants born at >28 weeks' gestation and weighing >1000 g • provide sustained life support limited to conventional mechanical ventilation • perform minor surgical procedures such as placement of central venous catheter or inguinal hernia repair
Level IIIB NICU	<p>It has the capabilities to provide:</p> <ul style="list-style-type: none"> • comprehensive care for extremely low birth weight infants (≤ 1000 g and ≤ 28 weeks' gestation) • advanced respiratory support such as high-frequency ventilation and inhaled nitric oxide for as long as required • prompt and on-site access to a full range of pediatric medical subspecialists • advanced imaging, with interpretation on an urgent basis, including computed tomography, magnetic resonance imaging, and echocardiography • pediatric surgical specialists and pediatric anesthesiologists on site or at a closely related institution to perform major surgery such as ligation of patent ductus arteriosus and repair of abdominal wall defects, necrotizing enterocolitis with bowel perforation, tracheoesophageal fistula and/or esophageal atresia, and myelomeningocele
Level IIIC NICU	<p>It has the capabilities of a level IIIB NICU and also is located within an institution that has the capability to provide:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECMO and surgical repair of complex congenital cardiac malformations that require cardiopulmonary bypass

Anhang III: Studienextraktion

Studie, Setting	Chung 2010 [3] USA (Kalifornien)
Studiendesign, Fragestellung	Sekundärdatenanalyse Aufbauend auf Phibbs 2007 (vgl. IQWiG Bericht) mit erweiterten Risikofaktoren Fragestellung: Einfluss von KH-Level und KH-Volume auf die Mortalität von VLBW infants
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	Maternal-Infant KH-Entlassdaten (California Office of Statewide Hospital Planning and Development) verbunden mit Geburtsurkunden / Totenscheine a) amtliche Statistik, Gesundheitsplanung b) 01/1997-12/2002 (6 Jahre)
Zahl der Beobachtungseinheiten	Über den gesamten Zeitraum: Geburten: 28.718 KH: ca. 250-300
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Geburt in KH • Einlinge • VLBW zw. 500-1499 g Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Mehrlinge • <500 g • kongenitale Anomalien Outcome wird Geburts-KH zugeordnet (auch bei Verlegung und Tod in aufnehmendem KH)
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	Basierend auf Phibbs 2007 (Volumengrenzen) 5 Volume-Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • ≤10 N=219 KH, N=4.653 Pat • 11–25 N=62 K, N=6.380 Pat • 26–50 N=41 KH, N=8.611 Pat • 51–100 N=20 KH, N=7.819 Pat • >100 N=3 KH, N=1.255 Pat Zusammensetzung: Nur bei Chung 2011 beschrieben In Kombination mit Versorgungsstufe = NICU-Level* 1-3 (3a-3d)
Outcomes	Primäre Zielgröße: Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • In-Hospital • 28-Tage Mortalität • Mortalität bis zu 1 Jahr nach Geburt bei kontinuierlicher Hospitalisierung
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	Multifaktorielle Logistische Regression Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Antenatal Maternal: Alter, Ethnie, Schulbildung, Versicherungsstatus, Trimesteruntersuchungen, Erkrankungen (z.B. Diabetes, Alkohol, Infektionen), frühere Frühgeburt usw. • Antenatal fetal: z.B. Oligo- u. Polyhydramnion

<p>Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Geburtsfaktoren: z.B.: Gewicht, Geschlecht, Jahr, fetal distress, Geburtsmodus 																																																																
	<p>Adjustierte OR und 95%-KI von VLBW-Mortalität unabhängig für KH-Level-Kategorien und KH-Volumen-Kategorien untersucht</p>  <p>Bei unabhängiger Analyse der beiden Merkmale scheint das KH-Volumen, im Vergleich zum KH-Level, den stärkeren Einfluss auf die Mortalität der VLBWI zu haben.</p> <p>KH-Level* und Volume</p> <table border="1" data-bbox="502 1030 1133 1478"> <thead> <tr> <th>Level</th> <th>Volume</th> <th>KH</th> <th>Unadjustierte OR [95% KI]</th> <th>Adjustierte OR [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1-10</td> <td>155</td> <td>1.66 [1.37-2.03]</td> <td>1.69 [1.43-1.99]</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>>10</td> <td>3</td> <td>1.02 [0.65-1.57]</td> <td>0.91 [0.79-1.05]</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1-10</td> <td>45</td> <td>1.61 [1.29-2.01]</td> <td>1.56 [1.25-1.94]</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>11-25</td> <td>11</td> <td>1.19 [0.92-1.54]</td> <td>1.14 [0.97-1.33]</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>>25</td> <td>4</td> <td>1.11 [0.88-1.41]</td> <td>1.34 [0.93-1.91]</td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>≤25</td> <td>36</td> <td>1.32 [1.08-1.61]</td> <td>1.44 [1.19-1.75]</td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>26-50</td> <td>3</td> <td>1.04 [0.79-1.38]</td> <td>1.21 [1.00-1.48]</td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>>50</td> <td>1</td> <td>1.10 [0.76-1.59]</td> <td>1.05 [0.95-1.17]</td> </tr> <tr> <td>3b-3d</td> <td>≤25</td> <td>41</td> <td>1.43 [1.19-1.72]</td> <td>1.62 [1.38-1.90]</td> </tr> <tr> <td>3b-3d</td> <td>26-50</td> <td>36</td> <td>1.30 [1.80-1.55]</td> <td>1.47 [1.28-1.68]</td> </tr> <tr> <td>3b-3d</td> <td>51-100</td> <td>17</td> <td>1.21 [1.01-1.45]</td> <td>1.32 [1.15-1.52]</td> </tr> <tr> <td>3b-3d</td> <td>>100</td> <td>3</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei gleichzeitiger Untersuchung der Effekte von KH-Level und -volumen wurde festgestellt, dass low-level, low-volume Intensivstationen eine höhere VLBW-Mortalität aufweisen als high-level, high-volume Stationen</p>	Level	Volume	KH	Unadjustierte OR [95% KI]	Adjustierte OR [95% KI]	1	1-10	155	1.66 [1.37-2.03]	1.69 [1.43-1.99]	1	>10	3	1.02 [0.65-1.57]	0.91 [0.79-1.05]	2	1-10	45	1.61 [1.29-2.01]	1.56 [1.25-1.94]	2	11-25	11	1.19 [0.92-1.54]	1.14 [0.97-1.33]	2	>25	4	1.11 [0.88-1.41]	1.34 [0.93-1.91]	3a	≤25	36	1.32 [1.08-1.61]	1.44 [1.19-1.75]	3a	26-50	3	1.04 [0.79-1.38]	1.21 [1.00-1.48]	3a	>50	1	1.10 [0.76-1.59]	1.05 [0.95-1.17]	3b-3d	≤25	41	1.43 [1.19-1.72]	1.62 [1.38-1.90]	3b-3d	26-50	36	1.30 [1.80-1.55]	1.47 [1.28-1.68]	3b-3d	51-100	17	1.21 [1.01-1.45]	1.32 [1.15-1.52]	3b-3d	>100	3	1.0
Level	Volume	KH	Unadjustierte OR [95% KI]	Adjustierte OR [95% KI]																																																													
1	1-10	155	1.66 [1.37-2.03]	1.69 [1.43-1.99]																																																													
1	>10	3	1.02 [0.65-1.57]	0.91 [0.79-1.05]																																																													
2	1-10	45	1.61 [1.29-2.01]	1.56 [1.25-1.94]																																																													
2	11-25	11	1.19 [0.92-1.54]	1.14 [0.97-1.33]																																																													
2	>25	4	1.11 [0.88-1.41]	1.34 [0.93-1.91]																																																													
3a	≤25	36	1.32 [1.08-1.61]	1.44 [1.19-1.75]																																																													
3a	26-50	3	1.04 [0.79-1.38]	1.21 [1.00-1.48]																																																													
3a	>50	1	1.10 [0.76-1.59]	1.05 [0.95-1.17]																																																													
3b-3d	≤25	41	1.43 [1.19-1.72]	1.62 [1.38-1.90]																																																													
3b-3d	26-50	36	1.30 [1.80-1.55]	1.47 [1.28-1.68]																																																													
3b-3d	51-100	17	1.21 [1.01-1.45]	1.32 [1.15-1.52]																																																													
3b-3d	>100	3	1.0	1.0																																																													
<p>Schlussfolgerungen der Autoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Höhere adjustierte OR in low-level, low-volume Intensivstationen • Obwohl es scheinbar eine Sortierung des Risikos nach KH-Level zu geben scheint, ist die wichtigste Erkenntnis dieser Studie, dass der Einfluss des Krankenhausvolumens insgesamt und innerhalb jedes KH-Levels der stärkere der beiden Faktoren zu sein scheint. 																																																																

* NICU-Level basierend auf der Definition der AAP vgl. Anhang II

Studie, Setting	Chung 2011 [2] USA (Kalifornien)
Studiendesign, Fragestellung	Sekundärdatenanalyse Aufbauend auf Chung 2011 (nur KH mit Level 2-3(a-d), keine Level1-KH)* Fragestellung: Einfluss von weiteren KH-Faktoren (spezialisierte geburtshilfliche und neonatologische Diensten) neben dem KH-Level* und KH-Volume auf die Mortalität von VLBW infants
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	Siehe Chung 2010
Zahl der Beobachtungseinheiten	Über den gesamten Zeitraum: <ul style="list-style-type: none"> • Geburten: 25.755 • KH: 167 (Level 2-3)*
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Einlinge • VLBW zw. 500-1499 g • Geburt im KH Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Geburt in Level 1 KH • Mehrlinge • <500 g • Congenitale Anomalien Outcome wird Geburts-KH zugeordnet (auch bei Verlegung und Tod in aufnehmendem KH)
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	5 Volume-Kategorien (siehe Chung 2010)**: <ul style="list-style-type: none"> • ≤10 N=62 KH • 11–25 N=53 KH • 26–50 N=39 KH • 51–100 N=20 KH • >100 N=3 KH Zusammensetzung: Jährliches Volumen VLBW-Entbindungen im Jahr der Geburt
Outcomes	Mortalität (siehe Chung 2010)
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	Hierarchische mehrstufige Modellierung <ul style="list-style-type: none"> • Individualfaktoren siehe Chung 2010 (Antenatal Maternal, Antenatal fetal und Geburtsfaktoren, Geburtsjahr) • neben Level* und Volume zusätzliche Variablen auf KH-Ebene (Vorhandensein spezialisierter geburtshilflicher und neonatologischer Dienste und Ausbildungen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Facharztausbildung ○ Fellowship ○ Konsultation

Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)	<p>Die Analysen zeigen, dass mit zunehmendem KH-Volumen eine stetige Verringerung der Sterbewahrscheinlichkeiten von VLBWI assoziiert ist.</p> <table border="1" data-bbox="507 353 1054 607"> <thead> <tr> <th>Volume</th> <th>Unadjustierte OR [95% KI]</th> <th>Adjustierte OR [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1–10</td> <td>1.60 [1.30–1.98]</td> <td>1.79 [1.32–2.42]</td> </tr> <tr> <td>11–25</td> <td>1.34 [1.12–1.10]</td> <td>1.72 [1.38–2.13]</td> </tr> <tr> <td>26–50</td> <td>1.29 [1.09–1.54]</td> <td>1.55 [1.29–1.87]</td> </tr> <tr> <td>51–100</td> <td>1.25 [1.05–1.48]</td> <td>1.31 [1.09–1.59]</td> </tr> <tr> <td>>100</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Weder das KH-Level noch das Vorhandensein spezialisierter geburtshilflicher oder neonatologischer Dienste hatten eine Auswirkung auf die Mortalität von VLBWI.</p>	Volume	Unadjustierte OR [95% KI]	Adjustierte OR [95% KI]	1–10	1.60 [1.30–1.98]	1.79 [1.32–2.42]	11–25	1.34 [1.12–1.10]	1.72 [1.38–2.13]	26–50	1.29 [1.09–1.54]	1.55 [1.29–1.87]	51–100	1.25 [1.05–1.48]	1.31 [1.09–1.59]	>100	1.0	1.0
Volume	Unadjustierte OR [95% KI]	Adjustierte OR [95% KI]																	
1–10	1.60 [1.30–1.98]	1.79 [1.32–2.42]																	
11–25	1.34 [1.12–1.10]	1.72 [1.38–2.13]																	
26–50	1.29 [1.09–1.54]	1.55 [1.29–1.87]																	
51–100	1.25 [1.05–1.48]	1.31 [1.09–1.59]																	
>100	1.0	1.0																	
Schlussfolgerungen der Autoren	<p>In dieser Studie haben wir mithilfe von Multilevel-Modellierung gezeigt, dass das KH-Volumen der primäre Faktor auf Krankenhausebene ist, der zu einer Verringerung der Sterblichkeit bei Kindern mit VLBW führt.</p>																		

* NICU-Level basierend auf der Definition der AAP vgl. Anhang II

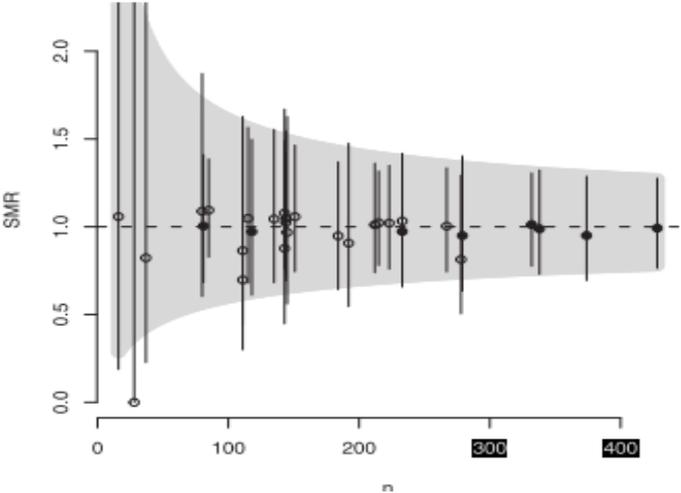
** CAVE: Andere Anzahl an KH in den Volume-Gruppen als bei Vorgänger-Studie (Chung 2010), da hier Level 1-KH ausgeschlossen werden

Studie, Setting	Corchia 2012 [4] (Italien)
Studiendesign, Fragestellung	Prospektive Beobachtungsstudie Ziele: Zusammenhang zwischen Mortalität von Kindern, die vor der 32. SSW geboren wurden und dem NICUs' Volume of activity, der täglichen Anzahl von „high-dependent infants (HDI)“ (steht für Kinder mit respiratorischen Einschränkungen) und der geografischen Lage innerhalb Italien
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	a) From a national census of the Italian Society of Neonatology, 122 units caring for very preterm infants (VPI) were identified and invited to join the project. All of them were NICUs running in tertiary level hospitals, according to national recommendations about hospital admission of neonates <32 weeks GA. b) Mai bis Dezember 2005
Zahl der Beobachtungseinheiten	105 neonatal units und 4014 Kinder
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Kinder, die vor der 32. SSW geboren wurden • Außerdem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kinder mit Fehlbildungen wurden eingeschlossen ○ Verlegte Kinder wurden ebenfalls eingeschlossen (Daten wurden dem KH zugeordnet, in dem das Kind die ersten 48 Std verbrachte) Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Kinder, die im Kreißsaal oder während des Transportes starben
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volumengrenze	The total number of VPI (very preterm infants) admitted to every unit over the study period was considered as the volume of activity specific for that unit. → „The total number of VPI admitted to every unit over the study period was considered as the volume of activity specific for that unit.“ Begründung für Einteilung der Volumengrenzen: First, the median of the eight monthly measures of babies weighing less than 1500 g and HDIs for each NICU was calculated. Then, the tertiles of these medians' and volume's of activity distributions for the participating units were calculated, and each NICU was assigned to the corresponding tertile. 1. Tertil: ≤26 2. Tertil: -44 3. Tertil: >45
Outcomes	In-hospital mortality of infants <32 weeks gestation
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	Risikoadjustierungsmodell: Einbezug weniger kindlicher Charakteristika, welche genau bleibt allerdings unklar (z.B. Gestational age, Place of birth – inborn/out-born) Multivariate logistische Regression

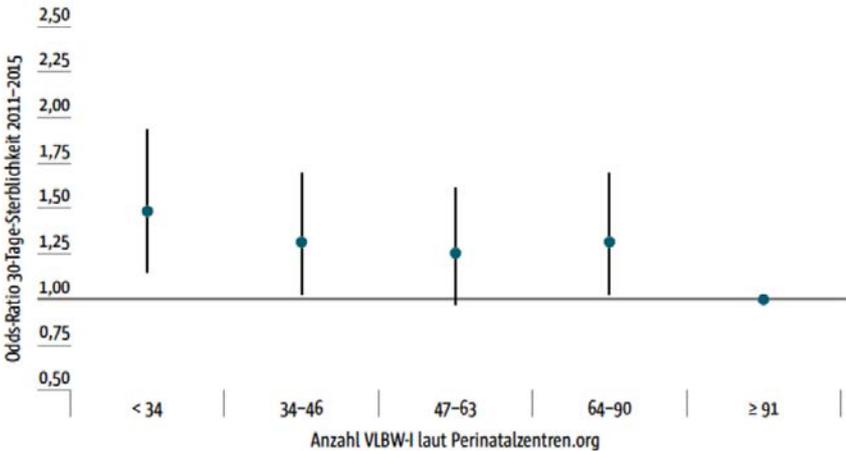
Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)	<p>Volume of activity was not associated with mortality.</p> <p>After stratification by geographical area, an association between the median daily number of HDIs and risk of mortality was found in Southern regions, while the relationship was less clear in Northern and Central regions, with the ORs' CIs including the unity.</p> <table border="1" data-bbox="507 452 1386 792"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th></th> <th>Mortality n deaths (%)</th> <th>Unadjusted OR (95% CI)</th> <th>Adjusted OR (CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Tertiles of NI-CUs' volume of activity</td> <td>1st (≤ 26)</td> <td>132 (22,3)</td> <td>1,37 (1,09-1,72)</td> <td>1,05 (0,72-1,54)</td> </tr> <tr> <td>2nd (-44)</td> <td>231 (19,8)</td> <td>1,18 (0,98-1,42)</td> <td>0,77 (0,56-1,04)</td> </tr> <tr> <td>3rd (>44)</td> <td>392 (17,4)</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Tertiles of NI-CUs' median daily number of High dependent Infants</td> <td>1st (≤ 1)</td> <td>164 (21,1)</td> <td>1,35 (1,09-1,68)</td> <td>1,47 (1,02-2,13)</td> </tr> <tr> <td>2nd (-2,5)</td> <td>279 (21,0)</td> <td>1,34 (1,12-1,61)</td> <td>1,52 (1,14-2,02)</td> </tr> <tr> <td>3rd ($>2,5$)</td> <td>310 (16,5)</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Variable		Mortality n deaths (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (CI)	Tertiles of NI-CUs' volume of activity	1st (≤ 26)	132 (22,3)	1,37 (1,09-1,72)	1,05 (0,72-1,54)	2nd (-44)	231 (19,8)	1,18 (0,98-1,42)	0,77 (0,56-1,04)	3rd (>44)	392 (17,4)	1	1	Tertiles of NI-CUs' median daily number of High dependent Infants	1st (≤ 1)	164 (21,1)	1,35 (1,09-1,68)	1,47 (1,02-2,13)	2nd (-2,5)	279 (21,0)	1,34 (1,12-1,61)	1,52 (1,14-2,02)	3rd ($>2,5$)	310 (16,5)	1	1
Variable		Mortality n deaths (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (CI)																												
Tertiles of NI-CUs' volume of activity	1st (≤ 26)	132 (22,3)	1,37 (1,09-1,72)	1,05 (0,72-1,54)																												
	2nd (-44)	231 (19,8)	1,18 (0,98-1,42)	0,77 (0,56-1,04)																												
	3rd (>44)	392 (17,4)	1	1																												
Tertiles of NI-CUs' median daily number of High dependent Infants	1st (≤ 1)	164 (21,1)	1,35 (1,09-1,68)	1,47 (1,02-2,13)																												
	2nd (-2,5)	279 (21,0)	1,34 (1,12-1,61)	1,52 (1,14-2,02)																												
	3rd ($>2,5$)	310 (16,5)	1	1																												
Schlussfolgerungen der Autoren	<p>In this nation-based large scale study, after adjustment for infants' characteristics and geographical area, we could not demonstrate that NICUs' volume of activity was associated to in-hospital mortality of VPI.</p>																															

Studie, Setting	Esser 2014 [5] Deutschland (Bayern)
Studiendesign, Fragestellung	Sekundärdatenanalyse (population based study) Da unklar ist, ob allein das Volume die Krankenhäuser bzgl. Qualität effektiv diskriminiert, sollen hier Ursachen der Variationen der Mortalitäts-Raten zwischen den Krankenhäusern identifiziert werden. (“Therefore, it is unclear whether a selective referral strategy, based exclusively on hospital volume, is effective in discriminating between hospitals with respect to the quality of care. To answer this question, a multilevel analysis of VLBW neonates <1250 g born in the German state of Bavaria between 2000 and 2011 was performed to identify sources of interhospital variation in mortality rates.”)
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	Daten der „Bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung“ (BAQ) [QS-Daten, Perinatalerhebung] a) Qualitätssicherung b) 2000-2011
Zahl der Beobachtungseinheiten	Über den gesamten Zeitraum: <ul style="list-style-type: none"> • 5575 Fälle • 31 Bayerische Krankenhäuser, Perinatalzentren Level 1
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: Frühgeborene <ul style="list-style-type: none"> • mit < 1250 g Geburtsgewicht • Gestationsalter: 24 bis 33 Woche • Nur Fälle aus Perinatalzentren Level 1 („tertiary-level perinatal centres“) • Nur direkte Überweisungen von geburtshilflichen Stationen auf neonatale Einheiten („direct transfers from obstetric wards to neonatal units“) • Nur nach Hause entlassene und in der ersten NICU verstorbene Frühgeborene („deaths occurring within the initial NICU“) Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Fälle mit letalen Malformationen (z.B. anencephaly, trisomy) oder fehlenden Angaben zum Gestationsalter • In andere Krankenhäuser transferierte Frühgeborene
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	KH werden anhand der Anzahl von Aufnahmen von VLBW Kindern (< 1250 g) pro Jahr in mehr als 6 Jahren der 12 Jahre Beobachtungszeit dichotomisiert in: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 Aufnahmen Große Krankenhäuser: n = 8 (mit 39,1 % der Frühgeborenen) • <30 Aufnahmen Kleine Krankenhäuser: n = 23 (mit 60,9% der Frühgeborenen)
Outcomes	In hospital mortality

Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	<p>Variablenauswahl für Risikoadjustierung (related to the case-mix of the hospital): stepwise logistic regression</p> <p>Modellierung von Mortalität: multilevel logistic regression (generalized linear mixed model); („includ. random intercept for the hospitals to correct for clustering of patients within the same hospitals“)</p> <p>Co-Variablen für individuelle Risikoadjustierung der VLBW Kinder, u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geburtsgewicht, Geschlecht, Ein-, Mehrling, Temperatur bei Aufnahme, schwere lebensbedrohende angeborene Fehlbildungen, „place of birth (inborn, outborn, missing)“ [BP: (nicht-) zuverlegtes Neugeborenes: KH hat Entbindung durchgeführt (inborn) bzw. nicht durchgeführt (zuverlegt) (outborn)] • Clinical Risk Index für Babies (CRIB-Score: 0-5, 6-10, 11-15, ≥ 16, missing): zusammengesetzt aus: Gestationsalter, Geburtsgewicht, schwere angeborene Fehlbildungen, max. base excess and min/max appropriate fraction of inspired oxygen (innerhalb der ersten 12 Lebensstunden); hoher CRIB-Score weist auf hohes Mortalitätsrisiko hin. 																																															
Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)	<p>Risk-adjusted multilevel logistic regression showed that neonates born in small hospitals had a 74% higher chance of dying than those born in large hospitals (OR 1.74, 95% CI 1.02–2.99) (vgl. Model 0)</p> <p>(Adjustierungs-Faktoren (Model 0), u.a. gestational age, CRIB score, sex, severe malformations, multiple birth, early-onset sepsis/systemic inflammatory response syndrome, temperature on admission, place of birth.</p> <table border="1" data-bbox="518 1019 1292 1512"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Hospital characteristics</th> <th colspan="2">Mortality OR (95%CI)</th> </tr> <tr> <th>Model 0</th> <th>Model 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Hospital volume</td> </tr> <tr> <td>Large (≥ 30 admissions <1250 g)</td> <td>Ref.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Small (<30 admissions <1250 g)</td> <td>1.74 (1.02–2.99)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Stratified analysis:</td> </tr> <tr> <td>CRIB score 0–5 (small versus large)</td> <td></td> <td>0.88 (0.45–1.70)</td> </tr> <tr> <td>CRIB score 6–10 (small versus large)</td> <td></td> <td>1.61 (0.88–2.92)</td> </tr> <tr> <td>CRIB score 11–15 (small versus large)</td> <td></td> <td>2.69 (1.39–5.18)</td> </tr> <tr> <td>CRIB score ≥ 16 (small versus large)</td> <td></td> <td>1.17 (0.36–3.83)</td> </tr> <tr> <td>Missings (small versus large)</td> <td></td> <td>2.53 (1.24–5.15)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Type of hospital</td> </tr> <tr> <td>University</td> <td>Ref.</td> <td>Ref.</td> </tr> <tr> <td>Teaching hospital</td> <td>0.58 (0.33–1.04)</td> <td>0.62 (0.34–1.10)</td> </tr> <tr> <td>Not affiliated with a university</td> <td>0.89 (0.39–2.00)</td> <td>0.94 (0.42–2.14)</td> </tr> <tr> <td>Mean number of NICU beds available</td> <td>0.94 (0.86–1.03)</td> <td>0.94 (0.86–1.03)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Model 1: adjustiert wie in Model 0 plus Interaktion Volume*CRIB-Score.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Interaktion zwischen Volume und CRIB-Score • Stratifiziertes OR zeigt, dass nur Frühgeborene mit einem CRIB-Score von > 5 (höheres initiales Mortalitätsrisiko) eine “higher chance” haben, in kleinen Krankenhäusern zu sterben als in großen. Diese Wahrscheinlichkeit nimmt mit steigendem CRIB-Score zu. Allerdings nicht für einen CRIB-Score ≥ 16 (nur 97 VLBW-Kinder in dieser Kategorie) <p>[Anmerkung FBMed: diese Aussage lässt sich so nicht aus der in der Publikation dargestellten Tabelle (s.o.) ableiten. Ein Effekt des CRIB-Scores scheint nur in den Kategorien 11-15 und bei missings vorzuliegen, nicht jedoch in den Kategorien 0-5, 6-10 und ≥ 16]</p>	Hospital characteristics	Mortality OR (95%CI)		Model 0	Model 1	Hospital volume			Large (≥ 30 admissions <1250 g)	Ref.		Small (<30 admissions <1250 g)	1.74 (1.02–2.99)		Stratified analysis:			CRIB score 0–5 (small versus large)		0.88 (0.45–1.70)	CRIB score 6–10 (small versus large)		1.61 (0.88–2.92)	CRIB score 11–15 (small versus large)		2.69 (1.39–5.18)	CRIB score ≥ 16 (small versus large)		1.17 (0.36–3.83)	Missings (small versus large)		2.53 (1.24–5.15)	Type of hospital			University	Ref.	Ref.	Teaching hospital	0.58 (0.33–1.04)	0.62 (0.34–1.10)	Not affiliated with a university	0.89 (0.39–2.00)	0.94 (0.42–2.14)	Mean number of NICU beds available	0.94 (0.86–1.03)	0.94 (0.86–1.03)
Hospital characteristics	Mortality OR (95%CI)																																															
	Model 0	Model 1																																														
Hospital volume																																																
Large (≥ 30 admissions <1250 g)	Ref.																																															
Small (<30 admissions <1250 g)	1.74 (1.02–2.99)																																															
Stratified analysis:																																																
CRIB score 0–5 (small versus large)		0.88 (0.45–1.70)																																														
CRIB score 6–10 (small versus large)		1.61 (0.88–2.92)																																														
CRIB score 11–15 (small versus large)		2.69 (1.39–5.18)																																														
CRIB score ≥ 16 (small versus large)		1.17 (0.36–3.83)																																														
Missings (small versus large)		2.53 (1.24–5.15)																																														
Type of hospital																																																
University	Ref.	Ref.																																														
Teaching hospital	0.58 (0.33–1.04)	0.62 (0.34–1.10)																																														
Not affiliated with a university	0.89 (0.39–2.00)	0.94 (0.42–2.14)																																														
Mean number of NICU beds available	0.94 (0.86–1.03)	0.94 (0.86–1.03)																																														

	<p>The plot of the SMR against total number of observations in the study period indicated that 75.0% (6 of 8) of the large hospitals with ≥ 30 admissions per year had a better-than-expected outcome (solid circles in figure 1). Of the smaller hospitals, 40.9% (9 of 22; open circles) had a better-than-expected outcome (vgl. Funnel-Plot)</p> 
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • A selective referral strategy based solely on hospital volume will fall short of the task of optimal allocation of neonatal care by means of centralization. • Andere die Leistungsfähigkeit eines Krankenhauses beeinflussende Faktoren und Gründe für die Heterogenität und Variabilität müssen identifiziert werden. Z.B. müssten zentrumsspezifischen Interventionen wie antenatale Korticosteroidgabe, Art der Entbindung beachtet werden. Ferner: Organisatorische Prozesse, Arbeitsbelastung, Personalausstattung usw. , <p>Key points:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In a risk-adjusted model, small-volume Bavarian hospitals were associated with an increased risk of dying, although this only related to children with higher initial mortality risk. • There were considerable differences between hospitals in mortality rates, which could not be sufficiently explained by hospital volume. • A selective referral strategy based exclusively on hospital volume was not effective in discriminating between hospitals with respect to quality of care. Teaching status and NICU bed capacity were found to be unsuitable as quality indicators.

Studie, Setting	Heller 2017 [6] (Deutschland)																		
Studiendesign, Fragestellung	Sekundärdatenanalysen Ziel: Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Behandlungsqualität (=risikoadjustierte Mortalität) und Behandlungshäufigkeit von VLBW-Infants																		
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	Datenquellen: a) 1.) Auswertung der Ergebnisqualitätsdaten, die auf der Homepage www.perinatalzentren.org veröffentlicht sind (Rahmen: QFR-RL) 2.) Auswertung stationärer anonymisierter Abrechnungsdaten nach §301 SGB V und Versicherungsstammdaten (Vital- und Versichertenstatus) von AOK-versicherten Kindern b) 2011 bis 2015 (hier dargestellt; in Publikation auch Analyse der AOK-Vorjahresdaten)																		
Zahl der Beobachtungseinheiten	Zu 1.) Perinatalzentren.org: 44.274 VLBW-Infants aus 215 PNZ (161 Level 1-PNZ und 54 Level 2-PNZ; 94% der VLBW-Infants aus Level 1 PNZ) Zu 2.) AOK-Abrechnungsdaten: 12.552 VLBW-Infants aus 210 PNZ (wegen Ausschluss nicht zuzuordnender Kinder etwas geringere Anzahl im Vergleich zu 1.)																		
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Zu 1.) Perinatalzentren.org: veröffentlichte Ergebnisqualitätsdaten zu entlassenen VLBW-Infants der Jahre 2011-2015 (verfügbar: Daten der PNZ Level 1 und 2) Zu 2.) AOK-Abrechnungsdaten: in den Jahren 2011-2015 entlassene VLBW-Infants mit Erstaufnahmegewicht von unter 1500g sowie einem Alter bei Erstaufnahme von maximal 2 Tagen; Ausschlussgründe: <ul style="list-style-type: none"> • totgeborene Kinder • Kinder mit letalen Fehlbildungen • VLBW-Infants, die nicht in einem PNZ gemäß perinatalzentren.org behandelt wurden <i>oder</i> nicht eindeutig zugeordnet werden konnten 																		
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	Ermittlung von Quintilen auf der Basis der analysierten Daten: <table border="1" data-bbox="502 1283 1252 1563"> <thead> <tr> <th>Volumeneinteilung auf Basis...</th> <th>1.)...der Homepage perinatalzentren.org</th> <th>2.)...der AOK-Abrechnungsdaten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Quintil</td> <td><37</td> <td><34</td> </tr> <tr> <td>2. Quintil</td> <td>37-48</td> <td>34-46</td> </tr> <tr> <td>3. Quintil</td> <td>49-66</td> <td>47-63</td> </tr> <tr> <td>4. Quintil</td> <td>67-91</td> <td>64-90</td> </tr> <tr> <td>5. Quintil</td> <td>≥92</td> <td>≥91</td> </tr> </tbody> </table>	Volumeneinteilung auf Basis...	1.)...der Homepage perinatalzentren.org	2.)...der AOK-Abrechnungsdaten	1. Quintil	<37	<34	2. Quintil	37-48	34-46	3. Quintil	49-66	47-63	4. Quintil	67-91	64-90	5. Quintil	≥92	≥91
Volumeneinteilung auf Basis...	1.)...der Homepage perinatalzentren.org	2.)...der AOK-Abrechnungsdaten																	
1. Quintil	<37	<34																	
2. Quintil	37-48	34-46																	
3. Quintil	49-66	47-63																	
4. Quintil	67-91	64-90																	
5. Quintil	≥92	≥91																	
Outcomes	für Auswertung unter 1.) standardisierte Ereignis-Ratio Überleben und standardisierte Ereignis-Ratio Überleben ohne schwere Erkrankung für Auswertung unter 2.) Mortalität (30 Tage)(Ergebnisse wurden dem erstbehandelnden PNZ zugeschrieben, auch wenn das Auftreten des Todes/der Komplikation erst in nachbehandeltem PNZ stattgefunden hat)																		
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	Zu 1.) „risikoadjustierte Qualitätsanalysen“: Faktoren der Adjustierung z.B. angeborene Fehlbildungen, Gestationsalter, Aufnahmegewicht, Lebensalter bei Aufnahme (Risikoadjustierung in gesonderter Publikation erläutert) → ereignisbezogene Betrachtungsweise (über arithmetische Mittel pro Fallzahlkategorie)																		

	<p>Zu 2.) risikoadjustierte Krankenhausvergleiche auf der Basis multivariater logistischer Regressionsmodelle; Faktoren zur Risikoadjustierung z.B. Gewicht bei Aufnahme, Geschlecht, intrauterine Wachstumsretardierung, schwere Fehlbildungen → Fall- und einrichtungsübergreifende Betrachtungsweise</p>																																									
<p>Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)</p>	<p>Ergebnis zu 1.): Auswertung perinatalzentren.org</p> <p>“Für beide Analysen ergeben sich die günstigsten Ergebnisse (SER>1,0) in PNZ mit mehr als 37 VLBW-I/Jahr (z.B. SER-Überleben=1,012). Allerdings zeigt sich kein monotoner Zusammenhang mit der kategorisierten Fallzahl: PNZ mit 49 bis 66 VLBW-I/Jahr weisen die ungünstigsten SERs auf (SER-Überleben = 0,994, SER-Überleben ohne schwere Erkrankung = 0,980)”</p> <p>Tab. 2 Standardisierte Ereignis-Raten des Überlebens und des risikoadjustierten Überlebens, ohne schwere Erkrankung nach kategorisierten Fallzahlen pro Jahr in Perinatalzentren, 2011–2015 (www.perinatalzentren.org)</p> <table border="1" data-bbox="531 685 1337 1025"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Anzahl Perinatalzentren</th> <th colspan="5">durchschnittliche Fallzahl/Jahr (in Quintilen)*</th> </tr> <tr> <th>< 37</th> <th>37–48</th> <th>49–66</th> <th>67–91</th> <th>≥ 92</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Level 1</td> <td>50</td> <td>41</td> <td>33</td> <td>23</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Level 2</td> <td>54</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Summe der behandelten Fälle in einem Jahr**</td> <td>1.862,3</td> <td>1.710,2</td> <td>1.865,2</td> <td>1.741,8</td> <td>1.675,8</td> </tr> <tr> <td>Standardisiertes Ereignis-Ratio Überleben</td> <td>0,997</td> <td>1,002</td> <td>0,994</td> <td>0,998</td> <td>1,012</td> </tr> <tr> <td>Standardisiertes Ereignis-Ratio-Überleben ohne schwere Erkrankung</td> <td>0,997</td> <td>0,989</td> <td>0,980</td> <td>1,004</td> <td>1,038</td> </tr> </tbody> </table> <p>* gerundet auf ganze Zahlen, bezogen auf behandelte Fälle ** berechnet aus den durchschnittlichen Fallzahlen/Jahr</p> <p>Ergebnis zu 2.): Auswertung der AOK-Abrechnungsdaten</p> <p>“Werden kategorisierte Fallzahlen (auf der Basis von Quintilen) in die logistische Regression aufgenommen, zeigen sich Assoziationen von 30-Tage-Sterblichkeit und kategorisierter VLBW-I-Anzahl sowohl bezogen auf die Fallzahl 2011-2015 gemäß perinatalzentren.org, als auch auf die AOK-Fallzahl der Vorperiode 2006-2010”</p>  <p>Abb. 1 Anzahl VLBW-I laut Perinatalzentren.org und Odd-Ratio 30-Tage-Sterblichkeit (AOK-versicherte VLBW-I 2011–2015; Berechnungsgrundlage: AOK-versicherte Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht 500–1.499 g in Level-1- und Level-2-Zentren, Entlassungsdatum 2011–2015)</p>	Anzahl Perinatalzentren	durchschnittliche Fallzahl/Jahr (in Quintilen)*					< 37	37–48	49–66	67–91	≥ 92	Level 1	50	41	33	23	14	Level 2	54	0	0	0	0	Summe der behandelten Fälle in einem Jahr**	1.862,3	1.710,2	1.865,2	1.741,8	1.675,8	Standardisiertes Ereignis-Ratio Überleben	0,997	1,002	0,994	0,998	1,012	Standardisiertes Ereignis-Ratio-Überleben ohne schwere Erkrankung	0,997	0,989	0,980	1,004	1,038
Anzahl Perinatalzentren	durchschnittliche Fallzahl/Jahr (in Quintilen)*																																									
	< 37	37–48	49–66	67–91	≥ 92																																					
Level 1	50	41	33	23	14																																					
Level 2	54	0	0	0	0																																					
Summe der behandelten Fälle in einem Jahr**	1.862,3	1.710,2	1.865,2	1.741,8	1.675,8																																					
Standardisiertes Ereignis-Ratio Überleben	0,997	1,002	0,994	0,998	1,012																																					
Standardisiertes Ereignis-Ratio-Überleben ohne schwere Erkrankung	0,997	0,989	0,980	1,004	1,038																																					

	[Anmerkung FBMed: Außerdem werden Aussagen zu erwartbaren und potenziell vermeidbaren Todesfällen oberhalb definierter Schwellenwerte getroffen – aufgrund der Fokussierung auf die Fragestellung bzgl. eines Volume-Outcome-Zusammenhangs wurden diese Ergebnisse nicht extrahiert]
Schlussfolgerungen der Autoren	<p>Zusammenhang zwischen Volume und Outcome konnte auf der Basis unterschiedlicher Datenquellen dargestellt werden</p> <p>ABER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein „monotoner“ Zusammenhang und damit kein ablesbarer „Dosis-Wirkungs-Effekt“ <p>„Vor diesem Hintergrund scheint es angesichts der aktuellen Ergebnisse sinnvoll, über eine Anpassung der Mindestmenge und deren tatsächliche Umsetzung (Peschke et al. 2014) nachzudenken, die eine möglichst gute Versorgungsqualität in verbleibenden PNZ verspricht und eine flächendeckende Versorgung sicherstellt. Gleichzeitig sollten die Qualitätsindikatoren in der Versorgung der VLBW-I, insbesondere im Sinne einer Abbildung des Verlegungsgeschehens und der Identifikation von Einrichtungen mit unzureichender Qualität bei geringer Fallzahl, so weiterentwickelt werden, dass sie als planungsrelevante Qualitätsindikatoren genutzt werden können. Perspektivisch könnte dann eine Versorgungsplanung mit einer Mindestmenge und vorheriger Ergebnisqualität ins Auge gefasst werden, um eine optimale Verbesserung der Versorgungsqualität durch regulative Verfahren der Qualitätssicherung zu erzielen“</p>

Studie, Setting	Jensen 2015 [8] (USA: Pennsylvania, Missouri, Kalifornien)																																												
Studiendesign, Fragestellung	retrospektive, populations-basierte Kohortenstudie Ziele: 1. Feststellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Geburtskrankenhaus und verschiedenen neonatalen Komplikationen 2. Vergleich der Stärke des Zusammenhangs zwischen dem VLBWI-Volume eines Geburtskrankenhaus, dem NICU-Level* und neonatalen Outcomes																																												
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	a) Each state's department of health linked birth certificates and infant death certificates using name and date of birth and deidentified then records. More than 98% of these linked records were then matched to maternal and newborn hospital records. b) 01.Januar 1999 – 31.Dezember 2009																																												
Zahl der Beobachtungseinheiten	Studienkohorte: 72 431 Kinder Table 2. Infant and Maternal Characteristics by Birth Hospital's Annual Volume of VLBW Infant Deliveries* <table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">Characteristic</th><th colspan="4">No. of Deliveries per Year</th></tr><tr><th>≤10</th><th>11-25</th><th>26-50</th><th>>50</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="5">Infant characteristics</td></tr><tr><td>No. of Infants</td><td>4485</td><td>7156</td><td>14 862</td><td>45 928</td></tr><tr><td>Birth weight, mean (SD), g</td><td>1080 (298)</td><td>1095 (289)</td><td>1078 (287)</td><td>1060 (287)</td></tr><tr><td>Gestational age, mean (SD), wk</td><td>29.1 (4.6)</td><td>29.4 (4.4)</td><td>29.0 (3.9)</td><td>28.8 (3.8)</td></tr><tr><td>Male sex</td><td>2344 (52.3)</td><td>3654 (51.1)</td><td>7565 (50.9)</td><td>23 189 (50.5)</td></tr><tr><td>SGA</td><td>1394 (31.1)</td><td>2426 (33.9)</td><td>4628 (31.1)</td><td>13 443 (29.3)</td></tr><tr><td>Singleton</td><td>3816 (85.1)</td><td>5758 (80.5)</td><td>11 125 (74.9)</td><td>34 269 (74.6)</td></tr></tbody></table>	Characteristic	No. of Deliveries per Year				≤10	11-25	26-50	>50	Infant characteristics					No. of Infants	4485	7156	14 862	45 928	Birth weight, mean (SD), g	1080 (298)	1095 (289)	1078 (287)	1060 (287)	Gestational age, mean (SD), wk	29.1 (4.6)	29.4 (4.4)	29.0 (3.9)	28.8 (3.8)	Male sex	2344 (52.3)	3654 (51.1)	7565 (50.9)	23 189 (50.5)	SGA	1394 (31.1)	2426 (33.9)	4628 (31.1)	13 443 (29.3)	Singleton	3816 (85.1)	5758 (80.5)	11 125 (74.9)	34 269 (74.6)
Characteristic	No. of Deliveries per Year																																												
	≤10	11-25	26-50	>50																																									
Infant characteristics																																													
No. of Infants	4485	7156	14 862	45 928																																									
Birth weight, mean (SD), g	1080 (298)	1095 (289)	1078 (287)	1060 (287)																																									
Gestational age, mean (SD), wk	29.1 (4.6)	29.4 (4.4)	29.0 (3.9)	28.8 (3.8)																																									
Male sex	2344 (52.3)	3654 (51.1)	7565 (50.9)	23 189 (50.5)																																									
SGA	1394 (31.1)	2426 (33.9)	4628 (31.1)	13 443 (29.3)																																									
Singleton	3816 (85.1)	5758 (80.5)	11 125 (74.9)	34 269 (74.6)																																									
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: Alle Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 und 1499g, die zwischen dem 01.Januar 1999 und dem 31.Dezember 2009 in o.g. Ländern geboren wurden Ausschluss: <ul style="list-style-type: none">• Geburtsgewicht > 5 SDs vom mittleren Geburtsgewicht in der Kohorte (potentieller Dokumentationsfehler)• Geburtsgewicht <500g (unterschiedliche Ausstattungs- und Behandlungsmöglichkeiten der Häuser für Kinder am Rande der Lebensfähigkeit)• Kinder mit schwerwiegenden kongenitalen Anomalien																																												
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	Volumeeinteilung pro Jahr: <ul style="list-style-type: none">• ≤10• 11-25• 26-50• >50																																												
Outcomes	Primäre Outcomes: The primary study outcomes were the individual morbidity-mortality composites <ul style="list-style-type: none">• of death<ul style="list-style-type: none">○ or bronchopulmonary dysplasia (BPD),○ or necrotizing enterocolitis (NEC),○ or retinopathy of prematurity (ROP),○ or severe (grade 3 or 4) intraventricular hemorrhage (IVH). → Berechnung der Odds, entweder zu sterben oder eine der o.g. relevante Nebenerkrankung zu erleiden																																												

	<p>Sekundäre Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Death, chronological age at death, and the individual morbidities without mortality were evaluated as secondary outcomes. • Definition von Tod als Outcome: Entweder <ul style="list-style-type: none"> ○ neonatale Todesfälle vor der Entlassung aus der NICU-Station oder ○ fötale Todesfälle im Krankenhaus mit einem Gestationsalter von 23 Wochen oder älter oder einem Geburtsgewicht von 500 g oder mehr, die einer früheren Definition eines potenziell vermeidbaren fötalen Todes während der Hospitalisierung der Geburt entsprachen (Begründung: Biasreduzierung bezogen auf KH mit der Möglichkeit eines Notfall-Kaiserschnitts, die dann Kinder zur Welt bringen, die in einer anderen Klinik womöglich verstorben wären) 																																																																							
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	<p>Multivariate logistische Regressionen unter Berücksichtigung (Schätzung) von Clustereffekten</p> <p>Risikoadjustierungsmodell: Einschluss von klinischen und soziodemografischen Variablen (z.B. Charakteristiken des Kindes (Geburtsgewicht etc.), mütterliche Variablen (Alter, Versicherungsstatus etc.) und mütterliche Komorbiditäten – siehe Beschreibung zur Tabelle 3 unten), die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die primären Outcomes zeigten, $p \leq .05$ sowie Geburtsland und -jahr (zur Kontrolle geografischer Unterschiede)</p>																																																																							
Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)	<p>Ergebnis 1: Geburten in einer low-level NICU-Station und einem low-volume KH stehen im Zusammenhang mit höherer Mortalität.</p> <p>Ergebnis 2: Das KH-Volumen hat einen höheren Einfluss auf Tod, Tod oder IVH und Tod oder NEC im Vergleich zum NICU Level*</p> <p>Ergebnis 3: VLBW-Volumen zeigte keinen Zusammenhang mit signifikanten Unterschieden hinsichtlich Tod oder BPD bzw. Tod oder ROP</p> <p>Table 3. Risk-Adjusted Odds Ratios for Death and Morbidity-Mortality Composite Outcomes After Simultaneous Adjustment for Both NICU Level and Annual Volume of VLBW Infant Deliveries*</p> <table border="1" data-bbox="485 1189 1378 1464"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Hospital Factor</th> <th colspan="5">Odds Ratio (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Death</th> <th>Death or BPD</th> <th>Death or Severe IVH</th> <th>Death or NEC</th> <th>Death or ROP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">NICU level</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>1.08 (0.90-1.28)</td> <td>1.38 (1.06-1.79)</td> <td>1.15 (0.98-1.37)</td> <td>0.95 (0.81-1.12)</td> <td>0.73 (0.59-0.90)</td> </tr> <tr> <td>IIA/B</td> <td>1.15 (0.94-1.41)</td> <td>1.43 (1.13-1.82)</td> <td>1.15 (0.97-1.36)</td> <td>1.12 (0.90-1.39)</td> <td>0.91 (0.71-1.18)</td> </tr> <tr> <td>IIIA</td> <td>0.89 (0.78-1.01)</td> <td>1.17 (0.92-1.49)</td> <td>0.90 (0.79-1.04)</td> <td>0.94 (0.82-1.08)</td> <td>0.63 (0.49-0.82)</td> </tr> <tr> <td>IIIB/C</td> <td>1 [Reference]</td> <td>1 [Reference]</td> <td>1 [Reference]</td> <td>1 [Reference]</td> <td>1 [Reference]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">No. of deliveries</td> </tr> <tr> <td>≤10</td> <td>1.63 (1.35-1.96)</td> <td>0.71 (0.55-0.91)</td> <td>1.36 (1.14-1.63)</td> <td>1.33 (1.12-1.57)</td> <td>1.14 (0.92-1.41)</td> </tr> <tr> <td>11-25</td> <td>1.25 (1.09-1.44)</td> <td>0.80 (0.65-0.98)</td> <td>1.15 (1.01-1.33)</td> <td>1.06 (0.92-1.21)</td> <td>0.95 (0.78-1.16)</td> </tr> <tr> <td>26-50</td> <td>1.24 (1.12-1.38)</td> <td>1.07 (0.88-1.29)</td> <td>1.15 (1.04-1.28)</td> <td>1.10 (0.99-1.22)</td> <td>1.02 (0.88-1.18)</td> </tr> <tr> <td>>50</td> <td>1 [Reference]</td> <td>1 [Reference]</td> <td>1 [Reference]</td> <td>1 [Reference]</td> <td>1 [Reference]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; NICU, neonatal intensive care unit; ROP, retinopathy of prematurity; VLBW, very low-birth-weight.</p> <p>* Odds ratios are adjusted for birth weight; sex; small for gestational age status; multiple gestation status; maternal age, race, and insurance status; maternal chronic hypertension, renal disease, and diabetes mellitus; gestational diabetes and hypertension; abnormal placentation; oligohydramnios; premature rupture of membranes; chorioamnionitis; precipitous labor; diagnosis of fetal distress; mode of delivery; year; state; NICU level; and annual volume of VLBW infant deliveries.</p>	Hospital Factor	Odds Ratio (95% CI)					Death	Death or BPD	Death or Severe IVH	Death or NEC	Death or ROP	NICU level						I	1.08 (0.90-1.28)	1.38 (1.06-1.79)	1.15 (0.98-1.37)	0.95 (0.81-1.12)	0.73 (0.59-0.90)	IIA/B	1.15 (0.94-1.41)	1.43 (1.13-1.82)	1.15 (0.97-1.36)	1.12 (0.90-1.39)	0.91 (0.71-1.18)	IIIA	0.89 (0.78-1.01)	1.17 (0.92-1.49)	0.90 (0.79-1.04)	0.94 (0.82-1.08)	0.63 (0.49-0.82)	IIIB/C	1 [Reference]	No. of deliveries						≤10	1.63 (1.35-1.96)	0.71 (0.55-0.91)	1.36 (1.14-1.63)	1.33 (1.12-1.57)	1.14 (0.92-1.41)	11-25	1.25 (1.09-1.44)	0.80 (0.65-0.98)	1.15 (1.01-1.33)	1.06 (0.92-1.21)	0.95 (0.78-1.16)	26-50	1.24 (1.12-1.38)	1.07 (0.88-1.29)	1.15 (1.04-1.28)	1.10 (0.99-1.22)	1.02 (0.88-1.18)	>50	1 [Reference]								
Hospital Factor	Odds Ratio (95% CI)																																																																							
	Death	Death or BPD	Death or Severe IVH	Death or NEC	Death or ROP																																																																			
NICU level																																																																								
I	1.08 (0.90-1.28)	1.38 (1.06-1.79)	1.15 (0.98-1.37)	0.95 (0.81-1.12)	0.73 (0.59-0.90)																																																																			
IIA/B	1.15 (0.94-1.41)	1.43 (1.13-1.82)	1.15 (0.97-1.36)	1.12 (0.90-1.39)	0.91 (0.71-1.18)																																																																			
IIIA	0.89 (0.78-1.01)	1.17 (0.92-1.49)	0.90 (0.79-1.04)	0.94 (0.82-1.08)	0.63 (0.49-0.82)																																																																			
IIIB/C	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]																																																																			
No. of deliveries																																																																								
≤10	1.63 (1.35-1.96)	0.71 (0.55-0.91)	1.36 (1.14-1.63)	1.33 (1.12-1.57)	1.14 (0.92-1.41)																																																																			
11-25	1.25 (1.09-1.44)	0.80 (0.65-0.98)	1.15 (1.01-1.33)	1.06 (0.92-1.21)	0.95 (0.78-1.16)																																																																			
26-50	1.24 (1.12-1.38)	1.07 (0.88-1.29)	1.15 (1.04-1.28)	1.10 (0.99-1.22)	1.02 (0.88-1.18)																																																																			
>50	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]																																																																			
Schlussfolgerungen der Autoren	<p>Es besteht ein Zusammenhang zwischen Volume/NICU Level und patientenrelevanten Outcomes. Der vorgeburtliche Transfer von Hochrisikoschwangeren in Krankenhäuser mit hohem Volume und hohem NICU-Level* könnte die Mortalität reduzieren und Outcomes verbessern.</p>																																																																							

* NICU-Level basierend auf der Definition der AAP vgl. Anhang II

Studie, Setting	Kastenberg 2015 [9] (USA: Kalifornien)																				
Studiendesign, Fragestellung	retrospektive Kohortenstudie Hypothese: Kinder mit NEC stellen eine besondere Hochrisiko-Subpopulation dar, die von frühzeitiger Diagnostik, intensiviertem frühem Management und möglichem Transfer zu tertiären KH profitieren können. Ziel: Mortalitätsraten der Subpopulation bestimmen und in Verbindung mit dem Versorgungslevel sowie dem VLBW-Hospital Volume setzen																				
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	a) Ursprung der Daten: California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC)- Einrichtungen b) 2005-2011																				
Zahl der Beobachtungseinheiten	30.566 VLBW infants (=alle VLBW-Kinder, die in den CPQCC-Einrichtungen in o.g. Zeitraum geboren wurden) → davon: n=1.879 mit NEC																				
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> VLBW-I (<1500g), geboren im Zeitraum 2005-2011 geboren in einer zur CPQCC-gehörenden Einrichtungen für weitere Analysen dann: Diagnose von NEC (bezogen auf die einheitlichen Diagnosekriterien der CPQCC) → The CPQCC labeled VLBW infants as having NEC if they were diagnosed with NEC at operation or at postmortem examination, or if NEC was diagnosed clinically and radiographically according to the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> 1 or more clinical findings including bilious gastric aspirate or emesis, abdominal distention, or occult or gross blood in the stool in the absence of an anal fissure, and 1 or more radiographic findings including pneumatosis intestinalis, hepatobiliary gas, or pneumoperitoneum. Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> NEC-Kinder mit gastrointestinaler Perforation, wegen früherem Krankheitsauftreten, geringerer Mortalität und der allgemeinen Überzeugung, dass die fokale Perforation eine klinische Einheit ist, die sich von der NEC unterscheidet 																				
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	Empirische Testung des Volumes und der NICU-Level* Cut offs → Entwicklung von 25er, 50er und 75er Perzentilen <table border="1"> <thead> <tr> <th>Perzentile</th> <th>Level II</th> <th>Level IIIA</th> <th>Level IIIB</th> <th>Level IIIC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25er</td> <td>23</td> <td>25</td> <td>42</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>50er (Median)</td> <td>43</td> <td>45</td> <td>63</td> <td>125</td> </tr> <tr> <td>75er</td> <td>64</td> <td>90</td> <td>103</td> <td>164</td> </tr> </tbody> </table> Level IIIB neonatal intensive care units (NICUs) with more than 100 VLBW admissions per year were considered high volume and were combined with the level IIIC NICUs to represent the highest-level, highest-volume centers.	Perzentile	Level II	Level IIIA	Level IIIB	Level IIIC	25er	23	25	42	85	50er (Median)	43	45	63	125	75er	64	90	103	164
Perzentile	Level II	Level IIIA	Level IIIB	Level IIIC																	
25er	23	25	42	85																	
50er (Median)	43	45	63	125																	
75er	64	90	103	164																	
Outcomes	In-hospital mortality																				

<p>Statistische Verfahren, Risikoadjustierung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoadjustierungsmodell: Vergleich der kindlichen und mütterlichen Variablen zwischen den NICU Levels: Chi-Quadrat (kategoriale Variablen), Wilcoxon rank sum test (kontinuierliche Variablen) und Einschluss ins Risikoadjustierungsmodell, wenn statistisch „evidence of confounding was greater than 10%“, a priori Festlegung von sex, black race and multiple gestation als perinatale Risikofaktoren • Multivariate logistische Regression • Auswertung für alle Kinder, Kinder mit NEC und Kinder ohne NEC 																																									
<p>Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)</p>	<p>High-level*, high-volume (level IIIB with >100 VLBW cases per year and level IIIC) hospitals achieved the lowest risk-adjusted mortality.</p> <table border="1" data-bbox="475 607 1369 772"> <caption>Table 3. ORs for Mortality by NICU Volume and Level of Care for VLBW Infants in California, 2005-2011^a</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">NICU Level and Volume</th> <th colspan="2">All VLBW Infants</th> <th colspan="2">VLBW Infants Without NEC</th> <th colspan="2">VLBW Infants With NEC</th> </tr> <tr> <th>OR (95% CI)</th> <th>P Value</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>P Value</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>P Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Level II (all volumes)</td> <td>1.21 (1.04-1.41)</td> <td>.02</td> <td>1.21 (1.02-1.43)</td> <td>.03</td> <td>1.25 (0.82-1.90)</td> <td>.30</td> </tr> <tr> <td>Level IIIA (all volumes)</td> <td>1.34 (1.17-1.52)</td> <td><.001</td> <td>1.32 (1.14-1.51)</td> <td><.001</td> <td>1.51 (1.05-2.15)</td> <td>.02</td> </tr> <tr> <td>Level IIIB (low volume)</td> <td>1.31 (1.19-1.46)</td> <td><.001</td> <td>1.29 (1.15-1.44)</td> <td><.001</td> <td>1.42 (1.08-1.87)</td> <td>.01</td> </tr> <tr> <td>Level IIIB/IIIC (high volume)</td> <td>1 [Reference]</td> <td></td> <td>1 [Reference]</td> <td></td> <td>1 [Reference]</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: NEC, necrotizing enterocolitis; NICU, neonatal intensive care unit; OR, odds ratio; VLBW, very low birth weight.</p> <p>^a Model included year of birth, sex, black race, birth weight, gestational age, Apgar scores at 1 and 5 minutes, severity-weighted congenital malformation score, patent ductus arteriosus, antenatal corticosteroid administration, respiratory distress syndrome, mechanical ventilation longer than 4 hours, multiple gestation, and prenatal care as well as maternal hypertension, gestational diabetes, and chorioamnionitis.</p> <p>We ran a subset analysis of only infants requiring surgery for NEC and found that, although there was no statistically significant difference in the odds of developing NEC necessitating surgery by birth hospital, there was a trend toward improved survival for infants with surgical NEC born into the high-volume level IIIB/IIIC high-volume NICUs (an approximately 20% decrease in odds of mortality).</p>	NICU Level and Volume	All VLBW Infants		VLBW Infants Without NEC		VLBW Infants With NEC		OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value	Level II (all volumes)	1.21 (1.04-1.41)	.02	1.21 (1.02-1.43)	.03	1.25 (0.82-1.90)	.30	Level IIIA (all volumes)	1.34 (1.17-1.52)	<.001	1.32 (1.14-1.51)	<.001	1.51 (1.05-2.15)	.02	Level IIIB (low volume)	1.31 (1.19-1.46)	<.001	1.29 (1.15-1.44)	<.001	1.42 (1.08-1.87)	.01	Level IIIB/IIIC (high volume)	1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]	
NICU Level and Volume	All VLBW Infants		VLBW Infants Without NEC		VLBW Infants With NEC																																					
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value																																				
Level II (all volumes)	1.21 (1.04-1.41)	.02	1.21 (1.02-1.43)	.03	1.25 (0.82-1.90)	.30																																				
Level IIIA (all volumes)	1.34 (1.17-1.52)	<.001	1.32 (1.14-1.51)	<.001	1.51 (1.05-2.15)	.02																																				
Level IIIB (low volume)	1.31 (1.19-1.46)	<.001	1.29 (1.15-1.44)	<.001	1.42 (1.08-1.87)	.01																																				
Level IIIB/IIIC (high volume)	1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]																																					
<p>Schlussfolgerungen der Autoren</p>	<p>Among VLBW infants with NEC, mortality was significantly increased at level IIIA and IIIB low-volume NICUs compared with the mortality for VLBW infants born into level IIIB/IIIC high-volume NICUs. Infants born into level II NICUs had a significantly higher rate of acute transfer and shorter birth hospital length of stay. These findings suggest the existence of effective triage practices for infants with suspected NEC born into low-level centers and an immediate opportunity for quality improvement initiatives at midlevel centers.</p> <p>→ Continued improvement in outcomes for these high-risk infants therefore depends on either eliminating existing deficiencies across levels of care or improving the triage of high-risk newborns to tertiary centers earlier in the course of the disease.</p>																																									

* NICU-Level basierend auf der Definition der AAP vgl. Anhang II

Studie, Setting	Kutschmann 2012 [10] (Deutschland)
Studiendesign, Fragestellung	Retrospektive Beobachtungsstudie, Sekundärdatenanalyse Ziele: <ul style="list-style-type: none"> • Einfluss der Fallzahl auf die risikoadjustierte Mortalität • Diskriminationsfähigkeit einer Mindestmengenregelung von 30 Fällen pro Jahr
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	Mit Einverständnis der Lenkungsstellen der Landesarbeitsgemeinschaften für Qualitätssicherung wurden anonymisierte Neonataldaten der Erfassungsjahre 2007 bis 2009 aus Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen ausgewertet, die durch die Ärztekammer Westfalen-Lippe zusammengeführt worden waren.
Zahl der Beobachtungseinheiten	9.997 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g (173 Einrichtungen). → Nach Ausschluss: 8.259 Frühgeborene
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborene mit Geburtsgewicht unter 1250g • Dokumentation des Entlassungsgrundes: „Entlassung nach Hause“ oder „Tod“ Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation des Entlassungsgrundes: „Zurückverlegung in die geburtshilfliche Abteilung“ oder „Verlegung in andere Klinik/Abteilung“ (Mortalität kann nicht berechnet werden) • Frühgeborene, die später als 24 Stunden nach der Geburt in der Neonatologie aufgenommen wurden
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	Die Variable „Fallzahl“ wird in zwei Varianten berücksichtigt. <ol style="list-style-type: none"> 1. Entsprechend der Mindestmengenregelung – als dichotom skalierte Variable mit den beiden Kategorien „Fallzahl 2009“ <ul style="list-style-type: none"> < 30 Frühgeborene vs. ≥ 30 Frühgeborene 2. Fallzahl als kategoriale Variable mit den 13 Kategorien <ul style="list-style-type: none"> ○ < 5 ○ 5 bis 9 ○ (...) ○ 55 bis 59 ○ ≥ 60
Outcomes	(risikoadjustierte) Mortalität
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	Risikoadjustierung (Basis: systematische Literaturrecherche zur Identifikation von möglichen Risikofaktoren) Multiple logistische Regression Verhältnis der erwarteten Mortalitätsrate („E“ für „expected“) pro Krankenhaus sowie pro KH-Gruppe (fallzahlbezogen) zur tatsächlich beobachteten Mortalitätsrate („O“ für „observed“): <ul style="list-style-type: none"> • Ist $O/E < 1$, und damit die beobachtete Mortalität niedriger als aufgrund des Risikoprofils der Frühgeborenen eigentlich zu erwarten wäre, kann dies als Hinweis auf eine überdurchschnittlich hohe Versorgungsqualität gewertet werden. • Ist die beobachtete Mortalität dagegen größer als die erwartete ($O/E > 1$), deutet dies auf eine unterdurchschnittliche Versorgungsqualität hin.

**Ergebnisse,
roh, adjustiert (OR,
KI, p,...)**
Ergebnis 1:

Bei Berücksichtigung der Fallzahl in dichotomer Form (Frühgeborene aus Häusern mit < 30 Fällen im Jahr 2009 versus Frühgeborene aus Häusern mit ≥ 30 Fällen) ist das adjustierte Sterberisiko für Kinder aus kleinen Abteilungen insgesamt höher als für Kinder aus großen Abteilungen (Odds Ratio: 1,34; $p = 0,001$).

Ergebnis 2:

Betrachtet man die Fallzahl in 5er-Kategorien (Tabelle 3), so zeigt sich im Vergleich zur Referenzkategorie eine signifikant erhöhte risikoadjustierte Mortalität bei den Fallzahlklassen „5–9“, „15–19“, „20–24“ und „35–39“. Dagegen ist für die vier Kategorien „30–34“, „40–44“, „50–54“ und „55–59“ das adjustierte Mortalitätsrisiko geringer als in der Referenzkategorie, allerdings nicht signifikant.

TABELLE 3
Risikoadjustierungsmodell mit Fallzahl als kategorial skaliertem Einflussfaktor

Risikofaktor	Kategorien/Einheit	Reg.-Koeff.	Standardfehler	p-Wert	Odds Ratio	95-%-KI
Mehrfingsgeburt	ja	0,4832	0,0943	< 0,001	1,6212	1,3475–1,9505
	nein	Referenzkategorie				
Geschlecht	männlich	0,4605	0,0872	< 0,001	1,5849	1,3359–1,8805
	weiblich	Referenzkategorie				
Geburtsgewicht	1 g	-0,0028	0,0004	< 0,001	0,9972	0,9964–0,9980
Schwangerschaftswoche	1 Woche	-0,2015	0,0273	< 0,001	0,8175	0,7750–0,8624
Körperlänge	1 cm	-0,0669	0,0228	0,003	0,9353	0,8945–0,9780
Fehlbildungen	schwere	2,9457	0,3154	< 0,001	19,0242	10,2525–35,3007
	keine / leichte	Referenzkategorie				
Größtes Basendefizit	≤ -15	1,3008	0,1388	< 0,001	3,6721	2,7977–4,8196
	-14 bis -10	0,5630	0,1134	< 0,001	1,7559	1,4060–2,1928
	≥ -9	Referenzkategorie				
Minimales FiO ₂	je 10 % Sauerstoffanteil	0,2266	0,0240	< 0,001	1,2543	1,1967–1,3147
Maximales FiO ₂	je 10 % Sauerstoffanteil	0,2134	0,0155	< 0,001	1,2379	1,2008–1,2761
Fallzahl*	0–4	0,1981	0,2393	0,408	1,2191	0,7627–1,9487
	5–9	0,4853	0,2335	0,038	1,6246	1,0279–2,5677
	10–14	0,1835	0,2080	0,378	1,2014	0,7991–1,8060
	15–19	0,3361	0,1592	0,035	1,3995	1,0244–1,9120
	20–24	0,7105	0,1838	< 0,001	2,0349	1,4194–2,9173
	25–29	0,1162	0,1631	0,476	1,1233	0,8159–1,5464
	30–34	-0,1412	0,2387	0,554	0,8683	0,5438–1,3864
	35–39	0,3835	0,1604	0,017	1,4674	1,0715–2,0097
	40–44	-0,0204	0,1827	0,911	0,9798	0,6849–1,4019
	45–49	0,0157	0,3216	0,961	1,0158	0,5408–1,9079
	50–54	-0,3407	0,2357	0,148	0,7113	0,4482–1,1288
55–59	-0,2713	0,2307	0,240	0,7624	0,4851–1,1982	
≥ 60	Referenzkategorie					
Konstante		5,2278				

* signifikante Werte sind fett dargestellt;
Reg.-Koeff. = Regressionskoeffizient; 95-%-KI = 95-%-Konfidenzintervall

Ergebnis 3:

Zur Einschätzung der **Diskriminationsfähigkeit der Mindestmengenregelung** wurden die 91 Krankenhäuser einbezogen, in denen entsprechend der im Jahr 2009 gültigen Mindestmenge mindestens 14 Frühgeborene versorgt worden waren. Bei 52 Krankenhäusern wird durch die Mindestmengenregelung eine unzureichende Versorgungsqualität angenommen, da sie weniger als 30 Fälle versorgten. 17 dieser Häuser gehören aber gleichzeitig zu den 39 Häusern mit überdurchschnittlicher Qualität ($O/E < 1$). Dies entspricht auf Krankensebene einer Falsch-Negativ-Rate von 44 %. Andererseits wurden nur 2 975 der 5 306 in Krankenhäusern mit vermeintlich guter Qualität versorgten Frühgeborenen (Fallzahl ≥ 30) auch tatsächlich in Häusern mit überdurchschnittlicher Qualität behandelt. Damit beträgt der positive prädiktive Wert der Mindestmengenregelung auf Frühgeborenenenebene 56 %.

Schlussfolgerungen der Autoren	<p>Ein uneinheitliches Bild über die Fallzahlkategorien ergibt sich auch in der vorliegenden Studie, wenn man die Fallzahl in 5er-Kategorien betrachtet. Demnach sind auch in kleineren Fallzahlkategorien die Ergebnisse hinsichtlich der risikoadjustierten Mortalität zum Teil ebenso gut oder sogar noch besser als in der Gruppe der größten Kliniken. Der eingeschränkte Zusammenhang zwischen Fallzahl und Mortalität zeigt sich besonders auch in den Kategorien ab 50 Fällen pro Jahr, in denen die Spannweite der risikoadjustierten Mortalität zwischen 6 % und 19 % variiert. Diese hohe Variabilität selbst bei fallzahlstarken Institutionen wird auch von anderen Autoren beschrieben und bedingt, dass das Mindestmengenmodell sowohl auf Krankenhaus- als auch Fallebene nur eingeschränkt zwischen niedriger und hoher risikoadjustierter Mortalität unterscheiden kann. Die Variabilität der Ergebnisse selbst bei Kliniken mit sehr großer Fallzahl weist darauf hin, dass die Fallzahl nur ein Surrogatparameter für andere, die Versorgungsqualität direkt beeinflussende Faktoren ist, wie zum Beispiel die Personalstruktur, die Ausstattung, die Organisation, das Prozess- und interne Qualitätsmanagement sowie die Qualitätskultur</p>
---------------------------------------	---

Studie, Setting	Watson 2014 [13] (England)
Studiendesign, Fragestellung	Retrospektive Kohortenstudie Ziel: Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Hospital-Volume und Mortalität, Morbidität
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	a) Daten der National Neonatal Research Database (NNRD), die im Rahmen des Neonatal Economic, Staffing and Clinical Outcomes Project (NESCOP) erhoben wurden → The NNRD is held by the Neonatal Data Analysis Unit (NDAU), Imperial College, London, and was created from patient-level electronic records of all infants admitted to 168 of 173 neonatal units in England. b) 01. Januar 2009 bis 31. Dezember 2012
Zahl der Beobachtungseinheiten	Klinische Daten von 165 NHS Neonatologien in England, die Daten in die National Neonatal Research Database eingespeist haben und am Neonatal Economic, Staffing and Clinical Outcomes Project teilgenommen haben 20.554 Frühgeborene, die vor der 33. SSW geboren wurden: <ul style="list-style-type: none"> • 17.995: 27.–32. SSW • 2.559: vor der 27. SSW
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> • We extracted records from the NNRD of all infants born in participating centres at $\leq 32+6$ weeks+days gestation, admitted over the period 1 January 2009–31 December 2011, and who were discharged or died over the same period. Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> • We excluded infants who only received transitional care (n=5), which was defined according to English Department of Health's Healthcare Resource Group (HRG4) code 'XA04Z'. • Fehlende Outcome-Daten
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	<ol style="list-style-type: none"> 1. A 'high-volume' unit was defined as one whose volume was in the top quartile of all neonatal units in the sample (<i>by number of care days</i>) 2. To aid comparison with other studies, in particular from the USA, and as a robustness check, 'high volume' was also defined as 100 very low birthweight (VLBW; <1500 g) admissions of infants born in the same hospital per annum.
Outcomes	Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> • Neonatale Mortalität (28 Tage), • In-hospital Mortalität, Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> • operative Maßnahmen bei NEC, • Behandlung der ROP oder BPD
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	Adjustiertes logistisches Regressionsmodell sowie Einbezug von Instrumentalvariablen (z.B. Entfernung zum KH) Risikoadjustierungsmodell mit folgenden Variablen: <ul style="list-style-type: none"> • gestational age at birth • gestational age squared • birthweight z-score (birth weight standardised by gestational age week) • whether the mother received a full or partial course of antenatal steroids • sex • infant year of birth • whether or not the mother came from an area within the lowest decile of the Index of Multiple Deprivation 2007 score
Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)	Ergebnis 1: "Standard" logistisches Regressionsmodell

- Für Kinder, die in einem **high-volume-KH (oberstes Quartil)** behandelt wurden, konnte ein reduziertes OR bezogen auf Mortalität (28 Tage) dargestellt werden (**Kinder $\leq 32+6$ SSW**: OR 0.73, 95% CI 0.56 to 0.95, $p=0.018$; **Kinder $\leq 26+6$ SSW**: OR 0.62, 95% CI 0.44 to 0.87, $p=0.006$); dies gilt nicht für Kinder der 27+0 bis 32+6 SSW
- Kinder $\leq 26+6$ SSW außerdem *reduziertes* OR bezogen auf "any in-hospital mortality" (0.71, 95% CI 0.52 to 0.97, $p=0.033$) sowie *erhöhtes* OR bezogen auf die BPD (OR 1.59, 95% CI 1.18 to 2.14, $p=0.002$)
- keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der morbiditätsbezogenen Outcomes

Table 2 Adjusted ORs for outcomes associated with admission to either tertiary or high-volume neonatal care at the hospital of birth using a 'standard' logistic regression model

Outcome	Tertiary neonatal unit			High-volume neonatal unit†		
	(1) $\leq 32^{+6}$ weeks	(2) $\leq 26^{+6}$ weeks	(3) $27^{+0}-32^{+6}$ weeks	(4) $\leq 32^{+6}$ weeks	(5) $\leq 26^{+6}$ weeks	(6) $27^{+0}-32^{+6}$ weeks
Neonatal mortality	0.77 (0.59 to 1.00)	0.65* (0.46 to 0.91)	0.92 (0.69 to 1.22)	0.73* (0.56 to 0.95)	0.62** (0.44 to 0.87)	0.86 (0.65 to 1.14)
Any in-hospital mortality	0.91 (0.72 to 1.15)	0.78 (0.57 to 1.06)	1.06 (0.83 to 1.36)	0.83 (0.65 to 1.05)	0.71* (0.52 to 0.97)	0.96 (0.75 to 1.24)
BPD	1.23** (1.07 to 1.40)	1.50** (1.11 to 2.01)	1.17 (0.99 to 1.39)	1.11 (0.97 to 1.28)	1.59** (1.18 to 2.14)	1.02 (0.86 to 1.22)
Treatment for ROP	1.26 (0.91 to 1.75)	1.09 (0.76 to 1.57)	1.52 (0.91 to 2.55)	0.95 (0.68 to 1.32)	0.81 (0.56 to 1.17)	1.22 (0.71 to 2.08)
Surgery for NEC	1.05 (0.76 to 1.44)	0.89 (0.58 to 1.36)	1.17 (0.80 to 1.70)	1.05 (0.76 to 1.45)	0.94 (0.62 to 1.45)	1.11 (0.76 to 1.61)
PMA at discharge >40 weeks	1.17 (0.97 to 1.41)	1.09 (0.87 to 1.37)	1.19 (0.97 to 1.47)	1.13 (0.94 to 1.37)	1.11 (0.89 to 1.38)	1.11 (0.90 to 1.37)

Values are ORs (95% CI).
Models are adjusted for gestational age, gestational age squared, birthweight z-score, use of antenatal steroids, gender, infant year of birth and deprivation.
* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.
†High volume was defined as being in the top quartile of units by number of care days provided to infants born at $\leq 32^{+6}$ weeks gestation.
BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; PMA, postmenstrual age; ROP, retinopathy of prematurity.

Ergebnis 2: IV- Logistisches Regressionsmodell

- Kinder $\leq 26+6$ SSW und $\leq 32+6$ SSW: Behandlung in **high-volume-KH (oberstes Quartil)** zeigte ein signifikant reduziertes OR bezogen auf die Mortalität (28 Tage) (OR 0.54, 95% CI 0.33-0.87 respektive OR 0.70, 95% CI 0.53 to 0.92, $p=0.011$) und „any in-hospital mortality“ (OR 0.51, 95% CI 0.33-0.79 respektive OR 0.68, 95% CI 0.54 to 0.85, $p=0.001$)
- Kinder $\leq 26+6$ SSW, die in high-volume-KH (oberstes Quartil) behandelt wurden: *erhöhtes* OR bezogen auf die BPD (OR 1.78, 95% CI 1.12 to 2.81, $p=0.014$)
- ebenfalls keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der morbiditätsbezogenen Outcomes

Table 4 Adjusted ORs for outcomes associated with admission to either tertiary or high-volume neonatal care at the hospital of birth using an instrumental variable logistic regression model

Outcome	Tertiary neonatal unit			High-volume neonatal unit†		
	(1) $\leq 32^{+6}$ weeks	(2) $\leq 26^{+6}$ weeks	(3) $27^{+0}-32^{+6}$ weeks	(4) $\leq 32^{+6}$ weeks	(5) $\leq 26^{+6}$ weeks	(6) $27^{+0}-32^{+6}$ weeks
Neonatal mortality	0.87 (0.66 to 1.15)	1.01 (0.63 to 1.61)	0.82 (0.58 to 1.14)	0.70* (0.53 to 0.92)	0.54** (0.33 to 0.87)	0.80 (0.56 to 1.13)
Any in-hospital mortality	0.85 (0.68 to 1.06)	0.95 (0.62 to 1.44)	0.84 (0.64 to 1.10)	0.68** (0.54 to 0.85)	0.51** (0.33 to 0.79)	0.80 (0.60 to 1.07)
BPD	1.19 (0.95 to 1.49)	1.04 (0.66 to 1.64)	1.17 (0.91 to 1.51)	1.05 (0.85 to 1.29)	1.78** (1.12 to 2.81)	0.96 (0.75 to 1.22)
Treatment for ROP	1.91* (1.16 to 3.14)	1.57 (0.83 to 2.96)	2.17* (1.06 to 4.47)	1.02 (0.60 to 1.73)	0.58 (0.29 to 1.15)	1.84 (0.83 to 4.05)
Surgery for NEC	1.17 (0.72 to 1.90)	0.81 (0.40 to 1.66)	1.34 (0.76 to 2.38)	1.26 (0.76 to 2.07)	1.11 (0.54 to 2.28)	1.35 (0.75 to 2.43)
PMA at discharge $>40^{+6}$ weeks	0.95 (0.73 to 1.22)	0.83 (0.60 to 1.13)	0.97 (0.72 to 1.31)	0.92 (0.72 to 1.17)	1.04 (0.78 to 1.40)	0.86 (0.67 to 1.14)

Values are ORs (95% CI).
Models are adjusted for gestational age, gestational age squared, birthweight z-score, use of antenatal steroids, gender, infant year of birth and deprivation.
* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$. †High volume was defined as being in the top quartile of units by number of care days provided to infants born at $\leq 32^{+6}$ weeks gestation.
BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; PMA, postmenstrual age; ROP, retinopathy of prematurity.

Ergebnis 3: Volume-Definition: High-Volume als ≥ 100 VLBW ($<1500g$) admissions per year

- signifikant geringeres OR bezogen auf „any in-hospital mortality“ bei VLBW Infants, die in high-volume KH (≥ 100 VLBW admissions per year) behandelt wurden
[Anmerkung FBMed: hier deutlich kleineres Sample, da nur wenige KH diese Vorgabe erfüllen → Hinweis der Autoren zu eingeschränkter Aussagekraft und weiten Konfidenzintervalle]

Schlussfolgerungen der Autoren

- Die Versorgung Frühgeborener in high-volume KH hat einen scheinbar positiven Effekt auf die Reduzierung der Mortalitätsrate
- Bezogen auf die morbiditätsbezogenen Outcomes war lediglich der der ROP signifikant bezogen auf die Behandlung in high-volume KH
- Die Ergebnisse/Trends waren über die unterschiedlichen Modelle hinaus konsistent.
- Unterschiede in der Höhe der OR zwischen dem Standard- und dem Instrumentalvariablenbezogenen logistischen Regressionsmodell: das Standardmodell hat die OR eher unterschätzt

Studie, Setting	Wehby 2012 [14] USA (New Jersey)
Studiendesign, Fragestellung	Sekundärdatenanalyse Ziel: Einfluss des Volumens von VLBWI auf die Krankenhausmortalität unter Berücksichtigung beobachtbarer und nicht beobachtbarer (instrumenteller) Variablen in New Jersey
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	<ul style="list-style-type: none"> • State Inpatient Dataset (KH-Entlassdaten, die systematisch und vollzählig an das New Jersey Department of Health and Senior Services gemeldet und von der AHRQ herausgegeben werden) • Daten (2000-2004) der jährlichen Befragungen der American Hospital Association (KH-Strukturen) • Daten (2009) zu NICU-Level* der American Academy of Pediatrics • Soziodemographische Daten auf Basis der Postleitzahlen-Bezirke: durchschnittlichen Schulbildung der erwachsenen Frauen, Median-Haushaltseinkommen aus der US-Volkszählung (2000), Arbeitslosenquoten des US Bureau of Labor Statistics (2000-2004). <p>a) KH-Daten, Bevölkerungsstatistik b) 2000-2004 (4 Jahre)</p>
Zahl der Beobachtungseinheiten	Über den gesamten Zeitraum: <ul style="list-style-type: none"> • Geburten: 4553 • KH: 63
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geburt in KH und verstorben bzw. nach Hause entlassen • Einlinge • VLBW zw. 500-1499 g <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mehrlinge • Verlegungen in anderes KH • Wohnsitz der Mutter außerhalb New Jerseys • <500 g • <24 SSW • kongenitale Anomalien
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	<p>3 Volume Kategorien (Kategorien-Grenzen in Bezug zu vorhergehenden Publikationen von Phibbs 2007 und Chung 2010) Volumen pro Jahr.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤50 (Low Volume) N=863 Pat. • 51–100 (Moderate Volume) N=1535 Pat. • >100 (High Volume) N=2155 Pat. <p>Kontinuierliche jährliche Volumenmessung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierliche Volumen-Maßzahl • Untersuchung der kontinuierlichen Messung anhand von 2 Volumenschwellenwerten: ≤50 vs. > 50 VLBWI jährlich
Outcomes	Outcome: In-Hospital Mortalität (Tod nach Entbindung und vor Entlassung nach Hause)
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	Logistische Regression (klassisch und mit Instrumental-Variable = IV-Modell), Sensitivitätsanalysen (Verlegungen, KH-Level*) Klassische Adjustierung

	<ul style="list-style-type: none"> • Soziodemographische Faktoren: Schulbildung, Einkommen, Arbeitslosenquote, Versicherungsstatus, Ethnie • Indikator für Antenatale/Geburts-Komplikationen (umfasst z.B. intrauterine Wachstumseinschränkung, Oligohydramnion) • Geburtsgewicht • KH-Struktur-Faktoren: Staffed hospital beds, Vollzeitäquivalente KH-Personal, Teaching-Hospital • NICU-Level (nicht im Modell nach Sensitivitätsanalyse) <p>Instrumental- Variable (IV), um die mütterliche „self-selection into treatment (hospital volume here) based on unobserved confounders“ zu berücksichtigen, d.h. es wird die Selbst-Auswahl der Mutter (in Bezug zur PLZ der Mutter) eines kleinen, mittleren oder großes Krankenhauses anhand nicht beobachtbarer Confounder beachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Differenz der Entfernung von High- zu Low-Volume KH (Fahrzeit in Minuten) • Differenz der Entfernung von High- zu Moderate-Volume KH (Fahrzeit in Minuten) • Aspekte des self selection Bias wurden bisher in Volume Outcome Analysen kaum betrachtet. Das Ignorieren der “self selection on unobservable confounders“ führt – nach Ansicht der Autoren – allerdings zu einer deutlichen Unterschätzung der Verbesserung des Überlebens der VLBL Kinder in higher volume Krankenhäusern. 																																																	
<p>Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)</p>	<p>Einfluss des KH-Volumens auf die In-Hospital Mortalität in 2 verschiedenen Adjustierungsmodellen (Klassische Adjustierung, Instrumental-Variablen-Model = IV)</p> <table border="1" data-bbox="507 1048 1385 1709"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Klass. Adjustierung OR and RR [95% KI]</th> <th colspan="2">IV Model OR and RR [95% KI]</th> </tr> <tr> <th>OR</th> <th>RR</th> <th>OR</th> <th>RR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kategoriales Volumen</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Low volume (≤50 infants)</td> <td>1.80** [1.09-2.99]</td> <td>1.45* [0.98-1.92]</td> <td>5.43** [1.21-27.47]</td> <td>2.76** [1.12-5.25]</td> </tr> <tr> <td>Moderate volume (51–100 infants)</td> <td>1.88** [1.05-3.37]</td> <td>1.49* [0.95-2.03]</td> <td>3.51*** [2.05-6.16]</td> <td>2.21*** [1.57-3.0]</td> </tr> <tr> <td>High volume (> 100 infants; reference)</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Kontinuierliches Volumen</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Increase by 10 infants</td> <td>0.95 [0.89-1.01]</td> <td>0.97* [0.93-1.01]</td> <td>0.84*** [0.78-0.91]</td> <td>0.9*** [0.87-0.94]</td> </tr> <tr> <td>Increase by 10 infants within volume of ≤50 infants</td> <td>0.99 [0.82-1.2]</td> <td>0.996 [0.89-1.1]</td> <td>0.95 [0.69-1.33]</td> <td>0.98 [0.83-1.1]</td> </tr> <tr> <td>Increase by 10 infants at volume >50 infants</td> <td>0.95 [0.89-1.03]</td> <td>0.97 [0.93-1.02]</td> <td>0.83** [0.77-0.90]</td> <td>0.89*** [0.85-0.93]</td> </tr> </tbody> </table> <p>* P < 0.1. **P < 0.05. ***P < 0.01.</p> <p>Bei der klassischen risikoadjustierten logistischen Regression werden low- und moderate-Volumina im Vergleich zu High-Volume-KH signifikant mit einer 1,8-fachen bzw. 1,88-fachen Erhöhung der Sterbewahrscheinlichkeiten assoziiert. Im IV-Modell ist dieser Effekt noch größer.</p> <p>Bei Betrachtung des kontinuierlichen Volumens zeigt sich im IV Modell, dass eine Zunahme des VLBW Volumens um 10 Kinder den Mortalitäts-Odds signifikant um 16% (OR=0.84) reduziert. Eine VLBW Volumen Zunahme von 10 Kinder in der</p>		Klass. Adjustierung OR and RR [95% KI]		IV Model OR and RR [95% KI]		OR	RR	OR	RR	Kategoriales Volumen					Low volume (≤50 infants)	1.80** [1.09-2.99]	1.45* [0.98-1.92]	5.43** [1.21-27.47]	2.76** [1.12-5.25]	Moderate volume (51–100 infants)	1.88** [1.05-3.37]	1.49* [0.95-2.03]	3.51*** [2.05-6.16]	2.21*** [1.57-3.0]	High volume (> 100 infants; reference)	1.00	1.00	1.00	1.00	Kontinuierliches Volumen					Increase by 10 infants	0.95 [0.89-1.01]	0.97* [0.93-1.01]	0.84*** [0.78-0.91]	0.9*** [0.87-0.94]	Increase by 10 infants within volume of ≤50 infants	0.99 [0.82-1.2]	0.996 [0.89-1.1]	0.95 [0.69-1.33]	0.98 [0.83-1.1]	Increase by 10 infants at volume >50 infants	0.95 [0.89-1.03]	0.97 [0.93-1.02]	0.83** [0.77-0.90]	0.89*** [0.85-0.93]
	Klass. Adjustierung OR and RR [95% KI]		IV Model OR and RR [95% KI]																																															
	OR	RR	OR	RR																																														
Kategoriales Volumen																																																		
Low volume (≤50 infants)	1.80** [1.09-2.99]	1.45* [0.98-1.92]	5.43** [1.21-27.47]	2.76** [1.12-5.25]																																														
Moderate volume (51–100 infants)	1.88** [1.05-3.37]	1.49* [0.95-2.03]	3.51*** [2.05-6.16]	2.21*** [1.57-3.0]																																														
High volume (> 100 infants; reference)	1.00	1.00	1.00	1.00																																														
Kontinuierliches Volumen																																																		
Increase by 10 infants	0.95 [0.89-1.01]	0.97* [0.93-1.01]	0.84*** [0.78-0.91]	0.9*** [0.87-0.94]																																														
Increase by 10 infants within volume of ≤50 infants	0.99 [0.82-1.2]	0.996 [0.89-1.1]	0.95 [0.69-1.33]	0.98 [0.83-1.1]																																														
Increase by 10 infants at volume >50 infants	0.95 [0.89-1.03]	0.97 [0.93-1.02]	0.83** [0.77-0.90]	0.89*** [0.85-0.93]																																														

	Volumen Gruppe > 50 Kinder verringert den Mortalitäts-Odds signifikant um 17% (OR=0.83).
Schlussfolgerungen der Autoren	<p>The results support regionalizing the delivery and care for VLBW infants at high-volume hospitals (> 100 VLBW infants annually). On the basis of our IV estimates, 87 infants (64%) of the 136 infants who died in low-volume hospitals would have survived if they were delivered at high-volume hospitals. Similarly, 138 infants (55%) of the 250 infants who died at moderate-volume hospitals would have survived if they were delivered at high-volume hospitals. [Anmerkung FBMed: Ergebnisberechnung nicht dargestellt]</p> <p>Therefore, policies that increase the access of at-risk pregnancies to high-volume hospitals will have large survival returns.</p>

* NICU-Level basierend auf der Definition der AAP vgl. Anhang II

Anhang IV: Ausgeschlossene Studien

Ausgeschlossene Studien (n=47), die im Volltext geprüft wurden (2. Screening)

Kurzdarstellung der ausführlich analysierten und ausgeschlossenen Studien (n=10)

Die folgenden Studien werden etwas umfassender dargestellt, da erst nach einer weitergehenden, ausführlicheren Analyse der Publikation die Ausschlussgründe definitiv bestimmbar waren.

De Graaf 2010	de Graaf JP, Ravelli AC, Visser GH, Hukkelhoven C, Tong WH, Bonsel GJ, et al. Increased adverse perinatal outcome of hospital delivery at night. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2010;117(9):1098-1107.
Hauptgründe:	(A1) Definition des Volumens umfasst alle Geburten (nicht nur VLBWI oder VPBI)
Studienziel:	Um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen einer Geburt am Abend oder in der Nacht sowie organisatorischen Faktoren der Geburtsstationen (z.B. Geburtszeit, Behandlungsmenge der Station sowie Ärzteschaft) und perinatalen (nachteiligen) Outcomes besteht
Outcomes:	perinatale Mortalität (=Tod unter der Geburt oder innerhalb von 7 Tagen nach Lebendgeburt); „perinatal adverse outcomes“ (z.B. 5-Minuten Apgar Score unter 7, Transfer zur NICU nach der Geburt des Kindes)
Grandi 2010	Grandi C, Gonzalez A, Meritano J, Grupo colaborativo N. [Patient volume, medical and nursing staffing and its relationship with risk-adjusted outcomes of VLBW infants in 15 Neocosur neonatal network NICUs]. Archivos Argentinos de Pediatría 2010;108(6):499-510.
Hauptgründe:	(A8) Studien aus Peru, Argentinien, Chile, Paraguay und Uruguay (= Ursprungsländer der hier ausgewerteten Daten) wurden im Rahmen des IQWiG-Berichtes nicht eingeschlossen und entsprechen den WHO Mortalitätsstraten B und D (Deutschland: A)
Studienziel:	Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Anzahl der behandelten Patienten sowie der Anzahl und Ausbildung des medizinischen Personals und der Morbidität, Mortalität von VLBW-Infants; Untersuchung von Unterschieden zwischen privaten und öffentlichen Einrichtungen (bezogen auf die erst genannte Fragestellung)
Outcomes:	Mortalität, Morbidität
Jochum 2008	Jochum F, Schmidt B, Schunk K, Hesse V, Distler B, Laske G, et al. Quality of care of VLBW neonates: relationship between unit volume and outcome is different between metropolitan and rural regions. Acta Paediatrica 2008;97(10):1470-1474.
Hauptgründe:	(A3) Fragestellung fokussiert nur indirekt auf Volume-Outcome-Beziehung, keine Adjustierung bzgl. relevanter Einflussfaktoren (erhebliches Verzerrungspotential)
Studienziel:	Es wird untersucht, ob es systematische Unterschiede in der Behandlungsqualität (Mortalität, Morbidität) zwischen kleineren (1000-2000 Geburten/Jahr; < 20 Neonatal-Betten) und größeren (> 3000 Geburten/Jahr; > 20 Neonatal-Betten) Neonatal-Zentren in Berlin gibt. [Ergebnis: es wurde kein Unterschied festgestellt]
Outcomes:	Mortalität, Morbidität

Lorch 2012	Lorch SA, Baiocchi M, Ahlberg CE, Small DS. The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants. <i>Pediatrics</i> 2012;130(2):270-278.
Hauptgründe:	(A1) Keine Definition des Volumes. Es wird ausschließlich zwischen „High-Level-Hospitals“ und „anderen Krankenhäusern“ unterschieden und nicht nach Leistungsmenge. Volume >50 VLBW-Geburten/Jahr ist ein Kriterium für High-Level-Hospitals. Es gibt aber keine Angaben zu Volume in den „anderen Krankenhäuser“ (Vergleichsgruppe). Kein klarer Volume-Bezug.
Studienziel:	Auswirkungen auf die Mortalität bei der Entbindung in einer High-Level-NICU im Vergleich zu anderen KH in drei verschiedenen US-Bundesstaaten mit unterschiedlichen Systemen der Zentralisierung und unterschiedlichen Patientenpopulationen
Outcomes:	Neonataler Tod: während der Hospitalisierung nach Entbindung Fetaler Tod: entweder ≥ 23 SSW oder ≥ 400 g
Michihata 2016	Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Hospital volume and mortality due to preterm patent ductus arteriosus. <i>Pediatrics International</i> 2016;58(11):1171-1175.
Hauptgründe:	(A8) Studien aus Japan wurden im Rahmen des IQWiG-Berichtes nicht eingeschlossen; außerdem: Subpopulation durch den Fokus auf Frühgeborene mit angeborenem Ductus arteriosus
Studienziel:	Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Hospital Volume und in-hospital mortality bei frühgeborenen Kindern mit angeborenem Ductus arteriosus
Outcomes:	in-hospital mortality
Profit 2016	Profit J, Gould JB, Bennett M, Goldstein BA, Draper D, Phibbs CS, et al. The Association of Level of Care With NICU Quality. <i>Pediatrics</i> 2016;137(3):e20144210.
Hauptgründe:	(A1) Fragestellung fokussiert nicht auf Volume-Outcome-Beziehung, sondern bezieht sich auf Fragen des Unterschieds der Versorgung zwischen NICU-Leveln auf der Basis eines aus 9 Variablen zusammengesetzten Scores (Baby-MONITOR)
Studienziel:	Untersuchung des Baby-MONITOR (composite indicator aus 9 Prozess- und Ergebnisparametern) und seiner Einzel-Komponenten im Hinblick auf Unterschiede der Versorgung und Outcomes zwischen verschiedene NICU-Leveln.
Outcomes:	Parameter des Scores (Baby-MONITOR), u.a. Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, im Krankenhaus erworbene bakterielle oder Pilz-Infektionen, moderate Hypothermie (< 36 Grad)
Shah 2015	Shah PS, Mirea L, Ng E, Solimano A, Lee SK. Association of unit size, resource utilization and occupancy with outcomes of preterm infants. <i>Journal of Perinatology</i> 2015;35(7):522-529.
Hauptgründe:	(A1) andere Fragestellung durch den Bezug zur Bettenanzahl
Studienziel:	Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen NICU Größe (Anzahl der Betten), der Auslastungsrate sowie dem Ressourceneinsatz bei Admission und der neonatalen Mortalität, Morbidität
Outcomes:	Mortalität, Morbidität

Shim 2013	Shim JW, Kim MJ, Kim EK, Park HK, Song ES, Lee SM, et al. The impact of neonatal care resources on regional variation in neonatal mortality among very low birthweight infants in Korea. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2013;27(2):216-225.
Hauptgründe:	(A8) Versorgungskontext nicht übertragbar (Südkorea mit extrem niedriger Geburtenrate, hoher Anzahl an VLBWI und hoher Mortalität bei VLBWI und unterversorgten ländlichen Regionen). Außerdem: Unzureichende Risikoadjustierung (Geburtsgewicht, NICU-Level, Region), sowie eine unklare Zusammensetzung der Beobachtungseinheiten, die in die Analyse eingegangen sind.
Studienziel:	Untersuchung der geographischen Verteilung von Geburten und Mortalität bei VLBWI, sowie Personalbesetzung, KH-Ressourcen und Level der NICU. Untersuchung der Faktoren, die in Bezug zu verschiedenen geographischen Regionen und verschiedenen KH mit einer niedrigen Sterblichkeit von VLBWI verbunden sind.
Outcomes:	Mortalität während KH-Aufenthalt
Trotter 2010	Trotter A, Pohlandt F. Aktuelle Ergebnisqualität der Versorgung von Frühgeborenen <1500 g Geburtsgewicht als Grundlage für eine Regionalisierung der Risikogeburten. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie 2010;214(2):55-61.
Hauptgründe:	(A3) Unzureichende Risikoadjustierung (Stratifizierung nach Geburtsgewicht) in Kombination mit unzureichenden statistischen Verfahren (keine Angabe zur Methode bei Volume-Outcome-Zusammenhang, lediglich Analyse von Varianz- und Mittelwertunterschieden), Kein einheitlicher Erfassungszeitraum der kumulierten Daten und insgesamt zu hinterfragende Eignung der Datengrundlage.
Studienziel:	Erhebung der Ergebnisqualität (Mortalität, Morbidität) und Evaluation des Einflusses der Versorgungsfrequenz (<50, ≥50) von VLBWI <1500 g in den Jahren 2004-2008 in 28 Perinatalzentren in Baden-Württemberg
Outcomes:	Mortalität während KH-Aufenthalt, Morbidität (Hirnblutung °III / IV, Retinopathie mit OP, sowie Entlassung nach Hause ohne IVH > II°, ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf und ohne Operation einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK), ohne Laser- oder Kryotherapie einer ROP)
Wehby 2012	Wehby GL, Lopez-Camelo J, Castilla EE. Hospital volume and mortality of very low-birthweight infants in South America. Health Services Research 2012;47(4):1502-1521.
Hauptgründe:	(A8) Versorgungskontext nicht übertragbar. Autoren selbst zielen bei der Fragestellung darauf, ob es auch einen Volume-Effekt in weniger entwickelten (less developed) Länder gibt. Auserdem schränken sie die Übertragbarkeit selbst ein, da die Mortalitätsrate von VLBWI in diesen Ländern in diesem Zeitraum etwa doppelt so hoch ist als in entwickelteren Länder (z.B. Kalifornien, USA)
Studienziel:	Untersuchung der Auswirkungen des KH-Volumens von VLBWI auf die stationäre Mortalität von VLBWI und VPBI in 66 KH aus 3 südamerikanischen (less developed) Ländern (Argentinien, Brasilien, Chile).
Outcomes:	Mortalität während KH-Aufenthalt

Liste der weiteren ausgeschlossenen Studien (n=37)

Die nachfolgende Liste stellt die weiteren ausgeschlossenen Studien, nach Ausschlusskriterium sortiert dar. Diese Volltextpublikationen konnten eindeutig mit einem bestimmten Grund ausgeschlossen werden und bedurften keiner vertieften Analyse.

Ausschlusskriterium A1 (Thematisch nicht relevant)

1. **Ambalavanan N, Walsh M, Bobashev G, Das A, Levine B, Carlo WA, et al.** Intercenter Differences in Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2011;127(1):E106-E116.
2. **Banihani R, Khurshid F, Al-Wassia H, Asztalos E, Shah P, Moore A, et al.** Mortality rates and nicu outcomes of neonates born at the limits of viability in inborn VS outborn centres. *Paediatr Child Health* 2010;15(Suppl A):48A-49A.
3. **Barros H, Rodrigues C, Baia I, Rodrigues T, Do Ceu Machado M, Graca L, et al.** [Effective perinatal intensive care in Europe (EPICE) - Project de scription and first results in Portugal]. *Arquivos de Medicina* 2014;28(6):183-190.
4. **Bolisetty S, Legge N, Bajuk B, Lui K, New South W, the Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data C.** Preterm infant outcomes in New South Wales and the Australian Capital Territory. *Journal of Paediatrics & Child Health* 2015;51(7):713-721.
5. **Boussicault G, Branger B, Savagner C, Roze JC.** Survival and neurologic outcomes after extremely preterm birth. *Archives de Pediatrie* 2012;19(4):381-390.
6. **Delmas O, Garcia P, Bernard V, Fabre M, Vialet R, Boubred F, et al.** [Neurodevelopmental outcome at 3 years of age of infants born at less than 26 weeks]. *Archives de Pediatrie* 2016;23(9):927-934.
7. **Gale C, Santhakumaran S, Nagarajan S, Statnikov Y, Modi N.** Impact of managed clinical networks on NHS specialist neonatal services in England: population based study. *BMJ* 2012;344:Article No. e2105.
8. **Grushka JR, Laberge JM, Puligandla P, Skarsgard ED.** Effect of hospital case volume on outcome in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Pediatric Surgery Network. *Journal of Pediatric Surgery* 2009;44(5):873-876.
9. **Heller G.** Auswirkungen der Einführung von Mindestmengen in der Behandlung von sehr untergewichtigen Früh und Neugeborenen (VLBW's): Eine Simulation in Echtzeiten. In: Klauber J, Robra B, Schellschmidt H (Eds). *Krankenhaus-Report 2008/2009; Schwerpunkt: Versorgungszentren*. Stuttgart: Schattauer; 2008. S. 183-199.
10. **Hemminki E, Heino A, Gissler M.** Should births be centralised in higher level hospitals? Experiences from regionalised health care in Finland. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2011;118(10):1186-1195.
11. **Hossain S, Shah PS, Ye XY, Darlow BA, Lee SK, Lui K, et al.** Outborns or Inborns: Where Are the Differences? A Comparison Study of Very Preterm Neonatal Intensive Care Unit Infants Cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology* 2016;109(1):76-84.
12. **Howell EA, Zeitlin J, Hebert PL, Balbierz A, Egorova N.** Association Between Hospital-Level Obstetric Quality Indicators and Maternal and Neonatal Morbidity. *JAMA* 2014;312(15):1531-1541.
13. **Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al.** Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr* 2015;169(2):e143676.

14. **Lara DA, Fixler DE, Ethen MK, Canfield MA, Nembhard WN, Morris SA.** Prenatal Diagnosis, Hospital Characteristics, and Mortality in Transposition of the Great Arteries. *Birth Defects Research* 2016;106(9):739-748.
15. **Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L.** Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304(9):992-1000.
16. **Lehtonen L, Rautava L, Korvenranta E, Korvenranta H, Peltola M, Hakkinen U.** PERFECT preterm infant study. *Annals of Medicine* 2011;43(Suppl 1):S47-53.
17. **Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL.** Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPI-Cure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(3):F181-188.
18. **Ounpraseuth S, Gauss CH, Bronstein J, Lowery C, Nugent R, Hall R.** Evaluating the effect of hospital and insurance type on the risk of 1-year mortality of very low birth weight infants: controlling for selection bias. *Medical Care* 2012;50(4):353-360.
19. **Pyykonen A, Gissler M, Jakobsson M, Petaja J, Tapper AM.** Determining obstetric patient safety indicators: the differences in neonatal outcome measures between different-sized delivery units. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2014;121(4):430-437.
20. **Rautava L, Eskelinen J, Hakkinen U, Lehtonen L.** 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care. *JAMA Pediatrics* 2013;167(1):40-46.
21. **Rochow N, Landau-Crangle E, Lee S, Schunemann H, Fusch C.** Quality Indicators but Not Admission Volumes of Neonatal Intensive Care Units Are Effective in Reducing Mortality Rates of Preterm Infants. *PLoS ONE* 2016;11(8):Article No. e0161030.
22. **Tabbutt S, Ghanayem N, Ravishankar C, Sleeper LA, Cooper DS, Frank DU, et al.** Risk factors for hospital morbidity and mortality after the Norwood procedure: A report from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction trial. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2012;144(4):882-895.
23. **Vasquez DN, Das Neves AV, Vidal L, Moseinco M, Lapadula J, Zakalik G, et al.** Characteristics, Outcomes, and Predictability of Critically Ill Obstetric Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Critical Care Medicine* 2015;43(9):1887-1897.

Ausschlusskriterium A2 (Publikationstyp)

1. **Grisaru-Granovsky S, Keinan-Boker L.** Annual volume of very low-birth-weight infant deliveries appears to be more important than level of neonatal intensive care unit for optimizing perinatal care. *Evidence Based Medicine* 2016;21(1):32.
2. **Hummler H.** Aktuelle Ergebnisqualität der Versorgung von Frühgeborenen < 1 500 g Geburtsgewicht als Grundlage für eine Regionalisierung der Risikogeburten. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2010;214(3):126-127.
3. **Hummler H, Bartels DB, Poets CF.** Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Acta Paediatrica* 2009;98(4):609-610; author reply 610-611.
4. **Jacob J, Kamitsuka M, Clark RH, Kelleher AS, Spitzer AR.** Etiologies of NICU Deaths. *Pediatrics* 2015;135(1):E59-E65.
5. **Thomas DS.** Review of Causal Factors in Infant Mortality, by Robert Morse Woodbury, Ph.D. United States Department of Labor, Children's Bureau, Publication No. 142. Washington: Government Printing Office. 1925. xi, 245 pp. *International Journal of Epidemiology* 2015;44(5):1498-1499.
6. **Vochem M.** Aktuelle Ergebnisqualität der Versorgung von Frühgeborenen < 1 500 g Geburtsgewicht als Grundlage für eine Regionalisierung der Risikogeburten. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2010;214(3):126.

Ausschlusskriterium A3 (Studiendesign)

1. **Berger TM, Steurer MA, Woerner A, Meyer-Schiffer P, Adams M.** Trends and centre-to-centre variability in survival rates of very preterm infants (<32 weeks) over a 10-year-period in Switzerland. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition 2012;97(5):F323-328.
2. **Böhler T, Schaeff B, Waibel B, Mohrmann M.** Perinatalzentren in Baden-Württemberg: Auswirkungen von Mindestmengen und Qualitätsprüfungen durch den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK). Gesundheitswesen 2012;74(2):87-94.
3. **Holmstrom ST, Phibbs CS.** Regionalization and mortality in neonatal intensive care. Pediatric Clinics of North America 2009;56(3):617-630.
4. **Parazzini F, Cipriani S, Bulfoni G, Bulfoni C, Bellu R, Zanini R, et al.** Mode of delivery and level of neonatal care in Lombardy: a descriptive analysis according to volume of care. Italian Journal of Pediatrics 2015;41:24.
5. **Snowden JM, Cheng YW, Kontgis CP, Caughey AB.** The association between hospital obstetric volume and perinatal outcomes in California. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2012;207(6):478.e471-477.

Ausschlusskriterium A5 (Volltext nicht beschaffbar)

1. **Grandi C, González A, Meritano J.** Patient volume, medical and nursing staffing and its relationship with risk-adjusted outcomes of vlbw infants. Arch Argent Pediatr 2010;108(6):499-510.

Ausschlusskriterium A7 (Publikationsdatum)

1. **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. New England Journal of Medicine 2007;356(21):2165-2175.

Ausschlusskriterium A8 (Versorgungskontext)

1. **Neogi SB, Malhotra S, Zodpey S, Mohan P.** Does facility based newborn care improve neonatal outcomes? A review of evidence. Indian Pediatrics 2012;49(8):651-658.



Stellungnahme

Abteilung Fachberatung Medizin

AG Mindestmengen Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versor- gung Früh- und Reifgeborener: Literaturrecherche und Aufbereitung - Aktualisierung 2019-

Auftrag von: [REDACTED] (Abt. QS-V)

Bearbeitet von: [REDACTED] (Abt. Fachberatung Medizin)

Datum: 6. Juni 2019

[REDACTED]

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Sachverhalt.....	4
2 Methodisches Vorgehen.....	5
2.1 Konkretisierung der Fragestellung	5
2.2 Literaturrecherche	5
2.3 Auswahl der Fundstellen	6
2.4 Bewertung der Fundstellen	8
3 Ergebnisse.....	9
3.1 Übersicht über den Studienpool.....	10
3.2 Wesentliche Ergebnisse	11
4 Diskussion	12
5 Fazit	14
Referenzen	15
Anhang I: Recherchestrategie.....	16
Anhang II: Studienextraktion	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Schema	5
Tabelle 2: Ausschlusskriterien.....	6
Tabelle 3: Zusammenfassende Darstellung der eingeschlossenen Studien.....	9

Abkürzungsverzeichnis

AG Mm	Arbeitsgruppe Mindestmengen
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CRIB	Clinical Risk Index for Babies
FBMed	Abteilung Fachberatung Medizin
FIP	Fokale intestinale Perforation
HSR-NICU	Health Services Research in Neonatal Intensive Care Units
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
KH	Krankenhaus
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
OR	Odds Ratio
PNZ	Perinatalzentrum/ -en
PVL	Periventrikulären Leukomalazie
ROP	Retinopathie (of prematurity)
SSW	Schwangerschaftswoche
UA QS	Unterausschuss Qualitätssicherung
VLBW	very low birth weight (<1500g)
VLBW-I	very low birth weight-infant(s)

1 Sachverhalt

Die Arbeitsgruppe Mindestmengen (AG Mm) des Unterausschusses Qualitätssicherung (UA QS) hat die Abteilung Fachberatung Medizin (FBMed) am 12.03.2019 beauftragt, eine systematische Update-Literaturrecherche zur Untersuchung von Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Frühgeborener durchzuführen sowie die Informationen zusammenfassend aufzubereiten.

Die zu untersuchende Zielpopulation wurde definiert als Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht bis 1.499 g oder bis zu einem Gestationsalter von 31 + 6 Schwangerschaftswoche (SSW) unter besonderer Berücksichtigung derer mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g oder einem Gestationsalter von < 29 + 0 SSW.

Darüber hinaus wurden folgende Zielgrößen festgelegt:

- Mortalität
- sowie weitere Outcome-Parameter wie z.B.: Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Intra-ventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Retinopathie (ROP), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Pneumonie, Infektionen einschließlich Sepsis.

Es handelt sich bei der hier vorgelegten Stellungnahme um einen Folgeauftrag zu der im Dezember 2017 vorgelegten Stellungnahme der FBMed [1].

2 Methodisches Vorgehen

Das grundsätzliche methodische Vorgehen und die Ergebnisdarstellungen der vorliegenden Stellungnahme wurden im Vergleich zur Stellungnahme aus 2017 [1] nicht verändert.

2.1 Konkretisierung der Fragestellung

Die interessierende Fragestellung zur Volume-Outcome-Beziehung bei Frühgeborenen einschließlich die im Auftrag der AG Mm vorgegebenen Eckpunkte zur Zielpopulation und den Outcomes können anhand des PICO-Schemas folgendermaßen konkretisiert werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: PICO-Schema

Population	Frühgeborene (very low birth weight-infants, VLBW-I) mit einem <ul style="list-style-type: none"> • Geburtsgewicht ≤ 1.500 g oder • Gestationsalter ≤ 32 SSW unter besonderer Berücksichtigung derer mit einem <ul style="list-style-type: none"> ○ Geburtsgewicht ≤ 1.250 g oder ○ Gestationsalter von < 29 SSW
Intervention / Kontrolle	Volume (synonym für Leistungsmenge) <ul style="list-style-type: none"> • ist die Anzahl der versorgten Kinder (≤ 1.500 g oder ≤ 32 SSW) in einer definierten organisatorischen Einheit (z.B. NICU) über einen definierten Zeitraum (z.B. ein Jahr) • unterscheidet sich in (mindestens dichotome Einteilung): <ul style="list-style-type: none"> ○ größere Leistungsmenge ○ kleinere Leistungsmenge
Outcome	Patientenrelevante Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität und/oder • Morbidität: z.B. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Retinopathie (ROP), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Pneumonie, Infektionen einschließlich Sepsis
Studientypen	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsstudien (Kohorten-, Fall-Kontroll-Studien), in denen ein statistischer Zusammenhang zwischen Volume und Outcome (Ergebnis) unter Berücksichtigung von Risikofaktoren untersucht wird • Systematische Übersichtsarbeiten der o.g. Studien

2.2 Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zur Fragestellung der „Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Frühgeborener“ in Anlehnung an die Suchstrategie des IQWiG-Abschlussberichts [3] und an die Update-Recherche der Abteilung Fachberatung Medizin vom 15.02.2017 durchgeführt. Die Recherche wurde am 12.04.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), Biosis Previews (Ovid) und CINAHL (Ebsco). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist im Anhang I aufgeführt. Darüber hinaus wurde am 15.05.2019 für drei relevante Publikationen [2,4,5] eine „Similar Articles“ Suche in Medline (PubMed) durchgeführt und Publikationen ab Publikationsjahr 2017 berücksichtigt.

2.3 Auswahl der Fundstellen

Die Recherche ergab 1.817 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gescreent wurden (erstes Screening). Davon wurden 26 Dokumente eingeschlossen und im Volltext einem zweiten Screening nach vorab festgelegten Auswahlkriterien (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2) unterzogen. Das erste und zweite Screening wurde durch einen Methodiker durchgeführt.

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

Abkürzung	Bezeichnung	Präzisierung
A1	Thematisch nicht relevant	z.B. andere Fragestellung, andere Population
A2	Publikationstyp	Letter, Abstract, Poster, Comment, Studien-/Reviewprotokoll
A3	Studiendesign	z.B. keine korrelations- oder regressionsanalytischen Verfahren, keine Risikoadjustierung
A4	Dublette	
A5	Volltext nicht beschaffbar	
A6	Tierstudie / Laborstudie	
A7	Publikationsdatum	Publikation erfolgte vor 2017
A8	Versorgungskontext nicht übertragbar	Datengrundlage stammt nicht aus einem der folgenden Länder: Deutschland, Beneluxstaaten, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Italien, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Kanada, Australien und Neuseeland (Kriterium aus IQWiG Abschlussbericht [3])

Durch den zweischrittigen Screeningprozess wurden zwei relevante Publikationen identifiziert. Die Abbildung 1 veranschaulicht das Ergebnis der Literaturrecherche und des Screeningprozesses.

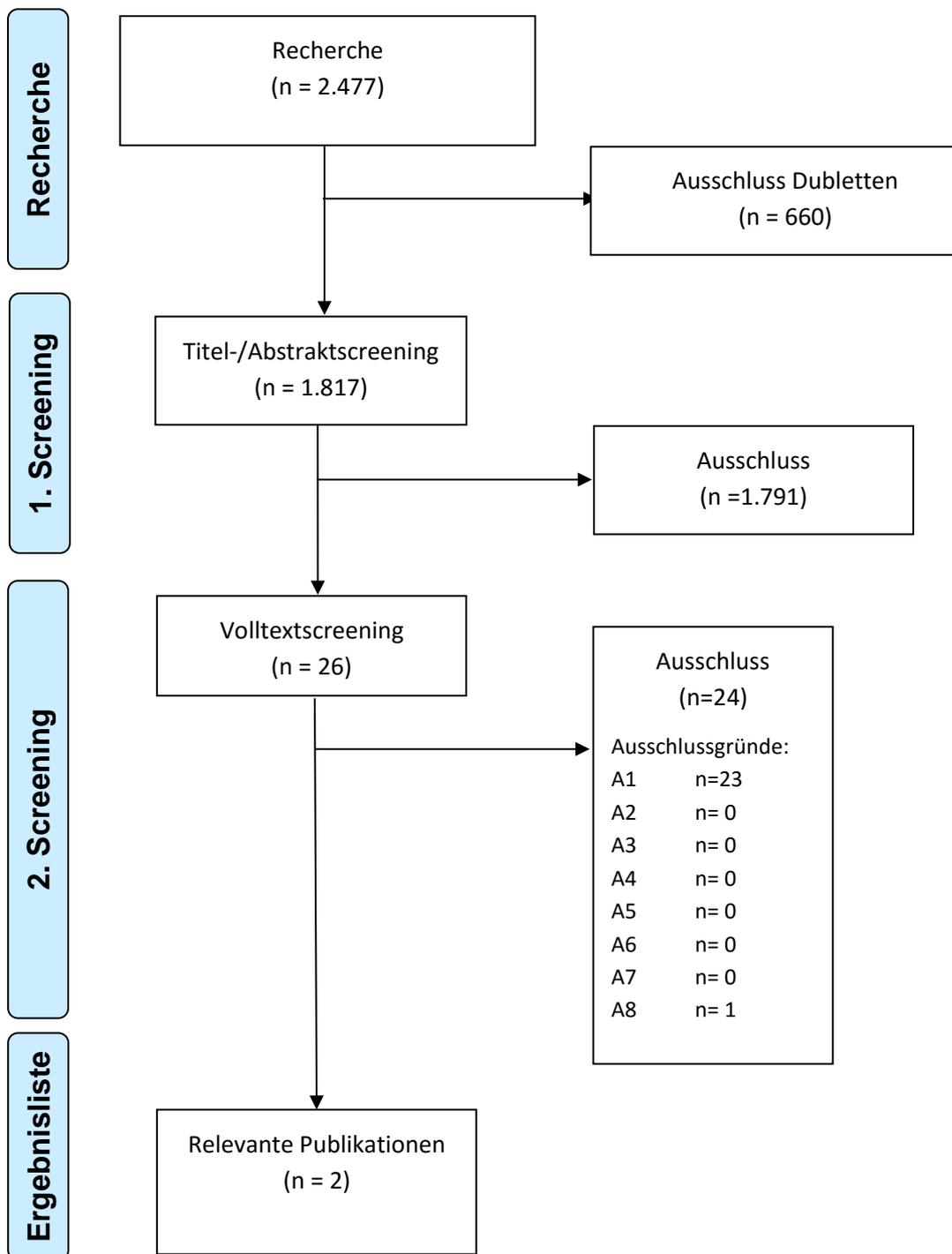


Abbildung 1: Literaturrecherche und Screening (Flow-Chart)

2.4 Bewertung der Fundstellen

Bei den zwei eingeschlossenen relevanten Publikationen handelt es sich um Primärstudien aus Deutschland. Die wesentlichen Studien- und Publikationsinhalte der beiden Studien wurden extrahiert und in tabellarischer Form zusammengefasst. Die Studienextraktionen sind dem Anhang II zu entnehmen. Sie wurden a priori entwickelt und umfassen folgende Aspekte der Studiencharakteristika und der Publikationsqualität:

- Jahr der Veröffentlichung, Setting (Land, Region),
- Angaben zu Datenquelle(n) (Zweck, Zeitraum),
- Fragestellung und Studiendesign,
- Anzahl der Beobachtungseinheiten (Krankenhaus [KH], Patienten),
- Definition der Population (Ein- und Ausschlusskriterien),
- Definition des/der Volume(-Kategorien), Methode der Festlegung der Volume-Grenze,
- Relevante Zielkriterien (Outcomes),
- Angaben zu statistischen Verfahren und zur Risikoadjustierung (einbezogene Risiken),
- Darstellung der Ergebnisse (adjustierte Zusammenhangsmaße mit KI und p-Werten) sowie textliche Zusammenfassung und
- Wesentliche Schlussfolgerungen der Autoren.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden zwei Studien¹ aus Deutschland zur Fragestellung einer Volume-Outcome-Beziehung bei der Versorgung Frühgeborener eingeschlossen und bewertet. Eine der Publikationen (Miedaner [5]) verweist auf einen Eintrag im deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) [6], der punktuell in die Auswertung einbezogen wurde (z.B. bezüglich der Erhebung der Endpunkte und der verwendeten Erfassungsinstrumente). Die Kernaspekte und -ergebnisse der beiden Publikationen werden nachfolgend in der Tabelle 3 dargestellt. Die ausführlichen tabellarischen Extraktionen der eingeschlossenen Primärstudien sind dem Anhang II zu entnehmen.

Tabelle 3: Zusammenfassende Darstellung der eingeschlossenen Studien

	Hentschel 2018 [2]	Miedaner 2018 [5] [6]												
Setting	N=32 NICUs Deutschland (Baden Württemberg)	N=66 NICUs Deutschland (bundesweit)												
Datengrundlage und Zeitraum der Erhebung	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektive Sekundärdatenanalyse: Neonataldaten der externen Qualitätssicherung aus Baden-Württemberg (Vollerhebung) 2003-2008 (6 Jahre) 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektive Primärdatenerhebung in teilnehmenden NICUs 1. Mai 2013 – 31. Okt. 2013 (6 Monate) 												
Population	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gestationsalter <33 Wochen Geburtsgewicht <1.500g <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> VLBW-I mit lebensgefährlicher Fehlbildung VLBW-I mit inkompletten Datensätzen (erste postnatale Daten) → Vermeidung von Duplikationen bei Verlegungsgeschehen. 	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> Geburtsgewicht <1.500g Einverständniserklärung der Eltern <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> Outborn VLBW-I (<1.500g) die nicht innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt aufgenommen wurden VLBW-I die vor Einverständniserklärung der Eltern verlegt, entlassen oder verstorben sind 												
Festlegung der Volumengrenzen	Festlegung durch Studienautoren [mit Verweis auf Phibbs 2007 (5 Kategorien) und Rogowski 2004 (unklare Anzahl Kategorien) (vgl. IQWiG 2008 [3])]	Definiert durch die 33%-Perzentile (Low Volume) und 66%-Perzentile (High Volume) der jährlich aufgenommenen VLBW-I in allen NICUs in Deutschland, die im Jahr 2013 existierten (n=229).												
Volume-Gruppen	jährliche Fallzahl <ul style="list-style-type: none"> ≤50 N=24 KH, N=2.396 VLBW-I (6 Jahre) >50 N=8 KH, N=2.944 VLBW-I (6 Jahre) 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Volume:</th> <th>...bezogen auf 1 Jahr</th> <th>...bezogen auf 6 Monate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Low</td> <td>≤24</td> <td>≤12 (n=19 KH)</td> </tr> <tr> <td>Middle</td> <td>25-48</td> <td>13-24 (n=22 KH)</td> </tr> <tr> <td>High</td> <td>>48</td> <td>>24 (n=24 KH)</td> </tr> </tbody> </table>	Volume:	...bezogen auf 1 Jahr	...bezogen auf 6 Monate	Low	≤24	≤12 (n=19 KH)	Middle	25-48	13-24 (n=22 KH)	High	>48	>24 (n=24 KH)
Volume:	...bezogen auf 1 Jahr	...bezogen auf 6 Monate												
Low	≤24	≤12 (n=19 KH)												
Middle	25-48	13-24 (n=22 KH)												
High	>48	>24 (n=24 KH)												
Outcome(s)	In-Hospital-Mortalität	Morbidität: IVH ≥ II°, PVL, BPD, NEC, chir. Eingriff bei FIP, Avastin-, Laser-, oder Cryotherapy bei ROP												
Schlussfolgerung (Zusammenhang Volume-Outcome)	In NICUs mit ≤50 jährlichen Fällen von VLBW-I ist die risikoadjustierte Mortalität signifikant höher als in Einheiten mit höherer Fallzahl.	Nach individueller Risikoadjustierung und der Adjustierung anderer NICU-Merkmale hatten VLBW-I in Low-Volume-NICUs ein												

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird in den nachfolgenden Textpassagen bei Bezügen zu den Studien auf die Vornamen-Initialen des Erstautors sowie auf das Kürzel "et al." verzichtet.

	Hentschel 2018 [2]	Miedaner 2018 [5] [6]
		signifikant höheres Risiko für IVH, Intervention bei ROP und PVL. Keine Volumeneffekte zeigten sich für die anderen Morbiditätsoutcomes (NEC, BPD, FIP).

3.1 Übersicht über den Studienpool

Datengrundlagen, Zeiträume der Erhebung

Beide Publikationen berichten Ergebnisse aus Deutschland. Miedaner [5] führt im Jahr 2013 in bundesweit 66 NICUs 6 Monate lang eine Erhebung von medizinischen Outcomes (u.a. Morbidität) und zu Struktur- und Prozessparameter durch. Die Studie von Hentschel [2] basiert auf einer älteren Datengrundlage (2003-2008) der Neonatalerhebung aus dem Bundesland Baden-Württemberg. In diesem Zeitraum von sechs Jahren wurden die Qualitätssicherungs-Daten aus 32 NICUs untersucht.

Studiendesign und Fokus der Auswertung

Bei Hentschel 2018 [2] handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die auf fallbezogenen Daten beruht, die primär zum Zweck der Qualitätssicherung erhoben wurden. Bei der Untersuchung von Miedaner 2018 [5] handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie freiwillig teilnehmender NICUs im Rahmen eines vom BMBF geförderte Forschungsprojekts (HSR-NICU), die auf patientenbezogenen Daten beruht.

Beide Studien fokussieren primär auf die Beantwortung der Frage nach einem Zusammenhang von Volume (Anzahl von versorgten Frühgeborenen in einem bestimmten Zeitraum) und Outcome (Ergebnis: Mortalität [2] oder Morbidität [5]).

Population

Die Studie von Miedaner [5] beschreibt die Population der eingeschlossenen Frühgeborenen nur über das Geburtsgewicht. In beiden Publikationen werden Frühgeborene unter 1.500g (ohne Untergrenze) betrachtet. Hentschel [2] definiert die Population zusätzlich über das Gestationsalter (<33 Wochen).

Darüber hinaus werden die Populationen über unterschiedliche Ausschlusskriterien definiert, z.B. Frühgeborene mit angeborenen Fehlbildungen.

Eine Level-Zugehörigkeit der eingeschlossenen NICUs wurde in keiner der beiden Studien berücksichtigt. Außerdem wurde in beiden Studien keine gesonderte Analyse der Frühgeborene unter 1.250g vorgenommen.

Volume und Volume-Gruppen

Zur Festlegung der Einflussvariablen "Volume" werden in beiden Studien unterschiedliche Ansätze gewählt: Hentschel [2] teilt die NICUs in dichotome Volumen-Gruppen (≤ 50 vs. > 50) ein. Die Festlegung der Volumengrenzen und die Zuordnung der organisatorischen Einheiten zu einer Volume-Gruppe im Falle von Fallzahlschwankungen im Laufe des sechsjährigen Erfassungszeitraumes ist nicht beschrieben. Die Volumengrenzen bei Miedaner [5] wurden empirisch, anhand von Perzentilen in drei Volume-Gruppen Gruppen kategorisiert.

Outcome(s)

Hentschel [2] untersucht die risikoadjustierte In-Hospital-Mortalität.

Miedaner [5] untersuchen folgende Morbiditätsaspekte als Outcome: IVH \geq Grad 2, PVL, BPD, NEC, chirurgischer Eingriff bei FIP, Avastin-, Laser-, oder Cryotherapy bei ROP. Zusätzlich wird der Einfluss des Volumes auf weitere medizinische Prozessparameter als Outcome betrachtet: u.a. Antenatale Gabe von Steroiden und Wachstumsgeschwindigkeit des Frühgeborenen.

Statistische Auswertungsmethode

Zur Beantwortung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Leistungsmenge (Volume) und Ergebnis (Outcome) werden in beiden Studien multivariate logistische Modelle eingesetzt. Mit dieser statistischen Methode können (intrinsic) Risiken des Frühgeborenen berücksichtigt werden (Risikoadjustierung). Damit kann unter Adjustierung von Faktoren des Frühgeborenen, wie z.B. CRIB-Score, Gestationsalter, APGAR-Wert, eingeschätzt werden, ob eine geringere Leistungsmenge mit einem höheren Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrisiko assoziiert ist oder umgekehrt formuliert: ob eine größere Leistungsmenge mit einem geringeren Risiko verbunden ist.

3.2 Wesentliche Ergebnisse

Hentschel [2]: Es besteht ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko in NICUs, die jährlich ≤ 50 (vs. > 50) VLBW-I aufnehmen (vgl. detaillierte Ergebnisdarstellung in Anhang II).

Die Daten zeigen außerdem, dass ein überproportionaler Anteil von Frühgeborenen mit höherem intrinsic Mortalitätsrisiko in den High-Volume-NICUs behandelt wurde, was laut den Autoren ein systematisches Überweisungsgeschehen der Fälle mit höherem Risiko an solche NICUs nahelegt.

Miedaner [5]: Frühgeborene in Low-Volume-NICUs (≤ 12 innerhalb von 6 Monaten) hatten nach Risikodjustierung anhand von individuellen Charakteristika signifikant häufiger eine IVH \geq II° im Vergleich zu VLBW-I in High- (> 24 innerhalb von 6 Monaten) bzw. Middle-Volume (13 bis 24 innerhalb von 6 Monaten) NICUs. Außerdem litten Frühgeborene von NICUs mit geringer Fallzahl (Low-Volume) eher unter PVL oder erhielten häufiger eine ROP-Intervention während ihres NICU-Aufenthaltes (beides signifikant) im Vergleich zu Frühgeborenen aus hochvolumigen Einheiten (High-Volume). Zudem gab es signifikante Volumeneffekte für die Gabe von antenatalen Steroiden (höher in High-Volume-NICUs im Vergleich zu Low-Volume-NICUs) und die Wachstumsgeschwindigkeit (niedriger in High-Volume-NICUs im Vergleich zu Low-Volume-NICUs).

Keine Volumeneffekte zeigten sich für die anderen Morbiditätsoutcomes (NEC, BPD, FIP) oder die anderen in den Analysen als Outcome berücksichtigten medizinischen Prozessindikatoren.

Wurde neben den individuellen Risikoadjustierungen die Größe der NICU (Bettzahl), der Anteil an Neonatologen und das Ernährungsmanagement in das Modell einbezogen, blieben die signifikanten Volumeneffekte für die Outcomes IVH, PVL und ROB bestehen, während keine Volumeneffekte mehr für die Gabe von antenatalen Steroiden bzw. die Wachstumsgeschwindigkeit nachgewiesen werden konnten.

4 Diskussion

Insgesamt konnten im Zeitraum 2017 bis 2019 zwei Publikationen identifiziert werden, die den Einschlusskriterien der Stellungnahme entsprachen und Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Frühgeborener untersuchten. Werden diese Veröffentlichungen auf Gemeinsamkeiten und/oder Unterschiede hin untersucht, so kann eine weitgehende **Homogenität** bezogen auf die folgenden Aspekte festgestellt werden:

- *Datengrundlage*: Beide Studien stammen aus Deutschland.
- *Populationen*: Es werden ausschließlich VLBW-I (<1.500 g) betrachtet. Auch wenn sich kleine Unterschiede hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien zeigen, scheint die Studienpopulation im Wesentlichen vergleichbar.
- *Risikoadjustierung*: Bezogen auf die im Rahmen der Risikoadjustierung berücksichtigten Variablen lassen sich zahlreiche Übereinstimmungen (z.B. Gestationsalter, Geburtsgewicht, CRIB-Score) feststellen.
- *Statistische Auswertungsverfahren*: Beide Publikationen verwenden multiple logistische Regressionsmodelle zur Schätzung eines Zusammenhangs zwischen Volume und Outcome(s).
- *Volume-Gruppen*: Der Schwellen-Wert der High-Volume-Gruppe bei Miedaner [5] ist mit dem dichotomisierten Cut off-Wert von Hentschel [2] annähernd vergleichbar. Dennoch zeigt sich eine variierende Methodik zur Festlegung der Gruppengröße zwischen den beiden Studien (empirisch vs. normativ), die letztlich auch zu unterschiedlich großen Volume-Gruppen führt.

Neben diesen Gemeinsamkeiten weist die Übersicht der Studien allerdings auch auf **Heterogenität** in folgenden Aspekten hin:

- *Studiendesign*: Primärdatenerhebung vs. Sekundärdatenanalyse.
- *Erhebungszeiträume*: Die Erhebungszeiträume beziehen sich auf 6 Jahre in den Jahren 2003 bis 2008 und auf 6 Monate im Jahr 2013.
- *Outcomes*: Eine Studie weist Mortalität als primären Outcomeparameter aus, die andere Studie untersucht morbiditäts- und prozessbezogene Outcomes.

Die genannten heterogenen Aspekte schränken die direkte Vergleichbarkeit der Studien ein. Darüber hinaus lassen methodische Limitationen der Studien und unterschiedliche Berichtsqualitäten eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht zu. Exemplarisch sind an dieser Stelle wesentliche Limitationen dargestellt:

- *Studienpopulation*: Die Daten bei Hentschel [2] stammen aus der Neonatalerhebung beschränkt auf das Bundesland Baden-Württemberg (N=32 NICUs) und bei Miedaner [5] aus bundesweit 66 von 229 NICUs, die zur Teilnahme an der Studie eingeladen wurden. Die sich daraus ergebenden Einschränkungen bei der Repräsentativität der Studienergebnisse werden bei Hentschel [2] nicht und bei Miedaner [5] ansatzweise diskutiert.
- *Berichtsqualität*: Die Erfassung der klinischen Outcomes und Risiken in der Beobachtungsstudie von Miedaner [5] wird nur unzureichend erläutert. Zeitpunkt und Prozedere der Datenerhebung bleibt auch unter Einbeziehung des Eintrags aus dem DRKS [6] unklar.
- *Risikofaktoren*: Die für die Adjustierung einbezogenen Risikofaktoren sind maßgeblich von der verwendeten Datengrundlage und damit auch von deren Limitationen abhängig. Dies gilt insbesondere für die Sekundärdatenanalyse von Hentschel [2]. Die Angemessenheit

der Risikoadjustierung kann aufgrund der unzureichenden Berichtsqualität (s.o.) für die Primärdatenerhebung bei Miedaner [5] ebenfalls nicht abschließend beurteilt werden.

- *Umgang mit Verlegungen:* Die Outcome-Erhebung bei Verlegungen von Frühgeborenen wird in beiden Publikationen nicht erläutert. Dies kann zu einer Über- oder Unterschätzung des Volume-Effektes führen.

5 Fazit

In den beiden aktuellen Studien aus Deutschland wird ein statistischer Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und bestimmten Outcomes gezeigt. Eine Studie untersucht als Outcome die In-Hospital-Mortalität und die andere Studie untersucht den Zusammenhang zwischen Fallzahl und unterschiedlichen Morbiditätsoutcomes. Beide Studien waren nicht zur Ermittlung expliziter Schwellenwerte für Mindestmengen konzipiert.

Für den Zeitraum von November 2007 bis April 2019 liegen mit den zwei aktuell recherchierten Studien insgesamt 12 Studien vor (zehn Studien wurden bereits in der Stellungnahme der FBMed von 2017 [1] dargestellt). In der Gesamtschau weisen die Daten auf einen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge (Volume) und der Ergebnisqualität (Outcome) bei der Behandlung von VLBW-Kindern in dem Sinne hin, dass sich bei höherer Leistungsmenge das Mortalitätsrisiko verringert. Hierbei ist zu beachten, dass die analysierten Studien durch Heterogenität und methodische Limitationen in der Studien- und Berichtsqualität geprägt sind. Keine der Studien war zur Ermittlung expliziter Schwellenwerte für Mindestmengen konzipiert. Konkrete Mindestmengen lassen sich daher anhand der vorliegenden Studien nicht ableiten.

Die hier vorgelegten Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den bislang berichteten Erkenntnissen (IQWiG 2008 [3] und Stellungnahme der FBMed 2017 [1]).

Referenzen

1. **Abteilung Fachberatung Medizin.** Stellungnahme: AG Mindestmengen Volume-Outcome-Beziehungen bei der Versorgung Früh- und Reifgeborener; Literaturrecherche und Aufbereitung. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss; 08.12.2017 [unveröffentlicht].
2. **Hentschel R, Guenther K, Vach W, Bruder I.** Risk-adjusted mortality of VLBW infants in high-volume versus low-volume NICUs. Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition 2018 [Epub ahead of print].
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht; Abschlussbericht; Auftrag V07-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2008. [Zugriff: 15.08.2017]. (IQWiG-Berichte - Jahr: 2008; Band 35). URL: https://www.iqwig.de/download/V07-01_Abschlussbericht_Menge_und_Ergebnis_bei_der_Versorgung_von_Fruehgeborenen.pdf.
4. **Kutschmann M, Bungard S, Kotting J, Trummer A, Fusch C, Veit C.** Versorgung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1 250 g: risikoadjustierte Qualitätsvergleiche zur Validierung eines fallzahlbasierten Steuerungsmodells. Dtsch Arztebl 2012;109(31-32):519-526.
5. **Miedaner F, Langhammer K, Enke C, Gopel W, Kribs A, Nitzsche A, et al.** Volume, size, professionals' specialization and nutrition management of NICUs and their association with treatment quality in VLBW infants. Journal of Perinatology 2018;38(4):402-410.
6. **Universität zu Köln.** Versorgungsforschung zur Behandlung und Pflege von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1.500 g: Einfluss von Human- und Organisationsfaktoren auf die Leistungsfähigkeit neonatologischer Intensivstationen [online]. DRKS00004589. In: Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). 21.06.2016. [Zugriff: 17.05.2019]. URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00004589.

Anhang I: Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials) am 12.04.2019

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Infant, Low Birth Weight] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees
#3	(birth weight OR birthweight OR vlbw OR elbw OR neonatal mortality OR newborn mortality OR high-risk deliveries):ti,ab,kw
#4	(preterm OR premature OR low OR newborn):ti,ab,kw
#5	(birth* OR baby OR babies OR infant*):ti,ab,kw
#6	#4 AND #5
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
#8	MeSH descriptor: [Intensive Care, Neonatal] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Intensive Care Units, Neonatal] explode all trees
#10	(nicu* OR (neonatal AND icu*) OR (newborn AND icu*) OR neonatal intensive care unit* OR newborn intensive care unit*):ti,ab,kw
#11	(Infant* OR neonatal OR newborn):ti,ab,kw
#12	(unit* OR hospital*):ti,ab,kw
#13	#11 AND #12
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #13
#15	MeSH descriptor: [Hospital Mortality] explode all trees
#16	MeSH descriptor: [Infant Mortality] explode all trees
#17	MeSH descriptor: [Mortality, Premature] this term only
#18	MeSH descriptor: [Outcome and Process Assessment (Health Care)] explode all trees
#19	(mortalit* OR morbidit* OR chronic lung disease* OR retinopath* OR nosocomial infection* OR haemorrhage* OR hemorrhag* OR necroti?ing enterocolitis OR bronchopulmonary dysplasi* OR periventricular leucomalaci*):ti,ab,kw
#20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21	MeSH descriptor: [Catchment Area (Health)] explode all trees
#22	(area OR region OR regional* OR supply OR catchment OR rural OR urban):ti,ab,kw
#23	(volume* OR caseload* OR case load* OR size OR level OR type):ti,ab,kw
#24	#21 OR #22 OR #23
#25	#7 AND #14 AND #20 AND #24
#26	#25 with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to Apr 2019, in Cochrane Reviews and Cochrane Protocols
#27	#26 with Publication Year from 2016 to 2019, in Trials
#28	#27 NOT ("www.who.int" OR clinicaltrials.gov):so

Medline (OVID) am 01.04.2019

#	Suchfrage
1	exp Infant, Low Birth Weight/
2	exp Infant, Premature/
3	(birth weight or birthweight or vlbw or elbw or neonatal mortality or newborn mortality or high-risk deliveries).ti,ab.
4	(preterm or premature or low or newborn).ti,ab.

#	Suchfrage
5	(birth* or baby or babies or infant*).ti,ab.
6	4 and 5
7	1 or 2 or 3 or 6
8	Intensive Care, Neonatal/
9	Intensive Care Units, Neonatal/
10	(nicu* or (neonatal and icu*) or (newborn and icu*) or neonatal intensive care unit* or newborn intensive care unit*).ti,ab.
11	(Infant* or neonatal or newborn).ti,ab.
12	(unit* or hospital*).ti,ab.
13	11 and 12
14	8 or 9 or 10 or 13
15	Intensive Care Units, Neonatal/sn
16	Intensive Care, Neonatal/sn
17	15 or 16
18	Hospital Mortality/
19	exp Infant Mortality/ or Mortality, Premature/
20	exp "Outcome and Process Assessment (Health Care)"/
21	(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*).ti,ab.
22	18 or 19 or 20 or 21
23	"Catchment Area (Health)"/
24	(area or region or regional* or supply or catchment or rural or urban).ti,ab.
25	(volume* or caseload* or case load* or size or level or type).ti,ab.
26	23 or 24 or 25
27	7 and 14 and 22 and 26
28	7 and 17 and 26
29	27 or 28
30	limit 29 to ed=20170201-20190329
31	limit 29 to yr="2017 -Current"
32	30 or 31

EMBASE (OVID) am 02.04.2019

#	Suchfrage
1	exp low birth weight/
2	prematurity/ or high risk infant/
3	(birth weight or birthweight or vlbw or elbw or neonatal mortality or newborn mortality or high-risk deliveries).ti,ab.
4	(preterm or premature or low or newborn).ti,ab.
5	(birth* or baby or babies or infant*).ti,ab.
6	4 and 5
7	1 or 2 or 3 or 6
8	neonatal intensive care unit/ or newborn intensive care/ or newborn intensive care nursing/
9	(nicu* or (neonatal and icu*) or (newborn and icu*) or neonatal intensive care unit* or newborn intensive care unit*).ti,ab.

#	Suchfrage
10	(Infant* or neonatal or newborn).ti,ab.
11	(unit* or hospital*).ti,ab.
12	10 and 11
13	8 or 9 or 12
14	exp Newborn Mortality/ or premature mortality/
15	Infant Mortality/
16	treatment outcome/ or outcome assessment/ or outcomes research/
17	(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*).ti,ab.
18	14 or 15 or 16 or 17
19	rural area/ or urban area/ or urban rural difference/ or residential care/
20	(area or region or regional* or supply or catchment or rural or urban).ti,ab.
21	(volume* or caseload* or case load* or size or level or type).ti,ab.
22	19 or 20 or 21
23	7 and 13 and 18 and 22
24	limit 23 to exclude medline journals
25	limit 24 to yr="2016 -Current"

Biosis Previews (OVID) am 02.04.2019

#	Suchfrage
1	(birth weight or birthweight or vlbw or elbw or neonatal mortality or newborn mortality or high-risk deliveries).ti,ab.
2	(preterm or premature or low or newborn).ti,ab.
3	(birth* or baby or babies or infant*).ti,ab.
4	2 and 3
5	1 or 4
6	(nicu* or (neonatal and icu*) or (newborn and icu*) or neonatal intensive care unit* or newborn intensive care unit*).ti,ab.
7	(Infant* or neonatal or newborn).ti,ab.
8	(unit* or hospital*).ti,ab.
9	7 and 8
10	6 or 9
11	(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*).ti,ab.
12	(area or region or regional* or supply or catchment or rural or urban).ti,ab.
13	(volume* or caseload* or case load* or size or level or type).ti,ab.
14	12 or 13
15	5 and 10 and 11 and 14
16	limit 15 to yr="2016 -Current"

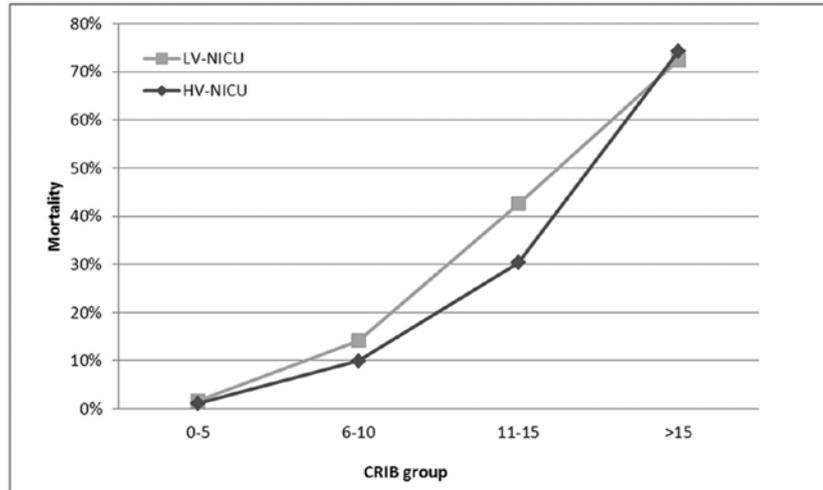
CINAHL (EBSCO) am 02.04.2019

#	Suchfrage
S1	(MH "Infant, Low Birth Weight+")
S2	(MH "Infant, Premature")
S3	TI (birth weight OR birthweight OR vlbw OR elbw OR neonatal mortality OR newborn mortality OR high-risk deliveries) OR AB ((birth weight OR birthweight OR vlbw OR elbw OR neonatal mortality OR newborn mortality OR high-risk deliveries)
S4	TI (preterm OR premature OR low OR newborn) OR AB (preterm OR premature OR low OR newborn)
S5	TI (birth* OR baby OR babies OR infant*) OR AB (birth* OR baby OR babies OR infant*)
S6	S4 AND S5
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S6
S8	(MH "Intensive Care, Neonatal+") OR (MH "Neonatal Intensive Care Nursing")
S9	(MH "Intensive Care Units, Neonatal")
S10	TI ((nicu* OR (neonatal AND icu*) OR (newborn AND icu*) OR neonatal intensive care unit* OR newborn intensive care unit*)) OR AB ((nicu* OR (neonatal AND icu*) OR (newborn AND icu*) OR neonatal intensive care unit* OR newborn intensive care unit*))
S11	TI (Infant* OR neonatal OR newborn) OR AB (Infant* OR neonatal OR newborn)
S12	TI (unit* OR hospital*) OR AB (unit* OR hospital*)
S13	S11 AND S12
S14	S8 OR S9 OR S10 OR S13
S15	(MH "Hospital Mortality")
S16	(MH "Infant Mortality")
S17	(MH "Outcome Assessment") OR (MH "Process Assessment (Health Care)+")
S18	TI (mortalit* OR morbidit* OR chronic lung disease* OR retinopath* OR nosocornial infection* OR haemorrhage* OR hemorrhag* OR necroti?ing enterocolitis OR bronchopulmonary dysplasi* OR periventricular leucomalaci*) OR AB (mortalit* OR morbidit* OR chronic lung disease* OR retinopath* OR nosocornial infection* OR haemorrhage* OR hemorrhag* OR necroti?ing enterocolitis OR bronchopulmonary dysplasi* OR periventricular leucomalaci*)
S19	S15 OR S16 OR S17 OR S18
S20	(MH "Catchment Area (Health)") OR (MH "Rural Areas") OR (MH "Urban Areas") OR (MH "Suburban Areas")
S21	TI (area OR region OR regional* OR supply OR catchment OR rural OR urban) OR AB (area OR region OR regional* OR supply OR catchment OR rural OR urban)
S22	TI (volume* OR caseload* OR case load* OR size OR level OR type) OR AB (volume* OR caseload* OR case load* OR size OR level OR type)
S23	S20 OR S21 OR S22
S24	S7 AND S14 AND S19 AND S23
S25	S7 AND S14 AND S19 AND S23 (Limiters - Exclude MEDLINE records)
S26	S25 AND EM 201702-

Anhang II: Studienextraktion

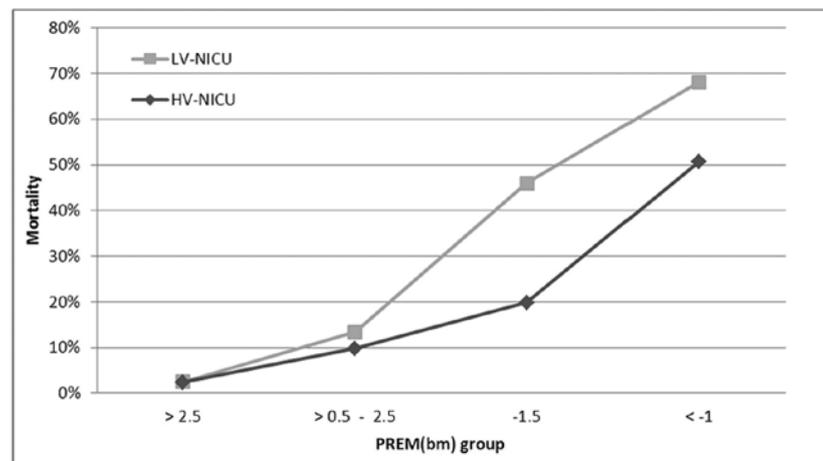
Studie, Setting	Hentschel 2018 [2] Deutschland (Baden Württemberg)
Studiendesign, Fragestellung	Retrospektive Beobachtungsstudie, Sekundärdatenanalyse Ziele: Zusammenhang zwischen Fallzahl (KH-Volume) und risikoadjustierter Mortalität von VLBW infants in Level 1 und Level 2 NICUs
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	a) Neonataldaten der externen Qualitätssicherung aus Baden-Württemberg b) 2003-2008 (6 Jahre)
Zahl der Beobachtungseinheiten	Über den gesamten 6-jährigen Zeitraum: VLBW-I: N=5.340 NICUs: N=32
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Gestationsalter <33 Wochen • Geburtsgewicht <1.500g Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> • VLBW-I mit lebensgefährlicher Fehlbildung • VLBW-I mit inkompletten Datensätzen (erste postnatale Daten) → Vermeidung von Duplikationen bei Verlegungsgeschehen.
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volume-Grenze	Festlegung der Volumengrenzen mit Verweis auf Phibbs 2007 (5 Kategorien) und Rogowski 2004 (unklare Anzahl Kategorien) als dichotom skalierte Variable „ jährliche Fallzahl “ <ul style="list-style-type: none"> • ≤50 N=24 KH, N=2.396 VLBW-I (6 Jahre) • >50 N=8 KH, N=2.944 VLBW-I (6 Jahre)
Outcomes	(Risikoadjustierte) Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • In-Hospital
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	Gruppenvergleiche, Logistische Regression Mortalitätsrisiken: <ul style="list-style-type: none"> • CRIB-Score (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Base excess, FiO₂ (min. u. max.), kongenitale Fehlbildung) • PREM(bm)-Score (Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht)
Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)	<ul style="list-style-type: none"> • Die rohe (nicht adjustierte) Mortalitätsrate war in den Low- und High-Volume NICUs ähnlich hoch (LV-NICU 7,1 %, n=171 vs. HV-NICU 7,2 %, n=212) • Nach Risikoadjustierung durch den CRIB-Score und den PREM(bm)-Score haben VLBW-I in NICUs ≤50 Fälle ein höheres Sterberisiko als in NICUs >50 Fälle <ul style="list-style-type: none"> ○ Odds Ratio: 1.48 (95% CI 1.16 to 1.90; p=0.002) bei CRIB score ○ Odds Ratio: 1.39 (95% CI 1.11 to 1.76; p=0.005) bei PREM(bm) score • Bei der Betrachtung der Krankheitschwere mit beiden Risiko-Scores gab es eine erhöhte Sterblichkeit in den mittleren Risikogruppen, aber weder in der Hochrisikogruppe noch in der Niedrigrisikogruppe, in der eine genaue Abschätzung der Risikodifferenz aufgrund der geringen Größe der Gruppe bzw. der niedrigen Sterblichkeitsrate schwierig ist.

A



	0 - 5	6-10	11-15	> 15
Low Volume NICU	1.7% (n = 30)	14.2% (n = 57)	42.6% (n = 63)	72.4% (n = 21)
High Volume NICU	1.2% (n = 23)	10.0% (n = 68)	30.4 % (n = 72)	74.2% (n = 49)
OR (95% CI)	1.41 (0.82 - 2.44)	1.49 (1.02 - 2.17)	1.70 (1.11 - 2.61)	0.91 (0.31 - 2.44)
p value	0.215	0.037	0.015	0.852

B



	> 2.5	> 0.5 - 2.5	-1 - 0.5	< -1
Low Volume NICU	2.5% (n = 45)	13.4% (n = 59)	46.0% (n = 52)	68.2% (n = 15)
High Volume NICU	2.4% (n = 45)	9.8% (n = 68)	19.9 % (n = 62)	50.7% (n = 37)
OR (95% CI)	1.02 (0.67 - 1,66)	1.43 (0.98 - 2.01)	3.44 (2,16 - 5,46)	2.09 (0.76 - 5.71)
p value	0.911	0.061	< 0.001	0.153

Schlussfolgerungen der Autoren

- In NICUs mit ≤50 jährlichen Fällen von VLBW-I ist die risikoadjustierte Mortalität signifikant höher als in Einheiten mit höherer Fallzahl
- Ähnlich wie andere Studien zeigen unsere Daten, dass ein unverhältnismäßig hoher Anteil von Säuglingen mit höherem intrinsischen Mortalitätsrisiko in HV-NICUs behandelt wurde, was eine systematische Überweisung der Fälle mit höherem Risiko an solche NICUs nahelegt. Außerdem zeigte sich, dass die Anzahl der Frühgeborenen, die in einer NICU behandelt wurden, umgekehrt mit der risikoadjustierten Mortalität korreliert.

Studie, Setting	Miedaner et al. 2018 [5,6] (Deutschland)															
Studiendesign, Fragestellung	Prospektive, multizentrische Kohortenstudie Ziel: Zusammenhang von Fallzahl (Volume), Größe, Verfügbarkeit von hochspezialisiertem Fachpersonal, Ernährungsmanagement mit der Behandlungsqualität bei VLBW-I bei NICUs															
Datenquelle(n) a) Zweck der Datenquelle b) Zeitraum der Datenerhebung	a) Primärdatenerhebung in teilnehmenden NICUs (im Rahmen des vom BMBF geförderte Forschungsprojekts HSR-NICU) <ul style="list-style-type: none"> o Erhebung medizinischer Parameter (u.a. Morbidität) o Erhebung von Struktur-, Prozessparameter (u.a. Fachpersonal) b) 1. Mai 2013 – 31. Okt. 2013 (6 Monate)															
Zahl der Beobachtungseinheiten	Über den Zeitraum von 6 Monaten: <ul style="list-style-type: none"> • 923 VLBW-I (mit Einverständniserklärung der Eltern) • 66 NICUs 															
Population (Ein- und Ausschlusskriterien)	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Geburtsgewicht <1.500g • Einverständniserklärung der Eltern Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Outborn VLBW-I (<1.500g) die <u>nicht</u> innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt auf NICU aufgenommen • VLBW-I die vor Einverständniserklärung der Eltern verlegt, entlassen oder verstorben sind 															
Volume-Kategorien, Methode der Festlegung der Volumengrenze	Volumengrenzwerte wurden definiert durch die 33%-Perzentile (Low Volume) und 66%-Perzentile (High Volume) der jährlich aufgenommenen VLBW-I in allen NICUs in Deutschland, die im Jahr 2013 existiertem (n=229). Einteilung der NICUs in eine drei Volume-Gruppen „Anzahl der aufgenommenen VLBW-I“ <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3">Volumengrenzen:</th> </tr> <tr> <th>Volume:</th> <th>...bezogen auf 1 Jahr</th> <th>...bezogen auf 6 Monate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Low</td> <td>≤24 (33%-Perzentile)</td> <td>≤12 (19 NICUs)</td> </tr> <tr> <td>Middle</td> <td>25-48</td> <td>13-24 (22 NICUs)</td> </tr> <tr> <td>High</td> <td>>48 (66%-Perzentile)</td> <td>>24 (24 NICUs)</td> </tr> </tbody> </table>	Volumengrenzen:			Volume:	...bezogen auf 1 Jahr	...bezogen auf 6 Monate	Low	≤24 (33%-Perzentile)	≤12 (19 NICUs)	Middle	25-48	13-24 (22 NICUs)	High	>48 (66%-Perzentile)	>24 (24 NICUs)
Volumengrenzen:																
Volume:	...bezogen auf 1 Jahr	...bezogen auf 6 Monate														
Low	≤24 (33%-Perzentile)	≤12 (19 NICUs)														
Middle	25-48	13-24 (22 NICUs)														
High	>48 (66%-Perzentile)	>24 (24 NICUs)														
Outcomes	Behandlungsqualität: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: IVH ≥ II°, PVL, BPD, NEC, chir. Eingriff bei FIP, Avastin-, Laser-, oder Cryotherapy bei ROP • Prozessindikatoren: Gabe von Antenatale Steroiden, Wachstumsgeschwindigkeit des VLBW-I, Körpertemperatur bei Aufnahme, Pneumothorax, therapie-assoziierte Infektionen, Muttermilch bei Entlassung 															
Statistische Verfahren, Risikoadjustierung	<ul style="list-style-type: none"> • risikoadjustierte Gruppenunterschiede, multilevel logistische Modelle • Adjustierte Morbiditätsrisiken: Gestationsalter, Geschlecht, Kaiserschnitt, zu klein bezogen auf das Gestationsalter, Apgar 5, CRIB-Score (CRIB II), Verabreichung antenataler Steroide • Berücksichtigung von Organisationsfaktoren: Bettenzahl der NICU, Anteil Neonatologen, Anteil Fach-Pflegenden für Neonatologie, Ernährungsmanagement 															

Ergebnisse, roh, adjustiert (OR, KI, p,...)	<p>VLBI-I in Low-Volume-NICUs waren anfälliger für IVH \geq II° (im Vergleich zu Säuglingen mit hochvolumigen und mittelvolumigen NICUs ($p < 0,05$)), und sie litten eher unter PVL ($p < 0,05$) oder erhielten eine ROP-Intervention ($p < 0,05$) im Vergleich zu Säuglingen aus hochvolumigen Einheiten während ihres NICU-Aufenthaltes. Wurde die Größe der NICU (Bettenzahl), der Anteil an Neonatologen und Ernährungsmanagement in das Modell einbezogen zeigte sich kein Volumeneffekt für die anderen Morbiditäten oder die in den Analysen berücksichtigte medizinische Prozessindikatoren.</p> <table border="1" data-bbox="507 546 1374 987"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Morbidity^a</th> <th colspan="2">Medical process measures^b</th> </tr> <tr> <th>IVH \geq II°</th> <th>PVL</th> <th>ROP</th> <th>Antenatal steroids</th> <th>Growth velocity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Middle volume</td> <td>-0.87*</td> <td>-2.850*</td> <td>-1.502</td> <td>0.298</td> <td>-0.446</td> </tr> <tr> <td>High volume</td> <td>-0.82*</td> <td>-1.052</td> <td>-2.259*</td> <td>1.063</td> <td>-0.221</td> </tr> <tr> <td>Size (No. of neonatal beds)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-0.0106</td> <td>-0.0382</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Professionals' specialization</td> </tr> <tr> <td>Proportion of neonatal nurse practitioners</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Proportion of neonatologists</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4.205**</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Nutrition management</td> </tr> <tr> <td>SOP "enteral nutrition"</td> <td></td> <td>-1.894**</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Availability of donor breast milk</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-0.988*</td> </tr> <tr> <td>Observations</td> <td>786</td> <td>776</td> <td>777</td> <td>794</td> <td>782</td> </tr> </tbody> </table> <p>Coefficients are estimated using random-intercept multilevel mixed-effects logistic models for binary dependent variables and linear mixed-effects models for continuous dependent variables. Each column represents the final model for a respective outcome and included individual control variables (not shown here) and only organizational factors which have been shown to be significantly associated in the separate model</p> <p>*$p < 0.05$, **$p < 0.01$, ***$p < 0.001$</p> <p>^aModels for morbidity were adjusted for gestational age (in weeks), gender, cesarean section, small for gestational age, Apgar 5, Cribscore (CRIB II) and administration of antenatal steroids</p> <p>^bModels for medical process measures were adjusted for different predefined individual control variables (see eTable1)</p>		Morbidity ^a			Medical process measures ^b		IVH \geq II°	PVL	ROP	Antenatal steroids	Growth velocity	Middle volume	-0.87*	-2.850*	-1.502	0.298	-0.446	High volume	-0.82*	-1.052	-2.259*	1.063	-0.221	Size (No. of neonatal beds)				-0.0106	-0.0382	Professionals' specialization						Proportion of neonatal nurse practitioners						Proportion of neonatologists				4.205**		Nutrition management						SOP "enteral nutrition"		-1.894**				Availability of donor breast milk					-0.988*	Observations	786	776	777	794	782
	Morbidity ^a			Medical process measures ^b																																																																				
	IVH \geq II°	PVL	ROP	Antenatal steroids	Growth velocity																																																																			
Middle volume	-0.87*	-2.850*	-1.502	0.298	-0.446																																																																			
High volume	-0.82*	-1.052	-2.259*	1.063	-0.221																																																																			
Size (No. of neonatal beds)				-0.0106	-0.0382																																																																			
Professionals' specialization																																																																								
Proportion of neonatal nurse practitioners																																																																								
Proportion of neonatologists				4.205**																																																																				
Nutrition management																																																																								
SOP "enteral nutrition"		-1.894**																																																																						
Availability of donor breast milk					-0.988*																																																																			
Observations	786	776	777	794	782																																																																			
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> Nach der individuellen Risikoadjustierung und der Berücksichtigung anderer NICU-Merkmale waren die VLBW-I in niedrigvolumigen NICUs einem höheren Risiko für IVH, ROP und PVL ausgesetzt. Obwohl NICU-Volume mit IVH \geq II°, PVL und ROP assoziiert ist, erklärt es nur einen Teil der Unterschiede in der Versorgung von VLBW-I. 																																																																							



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des IQTIG mit der Auswertung von vorhandenen Daten zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von unter 1250g

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) im Rahmen seiner Aufgaben nach § 137a Absatz 3 SGB V wie folgt zu beauftragen:

I. Auftragsgegenstand

1. Das IQTIG wird beauftragt, eine Auswertung [Produktkategorie B1] der esQS-Ergebnisdaten und der Daten, die im Rahmen der Neonatalerhebung bzw. im Rahmen der QFR-RL für Perinatalzentren.org erhoben werden, durchzuführen.
2. Folgende Fragestellungen sind zu bearbeiten:
 - a) Untersuchung und Darstellung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und risikoadjustierter Krankenhausmortalität bei Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von unter 1250 Gramm. Hierbei soll auch eine Analyse von möglicherweise existierenden Schwellenwerten durchgeführt werden.
 - b) Für weitere Endpunkte der risikoadjustierten Morbidität (z. B. nekrotisierende Enterokolitis, Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Retinopathie (ROP), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Pneumonie, Infektionen einschließlich Sepsis) soll wissenschaftlich geprüft werden, ob diese für eine Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses im Sinne von § 16 Abs. 1 2. Abschnitt Verfo geeignet sind. Finden sich geeignete die Morbidität betreffende Endpunkte, soll auch für diese eine Untersuchung und Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von unter 1250 Gramm erfolgen. Auch hierbei soll eine Analyse von möglicherweise existierenden Schwellenwerten durchgeführt werden.
3. Folgende Hinweise/Besonderheiten sind zu beachten:

Die Analysen sind mit den Daten aus dem aktuellen Versorgungsgeschehen, insbesondere aus den Erfassungsjahren 2013 bis 2017 oder aktueller durchzuführen.

II. Weitere Verpflichtungen

Mit dem Auftrag wird das IQTIG verpflichtet,

- a) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten,

- b) die Verfahrensordnung des G-BA zu beachten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen.

Über die Auftragsleistung ist ein wissenschaftlicher Bericht zu erstellen und bei Abschluss dem G-BA vorzulegen.

Das IQTIG garantiert, dass alle von ihm im Rahmen dieser Beauftragungen zu erbringenden Leistungen und Entwicklungen frei von Rechten Dritter und für den G-BA ohne jede rechtliche Beschränkung nutzbar sind. Das IQTIG stellt den G-BA insoweit von sämtlichen Ansprüchen Dritter frei.

III. Abgabetermin

Der Bericht ist bis zum 22. Juni 2020 vorzulegen.

Dieser Beschluss wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des IQTIG mit der Durchführung von Datenanalysen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von <1250g zur Folgenabschätzung im Rahmen von Beratungen zu Mindestmengen auf Grundlage von § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2, Abs. 3 SGB V

Vom 3. Juni 2020

Der Unterausschuss Qualitätssicherung hat für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß Delegation durch Beschluss vom 14. Mai 2020 in seiner Sitzung am 3. Juni 2020 beschlossen, das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) im Rahmen seiner Aufgaben nach § 137a Absatz 3 SGB V wie folgt zu beauftragen:

I. Auftragsgegenstand

1. Zur Unterstützung des G-BA bei seiner Entscheidungsfindung sowie der Abwägung der Belange gemäß 8. Kapitel § 17 Absatz 2 Satz 4 VerfO wird das IQTIG auf der Grundlage von § 137a Absatz 3 SGB V beauftragt, für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von <1250g Datenanalysen zu Mindestmengen gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V durchzuführen.
2. Das IQTIG soll mittels Datenanalysen grundsätzlich die Auswirkungen bzw. die Abschätzung der Folgen verschiedener Mindestmengenhöhen (14, 20, 25, 30, 35, 40) darstellen. Die Darstellung soll zeigen, wie viele und welche Krankenhausstandorte bei verschiedenen Mindestmengenhöhen von der Versorgung ggf. ausgeschlossen werden. Hierbei soll die Umverteilung der betreffenden Patienten auf die übrigen Kliniken und die sich verändernden Entfernungen bzw. Fahrtzeiten dargestellt werden. Auf Basis der Daten nach Nummer 3 sollen softwarebasiert Datenanalysen zur Abschätzung von Wegstreckenverlängerungen durchgeführt und dargestellt werden. Standortverteilungen, Fallzahlveränderungen je Standort und potentielle Wegstreckenverlängerungen sollen in Abhängigkeit von zu simulierenden Mindestmengenhöhen ermittelt und tabellarisch sowie in Geodarstellungen dargestellt werden.
3. Zur Durchführung der Datenanalysen nach Nummer 2 wird das IQTIG beauftragt, auf Grundlage von § 21 Absatz 3a Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) ausgewählte Leistungsdaten nach § 21 Absatz 2 Nummer 2 Buchstabe a bis f KHEntgG aus dem Zeitpunkt der Anforderung aktuellsten, vollständig verfügbaren Datenerhebungsjahr anzufordern, soweit dies nach Art und Umfang notwendig und geeignet ist, um für einen bestimmten Leistungsbereich Mindestmengen nach § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V festlegen zu können. Dazu hat das IQTIG gegenüber der Datenstelle gemäß § 21 Absatz 1 KHEntgG glaubhaft darzulegen, dass die konkret angeforderten Leistungsdaten aus § 21 Absatz 2 Nummer 2 Buchstabe a bis f KHEntgG notwendig und geeignet sind, um die beauftragte Folgenabschätzung durchführen zu können.

Folgende Kriterien sind bei der Zählung der Fälle für die Erfüllung der Mindestmenge und die Simulierung zu berücksichtigen:

- Behandlungsfälle von Kindern mit einem Aufnahmegewicht unter 1250 Gramm
- Behandlungsfälle von Kindern, die am Lebenstag 0 und 1 vom betreffenden Krankenhaus aufgenommen wurden
- Wiederaufnahme und Fortsetzung der Behandlung nach kurzfristiger Verlegung zur Durchführung z.B. eines herzchirurgischen Eingriffs gelten beide Aufenthalte als eine Behandlung und werden nur einmal für die Erfüllung der Mindestmenge gezählt

II. Weitere Verpflichtungen

Mit dem Auftrag wird das IQTIG verpflichtet,

- a) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten,
- b) die Verfahrensordnung des G-BA zu beachten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen.

Über die Auftragsleistung ist ein wissenschaftlicher Bericht zu erstellen und bei Abschluss vom IQTIG ausschließlich dem UA QS zur weiteren Verwendung vorzulegen.

Das IQTIG garantiert, dass alle von ihm im Rahmen dieser Beauftragungen zu erbringenden Leistungen und Entwicklungen frei von Rechten Dritter und für den G-BA ohne jede rechtliche Beschränkung nutzbar sind. Das IQTIG stellt den G-BA insoweit von sämtlichen Ansprüchen Dritter frei.

Das IQTIG ist Verantwortlicher im Sinne von Artikel 4 Nr. 7 DSGVO. Es hat somit sämtliche datenschutzrechtlichen Vorgaben, die sich aus der DSGVO oder weiteren datenschutzrechtlichen Bestimmungen (insbesondere SGB V, SGB X, BDSG, KHEntgG) ergeben, eigenverantwortlich zu beachten.

III. Abgabetermin

Der Bericht ist bis zum 31. Juli 2020 vorzulegen.

Dieser Beschluss wird nicht veröffentlicht.

Berlin, den 3. Juni 2020

Unterausschuss Qualitätssicherung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Prof. Dr. Pott



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine ergänzende Beauftragung des IQTIG mit der Durchführung von Datenanalysen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von <1250g zur Folgenabschätzung im Rahmen von Beratungen zu Mindestmengen auf Grundlage von § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2, Abs. 3 SGB V

Vom 7. Oktober 2020

Der Unterausschuss Qualitätssicherung (UA QS) hat für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß Delegation durch Beschluss vom 14. Mai 2020 in seiner Sitzung am 7. Oktober 2020 beschlossen, das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) im Rahmen seiner Aufgaben nach § 137a Absatz 3 SGB V wie folgt zu beauftragen:

I. Auftragsgegenstand

1. Das IQTIG wird beauftragt, zusätzlich zu den auf Grundlage des Beschlusses des UA QS vom 3. Juni 2020 (**Anlage**) durchgeführten Datenanalysen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von <1.250g darzustellen, wie viele Krankenhausstandorte, und wie viele davon mit ausgewiesenem Level 1 entsprechend der Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene (QFR-RL), gegenwärtig die Mindestmenge von 14 für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von <1.250g rechnerisch erreichen und wie auf Basis dieser Krankenhausstandorte die Fahrtstrecken und Fahrzeiten sind. Auf Grundlage dieser Situation soll das IQTIG die Folgen einer beabsichtigten Änderung der Mm-R (voraussichtliche Erfüllung der anvisierten Mindestmenge, Veränderung von Fahrtstrecken und Fahrzeiten) darstellen.
2. Sofern zur Durchführung der Datenanalysen nach Nummer 1 erforderlich, wird das IQTIG beauftragt, auf Grundlage von § 21 Absatz 3a Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) ausgewählte Leistungsdaten nach § 21 Absatz 2 Nummer 2 Buchstabe a bis f KHEntgG anzufordern, soweit dies nach Art und Umfang notwendig und geeignet ist, um für einen bestimmten Leistungsbereich Mindestmengen nach § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V festlegen zu können. Dies betrifft in Ergänzung zum vorangegangenen Auftrag vom 3. Juni 2020 die Leistungsdaten zu Früh- und Neugeborenen, die mit einem Geburtsgewicht von <1.250g an einem Krankenhausstandort mit ausgewiesenem Level 1 entsprechend der Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene aufgenommen wurden, aus dem Erfassungsjahr 2018.

Dazu hat das IQTIG gegenüber der Datenstelle gemäß § 21 Absatz 1 KHEntgG glaubhaft darzulegen, dass die konkret angeforderten Leistungsdaten aus § 21 Absatz 2 Nummer 2 Buchstabe a bis f KHEntgG notwendig und geeignet sind, um die beauftragte Folgenabschätzung durchführen zu können.

II. Weitere Verpflichtungen

Mit dem Auftrag wird das IQTIG verpflichtet,

- a) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten,
- b) die Verfahrensordnung des G-BA zu beachten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen.

Die Auftragsleistung ist in den vorgelegten IQTIG-Bericht „Folgenabschätzungen zu Mindestmengen Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g“ mit Stand vom 31. Juli 2020 transparent einzuarbeiten und unter Berücksichtigung der im maßgeblichen Begleitschreiben des Unterausschusses Qualitätssicherung vom 7. Oktober 2020 beschriebenen Erläuterungen zur Darstellung der Datenanalysen entsprechend vorzunehmen. Der überarbeitete IQTIG-Bericht ist dem G-BA vorzulegen.

Das IQTIG garantiert, dass alle von ihm im Rahmen dieser Beauftragungen zu erbringenden Leistungen und Entwicklungen frei von Rechten Dritter und für den G-BA ohne jede rechtliche Beschränkung nutzbar sind. Das IQTIG stellt den G-BA insoweit von sämtlichen Ansprüchen Dritter frei.

Das IQTIG ist Verantwortlicher im Sinne von Artikel 4 Nr. 7 DSGVO. Es hat somit sämtliche datenschutzrechtlichen Vorgaben, die sich aus der DSGVO oder weiteren datenschutzrechtlichen Bestimmungen (insbesondere SGB V, SGB X, BDSG, KHEntgG) ergeben, eigenverantwortlich zu beachten.

III. Abgabetermin

Der ergänzte und angepasste IQTIG-Bericht vom 31. Juli 2020 ist bis zum 2. November 2020 vorzulegen.

Dieser Beschluss wird nicht veröffentlicht.

Berlin, den 7. Oktober 2020

Unterausschuss Qualitätssicherung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Prof. Dr. Pott



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des IQTIG mit der Durchführung von Datenanalysen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von <1250g zur Folgenabschätzung im Rahmen von Beratungen zu Mindestmengen auf Grundlage von § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2, Abs. 3 SGB V

Vom 3. Juni 2020

Der Unterausschuss Qualitätssicherung hat für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß Delegation durch Beschluss vom 14. Mai 2020 in seiner Sitzung am 3. Juni 2020 beschlossen, das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) im Rahmen seiner Aufgaben nach § 137a Absatz 3 SGB V wie folgt zu beauftragen:

I. Auftragsgegenstand

1. Zur Unterstützung des G-BA bei seiner Entscheidungsfindung sowie der Abwägung der Belange gemäß 8. Kapitel § 17 Absatz 2 Satz 4 VerfO wird das IQTIG auf der Grundlage von § 137a Absatz 3 SGB V beauftragt, für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von <1250g Datenanalysen zu Mindestmengen gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V durchzuführen.
2. Das IQTIG soll mittels Datenanalysen grundsätzlich die Auswirkungen bzw. die Abschätzung der Folgen verschiedener Mindestmengenhöhen (14, 20, 25, 30, 35, 40) darstellen. Die Darstellung soll zeigen, wie viele und welche Krankenhausstandorte bei verschiedenen Mindestmengenhöhen von der Versorgung ggf. ausgeschlossen werden. Hierbei soll die Umverteilung der betreffenden Patienten auf die übrigen Kliniken und die sich verändernden Entfernungen bzw. Fahrtzeiten dargestellt werden. Auf Basis der Daten nach Nummer 3 sollen softwarebasiert Datenanalysen zur Abschätzung von Wegstreckenverlängerungen durchgeführt und dargestellt werden. Standortverteilungen, Fallzahlveränderungen je Standort und potentielle Wegstreckenverlängerungen sollen in Abhängigkeit von zu simulierenden Mindestmengenhöhen ermittelt und tabellarisch sowie in Geodarstellungen dargestellt werden.
3. Zur Durchführung der Datenanalysen nach Nummer 2 wird das IQTIG beauftragt, auf Grundlage von § 21 Absatz 3a Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) ausgewählte Leistungsdaten nach § 21 Absatz 2 Nummer 2 Buchstabe a bis f KHEntgG aus dem Zeitpunkt der Anforderung aktuellsten, vollständig verfügbaren Datenerhebungsjahr anzufordern, soweit dies nach Art und Umfang notwendig und geeignet ist, um für einen bestimmten Leistungsbereich Mindestmengen nach § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V festlegen zu können. Dazu hat das IQTIG gegenüber der Datenstelle gemäß § 21 Absatz 1 KHEntgG glaubhaft darzulegen, dass die konkret angeforderten Leistungsdaten aus § 21 Absatz 2 Nummer 2 Buchstabe a bis f KHEntgG notwendig und geeignet sind, um die beauftragte Folgenabschätzung durchführen zu können.

Folgende Kriterien sind bei der Zählung der Fälle für die Erfüllung der Mindestmenge und die Simulierung zu berücksichtigen:

- Behandlungsfälle von Kindern mit einem Aufnahmegewicht unter 1250 Gramm
- Behandlungsfälle von Kindern, die am Lebenstag 0 und 1 vom betreffenden Krankenhaus aufgenommen wurden
- Wiederaufnahme und Fortsetzung der Behandlung nach kurzfristiger Verlegung zur Durchführung z.B. eines herzchirurgischen Eingriffs gelten beide Aufenthalte als eine Behandlung und werden nur einmal für die Erfüllung der Mindestmenge gezählt

II. Weitere Verpflichtungen

Mit dem Auftrag wird das IQTIG verpflichtet,

- a) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten,
- b) die Verfahrensordnung des G-BA zu beachten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen.

Über die Auftragsleistung ist ein wissenschaftlicher Bericht zu erstellen und bei Abschluss vom IQTIG ausschließlich dem UA QS zur weiteren Verwendung vorzulegen.

Das IQTIG garantiert, dass alle von ihm im Rahmen dieser Beauftragungen zu erbringenden Leistungen und Entwicklungen frei von Rechten Dritter und für den G-BA ohne jede rechtliche Beschränkung nutzbar sind. Das IQTIG stellt den G-BA insoweit von sämtlichen Ansprüchen Dritter frei.

Das IQTIG ist Verantwortlicher im Sinne von Artikel 4 Nr. 7 DSGVO. Es hat somit sämtliche datenschutzrechtlichen Vorgaben, die sich aus der DSGVO oder weiteren datenschutzrechtlichen Bestimmungen (insbesondere SGB V, SGB X, BDSG, KHEntgG) ergeben, eigenverantwortlich zu beachten.

III. Abgabetermin

Der Bericht ist bis zum 31. Juli 2020 vorzulegen.

Dieser Beschluss wird nicht veröffentlicht.

Berlin, den 3. Juni 2020

Unterausschuss Qualitätssicherung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Prof. Dr. Pott



Institut für Qualitätssicherung und
Transparenz im Gesundheitswesen

Datenauswertung zu Mindestmengen in der Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht unter 1.250 g

Abschlussbericht

Erstellt im Auftrag des
Gemeinsamen Bundesausschusses

Stand: 22. Juni 2020

Impressum

Thema:

Datenauswertung zu Mindestmengen in der Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht unter 1.250 g. Abschlussbericht

Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner:

Teresa Thomas, Janina Sternal, PD Dr. Günther Heller

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20. Juni 2019

Datum der Abgabe:

22. Juni 2020

Herausgeber:

IQTIG – Institut für Qualitätssicherung
und Transparenz im Gesundheitswesen

Katharina-Heinroth-Ufer 1
10787 Berlin

Telefon: (030) 58 58 26-0
Telefax: (030) 58 58 26-999

info@iqtig.org

<https://www.iqtig.org>

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Glossar mathematischer Notationen.....	8
1 Einleitung.....	10
1.1 Historie.....	10
1.2 Erkenntnisse der bestehenden Literatur	10
1.3 Auftrag und Auftragsverständnis	12
2 Beschreibung der Datenbasis.....	14
3 Endpunkte der Analysen	18
3.1 Mortalität	18
3.2 Morbidität	18
4 Volume-Outcome-Analyse	22
4.1 Inferenzmodell.....	22
4.1.1 Relevante Fallzahl.....	24
4.1.2 Modellierung stetiger Variablen	25
4.1.3 Patientenseitige Risikofaktoren	26
4.1.4 Konkretes Modell	27
4.1.5 Schätzung der Modellkomponenten.....	28
4.1.6 Was liefert das Modell	30
4.2 Hauptergebnisse	31
4.2.1 Der geschätzte Fallzahleffekt	31
4.2.2 Sonstige Kovariablen	34
4.2.3 Die PNZ-spezifischen random intercepts	37
4.3 Analyse basierend auf den Fallzahlen analog zur Mindestmengenregelung	37
4.4 Sensitivitätsanalysen.....	39
4.4.1 Analyse basierend auf den QS-Daten.....	39
4.4.2 Weglassen des größten PNZ.....	40
4.4.3 Betrachtungen ohne Einschränkung auf Level-1-PNZ.....	41
5 Suche nach möglichen Schwellenwerten mit einem Bruchpunkt-Modell	45

6	Analyse möglicher Schwellenwerte: Simulation der Einführung einer Mindestmenge und Berechnung absoluter Effektmaße	47
6.1	Limitationen der Betrachtungen	48
6.2	Betroffene PNZ und umverteilte Fälle	48
6.3	Betrachtete Maßzahlen zur Auswirkungen auf die Sterblichkeit	50
6.4	Modellierung der Umverteilungen	50
6.5	Auswirkung der Umverteilungen auf die Sterblichkeit	52
7	Diskussion	58
8	Literatur	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Statistische Kennzahlen des Modellfits.....	31
Tabelle 2: Odds-Ratios für verschiedene Fallzahlpaare.....	33
Tabelle 3: Regressionskoeffizient des linearisierten Volume-Outcome-Zusammenhangs sowie entsprechende Odds Ratio für Fallzahländerung.....	34
Tabelle 4: Parameter für nicht-stetige Kovariablen.....	34
Tabelle 5: Odds-Ratios für nicht stetige Kovariablen.....	35
Tabelle 6: Statistische Kennzahlen des Modellfits basierend auf den Fallzahlen analog zur bestehenden Mindestmengenregelung.....	38
Tabelle 7: Statistische Kennzahlen des Modellfits. Datenbasis: QS-Daten, nur Level-1-PNZ.....	39
Tabelle 8: Statistische Kennzahlen des Modellfits. Datenbasis: NICU-Daten, nur Level-1-PNZ, weglassen des größten PNZ.....	41
Tabelle 9: Statistische Kennzahlen des Modellfits. Datengrundlage: NICU-Daten, beide Versorgungsstufen.....	42
Tabelle 10: Statistische Kennzahlen des Modellfits. Datengrundlage: QS-Daten, alle Versorgungsstufen.....	43
Tabelle 11: Geschätzte Werte der Maßzahlen im Szenario 1.....	55
Tabelle 12: Geschätzte Werte der Maßzahlen im Szenario 2.....	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogramm der Verteilung der durchschnittlichen Gesamtfallzahl der PNZ in den Jahren 2014 bis 2018.	16
Abbildung 2: Lorenzkurve der Verteilung der Fälle auf die PNZ für die Jahre 2014-2018.....	17
Abbildung 3: Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Patienten- und Fallebene beim Indikator „30-Tages-Sterblichkeit“	18
Abbildung 4: Vergleich der Ergebnisse „ROP mit Intervention“ zwischen Patienten- und Fallebene aus dem Verlegungsgeschehen.....	20
Abbildung 5: Geschätzter Fallzahleffekt f_{FZ} auf logistischer Ebene	32
Abbildung 6: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl.	33
Abbildung 7: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit vom Aufnahmegegewicht.....	36
Abbildung 8: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Gewichtsabweichung.....	36
Abbildung 9: Geschätzte PNZ-spezifische random intercepts als Funktion von der Fallzahl.	37
Abbildung 10: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl analog zur Mindestmengenregelung.....	38
Abbildung 11: Die geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl. Datenbasis: QS-Daten, nur Level-1-PNZ.	39
Abbildung 12: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl. Datenbasis: NICU-Daten, nur Level-1-PNZ, weglassen des größten PNZ.	40
Abbildung 13: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl. Datengrundlage: NICU-Daten, beide Versorgungsstufen.....	42
Abbildung 14: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl. Datengrundlage: QS-Daten, alle Versorgungsstufen.....	43
Abbildung 15: Marginale log-Likelihood als Funktion des Bruchpunkts M . Die horizontalen gepunkteten Linien markieren die Schwellenwerte an die log-Likelihood mit Schwellenwerten für die Likelihood-Quotienten-Konfidenzintervalle.	46
Abbildung 16: Die Anzahl von betroffenen PNZ als Funktion der möglichen Mindestmenge M	48
Abbildung 17: Anzahl von umverteilten Kindern als Funktion des Schwellenwerts M	49
Abbildung 18: Geschätzte Anzahl an Sterbefällen, die durch die neue Mindestmenge M verhindert werden könnte, als Funktion von M	53
Abbildung 19: Geschätzte Risikoreduktion $\delta u(M)$ für die umverteilten Fälle als Funktion von M	53
Abbildung 20: Geschätzte durchschnittliche Risikoreduktion $\delta d(M)$ als Funktion von M	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
esQS	externe stationäre Qualitätssicherung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IK-Nummer	Institutionskennzeichen des Krankenhauses
IN	impact number
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NNT	number needed to treat
ML	Maximum Likelihood
Mm-R	Mindestmengenregelungen
MOR	Median Odds-Ratio
PNZ	Perinatalzentrum
QFR-RL	Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifegeborene
QS	Qualitätssicherung
ROP	Retinopathie
SE	Standard Error (Standardfehler)
SMR	Standardisierte Mortalitäts-Ratio
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very Low Birth Weight (Frühgeborene unter 1.500 g)
VLBW-I	Very Low Birth Weight (Frühgeborene unter 1.250 g)

Glossar mathematischer Notationen

Notation	Erläuterung
Zähl-Indizes und Gesamtfallzahl	
i	Index für die PNZ
$j \in \{1, 2, \dots, n_i^k\}$	Index für die Frühgeborenen bei PNZ i
$k \in \{2014, \dots, 2018\}$	Index für das Erfassungsjahr
n_i^k	Gesamtfallzahl von PNZ i in Erfassungsjahr k .
Variablen des Inferenzmodells (vgl. Gleichung (2))	
π_{ij}^k	Sterbewahrscheinlichkeit für Fall j in PNZ i im Erfassungsjahr k
y_{ij}^k	binäres Outcome für das Frühgeborene j bei PNZ i im Erfassungsjahr k
\tilde{n}_i^k	kumulierte durchschnittliche Fallzahl von PNZ i zu Erfassungsjahr k
$\beta_0^k \in \mathbb{R}$	jahresspezifischer Effekt
\mathbf{x}_{ij}^k	Vektor der patientenseitigen diskreten Risikofaktoren
$\boldsymbol{\beta}$	Koeffizientenvektor der patientenseitigen diskreten Risikofaktoren
A_{ij}^k	Aufnahmegegewicht
D_{ij}^k	Gewichtsabweichung
$f_{\text{Gew}}: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$	Effekt des Aufnahmegegewichts
$f_{\text{Diff}}: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$	Effekt der Gewichtsabweichung
$f_{\text{FZ}}: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$	Effekt der relevanten Fallzahl
$u_i \stackrel{\text{u.i.v.}}{\sim} \mathcal{N}(0, \tau^2)$	standortspezifischer random intercept
Bestimmung und Analyse von Schwellenwerten	
M	Bruchpunkt
Allgemeine mathematische Notation	
$\text{logit}(x)$	Logit-Transformation von x : $\text{logit}(x) = \log\left(\frac{x}{1-x}\right)$ für $x \in (0, 1)$
$\text{logit}^{-1}(y)$	inverse Logit-Transformation:

Notation	Erläuterung
	$\text{logit}^{-1}(y) = \frac{\exp(y)}{1 + \exp(y)}$ <p>für $y \in (-\infty, \infty)$</p>
$\text{Odds}(y = 1 z)$	Verhältnis von Wahrscheinlichkeit und Gegenwahrscheinlichkeit für das Ereignis $y = 1$ gegeben einen Wert z .
$\text{OR}(y = 1 z, z')$	Verhältnis der Odds (Odds-Ratio) für das Ereignis $y = 1$ gegeben einen Wert z zu den Odds für das Ereignis $y = 1$ gegeben einen Wert z'
$\text{MOR}(\tau)$	Median-Odds-Ratio: (vgl. die Definition in Abschnitt 4.1.6)
$h \equiv g$	Gleichheit der Funktionen h und g an allen Punkten des Definitionsbereiches
$h \not\equiv g$	Funktionen h und g sind nicht an allen Punkten des Definitionsbereiches gleich.
\hat{x}	Datenbasierte Schätzung von Variable x
$\text{Ber}(\pi)$	Bernoulli-Verteilung mit Erfolgswahrscheinlichkeit $\pi \in [0, 1]$
$\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$	Normalverteilung mit Erwartungswert μ und Varianz σ^2
$\Phi(z)$	Verteilungsfunktion der Standard-Normalverteilung

1 Einleitung

1.1 Historie

Die Versorgung von sehr kleinen Frühgeborenen (VLBW) in Zentren mit adäquater Ausstattung und Fallzahl wird seit Jahrzehnten in der wissenschaftlichen Literatur thematisiert (bspw. Heller 2009, Hentschel et al. 2019, Kutschmann et al. 2012, Rochow et al. 2016, Phibbs et al. 2007, Jochum et al. 2008, Heller et al. 2007). Vor diesem Hintergrund werden bereits seit dem Jahr 2004 im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Beratungen über die Einführung einer Mindestmenge gemäß § 137 SGB V für diese Kinder durchgeführt. Da die Einschätzung der Literatur zunächst wenig einheitlich war, wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in diesem Rahmen mit einer Auswertung der Literatur zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht beauftragt und legte seinen Abschlussbericht 2008 vor (IQWiG 2008). Im August 2009 wurde über die „Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen“ unter anderem eine jährliche Mindestmenge von 14 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.250 g für Perinatalzentren (PNZ) festgelegt (G-BA 2009) und im Juni 2010 auf 30 Frühgeborene erhöht, anschließend jedoch vor Gericht angefochten und bis zur Entscheidung vor dem Bundessozialgericht vom G-BA ausgesetzt. Das Bundessozialgericht sah in Entscheidungen im Dezember 2012 und im November 2015 die Vereinbarung von Mindestmengen durch den G-BA als grundsätzlich rechters, die Erhöhung der Mindestmenge auf 30 aber als nicht ausreichend begründet an.¹ Um eine konkrete Mindestmenge anhand eines möglichen Schwellenwertes besser begründen zu können, beauftragte der G-BA am 20. Juni 2019 das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) mit der Auswertung von vorhandenen Daten zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von unter 1.250 g (VLBW-I) (G-BA 2019b).

1.2 Erkenntnisse der bestehenden Literatur

Erste Analysen zum Zusammenhang zwischen Ausstattung bzw. Fallzahl von perinatalen Einheiten und dem Behandlungsergebnis von VLBW finden sich bereits in den 1980er Jahren (Paneth et al. 1987, Gortmaker et al. 1985). Dabei wird mit der Einführung einer Mindestmenge die Erwartung verbunden, durch eine Konzentrierung der Zentren eine stärkere Spezialisierung und eine Steigerung der Erfahrungen seitens des Personals bei der Versorgung von VLBW zu erreichen (Obladen 2007) und in der Folge so eine erhöhte Ergebnisqualität für diese Patientengruppe zu erzielen. Dabei wird die Ergebnisqualität in der Regel in Form von risikoadjustierten Mortalitätsraten, erheblich seltener auch über risikoadjustierte Morbiditätsraten, operationalisiert.

¹ Bundessozialgericht Az.: B1 KR34/12R, Az.: B1 KR15/15R.

Dabei kann konstatiert werden, dass die Fallzahlen pro PNZ in Deutschland im internationalen Vergleich vergleichsweise gering ausfallen (Rossi 2015). Wird nun konkreter die deutsche Versorgungssituation der Perinatalzentren gemessen an ihren Fallzahlen betrachtet, so zeigt sich, dass bei Einführung einer Mindestmenge 2009 bis 2010 nur 3 von 4 Zentren mindestens 30 VLBW-I pro Jahr behandelten (Kutschmann et al. 2012). 2013 haben nur ein Drittel aller Krankenhäuser mehr als 48 VLBWs behandelt (Miedaner et al. 2018). Für die Jahre 2014 bis 2018 zeigt sich auf der Website perinatalzentren.org, dass 27 Level-1-PNZ weniger als 30 VLBWs im Jahr versorgen. Gemessen an den bisher geplanten Mindestmengen seitens des G-BA kann also der Rückschluss gezogen werden, dass in Deutschland die Versorgung von Frühgeborenen stark dezentralisiert stattfindet.

Mittlerweile liegen verschiedene veröffentlichte Arbeiten über Fallzahleffekte auf die Ergebnisqualität von VLBW in Deutschland vor. Mehrheitlich ergab sich ein inverser Zusammenhang zwischen der Anzahl behandelter VLBW (bzw. VLBW-I) pro Jahr und der Mortalitätsrate. Dabei wird die Effizienz einer Umverteilung über eine Mindestmenge gegenüber einer möglichen Umverteilung über vorherige Ergebnisqualität, den Analysen von Rogowski et al. (2004) folgend, aber mitunter kritisch diskutiert (Rogowski et al. 2004, Kutschmann et al. 2012, Rochow et al. 2016, Heller 2018). Zudem muss an dieser Stelle aufgeführt werden, dass in einigen Studien ein gegenläufiger Zusammenhang beobachtet wurde (Shah et al. 2015).

Zahlreiche Arbeiten haben sich mit der Thematik befasst, welche Ursachen für eine Volume-Outcome-Beziehung kausal wirken können. Neben dem Grad an klinischer Routine und der Erfahrung des medizinischen Personals werden unter anderem bessere bauliche oder apparative Ausstattung größerer Einheiten diskutiert (Hentschel et al. 2019, Kutschmann et al. 2012). Auch mütterliche Faktoren, wie Alter, Status, (Vor-)Erkrankungen oder Rauchen können einen Einfluss auf das untersuchte Outcome ausüben (Shah et al. 2015, Bartels et al. 2006). Eine Analyse möglicher Gründe eines Volume-Outcome-Zusammenhanges ist jedoch nicht Bestandteil dieses Auftrages.

Insgesamt ist zu bemerken, dass bislang nur wenige Arbeiten vorliegen, die Volume-Outcome-Zusammenhänge nicht ausschließlich auf der Basis von kategorialen Fallzahlgruppen untersucht haben, sondern Analysen durchführen, mit denen eine Identifikation optimaler Schwellenwerte möglich ist (Rogowski et al. 2004, Grouven et al. 2008, Schröder et al. 2007, Rochow et al. 2016).

Alle hier berichteten Erkenntnisse aus der Literatur stammen aus Studien, welche teilweise mit sehr alten Datenjahren arbeiten. In den vergangenen Jahren hat jedoch die Gesamtmortalität abgenommen und große und kleine Perinatalzentren haben sich in der Ergebnisqualität weiter angeglichen (Hentschel et al. 2019, Heller 2018). Zudem muss berücksichtigt werden, dass einerseits viele Studien auf einer (meist regional begrenzten) Stichprobe von Perinatalzentren basieren. Durch die geringe Anzahl der verwendeten Fälle kann eine ausreichende Power der Studie nicht gewährleistet werden. Andererseits verwenden viele Studien ausländische Daten (bspw. Shah et al. 2015, Phibbs et al. 2007), die zwar eine hohe Fallzahl aufweisen, aber nicht ohne weiteres auf deutsche Gegebenheiten übertragen werden können. In Deutschland sind außerdem regionale Unterschiede bekannt, beispielsweise ein deutliches Nord-Süd-Gefälle bei der Sterblichkeit sehr kleiner Frühgeborener (Obladen 2007). Daher ist es von hoher Bedeutung,

dass für die Bestimmung einer Mindestmenge alle zur Verfügung stehenden Daten aus Deutschland von allen Perinatalzentren und zudem mehrere Jahrgänge zusammen betrachtet werden.

1.3 Auftrag und Auftragsverständnis

Am 20. Juni 2019 wurde das IQTIG beauftragt, die Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht unter 1.250 g auszuwerten. Hauptgegenstand der Beauftragung ist es, den Zusammenhang von Fallzahl und Qualität und ggf. geeignete Schwellenwerte zu untersuchen (G-BA 2019b). Als führende Qualitätsmerkmale wurden hierzu die Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen ausgewählt. Das IQTIG hat den Auftrag, zu prüfen, ob sich die Morbidität als weiterer Aspekt neben der Mortalität als Endpunkt eignet.

Für die Auswertungen stehen zwei Datengrundlagen zur Verfügung. Zum einen werden die Daten der externen stationären Qualitätssicherung (esQS) aus dem QS-Verfahren *Neonatalogie* verwendet. Zum anderen stehen die Daten der verpflichtenden zentralen Ergebnisveröffentlichung nach der Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene (QFR-RL)² zur Verfügung. Hierbei werden die Daten der letzten Ergebnisveröffentlichung, mit den Datenjahren 2014 bis 2018, deren Veröffentlichung am 01. Dezember 2019 stattfand, verwendet.

Als primärer Endpunkt für die Analysen wird die risikoadjustierte Krankenhausmortalität dieser Subgruppe untersucht. Sekundär soll laut Beschluss die risikoadjustierte Morbidität betrachtet werden, insbesondere sollen die nekrotisierende Enterokolitis (NEK), intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Retinopathie (ROP), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Pneumonie, Infektionen einschließlich Sepsis in Betracht bezogen werden.

Es wurden keine regionalen Analysen vorgenommen und es wurde nicht untersucht, wie sich die Erreichbarkeit der Krankenhäuser ändert, wenn Perinatalzentren, die potenziell unter der Mindestmenge liegen, geschlossen werden. Zudem wurden keine Folgenabschätzungen zu Fahrtzeiten und Transportrisiken durchgeführt sowie keine Effekte von sekundärer Umverteilung untersucht. Mit sekundärer Umverteilung ist der Sachverhalt umschrieben, dass durch die Einführung oder Erhöhung einer Mindestmenge Kinder, die bislang in PNZ unterhalb der Mindestmenge versorgt worden wären, umverteilt werden müssen. Sekundär könn(t)en im Rahmen von Übergangsfristen PNZ, die knapp unterhalb der Mindestmenge liegen, diese nach diesen Umverteilungen wieder erreichen. Darüber hinaus werden keine Analysen für weitere Gewichtsgrenzen als für Frühgeborene mit einem Aufnahmegegewicht von unter 1.250 g durchgeführt. Anders als bei der aktuellen Mindestmengenregelung (Mm-R) ist nun nicht mehr das Geburtsgewicht der Bezug, sondern das Aufnahmegegewicht.

Der vorliegende Bericht ist nach dem Bericht zu „Volumen-Outcome-Beziehungen bei Revisionseingriffen in der Knieendoprothetik“ (IQTIG 2019e, Stand: 20. Dezember 2019) der zweite des IQTIG, der den Zusammenhang von Fallzahl und Outcome untersucht. Das IQTIG hat dabei eine Methodik für Volume-Outcome-Beziehungen entwickelt, die auch in dem vorliegenden Bericht

² Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V. In der Fassung vom 20. September 2005, zuletzt geändert am 14. Mai 2020, in Kraft getreten am 14. Mai 2020. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/41/> (abgerufen am 18.06.2020).

mit gewissen Anpassungen angewandt wird. Die Methode der Schwellenwertsuche wird vom IQTIG in der vorliegenden Analyse erstmals angewandt.

2 Beschreibung der Datenbasis

Für die Analysen wurden zwei verschiedenen Datenquellen genutzt. Zum einen stehen die Daten des QS-Verfahrens *Perinatalmedizin* bezogen auf den Leistungsbereich Neonatologie zur Verfügung (im Folgenden: QS-Daten). Zum anderen werden Daten genutzt, die im Rahmen der verpflichtenden Ergebnisveröffentlichung im Rahmen der QFR-RL (im Folgenden: NICU-Daten) dem IQTIG zur Verfügung stehen. Die NICU-Daten werden für die Veröffentlichung auf der Website perinatalzentren.org verwendet.

Bei beiden Datensätzen handelt es sich um auf Basis einer vorab festgelegten Spezifikation von den Krankenhausstandorten selbstdokumentierte Daten. Die NICU-Daten stellen dabei eine Teilmenge der QS-Daten dar. Derzeit werden ca. 30 Datenfelder aus dem Leistungsbereich Neonatologie übermittelt, diese sind in Anhang 1 zu Anlage 4 QFR-RL, festgeschrieben. Zudem ist in dieser Richtlinie geregelt, dass jeweils ein Fünfjahreszeitraum auszuwerten und auf der Website perinatalzentren.org darzustellen ist. Dadurch ist es notwendig, den Wechsel der Institutionskennzeichen (IK-Nummer) oder Fusionen von Krankenhäusern eindeutig nachvollziehen zu können. Somit liegen in den NICU-Daten die tatsächlichen IK-Nummer vor und die Daten sind über die fünf vorliegenden Jahre gemappt. Derzeit liegt ein aktueller Datenpool der Erfassungsjahre 2014 bis 2018 vor. Da die PNZ in den NICU-Daten bekannt sind, ist weiterhin die Versorgungsstufe der Krankenhäuser eindeutig bekannt. Die zentrale Ergebnisveröffentlichung auf perinatalzentren.org ist für PNZ mit Versorgungsstufe I (Perinatalzentrum Level 1) und II (Perinatalzentrum Level 2) relevant und somit auf Daten von Kindern mit einem Geburtsgewicht bis unter 1.500 g begrenzt. Hingegen sind in den QS-Daten auch die Daten von Standorten mit den Versorgungsstufen III (Perinataler Schwerpunkt), IV (Geburtsklinik) und sonstigen Krankenhäusern enthalten.³ Aus rechtlichen Gründen können die beiden Datensätze nicht verknüpft werden. In den NICU-Daten ist aktuell noch kein einheitlicher Standortbezug hergestellt, dies wird voraussichtlich für die Veröffentlichung im Dezember 2020 avisiert. In den QS-Daten wird hingegen seit dem Jahr 2014 eine standortbezogene Auswertung vorgenommen. Für die Analysen wird im Folgenden der Fokus auf die NICU-Daten gerichtet, da sich in den QS-Daten für die vorliegenden Analysen keine ausreichende Validität für die Angabe der Versorgungsstufen gezeigt hat. Darüber hinaus können in den QS-Daten die Standorte über die verschiedenen Jahre hinweg nicht verlässlich zugeordnet werden, da hier im Gegensatz zu den NICU-Daten keine Klarnamen der Standorte vorliegen, sondern nur Krankenhauspseudonyme, welche sich zwischen den Jahren unterscheiden können. Zudem liegen die NICU-Daten bereits in einem einheitlichen Datenpool über den gesamten Fünfjahreszeitraum vor, bei dem zeitliche Veränderungen der Datenerfassung nach Möglichkeit ausgeglichen wurden. Die QS-Daten sind hingegen inhomogener, da in der Regel jedes Erfassungsjahr separat ausgewertet wird. Die Analysen in diesem Bericht beruhen daher hauptsächlich auf den NICU-Daten, während die QS-Daten für zusätzliche Sensitivitätsanalysen herangezogen werden.

³ Die Aufnahme- und Zuweiskriterien der Versorgungsstufen sind in Anlage 1 der QFR-RL geregelt.

Da sich die aktuelle Mindestmengenregelung nur auf Frühgeborene in Level-1-PNZ bezieht, wird die Datengrundlage für die Hauptanalyse entsprechend eingeschränkt. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wird diese Bedingung aber gelockert und jeweils alle gelieferten Fälle der NICU- bzw. QS-Daten analysiert. In diesem Kontext wäre es denkbar, die Versorgungsstufe als Kovariable im Volume-Outcome-Modell einfließen zu lassen. Da jedoch nahezu alle verstorbenen VLBW-I in Level-1-PNZ behandelt wurden (Ergebnisse nicht dargestellt), konnte erwartet werden, dass eine Adjustierung nach Level die im Folgenden berichteten Ergebnisse nur unwesentlich beeinflusst. Zusätzlich kann mit Blick auf die Beauftragung, wie auch mit Blick auf die Formulierung in § 136b Abs. 1 SGB V zumindest infrage gestellt werden, inwieweit eine Adjustierung nach Strukturvariablen für die Ermittlung einer Mindestmenge überhaupt im Sinne des Auftrages bzw. im Sinne der gesetzlichen Regelung ist.

Im Folgenden werden entsprechend diejenigen Fälle als *Grundgesamtheit* bezeichnet, die ein Aufnahmegegewicht unter 1.250 g hatten, die in Level-1-PNZ behandelt wurden und bei denen zusätzlich folgende Bedingungen erfüllt sind:

- keine letalen Fehlbildungen,
- ein Gestationsalter von mindestens 24 + 0 SSW,
- keine primär palliative Therapie.

Kinder, die mindestens eine der letzten drei Kriterien nicht erfüllen, werden aus der Analyse ausgeschlossen, da sie kaum Überlebenschancen aufweisen und da bei Verfehlen der ersten beiden Kriterien in Absprache mit den Eltern häufig eine primäre palliative Therapie vorgenommen wird. Dies kann daher nicht den Krankenhäusern angelastet werden. Für die Auswertungen in den Bereichen der QS- und NICU-Daten wird die gleiche, eingeschränkte Grundgesamtheit zugrunde gelegt.

Für die Schätzung des Volume-Outcome-Zusammenhangs bildet diese Grundgesamtheit die Datenbasis. Der resultierende Datenpool für die Jahre 2014 bis 2018 enthält 26.043 Datensätze aus 163 PNZ von VLBW-I, davon waren 1.891 verstorben (ca. 7,26 %). Die Mortalität berechnet sich dabei aus der Angabe des Entlassungsgrundes im Dokumentationsbogen. Weiterhin werden die Morbiditäten ebenfalls im Bogen durch Selbstangabe der PNZ dokumentiert und regelhaft ausgewiesen. Die NEK (Stadium II oder III) wurde in den NICU-Daten bei 1.068 Fällen (4,10 %) dokumentiert, eine höhergradige IVH (Grad III oder PVH) bei 1.912 Fällen (7,34 %). Weiterhin fanden sich bei 1.228 Fällen (4,72 %) eine Angabe zur höhergradigen ROP (Grad III oder höher) und bei 2.795 Fällen (10,73 %) eine moderate oder schwere BPD. Die Angaben zur Pneumonie und Sepsis (nosokomiale Infektionen) sind nicht in den NICU-Daten enthalten, sodass mithilfe dieser Daten keine Analysen zu den beiden Morbiditäten durchgeführt werden konnten. In den QS-Daten des Erfassungsjahres 2018 haben die nosokomialen Infektionen (später als 3 Tage nach Geburt) eine Häufigkeit von 782 Fällen (14,03 %).

Bei der Einschätzung, ob ein PNZ jeweils eine mögliche Mindestmenge einhält, ist allerdings nicht die Anzahl der Fälle aus dieser Grundgesamtheit ausschlaggebend, sondern die (größere) Anzahl aller Fälle mit einem Aufnahmegegewicht von unter 1.250 g. Diese *Gesamtfallzahl* (in Level-1-PNZ) besteht in den vorliegenden Daten von 2014 bis 2018 aus 29.048 Fällen (davon 3.789

verstorben, also ca. 13,0 %). Im Folgenden bezieht sich der Begriff Fallzahl daher stets auf diese Gesamtfallzahl und wird bei den Berechnungen zum Volume-Outcome-Zusammenhang verwendet.

Die folgende Abbildung 1 zeigt ein Histogramm der Verteilung der durchschnittlichen Gesamtfallzahl der PNZ, also dem Durchschnitt der Jahresfallzahlen pro PNZ ab 2014, die mindestens einen Fall hatten. Die kleinste durchschnittliche Gesamtfallzahl beträgt 4,6; die größte 123,4.

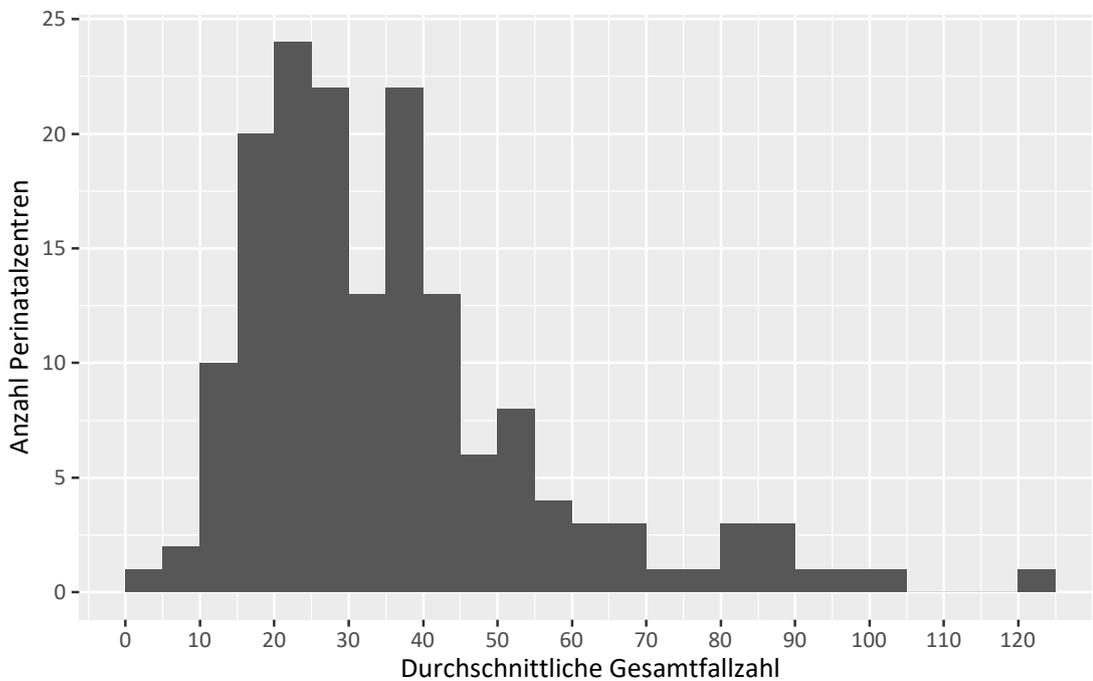


Abbildung 1: Histogramm der Verteilung der durchschnittlichen Gesamtfallzahl der PNZ in den Jahren 2014 bis 2018.

Die Lorenzkurve in der folgenden Abbildung verdeutlicht die Verteilung der Fälle auf PNZ mit entsprechenden Fallzahlen. Dabei wurde die durchschnittliche Gesamtfallzahl im Zeitraum 2014 bis 2018 betrachtet

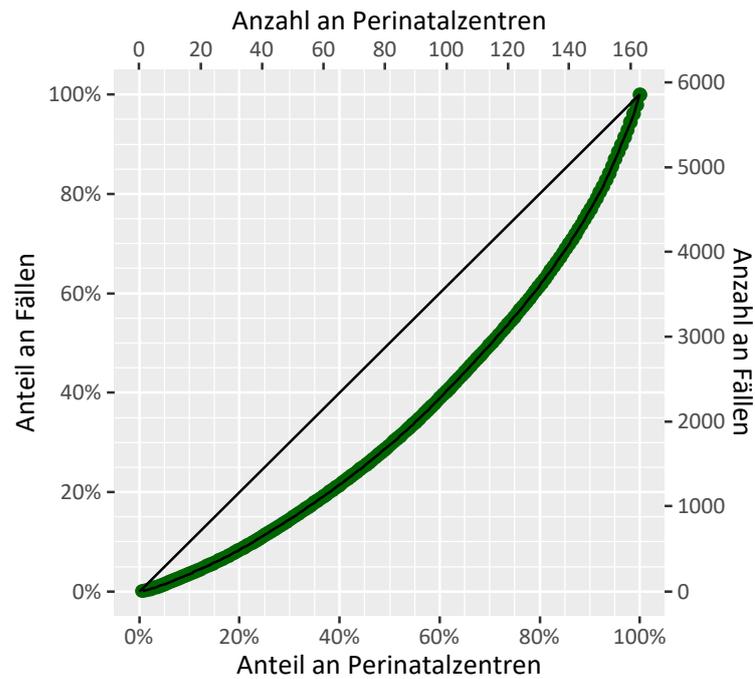


Abbildung 2: Lorenzkurve der Verteilung der Fälle auf die PNZ für die Jahre 2014-2018.

Aus der Abbildung 2 lässt sich ablesen, welcher Anteil an Fällen jeweils in den x % „kleinsten“ PNZ behandelt wurde, d. h. in den PNZ mit den niedrigsten Fallzahlen. Beispielsweise wurden in den 50 % „kleinsten“ PNZ ca. 30 % aller Fälle behandelt.

3 Endpunkte der Analysen

3.1 Mortalität

Die Krankenhausmortalität stellt den primären Endpunkt dieser Analysen dar. Der Vorteil dieses Endpunktes besteht in der eindeutigen Operationalisierung. Im Rahmen der Beauftragung zur Abbildung des Verlegungsgeschehens wurde festgestellt, dass die PNZ-spezifischen Mortalitätsraten nur vergleichsweise geringe Abweichungen zwischen Fall- und Patientenebene aufwiesen (IQTIG 2019d) (vgl. Abbildung 3).

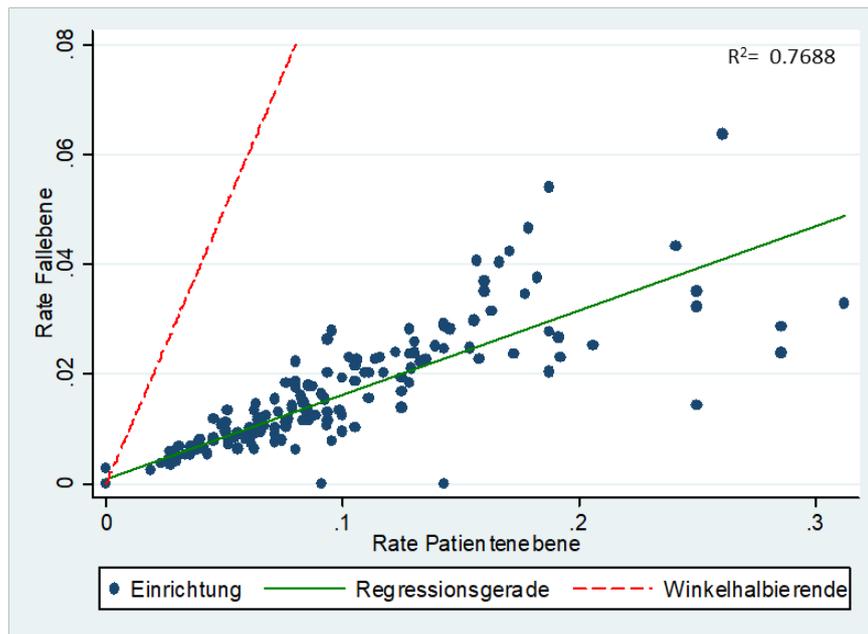


Abbildung 3: Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Patienten- und Fallebene beim Indikator „30-Tages-Sterblichkeit“

Auf dieser Grundlage scheint der Endpunkt Mortalität gut geeignet für Volume-Outcome-Analysen zu sein. Nahezu alle Studien zu diesem Thema nutzen ebenfalls den Endpunkt Mortalität.

3.2 Morbidität

Gemäß der Beauftragung soll wissenschaftlich geprüft werden, ob „Morbiditäten“ wie beispielsweise nekrotisierende Enterokolitis, intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), Retinopathie (ROP), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Pneumonie oder Infektionen einschließlich Sepsis sich als Endpunkte für eine Volume-Outcome-Analyse eignen. Dabei handelt es sich um traditionelle Ergebnisindikatoren der Frühgeborenenversorgung, wobei die Betrachtung und Analyse dieser Indikatoren sich ausschließlich auf definierte höhere Schweregrade bezieht (vgl. bspw. IQTIG 2019a).

Allerdings ist mit den vorhandenen Daten lediglich eine Analyse mit Fallbezug möglich. Werden Kinder verlegt, erscheinen sie als neuer Fall in einem anderen PNZ, ohne dass diese Fälle ver-

knüpft werden können. Die vulnerable Phase für das Auftreten dieser Erkrankungen scheint dabei überwiegend sehr früh (innerhalb der ersten Lebensstunden oder -tage) zu liegen, eine Diagnose ist aber erst ab einem bestimmten Gestationsalter möglich. Die Erkrankungen selbst treten aber erst zu einem späteren Zeitpunkt auf oder können erst ab einem bestimmten Gestationsalter diagnostiziert werden. Hinzu kommt, dass verschiedene schwerwiegende Morbiditäten (bzw. NEK) nur bzw. bevorzugt in PNZ mit entsprechender (z. B. kinderchirurgischer) Expertise behandelt werden, obgleich sie mutmaßlich zuvor entstanden sind. Dadurch könnten PNZ mit großer Fallzahl benachteiligt werden, da diese bspw. in Bezug auf kinderchirurgische Einrichtungen häufig besser ausgestattet sind als kleinere PNZ. Andere Erkrankungen wie z. B. ROP scheinen, was die Therapie und Diagnose einer höhergradigen Form der Erkrankung angeht, von ophthalmologischen Angebotsstrukturen vor Ort nicht unabhängig. In der Konsequenz muss davon ausgegangen werden, dass der Beginn der Morbidität und deren Zuordnung zum jeweiligen PNZ mit den hier vorliegenden Datenpools nicht darstellbar ist. Daher muss kein notwendiger kausaler Zusammenhang zwischen der Entstehung der Morbidität und dem aktuell behandelnden PNZ bestehen.

Im den Methodischen Grundlagen des IQTIG wird dieser Umstand ebenfalls adressiert. Dabei wird herausgearbeitet, dass es bei der Zuweisung eines Indikatorwerts von hoher Relevanz ist, dass dieser Leistungserbringer den Indikatorwert auch maßgeblich beeinflusst (IQTIG 2019b, S. 150). Dieses Kriterium kann für die Morbiditätsendpunkte in vielen Fällen angezweifelt werden.

Im Rahmen der Arbeit des IQTIG mit der Bundesfachgruppe *Perinatalmedizin* wie auch im Rahmen der Entwicklung und des Betriebs der Website perinatalzentren.org wurden dem IQTIG zahlreiche Meldungen zugeleitet, dass hierdurch erhebliche Verzerrungen in der Berechnung, Ausweisung und Zuschreibung der morbiditätsbedingten Ergebnisqualität entstehen. Dies war auch der Anlass für den G-BA, das AQUA-Institut (als damalige Institution nach § 137a SGB V) mit einer „Konzeptskizze zur Abbildung des Verlegungsgeschehens“ und darauffolgend das IQTIG mit der „Entwicklung eines Umsetzungskonzeptes zur Darstellung des Verlegungsgeschehens“ zu beauftragen. Ziel der Beauftragungen ist es, die Versorgungsqualität unter Berücksichtigung des Verlegungsgeschehens künftig abbilden zu können (IQTIG 2019d, AQUA 2015). Im Rahmen dieser Beauftragung wurden Analysen auf der Basis von Sozialdaten durchgeführt, so dass eine Zusammenführung der einzelnen stationären Aufenthalte und somit eine Berechnung auf Patientenebene möglich war. Die Ergebnisse der Indikatoren zur Mortalität zeigten akzeptable, diejenigen zur Morbidität dagegen nur sehr geringe Assoziationen zwischen der Patienten- und der Fallebene. Insgesamt bestätigten die Ergebnisse die Auffassung, dass die Morbidität der VLBW-I in den hier zur Verfügung stehenden Daten nur ungenügend dem verursachenden PNZ zugeordnet werden kann. Dabei soll nicht unerwähnt bleiben, dass vorherige Analysen aus Deutschland unter Nutzung von stationären Abrechnungsdaten nahegelegt hatten, dass unter Berücksichtigung des Verlegungsgeschehens ein Volume-Outcome-Effekt bei VLBW auch für Endpunkte unter Berücksichtigung der Morbidität, genauer für den Endpunkt „Sterblichkeit oder schwere Erkrankung“, existiert (Heller 2015).

Am Beispiel der ROP soll der Unterschied in der Berechnung auf Patienten- und Fallebene verdeutlicht werden, dies gilt jedoch auch für jede andere untersuchte Morbidität:

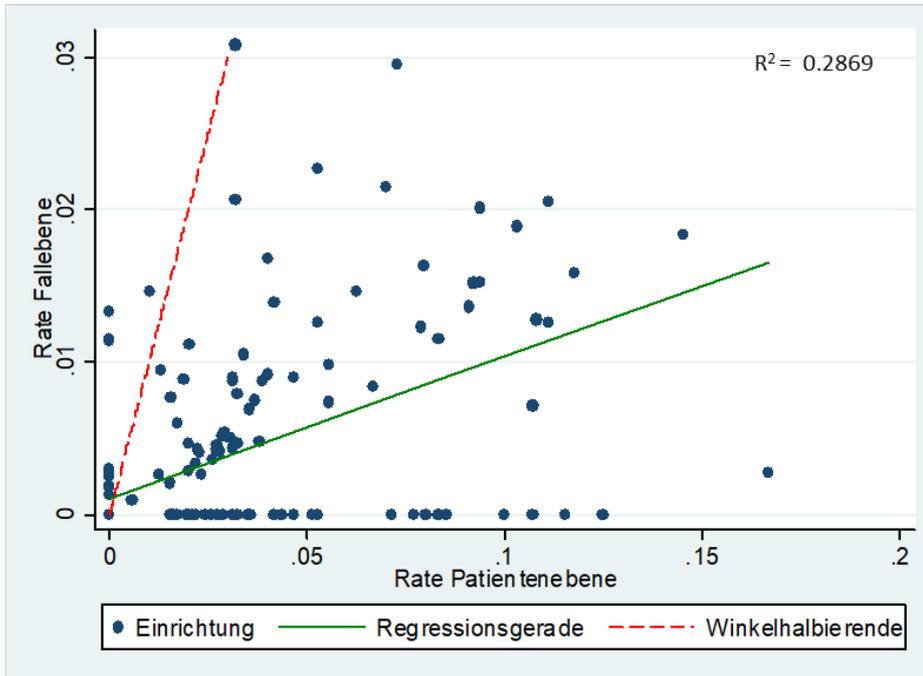


Abbildung 4: Vergleich der Ergebnisse „ROP mit Intervention“ zwischen Patienten- und Fallebene aus dem Verlegungsgeschehen.

In Abbildung 4 ist eine deutliche Streuung zwischen der Betrachtung auf Patienten- und Fallebene zu erkennen. So gibt die Regressionsgerade (r^2) einer durchgeführten linearen Regression an, dass mit Kenntnis des fallbezogenen Indikators (ROP mit Intervention) knapp 30 % der Variation des Indikators auf Patientenebene erklärt werden können. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass circa 70 % der Varianz des intendierten Indikators auf Patientenebene mit der bislang üblichen Berechnung auf Fallebene nicht abgebildet werden können.

Die Winkelhalbierende ist dabei die Gerade zwischen x- und y-Achse, auf der diejenigen Perinatalzentren liegen müssten, deren Ergebnisse auf Fallebene gleich mit den Ergebnissen auf der Patientenebene sind. In Abbildung 4 liegen acht Perinatalzentren oberhalb der Winkelhalbierenden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass in diesen Perinatalzentren im Wesentlichen verlegte Kinder behandelt wurden und bei einer Analyse auf Patientenebene die Ereignisse einem anderen Perinatalzentrum zugeschrieben wurden (IQTIG 2019d).

Darüber hinaus kann postuliert werden, dass Kodierwahrscheinlichkeiten von bestehenden Erkrankungen von der Größe bzw. Fallzahl der PNZ abhängig sind. Beispielsweise kann postuliert werden, dass die Entdeckungsraten von Erkrankungen in größeren PNZ, ggf. aufgrund moderner Geräte, höher ist. Insofern könnte der Volume-Outcome-Zusammenhang für Morbiditätspunkte durch einen diagnostischen Bias verzerrt sein, ohne das eingeschätzt werden kann, wie groß dieser Bias ist. Der Entlassungsgrund Tod ist dagegen unzweifelhaft und operational sehr eindeutig.

Wir gehen davon aus, dass die genannten Gründe und Analysen auch dafür verantwortlich sind, warum nur sehr wenige Volume-Outcome-Analysen für VLBW mit Morbiditätsendpunkten in der wissenschaftlichen Literatur zu finden sind

Zusammenfassend und nach eingehenden Analysen der Daten kann festgehalten werden, dass Morbiditäten unter Nutzung der hier vorliegenden Datenpools keine geeigneten Endpunkte für Volume-Outcome-Analysen darstellen.

4 Volume-Outcome-Analyse

4.1 Inferenzmodell

In diesem Kapitel wird ein Inferenzmodell entwickelt und diskutiert, anhand dessen die Frage beantwortet werden soll, ob es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an behandelten Fällen in einem PNZ und der Sterbewahrscheinlichkeit von VLBW-I gibt, und welche Form dieser Zusammenhang gegebenenfalls annimmt.

Für die Zusammenhangsanalyse wird ein generalisiertes additives gemischtes Regressionsmodell (vgl. u.a. Wood 2017) verwendet, das die bedingte Wahrscheinlichkeit für das Versterben (Outcome) eines Kindes in Abhängigkeit der Fallzahl des behandelnden PNZ innerhalb eines bestimmten Zeitraums (siehe Abschnitt 4.1.1) und weiterer Einflussgrößen modelliert. Da es sich um ein binäres Outcome handelt, wird ein Modell mit Logit-Linkfunktion (logistische Regression) verwendet. Die Zielgröße für einen Fall j aus der Grundgesamtheit, der in PNZ i im Erfassungsjahr k behandelt wurde, wird im Folgenden als y_{ij}^k bezeichnet und nimmt den Wert „1“ an, wenn der Fall verstorben ist und den Wert „0“, wenn der Fall nicht verstorben ist.

Wie auch bei anderen Qualitätsmessungen kann die Sterblichkeit als komplexe Funktion verschiedener Einflussgrößen aufgefasst werden (vgl. IQTIG 2019b), Abschnitt 12.3 und Kapitel 15). Da das Ziel der Volume-Outcome-Analyse ist, den fallzahlabhängigen Anteil um andere Einflüsse bereinigt zu schätzen, werden beobachtete patientenseitige Einflüsse im Modell als Confounder berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.1.3).

Neben weiteren Einflussgrößen, wie z. B. patientenseitigen Risikofaktoren, fließt die Fallzahl als einzige beobachtete PNZ-spezifische Einflussgröße in das Modell ein und kann als Surrogat-Parameter für unterschiedlichste systematische fallzahlabhängige Unterschiede zwischen PNZ aufgefasst werden, wie z. B. Erfahrung des Personals oder die apparative Ausstattung (vgl. z.B. Wetzel 2006, IQTIG 2019e), die nicht expliziter Teil der Modellierung sind. Nicht beobachtete Eigenschaften der PNZ, die einen systematischen Einfluss auf die Sterblichkeit haben, werden in Form von PNZ-spezifischen *random intercepts* im Modell berücksichtigt (vgl. Rogowski et al. 2004, George et al. 2017, IQTIG 2019e). In klassischen logistischen Regressionsmodellen ohne *random intercepts* werden die Outcomes aller Fälle, insbesondere derer, die beim selben PNZ behandelt wurden, als unabhängig angenommen. Dies kann dazu führen, dass die geschätzten Standardfehler (Standard Error; SE) der Effekte im Modell – speziell auch des Fallzahleffekts – unterschätzt werden. Insbesondere kann es somit zu einer Überschätzung der Sicherheit des Fallzahleffekts kommen (vgl. z.B. Urbach und Austin 2005, Panageas et al. 2003). Durch die Verwendung von *random intercepts* werden die geschätzten Standardfehler nach oben korrigiert (vgl. z.B. Fahrmeir et al. 2013). Darüber hinaus quantifiziert die Varianz der geschätzten PNZ-spezifischen *random intercepts* die Variabilität der Sterbewahrscheinlichkeiten in den unterschiedlichen PNZ aufgrund von PNZ-spezifischen Einflüssen, die nicht explizit im Modell berücksichtigt werden. Diese Variabilität kann mit der Variabilität der Sterbewahrscheinlichkeiten aufgrund der Fallzahl verglichen werden (siehe Abschnitt 4.2.1; vgl. auch Rogowski et al. 2004).

Durch die Betrachtung des Outcomes y_{ij}^k als Bernoulli-verteilte Zufallsvariable mit Sterbewahrscheinlichkeit π_{ij}^k werden unbeobachtete patientenseitige Einflüsse sowie sonstige Einflüsse, die innerhalb der PNZ variieren, als stochastische Einflüsse modelliert vgl. IQWiG (2008, Abschnitt 4.1).

Da das Modell auf Daten aus fünf verschiedenen Jahren (2014 bis 2018) beruht, muss entschieden werden, welche Einflüsse über den gesamten betrachteten Zeitraum als konstant angenommen werden können. Globale Veränderungen wie allgemeiner medizinischer Fortschritt werden im hier verwendeten Modell über jahresspezifische Effekte modelliert. Für alle anderen Einflüsse wird vereinfachend angenommen, dass eine zeitunabhängige Modellierung ausreichend ist. Dies betrifft insbesondere die Berücksichtigung der patientenseitigen Risikofaktoren. Diese Annahme gilt in gleicher Weise für das auf der Website perinatalzentren.org genutzte Risikoadjustierungsmodell (G-BA 2019a), dessen Risikofaktorvariablen auch in dem hier berechneten Modell genutzt wurden.

Auch die PNZ-spezifischen random intercepts werden als zeitunabhängig angenommen. Für einzelne PNZ mag diese Annahme verletzt sein (sei es aufgrund von strukturellen oder personellen Veränderungen am PNZ oder aufgrund einer erfolgreichen Maßnahme der internen oder externen Qualitätssicherung). Eine genauere Modellierung wäre sehr komplex und würde weitere Annahmen darüber benötigen, wie der random intercept eines PNZ von Jahr zu Jahr variiert. Die zusätzliche Clusterung, dass Outcomes im selben PNZ, die zeitlich näher beieinanderliegen, stärker korreliert sind als solche, die zeitlich auseinanderliegen, wird also vernachlässigt. Innerhalb von PNZ sind weitere Clustereffekte zu erwarten, z. B. durch die Gliederung der PNZ in Betriebsstätten oder Stationen. Da die nötigen Angaben fehlen ist eine Berücksichtigung dieser kleineren Cluster jedoch nicht möglich.

Letztlich wird auch der Fallzahleffekt als konstant angenommen (während die Fallzahl selbst von Jahr zu Jahr variiert). Grundsätzlich ist auch denkbar, dass der Effekt der Fallzahl auf die Mortalität über die Jahre variiert. Dies würde im Modell erfordern, dass der Fallzahleffekt vom Jahr abhängt, was einer Interaktion gleichkommt. Um auszuschließen, dass die Annahme zu restriktiv ist, wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse eine Interaktion berücksichtigt. Die Ergebnisse sind konsistent mit denen ohne die Interaktion zwischen Fallzahl und Jahr und legen nahe, dass die Annahme zeitkonstanter Fallzahleffekte getroffen werden kann.

Damit ergibt sich das folgende Inferenzmodell für die Sterbewahrscheinlichkeit π_{ij}^k für einen Fall j , der in PNZ i im Erfassungsjahr k behandelt wurde:

$$\text{logit}(\pi_{ij}^k) = \beta_0^k + \eta_{ij}^k + b_i^k, \quad k = 2014, \dots, 2018, \quad (1)$$

wobei β_0^k den jahresspezifischen Effekt bezeichnet, η_{ij}^k ist der Beitrag der patientenseitigen Risikofaktoren und $b_i^k = v_i^k + u_i$ ist der PNZ-spezifische Einfluss auf die Sterbewahrscheinlichkeit, der sich aus dem fallzahlabhängigen Teil, v_i^k , und dem fallzahlunabhängigen random intercept

u_i zusammensetzt. Im Folgenden wird detaillierter auf die konkrete Form der einzelnen Modellkomponenten eingegangen.⁴

4.1.1 Relevante Fallzahl

Zunächst stellt sich die Frage, welche Fallzahl genau als Prädiktor in der Volume-Outcome-Beziehung verwendet werden soll. Verschiedene Aspekte spielen hier eine Rolle.

1. Der Einfluss der Fallzahl auf das Outcome ist ein indirekter, da es sich bei der Fallzahl um einen Surrogatparameter für verschiedene Eigenschaften der PNZ handelt, die mit der Fallzahl zusammenhängen. Die jährlichen Fallzahlen schwanken von Jahr zu Jahr (die durchschnittliche jährliche relative Abweichung von der jeweiligen durchschnittlichen Fallzahl der PNZ beträgt ca. 17 %). Es empfiehlt sich daher, statt der jährlichen Fallzahl das Mittel der Fallzahlen über mehrere Jahre zu verwenden, da man damit ein verlässlicheres Maß für den Fallzahlbereich erhält, der für ein bestimmtes PNZ als typisch angesehen werden kann und somit auch einen besseren Proxy.
2. Die Fallzahl eines PNZ kann keinen kausalen Einfluss auf Behandlungen in zurückliegenden Zeiträumen haben. Beispielsweise kann die Fallzahl des Jahres 2018 keinen kausalen Einfluss auf die Frühgeborenen des Jahres 2016 haben. Daher ist es sinnvoll, als Prädiktor für die Volume-Outcome-Analyse eine Fallzahl basierend auf den jeweils vorangegangenen Jahren zu ermitteln. Bei der Verwendung des aktuellen Jahres ist diese Einschränkung nur teilweise gegeben
3. Ein Interesse an der Volume-Outcome-Beziehung besteht mit Blick auf eine mögliche Anhebung der Mindestmenge für Frühgeborene. Daher empfiehlt es sich, die Fallzahlen möglichst analog dazu zu berechnen, wie sie bei der Anwendung einer Mindestmenge zum Einsatz kommen. Dafür werden entsprechend der Mindestmengen-Regelung (Mm-R) zwei Fallzahlen basierend auf zwei überlappenden einjährigen Zeiträumen zur Bewertung der Fallzahlprognose eines PNZ herangezogen. Wenn bspw. der Effekt einer Mindestmenge für die Versorgungsstrukturen im Jahr 2020 untersucht werden soll, wären die dazu zu nutzenden Fallzahlen die des kompletten Jahres 2018, wie auch die Fallzahl vom 01.07.2018 bis zum 30.06.2019. Für die folgenden Berechnungen wird das Maximum der beiden soeben beschriebenen Fallzahlen genutzt.

Es wird der Argumentation in den Punkten 1 und 2 folgend angenommen, dass der kausale Mechanismus für einen Volume-Outcome-Zusammenhang besser durch eine über mehrere Jahre aggregierte Fallzahl abgebildet wird. Daher wird im Inferenzmodell eine im Folgenden als „kumulierte durchschnittliche Fallzahl“ bezeichnete Fallzahl verwendet. Diese ist für ein PNZ- i für Erfassungsjahr $k \geq 2014$ definiert als der Durchschnitt der von Null verschiedenen Fallzahlen n_i^l (Gesamtfallzahl) der vergangenen Jahre ab $l = 2012$ bis einschließlich des aktuellen Erfassungsjahres:

⁴ Die dargestellte Methodik in den Kapiteln 4 bis 6 ist unterexterner Beratung mit Herrn Prof. Dr. Helmut Küchenhoff entstanden.

$$\tilde{n}_i^k = \frac{\sum_{l=2012}^k n_i^l}{\sum_{l=2012}^k \mathbb{I}_{\{n_i^l > 0\}}}$$

Hierbei bezeichnet $\mathbb{I}_{\{n_i^l > 0\}}$ eine Indikatorfunktion, die den Wert „1“ annimmt, wenn das PNZ im Jahr l Frühgeborene unter 1.250 g behandelt hat und sonst den Wert „0“. Unter den 163 Level-1-PNZ gibt es lediglich drei, die in einem Jahr keine Frühgeborenen unter 1.250 g behandelten und vier, die in einem Jahr keinen Fall aus der Grundgesamtheit aufwiesen; dies ist neben zufälligen Schwankungen darauf zurückzuführen, dass einige Perinatalzentren nicht über den gesamten Zeitraum existierten.

Um den Überlegungen aus Punkt 3 Rechnung zu tragen wurde zusätzlich in einer separaten Analyse untersucht, wie sich der geschätzte Volume-Outcome-Zusammenhang verändert, wenn anstelle der kumulierten durchschnittlichen Fallzahl diejenige Fallzahlkombination verwendet wird, die aktuell in der Mindestmengenregelung vorgesehen ist (Kapitel 6) (IQTIG 2020). Die darauf basierende geschätzte Volume-Outcome-Beziehung ist qualitativ ähnlich, jedoch etwas schwächer ausgeprägt. Für die Schwellenwertbestimmung und -analysen in den Kapiteln 5 und 6 wird die kumulierte durchschnittliche Fallzahl und der darauf basierende Volume-Outcome-Zusammenhang verwendet.

4.1.2 Modellierung stetiger Variablen

Im Rahmen generalisierter additiver gemischter Modelle kann der Einfluss von kontinuierlichen (oder nahezu kontinuierlichen) Einflussgrößen jeweils durch eine kontinuierliche Funktion modelliert werden, ohne dass eine parametrische Form vorgegeben werden muss (vgl. z.B. Wood 2017). Dies wird im hier verwendeten Inferenzmodell für alle kontinuierlichen Variablen genutzt. Insbesondere wird der Einfluss der Fallzahl auf die Sterbewahrscheinlichkeit durch eine stetige Funktion modelliert (vgl. z.B. IQWIG 2006, Grouven et al. 2008, IQWIG 2019, IQTIG 2019e Abschnitt 4.2 (S.30) und 4.4 (S.32)). Dies erlaubt, dass eine große Bandbreite von möglichen Zusammenhängen abgedeckt ist und sowohl monotone als auch nicht monotone Zusammenhänge detektiert werden können, ohne dabei die Möglichkeit einfacher, linearer Verläufe auszuschließen. Eine Analyse durch Bildung von Volumengruppen, wie sie häufig in der Literatur gefunden werden kann (vgl. z.B. Birkmeyer et al. 2002, Stefoski Mikeljevic et al. 2003, Varaganam et al. 2015), lässt sich grundsätzlich als Spezialfall dieses Ansatzes betrachten (vgl. IQTIG 2019e, Abschnitt 4.2 (S. 31)). Bei dem hier gewählten Ansatz wird jedoch zusätzlich die Glattheit des geschätzten Zusammenhangs sichergestellt, was abrupte Sprünge an den Gruppengrenzen vermeidet, die im Allgemeinen nicht realistisch sind. Die Verwendung unterschiedlicher Volumengruppen erschwert zudem den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Arbeiten. Darüber hinaus können die Ergebnisse von Analysen mit Volumengruppen erheblich von der Anzahl, Größe und Begrenzung der gewählten Volumengruppen abhängen (vgl. Grouven et al. 2008, Wetzel 2006, IQWIG 2019). Heller et al. (2007) führen daher ihre Analyse mehrfach mit verschiedenen Einteilungen in Volumengruppen (Terzile, Quartile, Quintile und Sextile) durch. Um eine Kurve zu schätzen, die die Daten möglichst gut beschreibt, aber gleichzeitig keine Überanpassung (Overfitting) erfolgt, müssen auch für die kontinuierliche Modellierung Parameter festgelegt werden. Es zeigt sich jedoch, dass die Ergebnisse mit der hier gewählten Schätzmethode (penalisierter

Spline-Ansatz, vgl. z. B. Wood (2017)) und unter Beachtung einiger grundlegender Regeln im Allgemeinen (vgl. Eilers und Marx 1996, Ruppert 2002) für diese Analyse im Speziellen relativ robust gegenüber der Wahl dieser Parameter sind (für mehr Details siehe Abschnitt 4.1.5).

Im Folgenden bezeichnet $f_{FZ}()$ den kontinuierlichen Effekt der (kumulierten durchschnittlichen) Fallzahl auf die Sterbewahrscheinlichkeit. Somit lässt sich der fallzahlabhängige Teil des PNZ-spezifischen Einflusses auf die Sterbewahrscheinlichkeit aus Modell (1) schreiben als

$$v_i^k = f_{FZ}(\tilde{n}_i^k).$$

4.1.3 Patientenseitige Risikofaktoren

Für die beiden zur Verfügung stehenden Datenquellen (NICU-Daten und QS-Daten) existiert jeweils eine Risikoadjustierung mittels indirekter Standardisierung mit zum Teil unterschiedlichen Risikofaktoren (IQTIG 2019c, G-BA 2018). Im Risikoadjustierungsmodell für die NICU-Daten gehen die folgenden Einflussgrößen ein:

- Bestehen einer schweren Fehlbildung (binär)
- Geschlecht (weiblich/nicht weiblich)
- Aufnahmegegewicht (stetig)
- Abweichung des erwarteten Aufnahmegegewichts vom beobachteten Aufnahmegegewicht in Abhängigkeit des Gestationsalters bei Aufnahme und des Geschlechts (stetig),

wobei die letzte Größe sich wie folgt bestimmt: Es ist bekannt, dass das Gestationsalter bei Aufnahme und das Geschlecht eng mit dem Aufnahmegegewicht in Verbindung steht (es besteht etwa eine hohe positive Korrelation bzw. Kollinearität), was zu großer Schätzunsicherheit oder numerischer Instabilität führen kann. Um dies zu vermeiden, ohne auf die Information aus dem Gestationsalter zu verzichten, wurde ein Orthogonalisierungsansatz verwendet: Das beobachtete Aufnahmegegewicht A_B wird als lineare Funktion des Kindesalters (Anzahl abgeschlossener Gestationsstage, wochengenau, plus Lebenstag bei Aufnahme) und des Geschlechts (wie oben) modelliert. Die resultierende Abweichung zwischen dem erwarteten (A_E) und dem beobachteten Aufnahmegegewicht korreliert kaum mit dem beobachteten Aufnahmegegewicht. Die daraus abgeleitete stetige Größe

$$D = \frac{A_E - A_B}{A_E + A_B}$$

ist betragsmäßig durch 1 beschränkt. Diese Größe wird im Folgenden kurz als Gewichtsabweichung bezeichnet.

Anstelle des Aufnahmegegewichts und der Gewichtsabweichung wird im Risikoadjustierungsmodell für die QS-Daten das Gestationsalter berücksichtigt (vgl. z.B. Tyson et al. 2008). Im hier verwendeten Volume-Outcome-Modell werden die Risikofaktoren des NICU-Modells berücksichtigt, da der Fokus der Auswertungen auf die NICU-Daten gerichtet ist und basierend auf ihnen auch die Schwellenwertanalyse erfolgt (G-BA 2019a).

Das Ziel der Berücksichtigung der patientenseitigen Risikofaktoren im Volume-Outcome-Modell ist es, den Fallzahleffekt möglichst um andere Einflüsse bereinigt schätzen zu können. Die gemeinsame Schätzung aller Effekte in einem Modell verhindert Confounding der patientenseitigen Risikofaktoren bei der Schätzung des Fallzahleffektes und umgekehrt. Darüber hinaus werden durch die Berücksichtigung der Korrelation der Outcomes von Fällen, die beim selben PNZ behandelt wurden, die geschätzten Standardfehler der patientenseitigen Effekte korrigiert sowie die statistische Unsicherheit der Schätzung der Risikokoeffizienten in der Volume-Outcome-Modellierung berücksichtigt.

Der Beitrag der patientenseitigen Risikofaktoren auf die Sterbewahrscheinlichkeit in Modellformel (1) für einen Fall j , der in PNZ i im Erfassungsjahr k behandelt wurde, nimmt somit die folgende Form an:

$$\eta_{ij}^k = \mathbf{x}_{ij}^k \boldsymbol{\beta} + f_{\text{Gew}}(A_{ij}^k) + f_{\text{Diff}}(D_{ij}^k),$$

wobei \mathbf{x}_{ij}^k ein Vektor ist, der die faktoriellen Risikofaktoren, Bestehen einer schweren Fehlbildung sowie Geschlecht, enthält und $\boldsymbol{\beta}$ bezeichnet den dazugehörigen Koeffizientenvektor. Die Funktion $f_{\text{Gew}}(A_{ij}^k)$ modelliert den kontinuierlichen Effekt des Aufnahmegegewichts A_{ij}^k und $f_{\text{Diff}}(D_{ij}^k)$ den kontinuierlichen Effekt der Gewichtsabweichung D_{ij}^k .

4.1.4 Konkretes Modell

Setzt man die Komponenten aus den Abschnitten 4.1.1 und 4.1.3 in das Inferenzmodell in Formel (1) ein, ergibt sich das folgende Gesamtmodell für die Sterbewahrscheinlichkeit π_{ij}^k für einen Fall j aus der Grundgesamtheit, der in PNZ $i \in \{1, \dots, 163\}$ im Erfassungsjahr $k \in \{2014, \dots, 2018\}$ behandelt wurde:

$$\begin{aligned} \text{logit}\left(\mathbb{P}(y_{ij}^k = 1 \mid \mathbf{x}_{ij}^k, A_{ij}^k, D_{ij}^k, \tilde{n}_i^k, u_i)\right) &= \text{logit}(\pi_{ij}^k) = \beta_0^k + \eta_{ij}^k + b_i \\ &= \beta_0^k + \mathbf{x}_{ij}^k \boldsymbol{\beta} + f_{\text{Gew}}(A_{ij}^k) + f_{\text{Diff}}(D_{ij}^k) + f_{\text{FZ}}(\tilde{n}_i^k) + u_i. \end{aligned} \quad (2)$$

Dabei gehen folgende Größen ein:

Größe	Beschreibung
$\beta_0^k \in \mathbb{R}$	jahresspezifischer Effekt
\mathbf{x}_{ij}^k	patientenseitige diskrete Risikofaktoren
$\boldsymbol{\beta}$	Koeffizientenvektor der patientenseitigen diskreten Risikofaktoren
A_{ij}^k	Aufnahmegegewicht
$f_{\text{Gew}}: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$	Effekt des Aufnahmegegewichts
D_{ij}^k	Gewichtsabweichung
$f_{\text{Diff}}: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$	Effekt der Gewichtsabweichung
\tilde{n}_i^k	kumulierte durchschnittliche (relevante) Fallzahl

Größe	Beschreibung
$f_{FZ}: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$	Effekt der relevanten Fallzahl
$u_i \in \mathbb{R}$	PNZ-spezifischer random intercept

Bedingt auf alle Kovariablen, insbesondere auf die PNZ-spezifischen random intercepts, werden die Sterbewahrscheinlichkeiten als unabhängig angenommen, d. h.

$$y_{ij}^k \mid \mathbf{x}_{ij}^k, A_{ij}^k, D_{ij}^k, \tilde{n}_i^k, u_i \stackrel{\text{unabhängig}}{\sim} \text{Ber}(\pi_{ij}^k).$$

Für die PNZ-spezifischen random intercepts wird, wie in der Literatur üblich (vgl. z. B. auch Agresti (2013), Stroup (2013), Gelman und Hill (2007) und McCulloch und Neuhaus (2011)), angenommen, dass sie unabhängig und identisch normalverteilt sind, d. h.

$$u_i \stackrel{\text{u.i.v.}}{\sim} \mathcal{N}(0, \tau^2).$$

Eine solche Verteilungsannahme stabilisiert die Schätzung der insgesamt 163 zu schätzenden random intercepts u_i (vgl. z. B. Fahrmeir et al. (2013)). Die Varianz der PNZ-spezifischen random intercepts lässt sich als Maß für die Heterogenität der PNZ abzüglich der im Modell berücksichtigten PNZ-spezifischen Einflüsse auffassen (Between-Provider-Varianz, vgl. Abschnitt 4.2). Es gibt Arbeiten, die zeigen, dass Modelle mit random intercepts relativ robust gegenüber der konkreten Verteilungsannahme der random intercepts sind (vgl. z. B. McCulloch und Neuhaus (2011)). Die Berücksichtigung der Clustering in Form der PNZ-spezifischen random intercepts kann sich auf die geschätzten Standardfehler der restlichen Modellkomponenten auswirken. Grundsätzlich existieren neben Modellen mit random intercepts auch weitere Möglichkeiten, die Clustering zu berücksichtigen. Für eine Diskussion zur Verwendung von generalisierten additiven gemischten Modellen mit random intercepts versus marginalen Modellen in diesem Kontext sei an dieser Stelle auf den Abschlussbericht zur Sonderauswertung zu Volumen-Outcome-Beziehungen bei Revisionseingriffen in der Knieendoprothetik verwiesen (IQTIG 2019e).

Die PNZ-spezifischen random intercepts und die restlichen Kovariablen, insbesondere die relevanten Fallzahlen, \tilde{n}_i^k , werden als voneinander unabhängig angenommen (sog. random effects assumption; vgl. z. B. Townsend et al. (2013)).

Aufgrund der ohnehin hohen Modellkomplexität und der daraus zu erwartenden statistischen Schätzprobleme mit der zur Verfügung stehenden Datenbasis werden im verwendeten Modell keine Interaktionen zwischen den patientenseitigen Risikofaktoren und den PNZ-spezifischen Einflüssen berücksichtigt. Wie oben beschrieben werden alle Modellkomponenten außer dem jahresspezifischen Effekt als über die betrachteten Erfassungsjahre konstant angenommen.

4.1.5 Schätzung der Modellkomponenten

Das Hauptinteresse liegt in der Funktion $f_{FZ}()$, welche die Information über die Volume-Outcome-Beziehung enthält. Die Verwendung des penalisierten Spline-Ansatzes ermöglicht, dass der Fallzahleffekt und die anderen kontinuierlichen Effekte gemeinsam mit allen anderen Mo-

dellkomponenten, insbesondere den PNZ-spezifischen random intercepts, im Rahmen eines penalisierten Maximum-Likelihood-Ansatz geschätzt werden kann (vgl. z.B. Wood (2017) für eine genaue Beschreibung des Schätzverfahrens). Für die Schätzung wurde das R-Paket `mgcv` verwendet, welches flexible Spezifikationen, insbesondere für Modelle mit random intercepts in der Kombination mit der kontinuierlichen Modellierung stetiger Variablen bietet (vgl. R Core Team 2020, Wood 2019). Das R-Paket liefert insbesondere Standardfehler und Wald-ähnliche Konfidenzintervalle für alle Modellkomponenten, die auf dem penalisierten Maximum-Likelihood-Ansatz beruhen.

Die Schätzung der kontinuierlichen Effekte, insbesondere des Fallzahleffektes $f_{FZ}()$, basiert auf einem Glättungsansatz anhand von sogenannten penalisierten Splines (vgl. Eilers und Marx 1996). Für die Spline-Konstruktion wird der Bereich der Fallzahlen in eine gewisse Anzahl von möglicherweise verschiedenen großen Teilstücken zerlegt (gesteuert durch die Anzahl und Position der sogenannten Knoten); auf diesen Teilstücken werden die unbekannt Funktionen dann derart durch Polynome approximiert, dass die resultierende zusammengesetzte Funktion glatt ist und keine sehr erratische Form hat (siehe z.B. Fahrmeir et al. 2013), Kapitel 8 für eine Einführung). Im Rahmen dieser Analyse wurden kubische Splines gewählt, die abrupte Sprünge vermeiden und lineare, aber auch höhergradige Zusammenhänge abbilden können. Als Basis wurden sogenannte „cardinal“-Splines verwendet, die numerisch sehr effizient sind (vgl. Wood 2017). Grundsätzlich hat die konkrete Basiswahl sowie der Polynomgrad wenig Einfluss auf die Schätzung (vgl. Perperoglou et al. 2019), was insbesondere auch vorangegangene Analysen gezeigt haben (vgl. IQTIG 2019e). Eine starke Krümmung der jeweiligen geschätzten Funktion wird durch einen Bestrafungsterm kontrolliert, der das Integral der quadrierten zweiten Ableitung bestraft. Ein Glättungsparameter kontrolliert dabei den Einfluss des Bestrafungsterms und somit die Glattheit der geschätzten Kurve. Dieser wird derart aus den Daten geschätzt, dass die geschätzte Kurve die Daten möglichst gut beschreibt, gleichzeitig aber keine Überanpassung (Overfitting) erfolgt (für technische Details siehe (Wood 2017), dort Abschnitt 5.3.1). Die datengesteuerte Schätzung der Glättung ist eine besonders vorteilhafte Eigenschaft von penalisierten Splines, da hierdurch die konkrete Wahl der Anzahl und Lage der Knoten – sofern sie ausreichende Flexibilität gewährleisten – nicht sehr entscheidend ist (vgl. Eilers und Marx (1996), Fahrmeir et al. (2013) und Perperoglou et al. (2019)). Für die Approximation der Funktionen $f_{Gew}()$, $f_{Diff}()$ und $f_{FZ}()$ wurden jeweils 20 quantilbasierte Knoten verwendet. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Anzahl an Knoten variiert und der Einfluss auf die Schätzung überprüft. Dabei bestätigte sich, dass die Form der geschätzten Kurven robust gegenüber der Wahl der Anzahl der Knoten ist. Es wurden zusätzlich die drei folgenden statistischen Kriterien für die verschiedenen Anzahlen an Knoten evaluiert:

- AUC, in-sample und out-of-sample (Maß zur Vorhersagekraft).
- Konditionales AIC (Abwägung zwischen Modellanpassung und -komplexität, siehe Wood (2017)).
- Geschätzte Standardfehler im Modell (vgl. Wood (2017)).

Sie alle blieben für die betrachteten Knotenanzahlen relativ stabil. Grafische Darstellungen der geschätzten Effekte finden sich jeweils in Abschnitt 4.2.1.

Die Identifizierbarkeit des Volume-Outcome-Modells ist gegeben durch die Bedingung, dass jeweils die mittleren geschätzten Werte von $f_{\text{Gew}}()$, $f_{\text{Diff}}()$ und $f_{\text{FZ}}()$ (gemittelt über alle Ausprägungen) sowie der mittlere geschätzte Wert von u_i (gemittelt über alle PNZ) jeweils gleich 0 sind (sum-to-zero-constraint und Verteilungsannahme der random intercepts) (vgl. Wood, 2017).

4.1.6 Was liefert das Modell

Wie oben beschrieben, soll das Volume-Outcome-Modell die Frage beantworten, ob es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an behandelten Fällen in einem PNZ und der Sterbewahrscheinlichkeit bei Frühgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht unter 1.250 g gibt, und welche Form dieser Zusammenhang gegebenenfalls annimmt.

Der erste Teil der Frage entspricht dem statistischen Testproblem $H_0: f_{\text{FZ}} \equiv 0$ gegen $H_1: f_{\text{FZ}} \neq 0$, also der Nullhypothese, dass f_{FZ} konstant gleich 0 ist, gegen die Alternativhypothese, dass f_{FZ} irgendwo im Fallzahlbereich von 0 abweicht. Ein geeigneter statistischer Test ist in Marra und Wood (2012) beschrieben und in der hier verwendeten Software implementiert (vgl. Wood 2019). Der Test lässt sich aus simultanen Konfidenzbändern um die geschätzte Funktion \hat{f}_{FZ} ableiten. Zur Entscheidung über statistische Signifikanz wird hier das Niveau $\alpha = 5\%$ verwendet. Die zugehörigen simultanen 95 % Konfidenzbänder werden in den grafischen Darstellungen in Abschnitt 4.2.1 entsprechend abgebildet. Generell gilt, dass ein in diesem Sinne statistisch signifikantes Ergebnis keinen besonders starken Volume-Outcome-Zusammenhang signalisiert, sondern dass die Daten unter den oben genannten Modellannahmen der Hypothese widersprechen, dass es keinen Zusammenhang gibt. Bei der abschließenden Bewertung der Ergebnisse sollten neben der statistischen Signifikanz auch die klinische Relevanz einbezogen werden.

Der zweite Teil der Frage lässt sich, basierend auf den geschätzten Modellkomponenten, visuell darstellen (vgl. Abschnitt 4.2.1). Da dort auch die Konfidenzbänder eingezeichnet werden können, lässt sich auch direkt beurteilen, auf wie viel Informationen der geschätzte Zusammenhang in den jeweiligen Fallzahlbereichen basiert. Durch die Berechnung von geschätzten Odds-Ratios für bestimmte (exemplarische) Fallzahlkonstellationen lässt sich die Form des Zusammenhangs zusätzlich auf andere Art veranschaulichen (vgl. Abschnitt 4.2.1). Die Odds-Ratios lassen sich dabei wie folgt bestimmen: Für die Odds für das Versterben bei einem PNZ mit Fallzahl \tilde{n}_1 gegenüber einem PNZ mit Fallzahl \tilde{n}_2 mit dem gleichen random intercept u besteht für zwei sonst identische Fälle j und j' (behandelt im selben Jahr und mit $\eta_{ij}^k = \eta_{i'j'}^k$) das Verhältnis

$$\frac{\text{Odds}(y_{ij}^k = 1 | \eta_{ij}^k, u, \tilde{n}_1)}{\text{Odds}(y_{i'j'}^k = 1 | \eta_{i'j'}^k, u, \tilde{n}_2)} = \exp(f_{\text{FZ}}(\tilde{n}_1) - f_{\text{FZ}}(\tilde{n}_2)).$$

Neben der Beurteilung der statistischen Signifikanz des Fallzahleffekts sowie seiner Form liefert das Modell auch eine Schätzung für die Variabilität der PNZ-spezifischen random intercepts, welche die Variabilität der Sterbewahrscheinlichkeiten zwischen PNZ quantifiziert, die auf Unterschiede jenseits der Fallzahl, von patientenseitigen Risikofaktoren oder Einflüssen des Erhebungsjahres zurückgeführt werden kann. Diese geschätzte Variabilität kann mithilfe sog. Median Odds-Ratios (MOR) der random intercepts (vgl. Larsen et al. 2000) direkt mit den Odds-Ratios

für bestimmte Fallzahlkonstellationen verglichen werden, was eine Beurteilung der Größenordnung des Fallzahleffektes gegenüber der Größenordnung nicht fallzahlabhängiger Unterschiede erlaubt (vgl. Abschnitt 4.2.1). Der MOR der random intercepts ist dabei wie folgt definiert: Würden zwei Fälle mit identischen Risikofaktoren von zwei zufällig ausgewählten PNZ mit gleicher relevanter Fallzahl im gleichen Jahr behandelt, so wäre der Odds-Ratio zwischen der Behandlung bei dem PNZ mit dem niedrigeren Risiko und der Behandlung bei PNZ mit dem höheren Risiko im Median

$$\text{MOR}(\tau) = \exp\left(-\sqrt{2\tau^2}\Phi^{-1}(3/4)\right),$$

wobei Φ^{-1} die inverse Verteilungsfunktion der Standardnormalverteilung bezeichnet. Der (geschätzte) MOR liegt grundsätzlich zwischen null und eins. Ein Ergebnis nahe eins deutet darauf hin, dass die im Modell nicht explizit berücksichtigten Einflussfaktoren auf Ebene der PNZ nur einen geringen Einfluss auf die Sterbewahrscheinlichkeit haben.

4.2 Hauptergebnisse

Tabelle 1 zeigt einige statistische Kennzahlen des Modellfits (vgl. Abschnitte 4.1.3, 4.2 und Kapitel 5 in IQTIG (2019e)). Die relativ hohen AUC-Werte zeigen eine gute Beschreibung der Daten durch das Modell an. Der Volume-Outcome-Zusammenhang f_{FZ} hat einen p-Wert von 0,014. Damit ist der Volume-Outcome-Zusammenhang signifikant zum Signifikanzniveau 0,05; d. h. die Hypothese, dass kein Fallzahleffekt besteht, wird durch den statistischen Test (vgl. Abschnitt 4.1.6) abgelehnt. Genauer wird der geschätzte Zusammenhang im nächsten Abschnitt 4.2.1 analysiert.

Tabelle 1: Statistische Kennzahlen des Modellfits

Größe	Wert
p-Wert zum Volume-Outcome-Zusammenhang	0,014
AUC zum Volume-Outcome-Modell	in-sample: 0,831; out-of-sample: 0,821
Geschätzte Varianz der random intercepts mit Konfidenzintervall	0,183, KI: [0,126, 0,2645]
MOR der random intercepts mit Konfidenzintervall	0,665, KI: [0,612, 0,713]

4.2.1 Der geschätzte Fallzahleffekt

Der oben genannte Glättungsansatz führt zu einer geschätzten Funktion \hat{f}_{FZ} für den Fallzahleffekt f_{FZ} , die monoton fallend und (auf Logitebene) nahezu linear ist. Höhere Fallzahlen sind demnach mit einer geringeren Sterblichkeit assoziiert. Die Funktion ist in Abbildung 5 dargestellt. Die gestrichelten Linien in dieser Abbildung liegen bei $\hat{f}(\tilde{n}) \pm \hat{\tau}$ und veranschaulichen die geschätzte Schwankung der random intercepts. Über der Abbildung ist ein Histogramm der Fall-

zahlverteilung abgebildet. Man sieht, dass es nur wenige PNZ mit einer kumulierten durchschnittlichen Fallzahl von über 90 gibt. In höheren Fallzahlbereichen ist der Kurvenverlauf daher mit großer Unsicherheit behaftet und mit Vorsicht zu interpretieren.

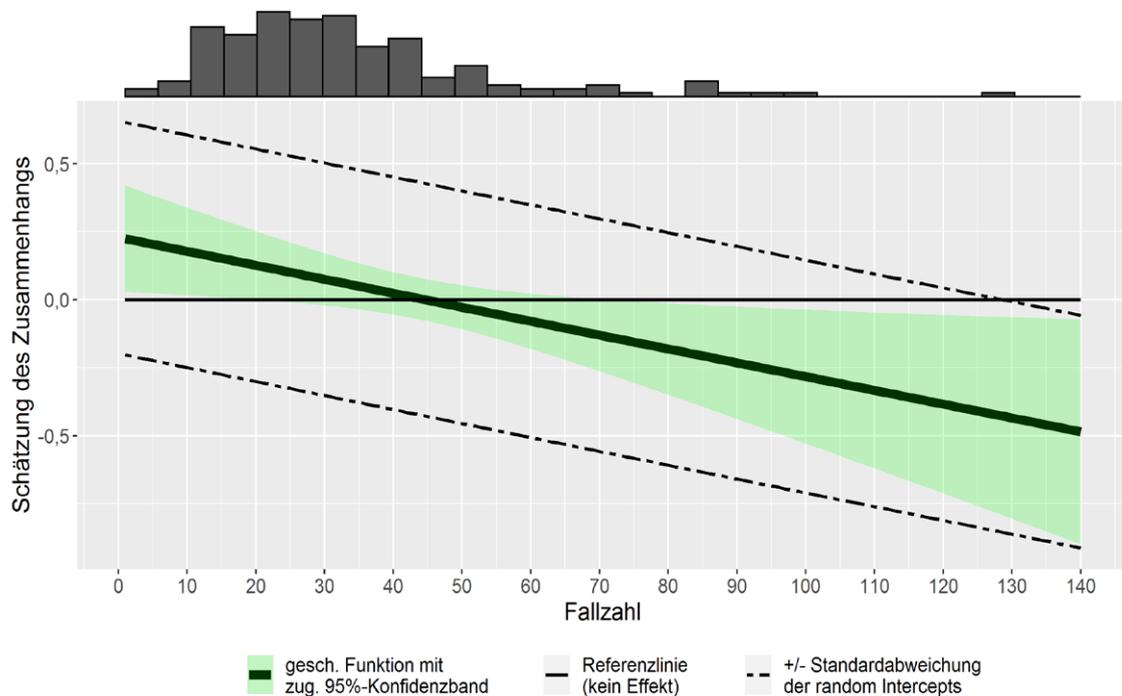


Abbildung 5: Geschätzter Fallzahleffekt f_{FZ} auf logistischer Ebene

Die dickere schwarze Kurve in Abbildung 6 zeigt die geschätzte Wahrscheinlichkeit des Versterbens für einen durchschnittlichen Fall, der in einem PNZ mit random intercept $u^* = 0$ und fester Fallzahl \tilde{n} behandelt wird. Der Fall ist in dem Sinne durchschnittlich, dass er die mittlere geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit p^* aller in das Modell eingehenden Fälle unter Weglassen des Fallzahleffekts hat.

Die eingezeichneten Werte sind demnach

$$\mathbb{P}(y = 1 \mid \eta^*, \tilde{n}) = \text{logit}^{-1}(\eta^* + \hat{f}_{FZ}(\tilde{n})),$$

wobei $\eta^* = \text{logit}(p^*)$. Die waagerechte Referenzlinie folgt dem analogen Schema, wobei der Fallzahleffekt f_{FZ} auf null gesetzt ist. Zusätzlich eingezeichnet ist eine waagerechte Referenzlinie beim Wert p^* . Sie liegt mit 7,28 % sehr nah an der empirischen Sterblichkeitsrate in der betrachteten Grundgesamtheit (vgl. Kapitel 2).

Die gestrichelten Linien veranschaulichen die geschätzte Schwankung der random intercepts anhand der zugehörigen Standardabweichung τ . Sie entsprechen den Werten

$$\text{logit}^{-1}(\eta^* + \hat{f}_{FZ}(\tilde{n}) \pm \hat{\tau}).$$

Die Wahl eines Wertes η^* , der hier zur genannten durchschnittlichen Sterblichkeit gehört, ist dabei für die grafische Darstellung notwendig. Die statistischen Größen wie die Signifikanz des Fallzahleffekts, die Odds-Ratios und Aussagen zum qualitativen Verlauf der Kurve (Monotonieverhalten) hängen jedoch nicht von η^* ab.

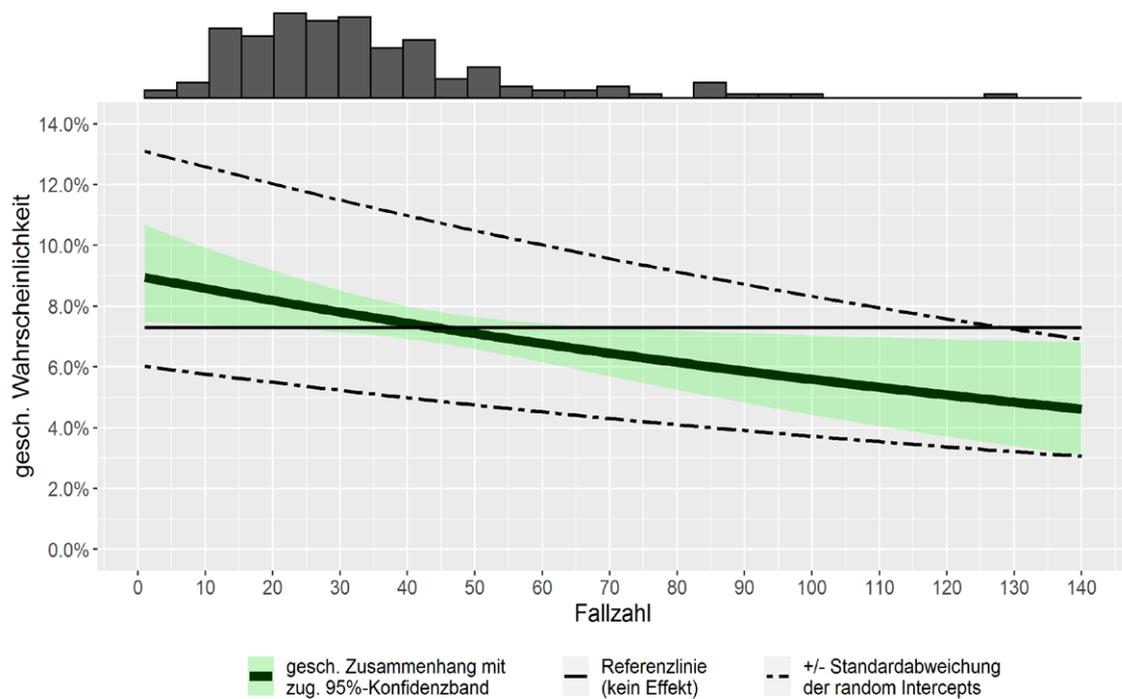


Abbildung 6: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl.

Bei der Interpretation der geschätzten Funktion f_{FZ} in Abbildung 6 muss beachtet werden, dass der Fallzahleffekt zur Visualisierung für einen durchschnittlichen Fall dargestellt wird. Zum Beispiel ist es so, dass Frühgeborene mit hohem Risiko (im Sinne der betrachteten Risikofaktoren) nur sehr selten in PNZ mit sehr geringer Fallzahl auftreten. Die dargestellte Wahrscheinlichkeit bei einer Fallzahl darf also nicht mit der durchschnittlichen Sterbewahrscheinlichkeit für PNZ bei dieser Fallzahl verwechselt werden. Eine Analyse des geschätzten Volume-Outcome-Zusammenhangs unter Berücksichtigung der Risikoprofile findet in Kapitel 6 statt.

Neben der grafischen Darstellung des Fallzahleffekts werden zusätzlich die geschätzten Odds-Ratios für bestimmte Fallzahlkonstellationen ermittelt (vgl. Abschnitt 4.1.6). Tabelle 2 zeigt, mit welchem Faktor sich die geschätzten Odds für verschiedene exemplarisch gewählte Fallzahlpaare $(\tilde{n}_1, \tilde{n}_2)$ verändern:

Tabelle 2: Odds-Ratios für verschiedene Fallzahlpaare.

Fallzahl \tilde{n}_1 \tilde{n}_2	1	5	10	20	40	60	80	100
1	1	0,98	0,955	0,907	0,819	0,739	0,667	0,602
5		1	0,975	0,926	0,836	0,755	0,681	0,615
10			1	0,95	0,858	0,774	0,699	0,631
20				1	0,903	0,815	0,735	0,664

Fallzahl \tilde{n}_1 \tilde{n}_2	1	5	10	20	40	60	80	100
40					1	0,903	0,815	0,735
60						1	0,903	0,815
80							1	0,903
100								1

Da die geschätzte Funktion \hat{f}_{FZ} nahezu linear ist, lassen sich die Odds-Ratios basierend auf der linearen Approximation bestimmen. Dies vereinfacht auch die Interpretation der Ergebnisse und die Angabe von Konfidenzintervallen. Durch die lineare Approximation lässt sich allgemeiner angeben, welchen Einfluss z. B. jeweils eine Erhöhung der Fallzahl um 10 auf die Odds hat, das heißt, um welchen Faktor sich die Odds für das interessierende Ereignis verändern, wenn die Fallzahl um 10 erhöht wird. Tabelle 3 gibt den geschätzten Fallzahleffekt im Falle linearer Modellierung sowie den darauf basierenden Odds-Ratio mit zugehörigen transformierten Wald-ähnlichen Konfidenzintervallen an:

Tabelle 3: Regressionskoeffizient des linearisierten Volume-Outcome-Zusammenhangs sowie entsprechende Odds Ratio für Fallzahländerung.

	Wert	Konfidenzintervall
Koeffizientenschätzer	-0,00512	[-0,00105 , -0,00919]
OR bei Erhöhung um 10 Fälle	0,95000	[0,912 , 0,99]

Die angegebenen Werte für die Odds-Ratios lassen sich mit dem MOR der random intercepts in Tabelle 1 vergleichen, der ein Maß dafür ist, wie sehr die Sterbewahrscheinlichkeit bei unterschiedlichen PNZ mit identischer Fallzahl für Fälle mit identischem Risikoprofil variiert (vgl. Abschnitt 4.1.6). Es zeigt sich, dass diese Variabilität groß ist im Vergleich mit der Fallzahlabhängigkeit der risikoadjustierten Mortalität. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von (Rogowski et al. 2004, Heller 2009, Kutschmann et al. 2012, Heller 2018), die ebenfalls eine große Variabilität der Sterblichkeit zwischen PNZ vergleichbarer Fallzahl gefunden haben.

4.2.2 Sonstige Kovariablen

Für die diskreten Kovariablen erhält man die im Folgenden in Tabelle 4 angegebenen geschätzten Parameterwerte für den Endpunkt Mortalität:

Tabelle 4: Parameter für nicht-stetige Kovariablen

Größe	Koeffizient	Standardfehler	KI
Jahr 2014	-3,058	0,079	[-3,214 , -2,902]
Jahr 2015	-3,026	0,078	[-3,178 , -2,873]

Größe	Koeffizient	Standardfehler	KI
Jahr 2016	-3,020	0,078	[-3,172 , -2,868]
Jahr 2017	-2,999	0,077	[-3,15 , -2,849]
Jahr 2018	-2,932	0,077	[-3,082 , -2,781]
schwere Fehlbildung (Referenzkategorie: keine oder leichte Fehlbildung)	2,209	0,090	[2,032 , 2,386]
Geschlecht weiblich (Referenzkategorie: nicht weiblich)	-0,551	0,054	[-0,656 , -0,446]

Die jahresabhängigen Effekte unterscheiden sich nur wenig zwischen den Jahren. Dies deckt sich mit dem NICU-Modell (G-BA 2018).

Für die beiden binären patientenseitigen Risikofaktoren schwere Fehlbildungen und weibliches Geschlecht ergeben sich aus den Koeffizienten die folgenden Odds-Ratios in Tabelle 5:

Tabelle 5: Odds-Ratios für nicht stetige Kovariablen

Größe	Odds Ratio	KI
schwere Fehlbildung (Referenzkategorie: keine oder leichte Fehlbildung)	9,108	[7,629 , 10,874]
Geschlecht weiblich (Referenzkategorie: nicht weiblich)	0,576	[0,519 , 0,64]

Wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben erfolgt auch eine glatte Schätzung des Effekts des Aufnahmegewichts sowie der Gewichtsabweichung. Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen die entsprechenden Ergebnisse mit demselben Grundprinzip wie für die Fallzahl (siehe Abschnitt 4.2.1), wobei entsprechend das Aufnahmegewicht bzw. die Gewichtsabweichung die Rolle der Fallzahl übernehmen.

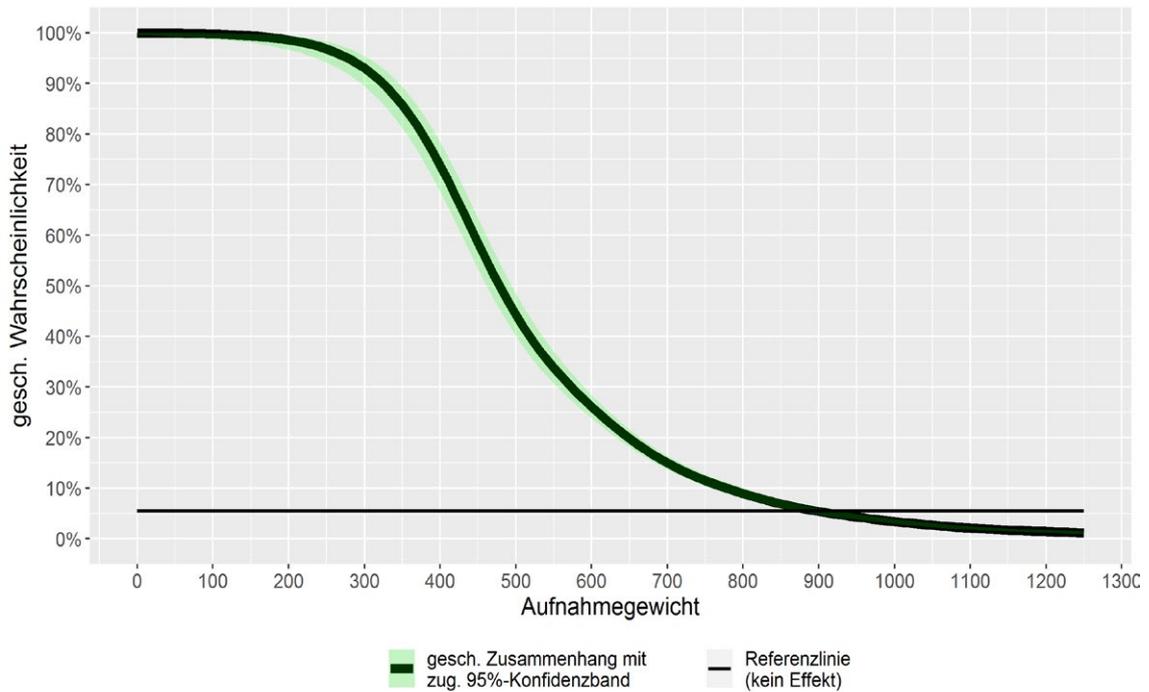


Abbildung 7: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit vom Aufnahmegegewicht.

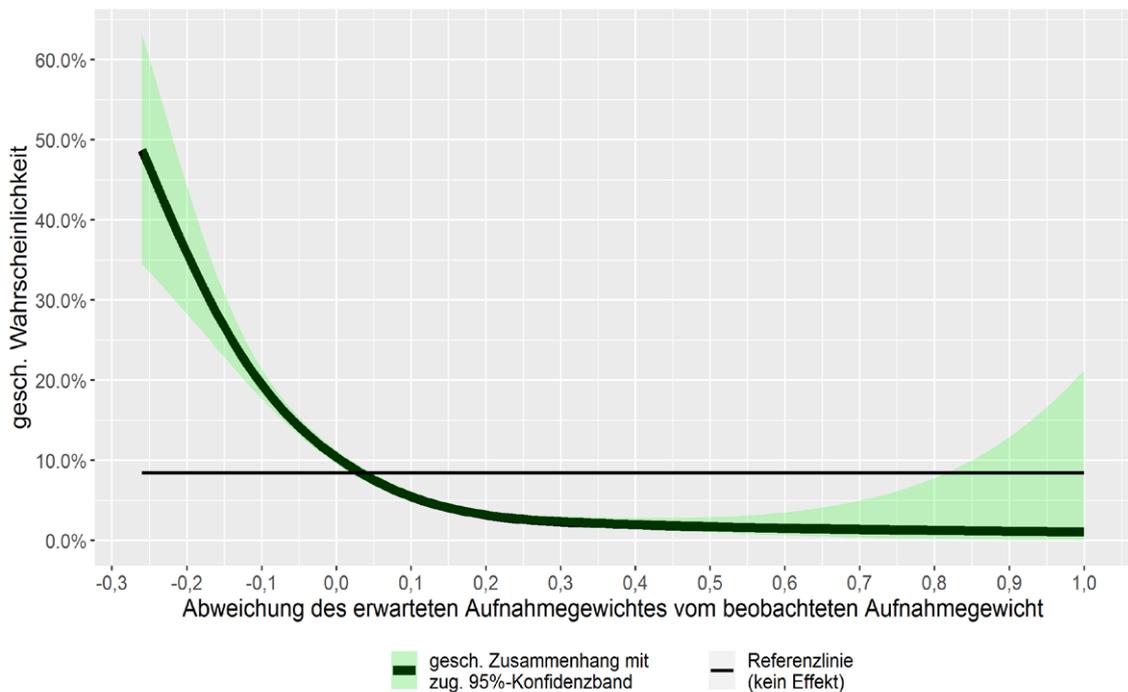


Abbildung 8: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Gewichtsabweichung.

Die Unsicherheit im hinteren Bereich spiegelt gut die Anzahl der vorhandenen Daten wider: Nur 34 der vorhandenen 26.043 Werte liegen über 0,5, und nur noch ein Wert liegt über 0,8 und beträgt ca. 0,985.

4.2.3 Die PNZ-spezifischen random intercepts

In Abbildung 9 sind die geschätzten PNZ-spezifischen random intercepts nach der Fallzahl aufgetragen. Dies dient der Überprüfung der Annahme, dass die PNZ-spezifischen random intercepts von der Fallzahl unabhängig sind (vgl. Abschnitt 4.1.4). Zur besseren Interpretierbarkeit wurde zusätzlich analog zu Abschnitt 4.1.5 eine Glättungsfunktion („smoother“; dicke schwarze Linie) mit zugehörigem Konfidenzband durch die Daten gelegt, wobei die Linkfunktion die Identität anstatt des Logits ist. Die Abbildung weist auf keine Verletzung dieser Annahme hin.

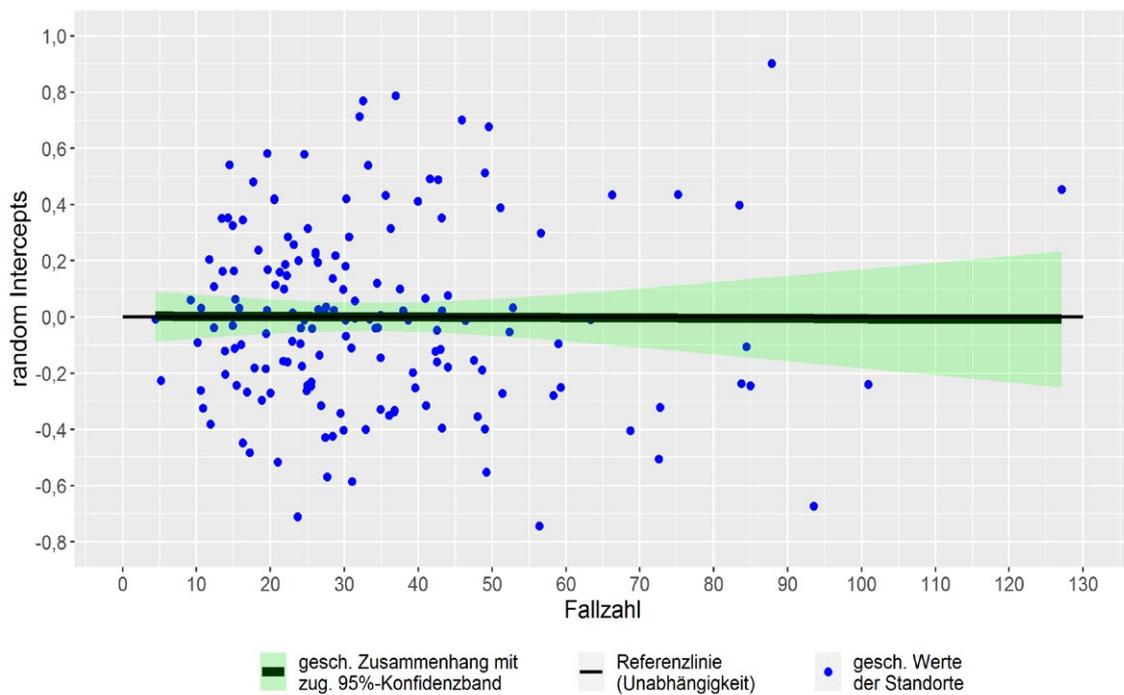


Abbildung 9: Geschätzte PNZ-spezifische random intercepts als Funktion von der Fallzahl.

4.3 Analyse basierend auf den Fallzahlen analog zur Mindestmengenregelung

Wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben, wird im Folgenden zusätzlich die Volume-Outcome-Analyse betrachtet, bei der die relevanten Fallzahlen analog zur bestehenden Mindestmengenregelung definiert werden. Abbildung 10 zeigt die geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit dieser Fallzahlen.

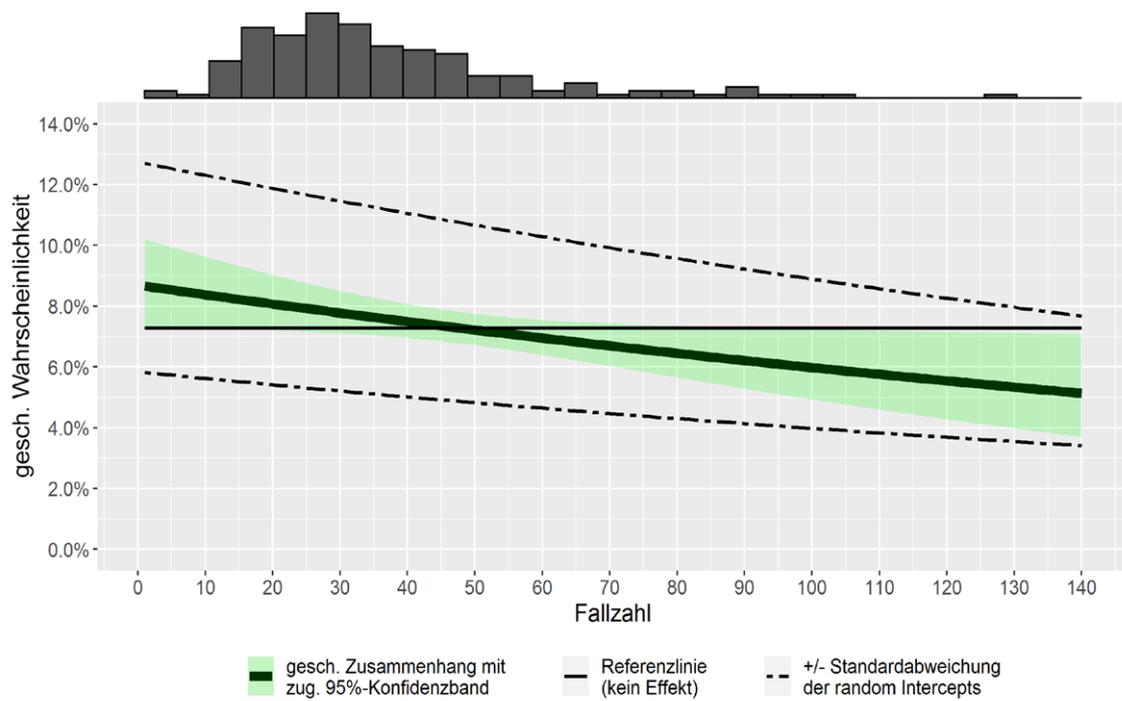


Abbildung 10: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl analog zur Mindestmengenregelung.

Die statistischen Kenngrößen basierend auf dieser Analyse finden sich in der folgenden Tabelle 6.

Tabelle 6: Statistische Kennzahlen des Modellfits basierend auf den Fallzahlen analog zur bestehenden Mindestmengenregelung.

Größe	Wert
p-Wert zum Volume-Outcome-Zusammenhang	0,024
AUC zum Volume-Outcome-Modell	in-sample: 0,831; out-of-sample: 0,821
Geschätzte Varianz der random intercepts	0,183, KI: [0,126 , 0,266]
MOR der random intercepts	0,665, KI: [0,611 , 0,712]

Die auf Basis der an der Mindestmengenregelung orientierten Fallzahl geschätzte Volume-Outcome-Beziehung ist qualitativ ähnlich, jedoch etwas schwächer ausgeprägt, sowohl was die Stärke des geschätzten Effekts angeht als auch die statistische Signifikanz – nichtsdestotrotz ist der p-Wert eher klein. Zur Einordnung dieses Ergebnisses soll an die Argumentation dafür erinnert werden, dass die kumulierten durchschnittlichen Fallzahlen eine stabilere, genauere Abbildung des gesuchten Volume-Outcome-Mechanismus ermöglichen (vgl. Abschnitt 4.1.1). Dies macht umgekehrt den hier beobachteten leicht abgeschwächten Effekt plausibel.

4.4 Sensitivitätsanalysen

4.4.1 Analyse basierend auf den QS-Daten

Die NICU-Daten enthalten auch die Fälle aus Level-2-PNZ, die QS-Daten (ebenfalls 2014 bis 2018) enthalten die Fälle für alle Versorgungsstufen. Da eine Verknüpfung der beiden Datensätze im Rahmen dieser Beauftragung nicht möglich ist, soll zunächst überprüft werden, ob die Hauptanalyse erwartungsgemäß zu einem vergleichbaren Ergebnis führt, wenn anstatt der NICU-Daten die QS-Daten verwendet werden. Dabei wird zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit ebenso das im Abschnitt 4.1.4 vorgestellte Modell (2) verwendet. Es werden die gleichen Ein- bzw. Ausschlussbedingungen angewandt. Für die Einschränkung auf die Level-1-PNZ ist jedoch zu beachten, dass in den QS-Daten keine eindeutige Information über die Versorgungsstufe vorliegt. Es wird im Folgenden angenommen, dass die tatsächliche Versorgungsstufe jeweils der in den fallbezogenen QS-Daten am häufigsten genannten Versorgungsstufe entspricht. Abbildung 11 zeigt die geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit der kumulierten durchschnittlichen Fallzahl basierend auf den QS-Daten.

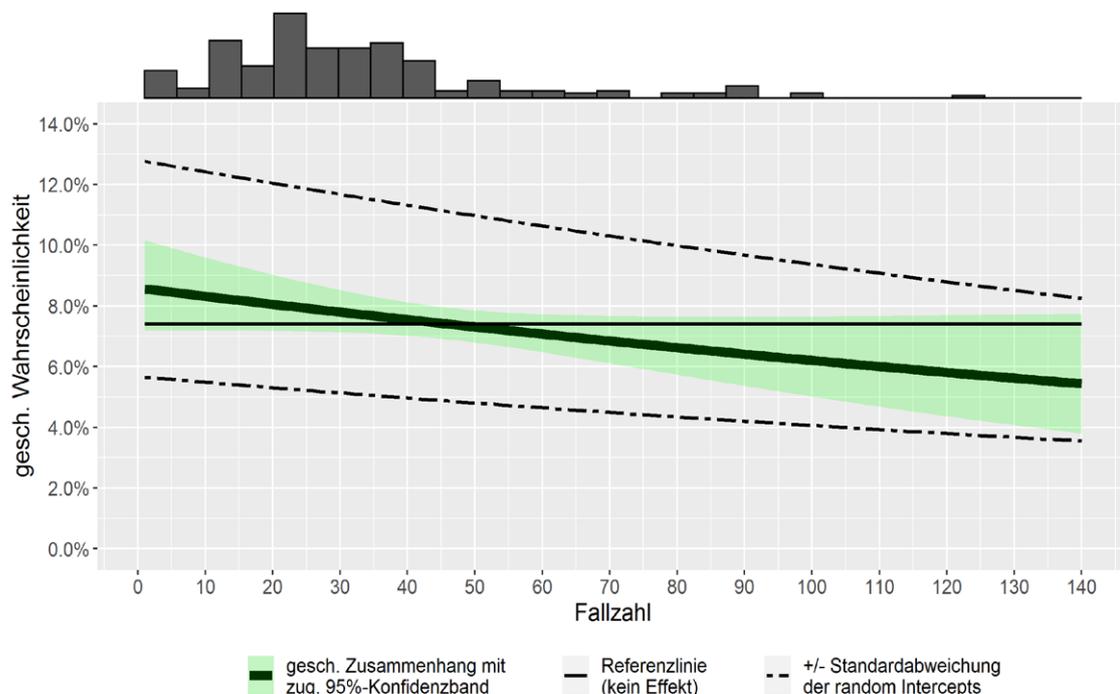


Abbildung 11: Die geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl. Datenbasis: QS-Daten, nur Level-1-PNZ.

Die statistischen Kenngrößen basierend auf dieser Analyse finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Statistische Kennzahlen des Modellfits. Datenbasis: QS-Daten, nur Level-1-PNZ.

Größe	Wert
p-Wert zum Volume-Outcome-Zusammenhang	0,071
AUC zum Volume-Outcome-Modell	in-sample: 0,832; out-of-sample: 0,82

Größe	Wert
Geschätzte Varianz der random intercepts	0,2, KI: [0,138 , 0,289]
MOR der random intercepts	0,653, KI: [0,599 , 0,702]

Auch diese Ergebnisse sind konsistent mit der obigen Hauptanalyse. Aufgrund der beschriebenen Limitationen beim QS-Datensatz ist die geringere beobachtete Stärke des Volume-Outcome-Zusammenhangs plausibel.

4.4.2 Weglassen des größten PNZ

Das PNZ mit der größten Fallzahl lässt sich hinsichtlich dieser Fallzahl sowie (in geringerem Maße) hinsichtlich der geschätzten random intercepts als Ausreißer interpretieren. Daher liegt es nahe, das größte PNZ im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse herauszulassen, um seine Bedeutung für die zentrale Volume-Outcome-Analyse in Abschnitt 4.2 zu überprüfen. Die folgende Abbildung 12 zeigt die entsprechende geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit der Fallzahl.

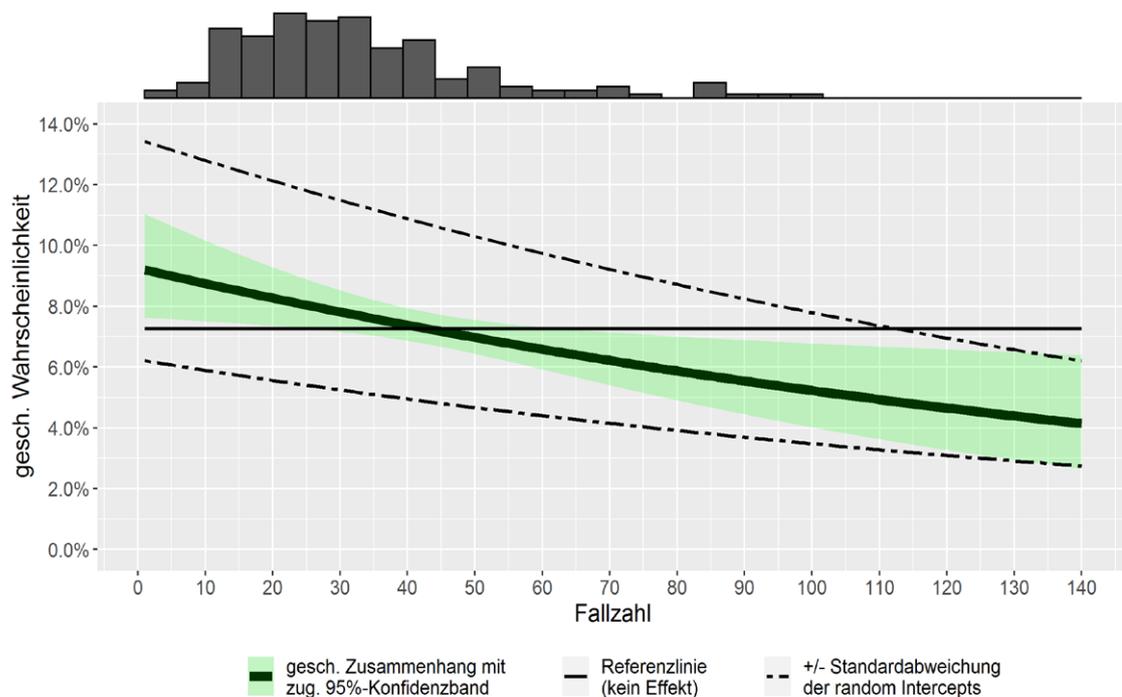


Abbildung 12: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl. Datenbasis: NICU-Daten, nur Level-1-PNZ, weglassen des größten PNZ.

Die statistischen Kenngrößen basierend auf dieser Ausreißeranalyse finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Statistische Kennzahlen des Modellfits. Datenbasis: NICU-Daten, nur Level-1-PNZ, weglassen des größten PNZ.

Größe	Wert
p-Wert zum Volume-Outcome-Zusammenhang	0,007
AUC zum Volume-Outcome-Modell	in-sample: 0,832; out-of-sample: 0,821
Geschätzte Varianz der random intercepts	0,181, KI: [0,125 , 0,264]
MOR der random intercepts	0,666, KI: [0,613 , 0,714]

Das Ergebnis ist grundsätzlich konsistent mit den Hauptergebnissen aus Abschnitt 4.2, welche weiterhin auf der vollständigen Grundgesamtheit basieren. Der kleinere p-Wert ist angesichts der random intercepts plausibel, aber insbesondere auch aufgrund der Tatsache, dass das größte, hier lediglich zur Überprüfung ignorierte, PNZ eine überdurchschnittliche Sterblichkeit aufweist.

4.4.3 Betrachtungen ohne Einschränkung auf Level-1-PNZ

Schließlich sollen gemäß Beauftragung die Analysen auch ohne Einschränkungen auf die Level-1-PNZ durchgeführt werden. Dies wird sowohl für die NICU- als auch für die QS-Daten betrachtet. Auch wenn dem Auftragstext nicht wörtlich zu entnehmen ist, welche Stufen der perinatalen Versorgung in den Analysen zu berücksichtigen sind, erklärt sich dies aus dem Kontext. Eine Beschränkung der Analysen nur auf Level-1-PNZ in allen Analysen wäre im Auftrag zu erwähnen gewesen. Die explizite Beauftragung die QS-Daten für die Analysen zu nutzen weist demgegenüber darauf hin, auch alle anderen Versorgungsstufen in gesonderten Analysen zu berücksichtigen.

Die folgende Abbildung 13 zeigt die entsprechende geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit der Fallzahl basierend auf den NICU-Daten.

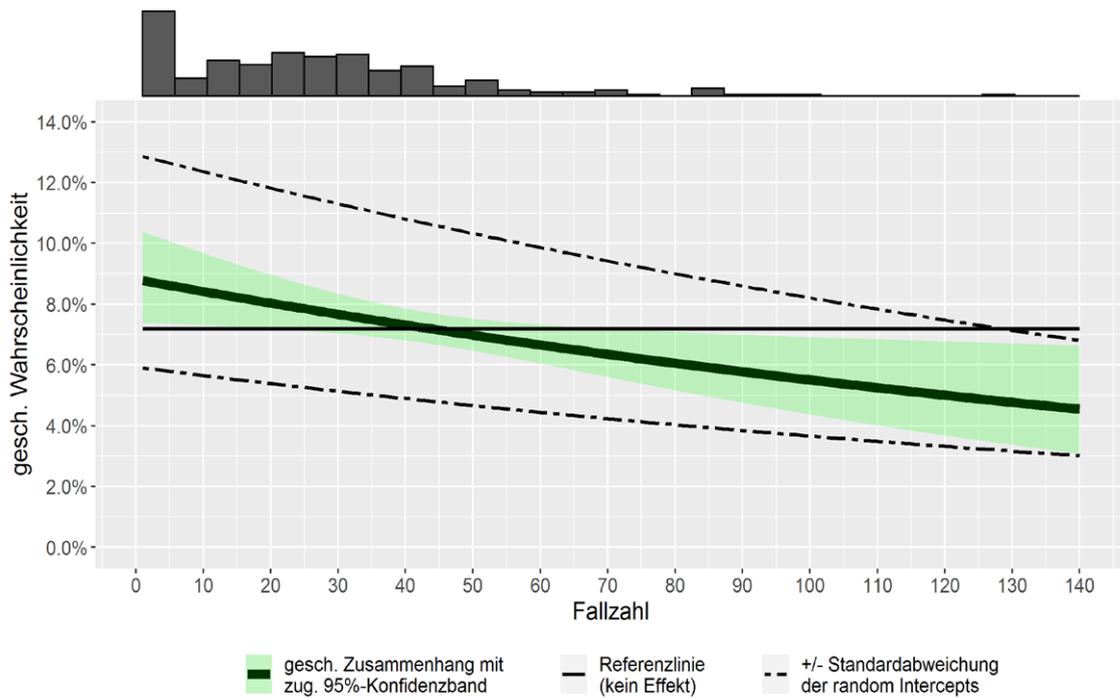


Abbildung 13: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl. Datengrundlage: NICU-Daten, beide Versorgungsstufen.

Die statistischen Kenngrößen basierend auf dieser Analyse für die NICU-Daten finden sich in der folgenden Tabelle 9.

Tabelle 9: Statistische Kennzahlen des Modellfits. Datengrundlage: NICU-Daten, beide Versorgungsstufen.

Größe	Wert
p-Wert zum Volume-Outcome-Zusammenhang	0,012
AUC zum Volume-Outcome-Modell	in-sample: 0,832; out-of-sample: 0,821
Geschätzte Varianz der random intercepts	0,183, KI: [0,127 , 0,265]
MOR der random intercepts	0,665, KI: [0,612 , 0,712]

Die folgende Abbildung 14 zeigt die entsprechende geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit der Fallzahl basierend auf den QS-Daten.

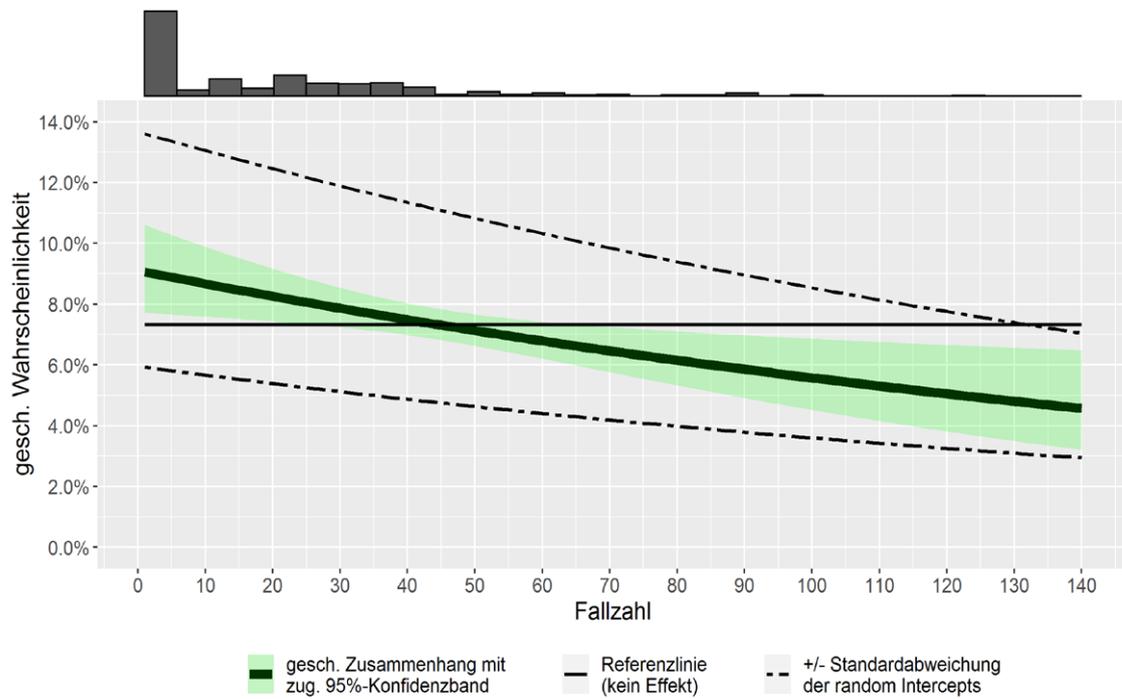


Abbildung 14: Geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit für einen durchschnittlichen Fall in Abhängigkeit von der Fallzahl. Datengrundlage: QS-Daten, alle Versorgungsstufen.

Die statistischen Kenngrößen basierend auf dieser Analyse für die QS-Daten finden sich in der folgenden Tabelle 10.

Tabelle 10: Statistische Kennzahlen des Modellfits. Datengrundlage: QS-Daten, alle Versorgungsstufen.

Größe	Wert
p-Wert zum Volume-Outcome-Zusammenhang	0,004
AUC zum Volume-Outcome-Modell	in-sample: 0,832; out-of-sample: 0,819
Geschätzte Varianz der random intercepts	0,21, KI: [0,145 , 0,303]
MOR der random intercepts	0,646, KI: [0,591 , 0,695]

Auch diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse. Insbesondere wird auch hier der Fallzahleffekt monoton fallend und (auf Logitebene) nahezu linear geschätzt.

Erwähnenswert ist hier der wesentlich stärkere Zusammenhang bei den QS-Daten im Vergleich zur Analyse basierend auf den Level-1-PNZ. Eine naheliegende Erklärung hierfür besteht darin, dass der Datensatz nun zum Beispiel im Bereich der kleinen Fallzahlen viele Notfälle enthält, die außerhalb von PNZ behandelt werden und entsprechend mit schlechteren Behandlungsergebnissen einhergehen – nicht zuletzt, da diese Standorte im Allgemeinen nicht auf die Behandlung von VLBW-I ausgelegt sind. Aus dieser Perspektive erscheint der starke Volume-Outcome-Zusammenhang plausibel. Insbesondere ist es auch plausibel, dass der Unterschied beim NICU-Datensatz (d. h. die Ergebnisse basierend auf den Level-1-PNZ, Abbildung 6, im Vergleich zu den Ergebnissen basierend auf beiden Levels, Abbildung 13) geringer ausfällt, da dieser Datensatz

nur Fälle aus PNZ enthält und nicht, so wie die QS-Daten, auch Fälle aus Standorten mit Versorgungsstufe III oder IV.

5 Suche nach möglichen Schwellenwerten mit einem Bruchpunkt-Modell

Im Kontext der Volume-Outcome-Beziehung sind zwei Interpretationen für das Wort Schwellenwert denkbar:

1. Unter dem Schwellenwert kann man eine Fallzahl verstehen, ab der das Sterberisiko für ein Outcome sich nicht mehr relevant und/oder signifikant verringert (Ulm 1991). Diese Fallzahl entspricht formal einem Strukturbruch in der Volume-Outcome-Beziehung.
2. Alternativ kann man unter einem Schwellenwert eine Fallzahl verstehen, ab der das Sterberisiko eine gewisse Schwelle unterschreitet (Bender 1999). Diese Schwelle entspricht einem maximalen tolerierbaren Risiko. Diese Schwelle kann dabei entweder auf Ebene der Wahrscheinlichkeiten festgelegt werden (Bender 1999) oder auf der logistischen Ebene der Prädiktoren (Budtz-Jørgensen et al. 2001).

Es gibt derzeit keine fachliche Festlegung eines maximal tolerierbaren Risikos, das zur Bestimmung eines möglichen Schwellenwerts hätte herangezogen werden können. Oft lassen sich solche Werte auch nicht im vornherein exakt angeben, sondern lediglich als Orientierungswert (IQWiG 2005), sodass auch der Schwellenwert durch solche Vorgaben nicht genau bestimmt werden kann, sondern gesetzt werden muss.

Daher wird in diesem Abschnitt der erste Ansatz verfolgt, in der Volume-Outcome-Beziehung einen Strukturbruch zu suchen. Ein derartiger Strukturbruch ist allerdings in der geschätzten Volume-Outcome-Beziehung nicht direkt erkennbar. Das geschätzte (bedingte) Risiko sinkt über den gesamten Fallzahlbereich kontinuierlich ab. Dabei muss natürlich die Schätzunsicherheit berücksichtigt werden: Innerhalb der Schätzungenauigkeit ist es durchaus möglich, dass es in der Volume-Outcome-Beziehung einen solchen Strukturbruch gibt.

Um zu untersuchen, ob die NICU-Daten statistische Evidenz auf einen möglichen Schwellenwert in der Volume-Outcome-Beziehung enthalten, wurde ein Bruchpunkt-Modell gefittet, welches sich an der Methodik von Ulm (1991) orientiert (vgl. auch Grouven et al. (2008)). Das Modell hat die folgende Gestalt:

$$\text{logit}(\pi_{ij}^k) = \beta_0^k + \eta_{ij}^k + \beta_M(M - \tilde{n}_i^k)_+ + u_i.$$

Hierbei ist M der Bruchpunkt-Parameter, β_M ein Regressionskoeffizient und

$$(M - \tilde{n}_i^k)_+ = \begin{cases} M - \tilde{n}_i^k & , \text{ falls } M > \tilde{n}_i^k, \\ 0 & , \text{ sonst.} \end{cases}$$

alle anderen Modellkomponenten tragen dieselbe Bedeutung wie in Abschnitt 4.1.4 Während also im Volume-Outcome-Modell der Hauptanalyse die Fallzahlabhängigkeit durch eine glatte Funktion $f_{FZ}(\tilde{n}_i^k)$ modelliert wurde, wird hier der Zusammenhang so modelliert, dass er linear ist bis zum Bruchpunkt M und ab dem Bruchpunkt konstant fortgesetzt wird.

Der Parameter M kann durch Maximierung der (marginalen) Likelihood geschätzt werden. Hält man den Wert von M konstant, so hat das Bruchpunkt-Modell die Gestalt eines gewöhnlichen generalisierten additiven gemischten Modells, sodass sich für die Parameter durch Standardmethoden Maximum-Likelihood-Schätzer (ML-Schätzer) gewinnen lassen. Durch Vergleich der Werte der Likelihood für verschiedene Werte von M erhält man dann den ML-Schätzer \hat{M} für M . Für die vorliegende Analyse ist es dabei ausreichend, sich auf die ganzzahligen möglichen Werte von M in dem Bereich zu beschränken, in dem auch die beobachteten Fallzahlen liegen. Ein asymptotisches Konfidenzintervall erhält man durch die Likelihood-Quotienten-Methode (Ulm 1991).

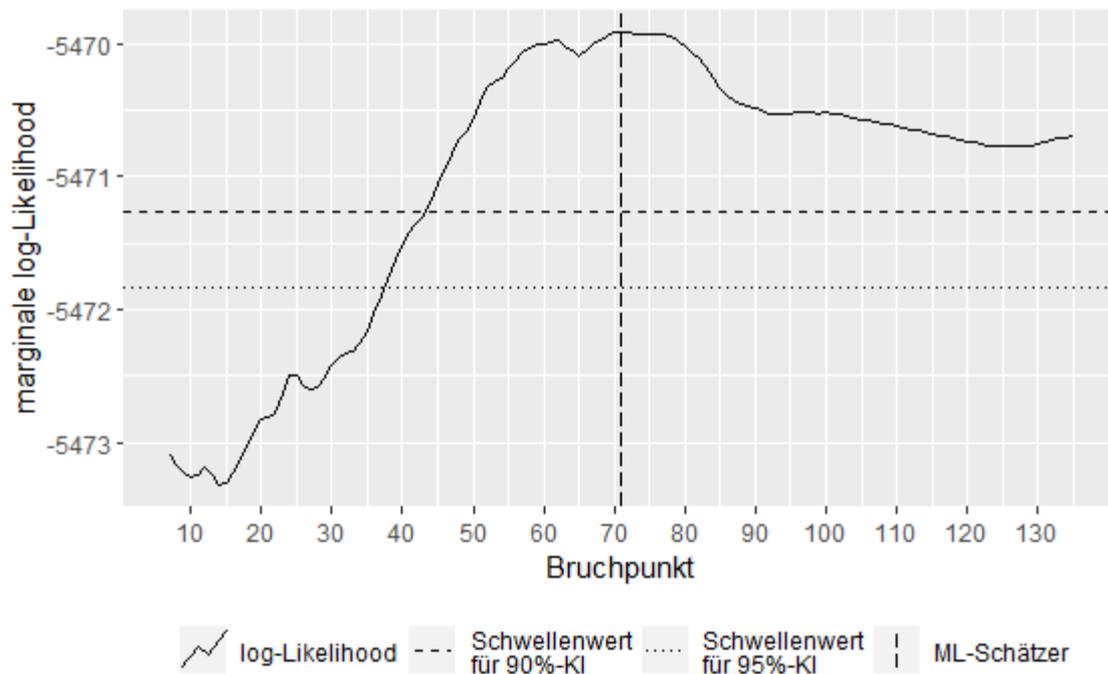


Abbildung 15: Marginale log-Likelihood als Funktion des Bruchpunkts M . Die horizontalen gepunkteten Linien markieren die Schwellenwerte an die log-Likelihood mit Schwellenwerten für die Likelihood-Quotienten-Konfidenzintervalle.

Auf den NICU-Daten wurde für den ML-Schätzer ein Wert von $\hat{M} = 71$ ermittelt. Die untere Schranke des 95 %-Konfidenzintervalls liegt bei 38 (die des 90 %-Konfidenzintervalls liegt bei 44). Die obere Schranke liegt jeweils beim Maximalwert. Dies bedeutet, dass ein Likelihood-Quotienten-Test die Nullhypothese, dass es keinen Bruchpunkt gibt, nicht ablehnt (weder bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ noch bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 10\%$). In diesem Sinne ist der Bruchpunkt bei $\hat{M} = 71$ nicht signifikant.

6 Analyse möglicher Schwellenwerte: Simulation der Einführung einer Mindestmenge und Berechnung absoluter Effektmaße

Wie in Abschnitt 4.2.1 erläutert, enthält die Funktion f_{FZ} den reinen Zusammenhang zwischen Sterberisiko und Fallzahl des PNZ. Bei der Interpretation muss beachtet werden, dass die patientenseitigen Risiken mit der Fallzahl korrelieren. So ist das modellbasiert anhand der bekannten patientenseitigen Risiken vorhergesagte durchschnittliche Sterberisiko für Frühgeborene in PNZ mit hoher Fallzahl merklich höher als in PNZ mit geringer Fallzahl. Bewertet man die Volume-Outcome-Beziehung daher lediglich anhand der Sterbewahrscheinlichkeit für durchschnittliche Frühgeborene (Abbildung 6) oder auf der Basis von relativen Effektmaßen wie Odds-Ratios, so wird der Effekt gegebenenfalls falsch eingeschätzt.

Darüber hinaus sind Angaben von Odds-Ratios, SMR oder Funktionen von Änderungen von Sterbewahrscheinlichkeiten, welche sich auf VLBW-I mit durchschnittlichem Risiko beziehen, wenig aussagekräftig oder anschaulich, wenn eingeschätzt werden soll, wie sich die Einführung einer Mindestmenge gemäß dem statistischen Modell potentiell auswirken würde.

Vor diesem Hintergrund der Betrachtung von Risikofaktoren oder Interventionen in Populationen werden in den Bereichen Public Health und Epidemiologie seit langem die Berechnung von absoluten Effektmaßen wie Risikodifferenzen, attributable Risiken oder auch number needed to treat (NNT) gefordert (Bonita et al. 2006, Rothman et al. 2008). Im Bereich der Perinatalogie wurde von Heller (2009), Heller (2018), Heller et al. (2017) und Heller et al. (2003) der Begriff „potentiell vermeidbare Todesfälle“ oder „potentiell vermeidbare Ereignisse“ genutzt.

Daher enthält dieses Kapitel eine alternative Darstellung der geschätzten Volume-Outcome-Beziehung, welche die Risikoprofile der PNZ berücksichtigt. Dazu werden ähnlich wie in Heller (2009) und Heller (2018) für verschiedene Schwellenwerte die hypothetischen Folgen simuliert, wenn Fälle aus PNZ mit kleiner Fallzahl auf PNZ mit größerer Fallzahl umverteilt werden. Dazu werden die Fälle des Jahres 2018 betrachtet. Auf diesen Fällen werden die hypothetischen Folgen anhand der Volume-Outcome-Beziehung simuliert. Da die Volume-Outcome-Beziehung aus den Fällen aus allen fünf Jahren gewonnen wurde, liegen der Abschätzung der Effektmaße in diesem Kapitel letztlich die gesamten betrachteten NICU-Daten zugrunde. Die Folgen werden jedoch für ein einzelnes Jahr betrachtet, wobei die Fälle des aktuellsten verfügbaren Jahres in den betrachteten NICU-Daten als repräsentativ erachtet werden. Als Fallzahl wird die kumulierte durchschnittliche Gesamtfallzahl zugrunde gelegt (vgl. Abschnitt 4.1.1), also (da Fälle aus dem Datenjahr 2018 betrachtet werden) die durchschnittliche Fallzahl der Jahre 2012 bis 2018.

Für verschiedene mögliche Werte M für den Schwellenwert wird betrachtet:

- Wie viele PNZ haben eine Fallzahl kleiner als M ?
- Wie viele Fälle wurden in solchen PNZ behandelt?
- Wie verringert sich die Anzahl an Sterbefällen mit der Umverteilung?

6.1 Limitationen der Betrachtungen

Wie oben erwähnt, handelt es sich bei den folgenden Betrachtungen nicht um eine konkrete Vorhersage der Folgen, die eine Einführung oder Erhöhung der Mindestmenge hätte. Die Betrachtungen dienen vielmehr zur Illustration der geschätzten Volume-Outcome-Beziehung unter Berücksichtigung der Verteilung der Risikoprofile über PNZ mit kleiner oder großer Fallzahl. Zusätzlich zu den Limitationen der in diesem Bericht auf der Basis von Beobachtungsdaten durchgeführten Analysen (vgl. Kapitel 7) sollte bei der Interpretation dieser im Folgenden dargestellten Zahlen beachtet werden:

1. Der Betrachtung liegen die Fälle des Jahres 2018 zugrunde. Es wird also abgeschätzt, wie sich die hypothetische Umverteilung auf die Anzahl an Sterbefällen auswirkt, wenn ähnliche Fälle wie im Jahr 2018 auftreten.
2. Die folgenden Ergebnisse hängen davon ab, wie die Umverteilung modelliert wird. Durch die Umverteilung verändert sich die Fallzahlverteilung der PNZ und die Zuordnung der Fälle zu den PNZ. In der vorliegenden Analyse werden dafür zwei verschiedene Szenarien betrachtet.

6.2 Betroffene PNZ und umverteilte Fälle

Zunächst sollen die von einer Umverteilung betroffenen PNZ und Fälle in Abhängigkeit des Schwellenwerts M analysiert werden. Zur Überprüfung, ob die Fälle eines PNZ umverteilt werden sollen, wird dabei die kumulierte durchschnittliche Fallzahl verwendet (vgl. Abschnitt 4.1.1), also (da Fälle aus dem Datenjahr 2018 betrachtet werden) die durchschnittliche Gesamtfallzahl der Jahre 2012 bis 2018.

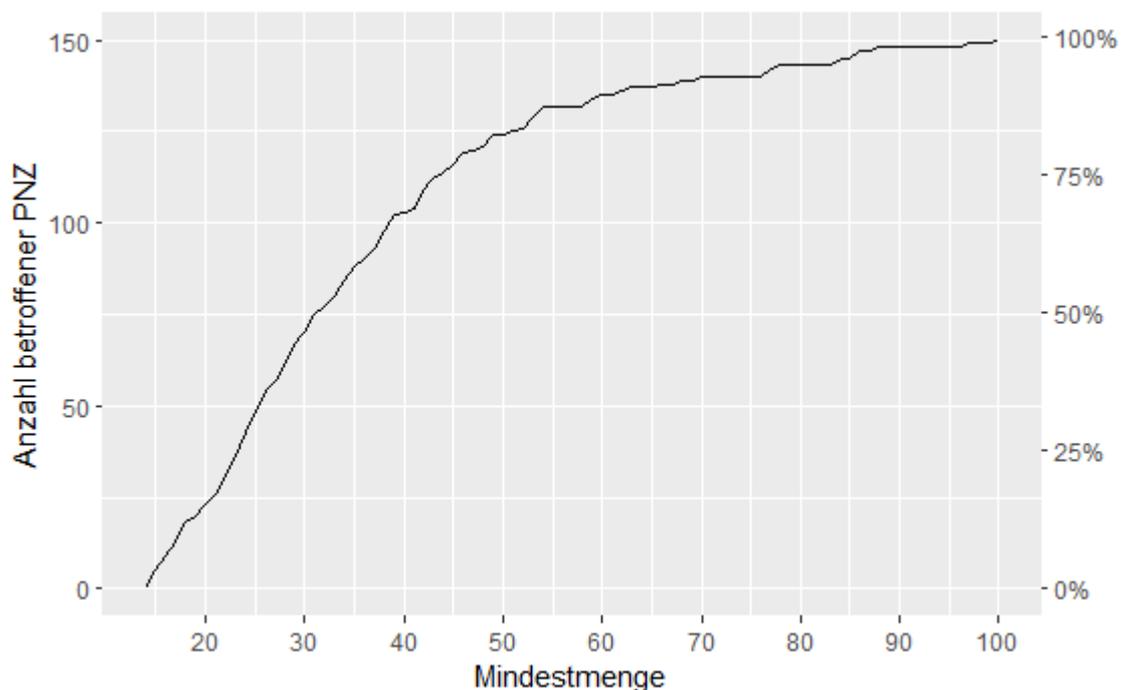


Abbildung 16: Die Anzahl von betroffenen PNZ als Funktion der möglichen Mindestmenge M .

Bei der Interpretation der Zahl der betroffenen PNZ ist zu beachten, dass diese Zahl nicht gleich der Anzahl an PNZ ist, die bei Erhöhung einer Mindestmenge aus der Versorgung von VLBW-I ausgeschlossen würden, weil gemäß der aktuellen Mindestmengenregelung Übergangsfristen vorgesehen sind.⁵ Demnach könnten Einrichtungen (knapp) unterhalb der Mindestmenge diese im Folgejahr (in den Folgejahren) dennoch erreichen, weil sie zusätzlich VLBW-I behandeln, die sonst in nunmehr geschlossenen Abteilungen behandelt worden wären.

Wie bei Heller (2009) und Heller (2018) sollen im Folgenden allerdings lediglich die Anzahl der primär von einer potentiellen Mindestmenge betroffenen PNZ wie auch die Anzahl der primär potentiell umzuverteilenden Fälle bestimmt werden, also die Gesamtanzahl an Fällen, die 2018 in einem betroffenen PNZ unter einer definierten Mindestmenge behandelt wurden.

Der Unterschied zu den Analysen von Heller (Heller 2009, Heller 2018) besteht darin, dass dort Gesamtfallzahlen einer einjährigen Analyseperiode vor der simulierten Einführung einer Mindestmenge mit den potentiellen Effekten in der Periode nach der Einführung einer Mindestmenge berechnet wurden. Hier wird dagegen die durchschnittliche Fallzahl der Jahre 2012 bis 2018 genutzt, um simulierte Mindestmengen im Jahr 2018 zu definieren und deren Effekt im Jahr 2018 zu schätzen.

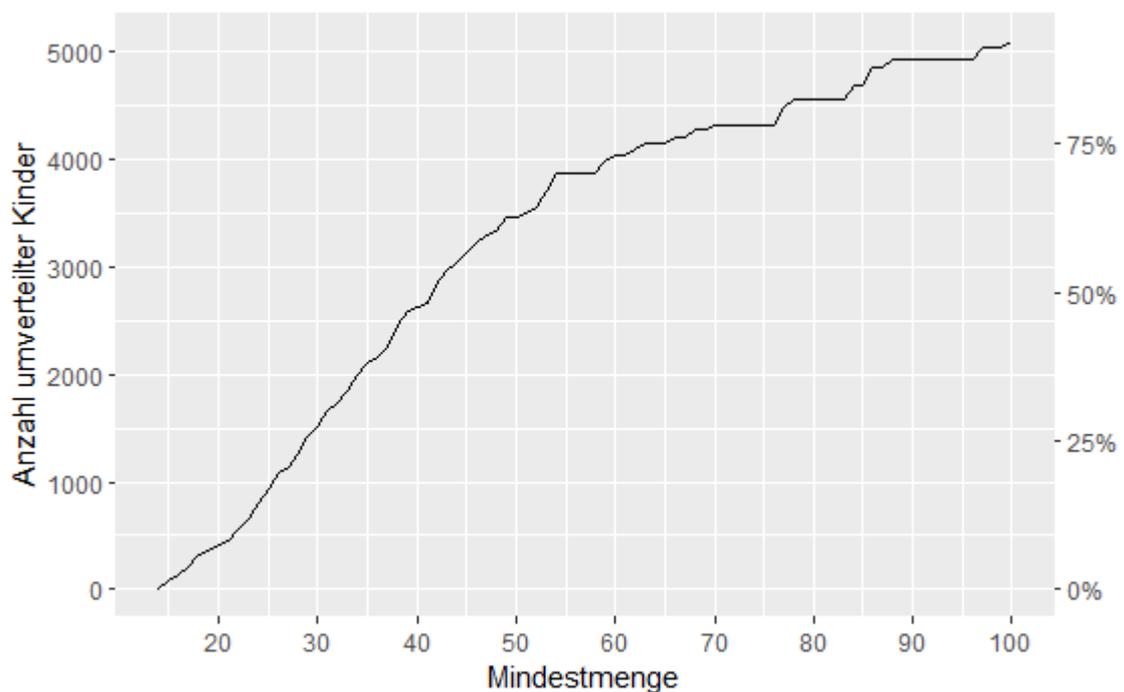


Abbildung 17: Anzahl von umverteilten Kindern als Funktion des Schwellenwerts M.

Was für die potentielle Umverteilung der Perinatalzentren gilt, gilt in gleicher Weise für die Zahl der umverteilten Fälle: Nicht jeder dieser Fälle müsste bei Erhöhung der Mindestmenge tatsächlich umverteilt werden. Wie bereits oben erwähnt wurde, wird nicht jeder betroffene PNZ, der

⁵ Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Mindestmengenregelung, Mm-R). In der 1. Neufassung vom 21. März 2006, zuletzt geändert am 27. März 2020, in Kraft getreten am 27. März 2020. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/5/> (zuletzt abgerufen am: 12.05.2020).

den Schwellenwert nicht erfüllt, zwangsläufig geschlossen. Daneben kann sich ein Level-1-PNZ, das die Mindestmenge nicht erfüllt, dazu entscheiden, als Level-2-PNZ weiterzuarbeiten. Frühgeborene mit unter 1.250 g könnten dann weiterhin als Notfälle behandelt werden. Beispielsweise multipliziert Heller (2009), von einem 10 %igen Anteil der Notfallversorgung bei VLBW ausgehend, die Anzahl der Umverteilungen pauschal mit 90 %.

6.3 Betrachtete Maßzahlen zur Auswirkungen auf die Sterblichkeit

Schließlich soll abgeschätzt werden, wie sich die Umverteilung auf die Sterblichkeit auswirkt. Dazu muss man modellieren, was mit den Fällen passiert, die umverteilt werden sollen. Diese Modellierung wird im Abschnitt 6.4 genauer beschrieben.

Die Verringerung der Sterblichkeit drückt sich dadurch aus, dass nach der Umverteilung die erwartete Gesamtzahl an verstorbenen Kindern kleiner ist als vorher. Die Differenz lässt sich als *Übersterblichkeit* (excess mortality) oder als *Anzahl an potentiell vermeidbaren Sterbefällen (oder Ereignissen)* vor der Umverteilung (Heller 2009, Heller 2018, Heller et al. 2017, Heller et al. 2002) auffassen. Das Verhältnis dieser Differenz der erwarteten absoluten Anzahlen zur Anzahl der umverteilten Frühgeborenen ergibt die *Risikoreduktion für die umverteilten Fälle*. Das Verhältnis dieser Differenz der absoluten Anzahlen zur Gesamtanzahl von VLBW-I ergibt die *durchschnittliche Risikoreduktion*. Zur Interpretation der Risikoreduktion kann diese in Beziehung zur absoluten Sterblichkeit gesetzt werden. Diese lag für die Grundgesamtheit innerhalb des betrachteten Zeitraumes bei 7,26 %. Formeln für diese Maßzahlen befinden sich in Abschnitt 6.4.

Die durchschnittliche Risikoreduktion lässt sich auch als geschätzte Differenz des durchschnittlichen Sterberisikos vor und nach Umverteilung interpretieren. Sie entspricht damit dem in Grouven et al. (2008) vorgeschlagenen populationsbasierten Effektmaß δ .

Der Kehrwert der Risikoreduktion für die Umverteilungen entspricht der *Anzahl der notwendigen Behandlungen* (NNT) aus der Epidemiologie: Wie viele Frühgeborene müssen umverteilt werden, damit im Mittel ein Sterbefall verhindert wird? Der Kehrwert der mittleren Risikoreduktion ist die *impact number* (IN): Unter wie vielen Frühgeborenen insgesamt (mit und ohne Umverteilung) wird durch die Umverteilung im Mittel ein Sterbefall verhindert?

6.4 Modellierung der Umverteilungen

Um den Effekt der Umverteilungen zu simulieren wird das Risiko basierend auf dem geschätzten Volume-Outcome-Zusammenhang vor der Umverteilung mit dem entsprechenden Risiko nach der Umverteilung verglichen. Für die Modellierung der Umverteilung basierend auf dem geschätzten Volume-Outcome-Zusammenhang sind von den Parametern in Gleichung (2) lediglich zwei relevant, nämlich die Fallzahl und die random intercepts des PNZ, in das der Fall umverteilt wird. Die patientenseitigen Risikofaktoren und das Jahr ändern sich durch eine Umverteilung nicht.

Um den reinen Effekt der Fallzahländerung durch die Umverteilungen zu schätzen ist es naheliegend, den random intercept des PNZ bei der simulierten Umverteilung konstant zu halten.

Jeder umverteilte Fall wird also in einen PNZ umverteilt, der den gleichen Wert des random Intercepts besitzt wie der ursprüngliche PNZ des Falles (vgl. die Formeln weiter unten).

Des Weiteren ist die Frage, wie sich durch die Änderung einer Mindestmenge die Größenverteilung der Level-1-PNZ auswirkt. Wie bereits oben erwähnt, wird die Änderung einer Mindestmenge dazu führen, dass manche Level-1-PNZ geschlossen oder auf Level-2-PNZ zurückgestuft werden, während andere Level-1-PNZ wachsen. Aus den vorhandenen Daten lässt sich nicht vorhersagen, wie sich dies auf die Volume-Outcome-Beziehung auswirken wird. Beispielsweise macht die Volume-Outcome-Beziehung, wenn man sie naiv kausal interpretiert, die Vorhersage, dass sich die Behandlungsqualität in PNZ, die aufgrund von Umverteilungen wachsen, bessert. Es ist jedoch nicht klar, in welchem Zeitraum dieser positive Effekt zu erwarten ist bzw. ob dieser Effekt überhaupt eintritt. Daher wird angenommen, dass sich bei den Fällen in den PNZ, deren Fallzahl über dem Schwellenwert liegt, durch die Umverteilungen am Outcome nichts ändert. Für die umverteilten Fälle muss jedoch für die Formel der Volume-Outcome-Beziehung eine Fallzahl nach der Umverteilung angegeben werden.

In diesem Bericht werden zwei Szenarien für die Fallzahl der PNZ, in den die Umverteilungen jeweils stattfinden, betrachtet:

1. In Szenario 1 erfolgt die Umverteilung der betroffenen Fälle in PNZ, deren Fallzahl genau dem Schwellenwert entspricht. Dies ist die kleinste sinnvolle Fallzahl. Aufgrund des monotonen Zusammenhangs der Volume-Outcome-Beziehung entspricht dieses Szenario bei gegebenem Schwellenwert einer unteren Schranke an den vorhergesagten Effekt.
2. In Szenario 2 wird der Median aller Fallzahlen derjenigen PNZ verwendet, die über dem Schwellenwert liegen. Dies entspricht einer Umverteilung in einen PNZ durchschnittlicher Größe (wobei die durch die Änderungen in der Fallzahlstatistik aufgrund der Umverteilungen nicht berücksichtigt werden). Der Median der Fallzahl wird dabei auf Fallebene gebildet; d. h. es wird der Median der Fallzahlen der PNZ über alle Frühgeborenen gebildet, die nicht umverteilt werden. Größere PNZ (mit dementsprechend mehr Frühgeborenen) haben so ein etwas größeres Gewicht als beim Median der Fallzahlen der PNZ auf Ebene der PNZ.

Zusammengefasst wird der Effekt der Umverteilungen also auf Ebene des Einzelfalles wie folgt modelliert: Vor der Umverteilung ist die geschätzte Wahrscheinlichkeit $\hat{\pi}_{ij}$ für das Versterben des j ten Kindes in PNZ i nach der Gleichung aus Abschnitt 4.1.4 gegeben durch

$$\text{logit}(\hat{\pi}_{ij}^{2018}) = \hat{\beta}_0^{2018} + \hat{\eta}_{ij}^{2018} + \hat{f}_{FZ}(\tilde{n}_i^{2018}) + \hat{u}_i.$$

Durch die Umverteilung verändert sich die geschätzte Wahrscheinlichkeit für die Fälle in PNZ mit $\tilde{n}_i^{2018} \leq M$ zu $\hat{\pi}'_{ij}$, wobei

$$\text{logit}(\hat{\pi}'_{ij}^{2018}) = \hat{\beta}_0^{2018} + \hat{\eta}_{ij}^{2018} + \hat{f}_{FZ}(\tilde{n}'_i^{2018}) + \hat{u}_i,$$

wobei \tilde{n}'_i^{2018} vom Szenario abhängt. Aufgrund der Annahme, dass sich der Wert des random Intercepts des PNZ bei der Umverteilung nicht ändert, geht in $\hat{\pi}_{ij}$ und $\hat{\pi}'_{ij}$ der selbe Wert \hat{u}_i ein. Für Fälle, die nicht umverteilt werden, gilt in jedem Szenario $\tilde{n}'_i^{2018} = \tilde{n}_i^{2018}$.

Die geschätzte Anzahl an Sterbefällen, die durch die Umverteilung mit Schwellenwert M verhindert werden könnte, ist dann gegeben durch

$$r(M) = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^{n_i} (\hat{\pi}_{ij}^{2018} - \hat{\pi}'_{ij}{}^{2018}),$$

wobei zur Vereinfachung der Notation $r(M)$ und die folgenden Maßzahlen nicht explizit als Schätzungen gekennzeichnet sind, da diese nur als solche vorkommen. In dieser Summe spielen nur die umverteilten Fälle eine Rolle. Dies ist konsistent mit der Annahme, dass sich für die Fälle in PNZ, deren Fallzahl über dem Schwellenwert liegt, das Outcome nicht ändert.

Die Risikoreduktion für die umverteilten Fälle ist dann

$$\delta_u(M) = \frac{r(M)}{n_u(M)}, \quad \text{wobei } n_u(M) = \sum_{i:n_i < M} n_i,$$

und die durchschnittliche Risikoreduktion ist

$$\delta_d(M) = \frac{r(M)}{n}, \quad \text{wobei } n = \sum_{i=1}^I n_i.$$

6.5 Auswirkung der Umverteilungen auf die Sterblichkeit

Abbildung 18, Abbildung 19 und Abbildung 20 visualisieren die oben eingeführten Maßzahlen. Die numerischen Werte folgen in den Tabelle 11 und Tabelle 12. Zur Interpretation der Risikoreduktionen sei wiederholt, dass die durchschnittliche Sterblichkeit im betrachteten Zeitraum (2014 bis 2018) innerhalb der Grundgesamtheit bei 7,26 % lag.

In Tabelle 11 und Tabelle 12 ist in Klammern der geschätzte Standardfehler der Maßzahlen angegeben. Der Standardfehler ist dabei mittels der Deltamethode aus der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Schätzunsicherheit des Modellfits des Volume-Outcome-Modells berechnet (siehe z. B. Agresti (2013)). Der Standardfehler quantifiziert also die Unsicherheit der Maßzahlen, die sich aus der Unsicherheit der Modellschätzung ergibt, während die Prädiktionsunsicherheit nicht berücksichtigt wird (vgl. Abschnitt 6.1). Die gestrichelten Linien in den Abbildungen entsprechen Wald-Konfidenzintervallen zum Konfidenzniveau 95 %.

Dabei zeigt sich analog zu den obigen Analysen in Kapitel 4 eine monoton steigende Anzahl von potentiell vermeidbaren Sterbefällen mit dem gewählten Schwellenwert. Im Szenario 1 könnten demnach bei einem Schwellenwert (Fallzahl) von 100 VLBW-I potentiell 74 Sterbefälle vermieden werden, gemäß dem Szenario 2 dagegen 103 (dabei gab es im Jahr 2018 insgesamt 382 Sterbefälle in der Grundgesamtheit). Dies entspräche im Szenario 1 einer NNT von 70, im Szenario 2 von 51. Allerdings müssen diese Angaben schon aufgrund der wenigen PNZ mit mindesten 100 VLBW-I pro Jahr als recht unsicher angesehen werden, worauf auch die breiten Konfidenzintervalle hinweisen. Bei einem Schwellenwert von 60 ergeben sich im Szenario 1 29 potentiell vermiedene Sterbefälle und im Szenario 2 52 potentiell vermiedene Sterbefälle. Die zugehörigen NNT für diesen Schwellenwert wären 146 (Szenario 1) bzw. 79 (Szenario 2).

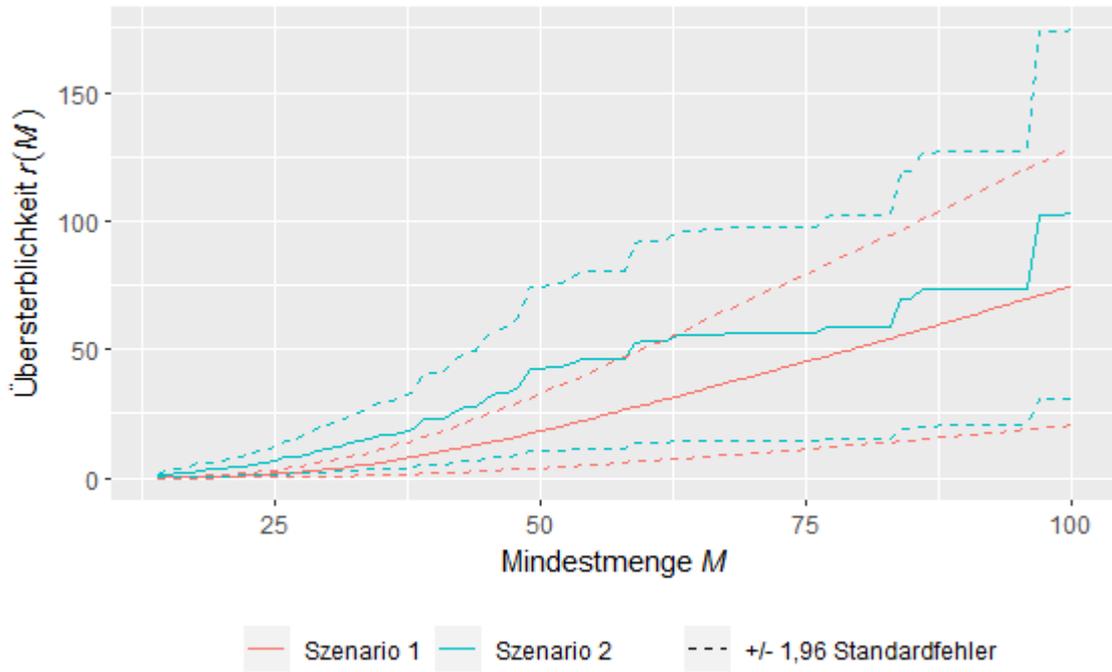


Abbildung 18: Geschätzte Anzahl an Sterbefällen, die durch die neue Mindestmenge M verhindert werden könnte, als Funktion von M .

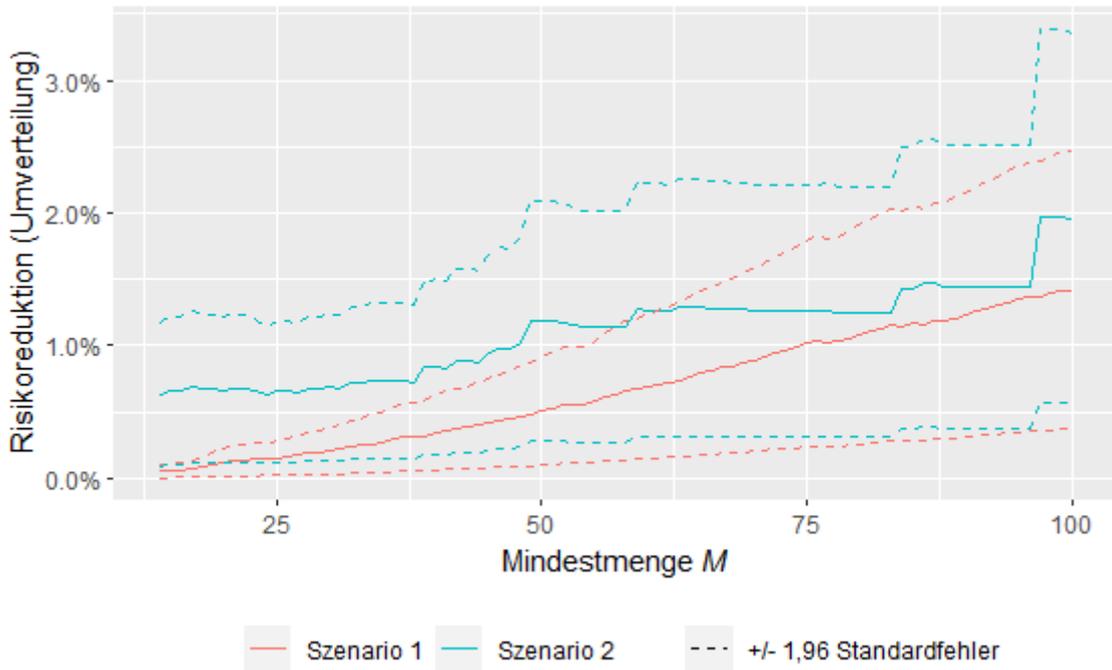


Abbildung 19: Geschätzte Risikoreduktion $\delta_u(M)$ für die umverteilten Fälle als Funktion von M .

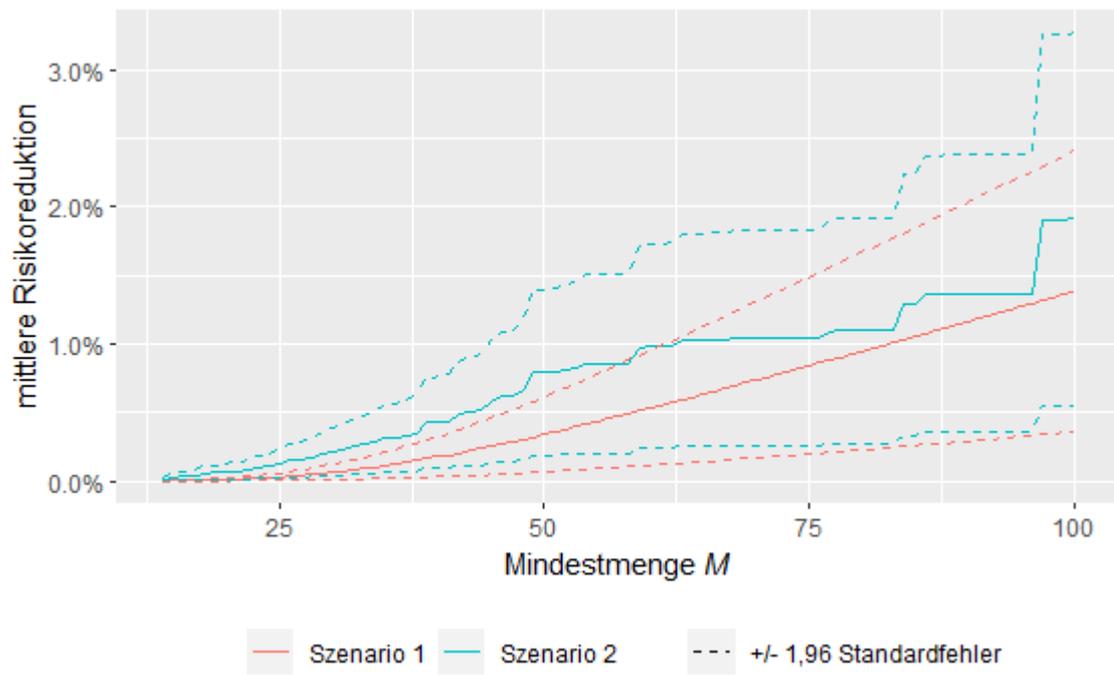


Abbildung 20: Geschätzte durchschnittliche Risikoreduktion $\delta_d(M)$ als Funktion von M .

Mindestmengen bei Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250 g

Abschlussbericht

Tabelle 11: Geschätzte Werte der Maßzahlen im Szenario 1

M	Übersterblichkeit pro Jahr (SE)	Risikoreduktion; Umverteilungen (SE)	Risikoreduktion; gesamt (SE)	NNT (SE)	Impact Number (SE)
15	0,12 (± 0,05)	0,053 % (± 0,024)	0,0021 % (± 0,00098)	1891 (± 863)	46598 (± 21256)
20	0,63 (± 0,28)	0,115 % (± 0,050)	0,0117 % (± 0,00512)	867 (± 379)	8546 (± 3740)
25	1,65 (± 0,71)	0,155 % (± 0,066)	0,0307 % (± 0,01316)	645 (± 277)	3258 (± 1397)
30	3,46 (± 1,46)	0,209 % (± 0,088)	0,0644 % (± 0,02715)	478 (± 201)	1552 (± 654)
35	6,08 (± 2,53)	0,271 % (± 0,113)	0,1132 % (± 0,04701)	368 (± 153)	883 (± 367)
40	9,51 (± 3,90)	0,344 % (± 0,141)	0,1770 % (± 0,07251)	291 (± 119)	565 (± 232)
45	13,59 (± 5,50)	0,417 % (± 0,169)	0,2530 % (± 0,10245)	240 (± 97)	395 (± 160)
50	18,27 (± 7,32)	0,508 % (± 0,204)	0,3401 % (± 0,13621)	197 (± 79)	294 (± 118)
55	23,36 (± 9,26)	0,583 % (± 0,231)	0,4348 % (± 0,17242)	172 (± 68)	230 (± 91)
60	28,64 (± 11,25)	0,686 % (± 0,270)	0,5331 % (± 0,20941)	146 (± 57)	188 (± 74)
65	34,08 (± 13,27)	0,793 % (± 0,309)	0,6344 % (± 0,24699)	126 (± 49)	158 (± 61)
70	39,66 (± 15,31)	0,890 % (± 0,344)	0,7383 % (± 0,28504)	112 (± 43)	135 (± 52)
75	45,22 (± 17,32)	1,015 % (± 0,389)	0,8418 % (± 0,32236)	99 (± 38)	119 (± 45)
80	50,85 (± 19,32)	1,084 % (± 0,412)	0,9465 % (± 0,35967)	92 (± 35)	106 (± 40)
85	56,53 (± 21,32)	1,170 % (± 0,441)	1,0523 % (± 0,39683)	85 (± 32)	95 (± 36)
90	62,54 (± 23,42)	1,232 % (± 0,461)	1,1642 % (± 0,43590)	81 (± 30)	86 (± 32)

Mindestmengen bei Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250 g

Abschlussbericht

95	68,50 (± 25,46)	1,350 % (± 0,502)	1,2752 % (± 0,47403)	74 (± 28)	78 (± 29)
100	74,42 (± 27,47)	1,419 % (± 0,524)	1,3853 % (± 0,51127)	70 (± 26)	72 (± 27)

Tabelle 12: Geschätzte Werte der Maßzahlen im Szenario 2

M	Übersterblichkeit pro Jahr (SE)	Risikoreduktion; Umverteilungen (SE)	Risikoreduktion; gesamt (SE)	NNT (SE)	Impact Number (SE)
15	1,5 (± 0,6)	0,67 % (± 0,28)	0,027 % (± 0,011)	150 (± 63)	3692 (± 1556)
20	3,6 (± 1,5)	0,67 % (± 0,28)	0,068 % (± 0,028)	150 (± 62)	1478 (± 611)
25	7,0 (± 2,8)	0,65 % (± 0,27)	0,129 % (± 0,053)	153 (± 62)	773 (± 315)
30	11,3 (± 4,6)	0,69 % (± 0,28)	0,211 % (± 0,085)	146 (± 59)	474 (± 191)
35	16,6 (± 6,6)	0,74 % (± 0,29)	0,308 % (± 0,123)	135 (± 54)	324 (± 129)
40	23,2 (± 9,1)	0,84 % (± 0,33)	0,431 % (± 0,170)	119 (± 47)	232 (± 91)
45	30,9 (± 12,0)	0,95 % (± 0,37)	0,576 % (± 0,224)	105 (± 41)	174 (± 68)
50	42,7 (± 16,3)	1,19 % (± 0,45)	0,795 % (± 0,303)	84 (± 32)	126 (± 48)
55	46,0 (± 17,5)	1,15 % (± 0,44)	0,856 % (± 0,326)	87 (± 33)	117 (± 45)
60	52,9 (± 20,0)	1,27 % (± 0,48)	0,985 % (± 0,372)	79 (± 30)	102 (± 38)
65	55,3 (± 20,8)	1,29 % (± 0,49)	1,030 % (± 0,388)	78 (± 29)	97 (± 37)
70	56,2 (± 21,2)	1,26 % (± 0,48)	1,046 % (± 0,394)	79 (± 30)	96 (± 36)
75	56,2 (± 21,2)	1,26 % (± 0,48)	1,046 % (± 0,394)	79 (± 30)	96 (± 36)

Mindestmengen bei Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250 g

Abschlussbericht

80	58,9 (± 22,1)	1,25 % (± 0,47)	1,096 % (± 0,412)	80 (± 30)	91 (± 34)
85	69,2 (± 25,7)	1,43 % (± 0,53)	1,289 % (± 0,478)	70 (± 26)	78 (± 29)
90	73,5 (± 27,2)	1,45 % (± 0,54)	1,369 % (± 0,506)	69 (± 25)	73 (± 27)
95	73,5 (± 27,2)	1,45 % (± 0,54)	1,369 % (± 0,506)	69 (± 25)	73 (± 27)
100	102,8 (± 36,6)	1,96 % (± 0,70)	1,913 % (± 0,681)	51 (± 18)	52 (± 19)

7 Diskussion

Auf Grundlage der dargestellten Auswertungen und Ergebnisse lässt sich für Frühgeborene mit einem Aufnahmegewicht kleiner 1.250 g ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und risikoadjustierter Sterbewahrscheinlichkeit feststellen. Der Zusammenhang ist dabei monoton fallend und auf Logitebene annähernd linear. Mit einer Zunahme der Fälle sinkt demnach das Sterberisiko der VLBW-I bei sonst identischer Fallkonstellation.

Dies bedeutet zugleich, dass kein Schwellenwert erkennbar ist bzw. anzunehmen wäre, dass eine Umverteilung in Perinatalzentren mit einer möglichst hohen Fallzahl mit einem optimalen Ergebnis einhergehen. Andererseits ist dies ggf. auch ein Ergebnis des statistischen Instrumentariums, das beim Volume-Outcome-Zusammenhang ein stetiges Modell generiert, das dem Instrumentarium entsprechend keine Stufen zulässt. Ein monoton fallender Zusammenhang wird aber durch die Bruchpunktanalysen bestätigt und auch die fachliche Interpretation kann einen solchen Bruchpunkt aus der Versorgung heraus nicht nachvollziehbar begründen. So kann das hier verwendete Instrumentarium zwar den Volume-Outcome-Zusammenhang klar erkennen, aber es bedarf der Kombination mit den Instrumenten der Folgeabschätzung, um tatsächlich Schwellenwerte anhand der Auswirkungen auf die regionale Versorgung festsetzen zu können. Zusätzlich sollte beachtet werden, dass die Aussagen des Modells für derart hohe Fallzahlen deutlich weniger präzise werden, da nur wenige Perinatalzentren derart hohe Fallzahl aufweisen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass eine Behandlung aller VLBW-I in wenigen Perinatalzentren die hier nicht berücksichtigten Gefahren von Umverteilungen im Sinne von Transportrisiken und Ähnlichem erheblich erhöhen dürften. Vor diesem Hintergrund scheint eine Durchführung und Orientierung an Studien zur Folgeabschätzung dringend geboten und empfehlenswert.

Gemäß den Ergebnissen dieses Berichts scheint es darüber hinaus sinnvoll, ein längeres Zeitintervall statt eines Eineinhalb-Jahres-Zeitintervalls, wie aktuell in der Mm-RL geregelt, für die Ermittlung einer Mindestmenge heranzuziehen, da sich für Fallzahlen auf Basis von fünf Jahren stärkere Volume-Outcome-Assoziationen ergaben. Umgekehrt stellen fünf Jahre einen sehr langen Zeitraum dar, sodass abgewogen werden sollte, wie lange ein Zeitraum für die Festlegung einer Mindestmenge sinnvollerweise sein soll.

Limitationen der vorliegenden Analyse

Neben der bereits angesprochenen Problematik fehlender Berücksichtigung von Risiken einer Umverteilung (z. B. durch ggf. drastische Kapazitätserhöhungen in Perinatalzentren oberhalb der Mindestmenge oder wegen längerer Transportzeiten) weist die hier durchgeführte Analyse eine Reihe von Limitationen auf, die im Folgenden angesprochen werden sollen.

Zunächst handelt es sich bei der Analyse um eine *retrospektive Beobachtungsstudie*, welche kausale Rückschlüsse nicht erlaubt. Dies spiegelt sich u. a. in dem Umstand wieder, dass eine vollständige Risikoadjustierung nicht möglich ist und ungleiche Verteilungen unberücksichtigter patientenbezogener Risikofaktoren die Analyse beeinflusst haben könnten.

Auf der Ebene der *statistischen Modellierung* konnten, wie bereits erwähnt, einige Aspekte nicht berücksichtigt werden (z. B. Clusterbildung unterhalb der Ebene der PNZ, Analyse von Interaktionen zwischen den patientenseitigen Risikofaktoren und den standortspezifischen Einflüssen). Sei dies aufgrund von Problemen der statistischen Schätzbarkeit oder auch aufgrund der Tatsache, dass interessierende Variablen (wie etwa die Qualifikation des Personals) nicht oder nicht in einer Form vorlagen, die eine seriöse Verwendung in den hier dargestellten statistischen Modellen sinnvoll erscheinen ließ. Im Vergleich zum Bericht zu den Volumen-Outcome-Beziehungen bei Revisionseingriffen in der Knieendoprothetik (IQTIG 2019e) erweist es sich dagegen als günstig, dass der hier betrachtete Analyseendpunkt vergleichsweise häufiger auftritt und Daten mehrerer Erfassungsjahre zur Verfügung stehen.

Insgesamt werden Volume-Outcome-Zusammenhänge im Kontext von kausalen Argumentationen oft als ein *Surrogatparameter* („indirect quality indicator“, Rogowski et al. 2004) betrachtet. Neben einer zugestandenen Übung bzw. Routine mit den zu analysierenden Erkrankungen werden gerne Faktoren wie die Anzahl des vor Ort verfügbaren Personals und dessen Qualifikation oder weitere Strukturmerkmale wie etwa apparative oder bauliche Ausstattungsmerkmale genannt.

In der hier vorgelegten Analyse wurde allerdings kein Versuch unternommen, den Effekt des Fallvolumens durch derartige *Strukturmerkmale* zu erklären oder davon zu trennen: Einerseits lagen diese Merkmale der Perinatalzentren teilweise nicht oder nicht in ausreichender Qualität in den zu verwendenden Daten vor, andererseits kann mit Blick auf die Beauftragung wie auch mit Blick auf die Formulierung in § 136b Abs. 1 SGB V die Frage gestellt werden, inwieweit eine Adjustierung nach struktur- oder krankenhausbefugenen Variablen für die Ermittlung einer Mindestmenge überhaupt im Sinne des Auftrages bzw. allgemeiner im Sinne der gesetzlichen Regelung ist.

In zahlreichen Arbeiten wurde die starke *Variabilität der PNZ-spezifischen Mortalitäten* jenseits des beschriebenen Volume-Outcome-Zusammenhanges beschrieben (Rogowski et al. 2004, Heller 2011, Kutschmann et al. 2012, Rochow et al. 2016). Auch in den hier vorgelegten Analysen zeigt sich, dass die Variabilität der Sterblichkeit bei PNZ vergleichbarer Fallzahl im Vergleich zur Variabilität, die auf Fallzahlunterschiede zurückzuführen ist, nicht unerheblich ist. Dieser Umstand weist darauf hin, dass es trotz einer Einführung bzw. der Anhebung von Mindestmengen unabdingbar bleibt, weiterhin beständige Qualitätsmessungen und Qualitätsverbesserungsprozesse durchzuführen, wie sie derzeit im QS-Verfahren *Neonatalogie* und bei der verpflichtenden Ergebnisveröffentlichung auf perinatalzentren.org betrieben werden.

Schließlich sollte betont werden, dass die hier berechneten *absoluten Effektmaße*, dies wird am Beispiel der potentiell vermeidbaren Todesfälle am deutlichsten, keinesfalls den Anspruch haben, eine exakte Anzahl an vermeidbaren Todesfällen oder Ereignissen nach Einführung einer Mindestmenge zu prognostizieren. Beispielsweise fehlen sekundäre Umverteilungseffekte ebenso, wie eine Berücksichtigung von Verlegungs-, Transportrisiken oder zeitliche Trends. Ziel der Berechnung dieser Effektmaße ist es vielmehr lediglich, Größenordnungen von Effekten angeben zu können, die durch eine Einführung einer Mindestmenge erwartet werden können. Ein

weiteres Ziel dieser Berechnung ist es, ein allgemein verständliches Maß anzugeben (Gigerenzer et al. 2007).

Fazit

Man könnte versucht sein, auf Basis der hier durchgeführten Datenanalysen für eine hohe Mindestmenge in der Versorgung von VLBW-I zu votieren. Der größte Effekt wäre theoretisch bei der Konzentration aller VLBW-I in wenigen PNZ mit mehr als 100 VLBW-I zu erwarten. Dies wäre ein Ergebnis, das sich zuletzt in Arbeiten auf Basis von aktuellen Abrechnungsdaten wie auch auf Basis von Daten aus perinatalzentren.org insofern angedeutet hatte, als hier die stärksten Effekte für vergleichsweise große Fallzahlen berichtet wurden (Heller 2018, Rochow et al. 2016). Eine solche Schlussfolgerung würde jedoch übersehen, dass die statistische Unsicherheit im Bereich großer Fallzahlen sehr hoch ist und in den hier beauftragten Analysen die regionalen Aspekte von Umverteilungen völlig ausgeblendet bleiben. Regionale Erreichbarkeit, Umverteilungsrisiken und Transportrisiken sind jedoch die Aspekte, die eine zu hohe Konzentration der Versorgung auf wenige Einrichtungen verbieten. Abgesehen davon, dass es auch bei fallzahlstarken Einrichtungen große Qualitätsunterschiede gibt (Kutschmann et al. (2012)), würde der Vorteil großer Zentren durch die genannten Risiken möglicherweise wieder aufgehoben.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Analysen zeigen eine signifikante Volumen-Outcome-Relation, ohne dass ein distinkter Schwellenwert ableitbar ist. Detaillierte Folgeabschätzungen zu den Auswirkungen von Mindestmengen auf die Verfügbarkeit und Qualität regionaler Versorgung von Frühgeburten sind nun der nächste Schritt, um mögliche positive wie negative Folgen einer Umverteilung im Rahmen der Einführung einer Mindestmenge einschätzen zu können. Aus dieser Abwägung ist dann ein konkreter Schwellenwert als Kompromiss zwischen Zentrierung und wohnortnaher, regionaler Versorgung abzuleiten.

8 Literatur

- Agresti, A (2013): Categorical Data Analysis. Third Edition. (Wiley Series in Probability and Statistics). Hoboken, US-NJ: Wiley. ISBN: 978-0-470-46363-5.
- AQUA [Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen] (2015): Weiterentwicklung der Methodik Webseite www.perinatalzentren.org.
- Konzeptskizze zur Abbildung des Verlegungsgeschehens. Stand: 30. September 2015. Göttingen: AQUA. Signatur: 15-SQG-026.
- Bartels, DB; Wypij, D; Wenzlaff, P; Dammann, O; Poets, CF (2006): Hospital Volume and Neonatal Mortality Among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 117(6): 2206-2214. DOI: 10.1542/peds.2005-1624.
- Bender, R (1999): Quantitative Risk Assessment in Epidemiological Studies Investigating Threshold Effects. *Biometrical Journal* 41(3): 305-319. DOI: 10.1002/(sici)1521-4036(199906)41:3<305::Aid-bimj305>3.0.Co;2-y.
- Birkmeyer, JD; Siewers, AE; Finlayson, EV; Stukel, TA; Lucas, FL; Batista, I; et al. (2002): Hospital Volume and Surgical Mortality in the United States. *The New England Journal of Medicine* 346(15): 1128-1137. DOI: 10.1056/NEJMsa012337.
- Bonita, R; Beaglehole, R; Kjellström, T (2006): Basic epidemiology. 2nd edition. Geneva, CH: WHO [World Health Organization]. ISBN: 978-92-4-154707-9. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43541/9241547073_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (abgerufen am: 09.06.2020).
- Budtz-Jørgensen, E; Keiding, N; Grandjean, P (2001): Benchmark Dose Calculation from Epidemiological Data. *Biometrics* 57(3): 698-706. DOI: 10.1111/j.0006-341x.2001.00698.x.
- Eilers, PHC; Marx, BD (1996): Flexible Smoothing with B-splines and Penalties. *Statistical Science* 11(2): 89-102.
- Fahrmeir, L; Kneib, T; Lang, S; Marx, B (2013): Regression. Models, Methods and Applications. Berlin [u. a.]: Springer. ISBN: 978-3-642-34332-2.
- G-BA [Gemeinsamer Bundesausschuss] (2019a): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Modells zur Risikoadjustierung gemäß § 7 Absatz 2 Satz 3 der Anlage 4 QFR-RL. 19.12.2019. Berlin: G-BA. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4105/2019-12-19_QFR-RL_Veroeffentlichung-Modell-Risikoadjustierung.pdf (abgerufen am: 12.05.2020).
- G-BA [Gemeinsamer Bundesausschuss] (2009): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Versorgung von Früh- und Neugeborenen. 20.08.2009. Berlin: G-BA. BAnz. Nr. 195 (S. 4 450) vom 24.12.2009. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-875/2009-08-20-VB-NICU_BAnz.pdf (abgerufen am: 08.06.2020).

- G-BA [Gemeinsamer Bundesausschuss] (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Modells zur Risikoadjustierung gemäß § 7 Absatz 2 Satz 3 der Anlage 4 QFR-RL. 22.11.2018. Berlin: G-BA. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3580/2018-11-22_QFR-RL_Veroeffentlichung-Risikoadjustierungsmodell_WZ.pdf (abgerufen am: 06.05.2020).
- G-BA [Gemeinsamer Bundesausschuss] (2019b): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des IQTIG mit der Auswertung von vorhandenen Daten zur Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von unter 1250g [Beschluss]. 20.06.2019. Berlin: G-BA. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3818/2019-0-20_Mm-R_Beauftragung-IQTIG_Auswertung_Versorgungsdaten_Fr%C3%BChgeborene.pdf (abgerufen am: 13.01.2020).
- Gelman, A; Hill, J (2007): Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models. (Analytical Methods for Social Research). Cambridge, GB: Cambridge University Press. ISBN: 978-0-521-86706-1.
- George, EI; Ročková, V; Rosenbaum, PR; Satopää, VA; Silber, JH (2017): Mortality Rate Estimation and Standardization for Public Reporting: Medicare's Hospital Compare. *Journal of the American Statistical Association* 112(519): 933-947. DOI: 10.1080/01621459.2016.1276021.
- Gigerenzer, G; Gaissmaier, W; Kurz-Milcke, E; Schwartz, LM; Woloshin, S (2007): Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. *Psychological Science in the Public Interest* 8(2): 53-96. DOI: 10.1111/j.1539-6053.2008.00033.x.
- Gortmaker, S; Sobol, A; Clark, C; Walker, DK; Geronimus, A (1985): The survival of very low-birth weight infants by level of hospital of birth: a population study of perinatal systems in four states. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 152(5): 517-524. DOI: 10.1016/0002-9378(85)90618-0.
- Grouven, U; Küchenhoff, H; Schröder, P; Bender, R (2008): Flexible regression models are useful tools to calculate and assess threshold values in the context of minimum provider volumes. *Journal of Clinical Epidemiology* 61(11): 1125-1131. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.020.
- Heller, G; Richardson, DK; Schnell, R; Misselwitz, B; Künzel, W; Schmidt, S (2002): Are we regionalized enough? Early-neonatal deaths in low-risk births by the size of delivery units in Hesse, Germany 1990-1999. *International Journal of Epidemiology* 31(5): 1061-1068. DOI: 10.1093/ije/31.5.1061.
- Heller, G; Schnell, R; Richardson, DK; Misselwitz, B; Schmidt, S (2003): Hat die Größe der Geburtsklinik Einfluss auf das neonatale Überleben? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 128(13): 657-662. DOI: 10.1055/s-2003-38284.
- Heller, G; Günster, C; Misselwitz, B; Feller, A; Schmidt, S (2007): Jährliche Fallzahl pro Klinik und Überlebensrate sehr untergewichtiger Frühgeborener (VLBW) in Deutschland – Eine

bundesweite Analyse mit Routinedaten. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 211(3): 123-131. DOI: 10.1055/s-2007-960747.

Heller, G (2009): Auswirkungen der Einführung von Mindestmengen in der Behandlung von sehr untergewichtigen Früh- und Neugeborenen (VLBW). Eine Simulation mit Echtdaten. Teil II. Kapitel 13. In: Klauber, J; Robra, B-P; Schnellschmidt, H; Hrsg.: *Krankenhaus-Report 2008/2009. Schwerpunkt: Versorgungszentren*. Stuttgart: Schattauer, 183-199. ISBN: 978-3-7945-6500-9. URL:

https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Krankenhausreport/2008-2009/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_khr20082009_kap13.pdf (abgerufen am: 11.09.2019).

Heller, G (2011): Ermittlung der klinikspezifischen Ergebnisqualität der Behandlung von Früh- und Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBW) auf der Basis von Routinedaten. Teil I. Kapitel 3. In: Klauber, J; Geraedts, M; Friedrich, J; Wasem, J; Hrsg.: *Krankenhaus-Report 2011. Schwerpunkt: Qualität durch Wettbewerb*. Stuttgart: Schattauer, 39-47. ISBN: 978-3-7945-2802-8. URL:

https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Krankenhausreport/2011/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_khr2011_gesamt.pdf (abgerufen am: 16.06.2020).

Heller, G; Konheiser, S; Biermann, A (2015): Erhebung der Versorgungsqualität von Früh- und Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht auf der Basis von Routinedaten. Teil II. Kapitel 16. In: Klauber, J; Geraedts, M; Friedrich, J; Wasem, J; Hrsg.: *Krankenhaus-Report 2015. Schwerpunkt: Strukturwandel*. Stuttgart: Schattauer, 249-264. ISBN: 978-3-7945-3091-5. URL:

https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Krankenhausreport/2015/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_khr2015_gesamt.pdf (abgerufen am: 16.06.2020).

Heller, G; Bauer, E; Schill, S; Thomas, T; Louwen, F; Wolff, F; et al. (2017): Entscheidungs-Entbindungszeit und perinatale Komplikationen bei Notkaiserschnitt. *Deutsches Ärzteblatt* 114(35-36): 589-596. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0589.

Heller, G (2018): Optionen der Regionalisierung der Frühgeborenenversorgung: Mindestmengen und Ergebnisqualität – Analysen zu Volume-Outcome-Zusammenhängen und zur Auswirkung einer Einführung von Mindestmengen im Vergleich zu einer Planung über Ergebnisqualität. Kapitel I. Abschnitt 6. In: Dormann, F; Klauber, J; Kuhlen, R: *Qualitätsmonitor 2018*. Berlin: MMW – Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 85-103. ISBN: 978-3-95466-348-4. URL: https://www.gesundheitsstadt-berlin.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Qualitaetsmonitor_2018_E-Book_V02_anGesundheitsstadt.pdf (abgerufen am: 11.09.2019).

- Hentschel, R; Guenther, K; Vach, W; Bruder, I (2019): Risk-adjusted mortality of VLBW infants in high-volume versus low-volume NICUs. *Archives of Disease in Childhood: Fetal & Neonatal* 104(4): F390-F395. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314956.
- IQTIG [Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen] (2019a): Geburtshilfe. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2018. Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. Stand: 23.07.2019. Berlin: IQTIG. URL: https://iqtig.org/dateien/dasiqtig/grundlagen/IQTIG_Methodische-Grundlagen-V1.1_barrierefrei_2019-04-15.pdf (abgerufen am: 05.05.2020).
- IQTIG [Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen] (2019b): Methodische Grundlagen V1.1. Stand: 15.04.2019. Berlin: IQTIG. URL: https://iqtig.org/dateien/dasiqtig/grundlagen/IQTIG_Methodische-Grundlagen-V1.1_barrierefrei_2019-04-15.pdf (abgerufen am: 05.05.2020).
- IQTIG [Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen] (2019c): Neonatalogie. Beschreibung der Qualitätsindikatoren und Kennzahlen nach QSKH-RL. Erfassungsjahr 2018. Stand: 25.04.2019. Berlin: IQTIG. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/auswertung/2018/neo/QSKH_NEO_2018_QIDB_V03_2019-04-25.pdf (abgerufen am: 06.05.2020).
- IQTIG [Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen] (2019d): Umsetzungskonzept zur Abbildung des Verlegungsgeschehens bei Frühgeborenen. Abschlussbericht. Stand: 29.03.2019 Berlin: IQTIG. [unveröffentlicht].
- IQTIG [Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen] (2019e): Volumen-Outcome-Beziehungen bei Revisionseingriffen in der Knieendoprothetik. Sonderauswertung des vormaligen Leistungsbereichs Knie-Endoprothesen-Wechsel und -komponentenwechsel. Stand: 20.12.2019. Berlin: IQTIG. [unveröffentlicht].
- IQTIG [Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen] (2020): Technische Dokumentation zur Spezifikation für Mindestmengenregelungen. Version 2019. Stand: 07.01.2020. Berlin: IQTIG. URL: <https://iqtig.org/datenerfassung/spezifikationen/spezifikation-fuer-die-mindestmengenregelungen/2019/v03/> [Spezifikation der Mindestmengenregelung 2019, Version 03 > Komplettdownload Mindestmengenspezifikation > 2019_MMR_RB_XML_V03.zip > 2019_MMR_TechDok_V02.pdf] (abgerufen am: 16.06.2020).
- IQWIG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen] (2005): Entwicklung und Anwendung von Modellen zur Berechnung von Schwellenwerten bei Mindestmengen für Knie-Totalendoprothese. Abschlussbericht. (IQWIG-Berichte, Jahr: 2005 Nr. 2). Köln: IQWIG. Interne Auftragsnummer: B05/01a. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/medizinische-biometrie/b05-01a-berechnung-von-schwellenwerten-bei-mindestmengen-fuer-die-knie-totalendoprothese.1218.html> [Berichtsdokumente > Abschlussbericht] (abgerufen am: 25.02.2020).

- IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen] (2006): Entwicklung und Anwendung von Modellen zur Berechnung von Schwellenwerten bei Mindestmengen für die Koronarchirurgie. Abschlussbericht. (IQWiG-Berichte, Jahr: 2006 Nr. 9). Köln: IQWiG. Interne Auftragsnummer: B05/01b. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/medizinische-biometrie/b05-01b-berechnung-von-schwellenwerten-bei-mindestmengen-fuer-die-koronarchirurgie.1217.html> [Berichtsdokumente > Abschlussbericht] (abgerufen am: 25.02.2020).
- IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen] (2008): Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht. Abschlussbericht. [Stand:] 14.08.2008. (IQWiG-Berichte, Jahr: 2008 Nr. 35). Köln: IQWiG. Interne Auftragsnummer: V07-01. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/versorgung/v07-01-zusammenhang-zwischen-leistungsmenge-und-ergebnis-bei-der-versorgung-von-frueh-und-neugeborenen-mit-sehr-geringem-geburtsgewicht.1224.html> [Berichtsdokumente > Abschlussbericht] (abgerufen am: 03.06.2020).
- IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen] (2019): Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende) [Rapid Report]. Stand: 04.09.2019. (IQWiG-Berichte, Nr. 813). Köln: IQWiG. Auftrag: V18-04. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/versorgung/v18-04-zusammenhang-zwischen-leistungsmenge-und-qualitaet-des-behandlungsergebnisses-bei-lebertransplantationen-rapid-report.10904.html> [Berichtsdokumente > Rapid Report] (abgerufen am: 04.06.2020).
- Jochum, F; Schmidt, B; Schunk, K; Hesse, V; Distler, B; Laske, G; et al. (2008): Quality of care of VLBW neonates: relationship between unit volume and outcome is different between metropolitan and rural regions. *Acta Paediatrica* 97(10): 1470-1474. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00934.x.
- Kutschmann, M; Bungard, S; Kötting, J; Trümner, A; Fusch, C; Veit, C (2012): Versorgung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1 250 g. *Deutsches Ärzteblatt* 109(31-32): 519-526. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0519.
- Larsen, K; Petersen, JH; Budtz-Jørgensen, E; Endahl, L (2000): Interpreting Parameters in the Logistic Regression Model with Random Effects. *Biometrics* 56(3): 909-914. DOI: 10.1111/j.0006-341x.2000.00909.x.
- Marra, G; Wood, SN (2012): Coverage Properties of Confidence Intervals for Generalized Additive Model Components. *Scandinavian Journal of Statistics* 39(1): 53-74. DOI: 10.1111/j.1467-9469.2011.00760.x.
- McCulloch, CE; Neuhaus, JM (2011): Misspecifying the Shape of a Random Effects Distribution: Why Getting It Wrong May Not Matter. *Statistical Science* 26(3): 388-402.

- Miedaner, F; Langhammer, K; Enke, C; Göpel, W; Kribs, A; Nitzsche, A; et al. (2018): Volume, size, professionals' specialization and nutrition management of NICUs and their association with treatment quality in VLBW infants. *Journal of Perinatology* 38(4): 402-410. DOI: 10.1038/s41372-017-0036-0.
- Obladen, M (2007): Mindestmengen in der Versorgung sehr untergewichtiger Frühgeborener: Eine Literaturübersicht. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 211(3): 110-117. DOI: 10.1055/s-2007-960745.
- Panageas, KS; Schrag, D; Riedel, E; Bach, PB; Begg, CB (2003): The Effect of Clustering of Outcomes on the Association of Procedure Volume and Surgical Outcomes. *Annals of Internal Medicine* 139(8): 658-665, E-666. DOI: 10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00009.
- Paneth, N; Kiely, JL; Wallenstein, S; Susser, M (1987): The Choice of Place of Delivery: Effect of Hospital Level on Mortality in All Singleton Births in New York City. *American Journal of Diseases of Children* 141(1): 60-64. DOI: 10.1001/archpedi.1987.04460010060024.
- Perperoglou, A; Sauerbrei, W; Abrahamowicz, M; Schmid, M (2019): A review of spline function procedures in R. *BMC Medical Research Methodology* 19:46. DOI: 10.1186/s12874-019-0666-3.
- Phibbs, CS; Baker, LC; Caughey, AB; Danielsen, B; Schmitt, SK; Phibbs, RH (2007): Level and Volume of Neonatal Intensive Care and Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants. *The New England Journal of Medicine* 356(21): 2165-2175. DOI: 10.1056/NEJMsa065029.
- R Core Team (2020): R: A Language and Environment for Statistical Computing [*Open Source Software*]. R version 3.6.3 (Holding the Windsock). Vienna, AT: R Foundation for Statistical Computing. URL: <https://cran.r-project.org/> [Source Code for all Platforms > Source code of older versions of R is available here >R-3/ > R-3.6.3.tar.gz] (abgerufen am: 10.06.2020).
- Rochow, N; Landau-Crangle, E; Lee, S; Schünemann, H; Fusch, C (2016): Quality Indicators but Not Admission Volumes of Neonatal Intensive Care Units Are Effective in Reducing Mortality Rates of Preterm Infants. *PLoS ONE* 11(8): e0161030. DOI: 10.1371/journal.pone.0161030.
- Rogowski, JA; Horbar, JD; Staiger, DO; Kenny, M; Carpenter, J; Geppert, J (2004): Indirect vs Direct Hospital Quality Indicators for Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA* 291(2): 202-209. DOI: 10.1001/jama.291.2.202.
- Rossi, R (2015): Qualität perinatologischer Versorgung im internationalen Vergleich und die konfliktträchtige Einführung der Mindestmengenregelung in der Neonatologie in Deutschland. *Pädiatrie & Pädologie* 50(Suppl. 2): S59-S65. DOI: 10.1007/s00608-015-0278-z.
- Rothman, KJ; Greenland, S; Lash, TL (2008): *Modern Epidemiology*. Third Edition. Philadelphia, US-PA [u. a.]: Lippincott Williams and Wilkins. ISBN: 978-1-4511-9005-2.

- Ruppert, D (2002): Selecting the Number of Knots for Penalized Splines. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 11(4): 735-757. DOI: 10.1198/106186002853.
- Schröder, P; Grouven, U; Bender, R (2007): Können Mindestmengen für Knieprothesen anhand von Routinedaten errechnet werden? *Der Orthopäde* 36(6): 570-576. DOI: 10.1007/s00132-007-1066-7.
- Shah, PS; Mirea, L; Ng, E; Solimano, A; Lee, SK (2015): Association of unit size, resource utilization and occupancy with outcomes of preterm infants. *Journal of Perinatology* 35: 522-529. DOI: 10.1038/jp.2015.4.
- Stefoski Mikeljevic, J; Haward, RA; Johnston, C; Sainsbury, R; Forman, D (2003): Surgeon workload and survival from breast cancer. *British Journal of Cancer* 89(3): 487-491. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601148.
- Stroup, WW (2013): Generalized Linear Mixed Models. Modern Concepts, Methods and Applications. (Texts in Statistical Science). Boca Raton, US-FL [u. a.]: Chapman & Hall/CRC. ISBN: 978-1-4398-1512-0.
- Townsend, Z; Buckley, J; Harada, M; Scott, MA (2013): The Choice between Fixed and Random Effects. Part I. Chapter 5. In: Scott, MA; Simonoff, JS; Marc, BD: *The SAGE Handbook of Multilevel Modeling* London, GB [u. a.]: Sage Publications, 73-88. DOI: 10.4135/9781446247600.n5.
- Tyson, JE; Parikh, NA; Langer, J; Green, C; Higgins, RD (2008): Intensive Care for Extreme Prematurity – Moving Beyond Gestational Age. *The New England Journal of Medicine* 358(16): 1672-1681. DOI: 10.1056/NEJMoa073059.
- Ulm, K (1991): A Statistical Method for Assessing a Threshold in Epidemiological Studies. *Statistics in Medicine* 10(3): 341-349. DOI: 10.1002/sim.4780100306.
- Urbach, DR; Austin, PC (2005): Conventional models overestimate the statistical significance of volume-outcome associations, compared with multilevel models. *Journal of Clinical Epidemiology* 58(4): 391-400. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.12.001.
- Varaganam, M; Hutchings, A; Black, N (2015): Relationship between Patient-reported Outcomes of Elective Surgery and Hospital and Consultant Volume. *Medical Care* 53(4): 310-316. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000318.
- Wetzel, H (2006): Mindestmengen zur Qualitätssicherung: Konzeptionelle und methodische Überlegungen zur Festlegung und Evaluation von Fallzahlgrenzwerten für die klinische Versorgung. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 100(2): 99-106.
- Wood, SN (2017): Generalized Additive Models. An Introduction with R. Second Edition. (Texts in Statistical Science). Boca Raton, US-FL [u. a.]: Chapman & Hall/CRC. ISBN: 978-1-4987-2833-1.
- Wood, SN (2019): mgcv: Mixed GAM Computation Vehicle with Automatic Smoothness Estimation [*Open Source Software*]. R package version 1.8-30. Published: 24.10.2019.

Vienna, AT: R Foundation for Statistical Computing. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=mgcv> [Old sources > mgcv archive > mgcv_1.8-30.tar.gz] (abgerufen am: 10.06.2020).



Institut für Qualitätssicherung und
Transparenz im Gesundheitswesen

Folgenabschätzungen zu Mindestmengen Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g

Datenanalysen im Rahmen der Beratungen zu Mindestmengen
Ergänzende Beauftragung

Erstellt im Auftrag des
Gemeinsamen Bundesausschusses

Stand: 15. Dezember 2020

Impressum

Thema:

Folgenabschätzungen zu Mindestmengen: Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g. Datenanalysen im Rahmen der Beratungen zu Mindestmengen.
Ergänzende Beauftragung

Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner:

Teresa Thomas, Janina Sternal, Günther Heller

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

07. Oktober 2020

Datum der Übermittlung des Auftrags:

29. Oktober 2020

Datum der Abgabe:

15. Dezember 2020

Herausgeber:

IQTIG – Institut für Qualitätssicherung
und Transparenz im Gesundheitswesen

Katharina-Heinroth-Ufer 1
10787 Berlin

Telefon: (030) 58 58 26-0
Telefax: (030) 58 58 26-999

info@iqtig.org

<https://www.iqtig.org>

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
1 Auftragsverständnis	7
2 Zeitlicher Ablauf	9
3 Methodik	10
3.1 Beschreibung des Umverteilungsalgorithmus und der Software	10
3.2 Datenbeschreibung	11
4 Folgenabschätzungen von Mindestmengen	13
4.1 Modell A	14
4.1.1 Keine Mindestmenge	14
4.1.2 Mindestmenge von 14 Behandlungsfällen.....	15
4.1.3 Mindestmenge von 20 Behandlungsfällen.....	16
4.1.4 Mindestmenge von 25 Behandlungsfällen.....	17
4.1.5 Mindestmenge von 30 Behandlungsfällen.....	18
4.1.6 Mindestmenge von 35 Behandlungsfällen.....	19
4.1.7 Mindestmenge von 40 Behandlungsfällen.....	20
4.1.8 Mindestmenge von 45 Behandlungsfällen.....	21
4.1.9 Mindestmenge von 50 Behandlungsfällen.....	22
4.1.10 Mindestmenge von 55 Behandlungsfällen.....	23
4.2 Modell B	24
4.2.1 Mindestmenge von 14 Behandlungsfällen.....	24
4.2.2 Mindestmenge von 20 Behandlungsfällen.....	25
4.2.3 Mindestmenge von 25 Behandlungsfällen.....	26
4.2.4 Mindestmenge von 30 Behandlungsfällen.....	27
4.2.5 Mindestmenge von 35 Behandlungsfällen.....	28
4.2.6 Mindestmenge von 40 Behandlungsfällen.....	29
4.2.7 Mindestmenge von 45 Behandlungsfällen.....	30
4.2.8 Mindestmenge von 50 Behandlungsfällen.....	31
4.2.9 Mindestmenge von 55 Behandlungsfällen.....	32
5 Fahrzeiten und der Fahrtstrecken bei verschiedenen Mindestmengen	33

5.1	Modell A.....	33
5.2	Modell B.....	35
6	Diskussion.....	41
	Literatur.....	42
	Danksagung.....	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Krankenhausstandorte ohne Mindestmenge	14
Abbildung 2: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 14 Behandlungsfällen	15
Abbildung 3: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 20 Behandlungsfällen	16
Abbildung 4: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 25 Behandlungsfällen	17
Abbildung 5: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 30 Behandlungsfällen	18
Abbildung 6: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 35 Behandlungsfällen	19
Abbildung 7: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 40 Behandlungsfällen	20
Abbildung 8: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 45 Behandlungsfällen	21
Abbildung 9: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 50 Behandlungsfällen	22
Abbildung 10: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 55 Behandlungsfällen	23
Abbildung 11: Darstellung der verbleibenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 14 Behandlungsfällen	24
Abbildung 12: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 20 Behandlungsfällen	25
Abbildung 13: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 25 Behandlungsfällen	26
Abbildung 14: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 30 Behandlungsfällen	27
Abbildung 15: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 35 Behandlungsfällen	28
Abbildung 16: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 40 Behandlungsfällen	29
Abbildung 17: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 45 Behandlungsfällen	30
Abbildung 18: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 50 Behandlungsfällen	31
Abbildung 19: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 55 Behandlungsfällen	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fahrzeiten in Minuten in Perzentilen	33
Tabelle 2: Fahrtstrecken in Kilometern in Perzentilen.....	34
Tabelle 3: Fahrzeiten in Minuten in Perzentilen	35
Tabelle 4: Gruppierte Fahrzeit in Minuten	36
Tabelle 5: Fahrtstrecken in Kilometern in Perzentilen.....	38
Tabelle 6: Gruppierte Fahrstrecke in Kilometern.....	39

1 Auftragsverständnis

Das IQTIG wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Sitzung des Unterausschusses vom 03. Juni 2020 beauftragt, Datenanalysen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g zur Folgenabschätzung im Rahmen der Beratungen zu Mindestmengen durchzuführen (G-BA 2020).

Es sollen die Auswirkungen verschiedener Mindestmengenhöhen dargestellt und gezeigt werden, wie viele und welche Krankenhausstandorte bei verschiedenen Mindestmengenhöhen von der Versorgung ggf. ausgeschlossen werden. Hierbei soll die Umverteilung der betreffenden Patientinnen und Patienten auf die übrigen Krankenhausstandorte und die sich verändernden Entfernungen bzw. Fahrzeiten dargestellt werden. Es sollen softwarebasierte Datenanalysen zur Abschätzung von Wegstreckenverlängerungen durchgeführt und dargestellt werden. Standortverteilungen, Fallzahlveränderungen je Krankenhausstandort und potentielle Wegstreckenverlängerungen sollen in Abhängigkeit von zu simulierenden Mindestmengenhöhen ermittelt und tabellarisch sowie mithilfe von Geodarstellung sichtbar gemacht werden.

Zur Durchführung der Datenanalyse sollen Leistungsdaten nach § 21 Abs. 2 Buchstabe a bis f KHEntgG (§21-Daten) aus dem letzten, vollständig verfügbaren Datenerhebungsjahr analysiert werden. In diesen Daten sind streng genommen Krankenhausfälle von Patienten und nicht Patienten abgebildet. Es können also mehrere Fälle eines Patienten enthalten sein. Im Folgenden werden die Begriffe Krankenhausfall und Patient jedoch synonym verwendet.

Die Analysen sollen dazu dienen, dem G-BA Entscheidungshilfen zum Beschluss eines Fallvolumens für eine künftige Mindestmenge an die Hand zu geben, sowie Abwägungen in Bezug auf die Folgen der Weiterführung oder Einführung von Mindestmengen treffen zu können. Für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g sollen Simulationen für sechs potentiell mögliche Mindestmengen-Fallzahlen (14, 20, 25, 30, 35 und 40) durchgeführt werden (Beauftragung vom 3. Juni 2020). Diese Auswertungen werden im Folgenden als Modell A bezeichnet.

Zusätzlich wurde das IQTIG am 07. Oktober 2020¹ mit ergänzenden Auswertungen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g beauftragt. Dabei sollen als Ausgangslage für die Berechnung von Mindestmengen nur Krankenhäuser berücksichtigt werden, die nach der Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene (QFR-RL)² einem Perinatalzentrum Level 1 entsprechen und mindestens 14 Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g behandelt haben. Von dieser Ausgangslage ausgehend,

¹ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine ergänzende Beauftragung des IQTIG mit der Durchführung von Datenanalysen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1250g zur Folgenabschätzung im Rahmen von Beratungen zu Mindestmengen auf Grundlage von § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2, Abs. 3 SGB V. Vom 07. Oktober 2020.

² Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen – QFR-RL. In der Fassung vom 20. September 2005, zuletzt geändert am 14. Mai 2020, in Kraft getreten am 14. Mai 2020. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/41/> (abgerufen am 14.12.2020).

werden dann weitere Mindestmengen (20, 25, 30, 35 und 40) sowie Fahrtstrecke und Fahrzeit betrachtet. Diese werden im Bericht als Modell B dargestellt.

Der hier vorliegende Bericht stellt eine überarbeitete und ergänzte Version zum Abschlussbericht vom 31. Juli 2020 dar.

2 Zeitlicher Ablauf

Am 15. Juni 2020 wurde dem IQTIG per E-Mail vom G-BA der schriftliche Auftrag übermittelt. Im Vorfeld wurden durch das IQTIG bereits Vorbereitungen getroffen. Aufgrund dieser Vorbereitung war das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) in der Lage, die Daten schnell bereit zu stellen, sodass eine Lieferung korrekter Daten für diesen Auftrag kurzfristig bereits am 06. Juli 2020 stattfinden konnte. Die Analysen zur Folgeabschätzung waren gemäß den Beratungen im G-BA (u. a. in der AG Mindestmenge vom 15. Mai 2020) mit der Software „Krankenhaus-Versorgungs-Simulator“ (KHSIM) der Firma „trinovis“ durchzuführen.

Im Rahmen der Umsetzung wurde offensichtlich, dass eine Einbindung von externen §21-Daten durch die Software zum Zeitpunkt der Beauftragung noch nicht funktionsfähig vorlag. Eine erste funktionsfähige Version wurde dem IQTIG auf Nachfrage und mehrfacher Abstimmung am 8. Juli 2020 durch trinovis zur Verfügung gestellt. Allerdings zeigte sich, dass (mit Ausnahme des Leistungsbereiches NTX) die Nutzung des OPS-Filters zur Einbindung der §21-Daten so außerordentliche Laufzeiten benötigte, dass eine Durchführung des Auftrags im Rahmen der Projektlaufzeit nicht möglich gewesen wäre. Daher wurden für die übrigen Mindestmengenbereiche Pseudo-ICD-Kodes zur Einbindung der §21-Daten in die Software gebildet und Analysen auf dieser Basis durchgeführt. Eine entsprechend angepasste Software wurde am 14. Juli 2020 von trinovis zur Verfügung gestellt. Zuvor war offensichtlich geworden, dass es sich bei den bisher erfolgten Umverteilungen mit der Software um Umverteilungen für jede PLZ8-Region handelt, ohne eine Berücksichtigung der Frage, ob und wie viele Patientinnen und Patienten gemäß den §21-Daten tatsächlich in entsprechenden Regionen zu versorgen bzw. umzuverteilen wären. Daher wurde von trinovis am 10. Juli eine entsprechende Anpassung vorgenommen und das IQTIG am 13. Juli 2020 geschult, die sich allerdings zunächst nicht anwenden ließ, da sie Diskrepanzen zu den bekannten Ergebnissen enthielt und eine inakzeptable Laufzeit erforderte, die eine Fertigstellung des Auftrags zum 31. Juli nicht gewährleistet hätte.

Die Beauftragung mit Begleitschreiben vom 07. Oktober 2020 zu ergänzenden Auswertungen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g wurden dem IQTIG am 29. Oktober 2020 per E-Mail übermittelt und war dem IQTIG zuvor nicht bekannt.

Daher waren im Anschluss daran zahlreiche und umfangreiche interne und externe Abstimmungen mit dem Ziel nötig, den Auftrag gemäß dem Wunsch des G-BA sinnvoll umsetzen. Bei diesen Abstimmungen stellte sich heraus, dass für eine Umsetzung des Auftrages eine Neuprogrammierung der Software sowie eine Schulung hinsichtlich der neuen Funktionalitäten nötig war. Anschließend konnten ab dem 27. November 2020 die Berechnungen mit dem KHSIM durchgeführt werden. Aufgrund der durch die Beauftragung begründeten Zeitknappheit waren keine Validierungen oder Gegenrechnungen der Ergebnisse möglich. In gleicher Weise konnte nicht evaluiert werden, inwieweit die Programmierung durch trinovis fehlerfrei erfolgte, noch, wie stark die Ergebnisse variieren, wenn ein anderer Umverteilungsalgorithmus gewählt oder andere Datenjahre zur Berechnung herangezogen worden wären.

3 Methodik

3.1 Beschreibung des Umverteilungsalgorithmus und der Software

Der verwendete Simulator KHSIM leitet aus einem vorgegebenen Mindestmengen-Fallvolumen ab, welche und wie viele Krankenhausstandorte von der Versorgung nach der Einführung dieser konkreten Mindestmenge ausgeschlossen würden. Dabei werden auch „sekundäre Umverteilungen“ berücksichtigt, indem die in den zu schließenden Krankenhausstandorten versorgten Patientinnen und Patienten auf umliegende Krankenhäuser umverteilt werden. Der Algorithmus der Software „verlegt“ Fälle aus Krankenhäusern unterhalb einer simulierten Mindestmenge in den jeweils nächstgelegenen Krankenhausstandort. Grundlage für die Ermittlung des Standortes der Patientinnen bzw. Patienten ist die in den §21-Daten angegebene fünfstellige Postleitzahlen (PLZ5), die dem Hauptwohnsitz der entsprechenden versicherten Person entspricht. Der KHSIM schließt bei jedem Szenario einer Mindestmenge die Krankenhäuser stets schrittweise aus und verlegt deren Patientinnen und Patienten in die nächstgelegenen Einrichtungen. Das heißt, dass in Modell A ab einer Mindestmenge von 1 in Einerschritten ansteigend bis zur angegebenen Mindestmenge iterativ umverteilt wird. Die Umverteilung beginnt mit dem Krankenhausstandort mit der geringsten Fallzahl und wird so oft durchgeführt, bis alle Fälle in Einrichtungen umverteilt wurden, dass alle verbliebenen Krankenhäuser die festgelegte Mindestmenge erfüllen. Die sekundäre Umverteilung führt demnach zu niedrigeren Ausschlüssen anhand der Mindestmenge, als die Fallzahlen vor der Umverteilung erwarten lassen.

Bei den zusätzlichen Auswertungen für das Modell B wurde zunächst eine Umverteilung ab einer Mindestmenge von 14 in Einerschritten bis zur angegebenen Mindestmenge iterativ vorgenommen. Zusätzlich wurde berücksichtigt, dass Krankenhäuser, die mehr als 14 Fälle behandelt haben, aber kein Perinatalzentrum Level 1 darstellen, keine Fälle zugewiesen bekommen.

Im Rahmen der hier durchgeführten Analysen wird ausgewiesen, welche Einrichtungen nach dieser simulierten Umverteilung in der Versorgung verbleiben und welche Fallzahlen in den verbleibenden Einrichtungen zu erwarten wären. Darüber hinaus werden Änderungen der Fahrzeiten wie auch der Wegstrecken nach der o. g. simulierten Umverteilung berechnet und tabellarisch ausgewiesen.

Laut der Angaben von trinovis beruht die Fahrzeitberechnung von Raumeinheiten zu Krankenhausstandorten auf der Systematik von achtstelligen Postleitzahlgebieten (PLZ8). Die eingesetzte Raumordnungssystematik PLZ8 der Firma microm GmbH gliedert Deutschland in 82.974 Raumeinheiten. Die kleinräumig eingesetzten Raumeinheiten sind auf eine möglichst geringe und gleichmäßige Anzahl von Haushalten optimiert, wodurch sie sich optimal für eine möglichst punktgenaue Fahrzeitenberechnung anbieten. Sie orientieren sich sowohl an den Gebietsgrenzen der allgemeinen Verwaltungsgliederung (Gemeinden) als auch an den Grenzen der Zustellbezirke der Deutschen Post (Postleitzahlgebiete).

Zur Berechnung der Fahrzeiten von Raumeinheiten zu Krankenhausstandorten wird zunächst innerhalb jeder PLZ8-Einheit ein Mittelpunkt als Ausgangspunkt der jeweiligen Fahrt festgelegt.

Da eine Raumeinheit gerade in ländlichen Regionen auch teilweise unbewohnte Gebiete umfassen kann, ist es von großer Bedeutung, die simulierte Fahrt an zentralen, bewohnten, klar definierten Ausgangspunkten zu beginnen. Zu diesem Zweck wurden als Mittelpunkte der PLZ8 jeweils die Punkte mit der größten Besiedlungsdichte gewählt, sodass eine entsprechend PLZ8 berechnete Fahrzeit als diejenige Fahrzeit betrachtet werden kann, die für den größten Einwohneranteil der PLZ8 gilt. Als Kriterium dafür wurden die PLZ8 in Rasterabschnitte unterteilt und lokale Häufungen von Hausnummer-Segmenten bestimmt. Sofern eine Häufung bestimmt werden konnte, wurde innerhalb des Rastersegments der Punkt als Startpunkt gewählt, der bezogen auf den geografischen Schwerpunkt der PLZ8 möglichst zentral liegt. Konnte keine signifikante Häufung ermittelt werden, wurde der geografische Schwerpunkt als Startpunkt festgelegt.

Die Fahrzeiten stellen immer PKW-Fahrzeiten dar. Als Kartenmaterial werden in dem Fahrzeitenmodell die aktuellen Navigationsdaten von HERE (ehemals NAVTEQ) eingesetzt. Dabei handelt es sich um hochwertige, navigationsfähige Straßendaten, die je nach Verkehrsinfrastruktur, Topografie und durchschnittlicher Verkehrslage für fünf verschiedene Straßenkategorien (Autobahnen, Bundes-, Land- und Stadtstraßen sowie Fähren) verschiedene Geschwindigkeitsklassen liefern. Für jede individuelle Straße ergibt sich aus den Geschwindigkeitsklassen ein PKW-Referenzprofil. Der Routing-Algorithmus RWNNet nutzt diese Straßensegmente und deren Geschwindigkeitsklassen in Verbindung mit dem PKW-Referenzprofil und bestimmt die schnellste Route vom Startpunkt zum Krankenhausstandort. Dabei handelt es sich um ein Offline-Verfahren, das unabhängig von temporären Verkehrssituationen arbeitet. Die ermittelte Fahrzeit ist als durchschnittliche PKW-Fahrzeit auf der schnellsten Route zu interpretieren. Das verwendete Fahrzeitenmodell ist demnach ein Fahrzeitenmodell mit festen Referenzprofilen je Straßentyp, die jährlich aktualisiert werden.

Um bei der Berechnung der Entfernungen bzw. Fahrzeiten der Patientinnen und Patienten in den §21-Daten von den PLZ5 der Versicherten zu den PLZ8 im KHSIM zu gelangen, wurden in einem ersten Schritt Bevölkerungsanteile von PLZ8 pro PLZ5 gebildet. Anschließend wurden die Patientinnen und Patienten innerhalb eines PLZ5 mit diesen Anteilen multipliziert, um auf eine nach der Bevölkerungsdichte gewichtete Anzahl von Patienten je PLZ8 zu gelangen. Die Multiplikation dieser Werte mit den vom KHSIM ausgegebenen Entfernungen bzw. Fahrzeiten für jede PLZ8 ergibt die geschätzten Fahrtstrecken und die neuen, erforderlichen Fahrzeiten für Patientinnen und Patienten zum nächsten behandelnden Standort. Differenzen dieser Fahrtstrecken bzw. Fahrzeiten vor und nach einer Umverteilung ergeben die beauftragten „Entfernungen bzw. Fahrzeiten“.

3.2 Datenbeschreibung

Für die Analyse der Daten wurden im Bereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g die erforderlichen §21-Daten vom InEK angefordert. Es wurden Daten von vollstationären, DRG-abgerechneten Fällen mit einem Entlassungsdatum im Jahr 2018 angefragt, die am Lebenstag 0 und 1 vom betreffenden Krankenhausstandort aufgenommen wurden und die ein Aufnahmegewicht von unter 1.250g aufwiesen. Das Kriterium „Wiederaufnahme

und Fortsetzung der Behandlung nach kurzfristiger Verlegung zur Durchführung z. B. eines herzchirurgischen Eingriffs gelten beide Aufenthalte als eine Behandlung und werden nur einmal für die Erfüllung der Mindestmenge gezählt“ konnte nach Rücksprache mit den InEK nicht berücksichtigt werden. Insgesamt liegen für diesen Zeitraum 6.541 Fälle aus insgesamt 309 Krankenhausstandorten vor. Je Krankenhausstandort wurden 1 bis 153 Patienten behandelt. Im Durchschnitt wurden etwa 21 Fälle pro Krankenhausstandort behandelt (Median liegt bei 17). Für 46 Patienten liegt keine valide fünfstellige Postleitzahl vor. Diese wurden vom KHSIM, sofern deren behandelnder Krankenhausstandort von der Versorgung ausgeschlossen wurde, bei den Umverteilungen auf umliegende Krankenhäuser nicht berücksichtigt

Im Rahmen der Zusatzbeauftragung wurden für das Modell B im ersten Schritt Perinatalzentren Level 1 in den §21-Daten markiert. Dafür wurden die registrierten Perinatalzentren Level 1 der Webseite perinatalzentren.org im Jahr 2018 verwendet. Zudem wurde überprüft, ob diese Perinatalzentren Level 1 mindestens 14 Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g im Jahr 2018 behandelt hatten. Bei der sekundären Umverteilung wurden Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g ausschließlich in diese Krankenhäuser umverteilt. Perinatalzentren Level 1 mit weniger als 14 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g bekamen demnach keine Fälle zugewiesen, sondern deren Fälle wurden ebenfalls umverteilt. Hinzu kamen einige Perinatalzentren Level 2 oder Geburtskliniken, die mindestens 14 Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g behandelt hatten. Deren Fälle wurden ebenfalls auf Perinatalzentren Level 1 mit mindestens 14 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g umverteilt.

Somit stellen Perinatalzentren Level 1 mit mindestens 14 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g die Ausgangslage für die Auswertungen dar, die in Abschnitt 4.2 dargestellt wird.

4 Folgenabschätzungen von Mindestmengen

In den folgenden Abschnitten werden die Folgeabschätzungen für Mindestmengen mit einem Fallvolumen von 14, 20, 25, 30, 35 und 40 Fällen jeweils für das Modell A und das Modell B dargestellt. Darüber hinaus wurden auch die Fallvolumen 45, 50 und 55 für das Modell A und das Modell B untersucht und dargestellt, da aktuelle Analysen im Rahmen des Abschlussberichts „Datenauswertung zu Mindestmengen in der Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250g“ (IQTIG 2020a) Hinweise darauf geben, dass auch höhere Mindestmengen als durch den Beschluss beauftragt, sinnvoll sein könnten.

4.1 Modell A

4.1.1 Keine Mindestmenge

Insgesamt haben im Jahr 2018 309 Kliniken mindestens ein Früh- und Neugeborenes mit einem Aufnahmege wicht von < 1.250g behandelt (vgl. Abbildung 1). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 17 min bzw. bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 14 km. Die höheren simulierten Mindestmengen werden (in den Tabellen und Abbildungen) mit dieser Ausgangslage verglichen.

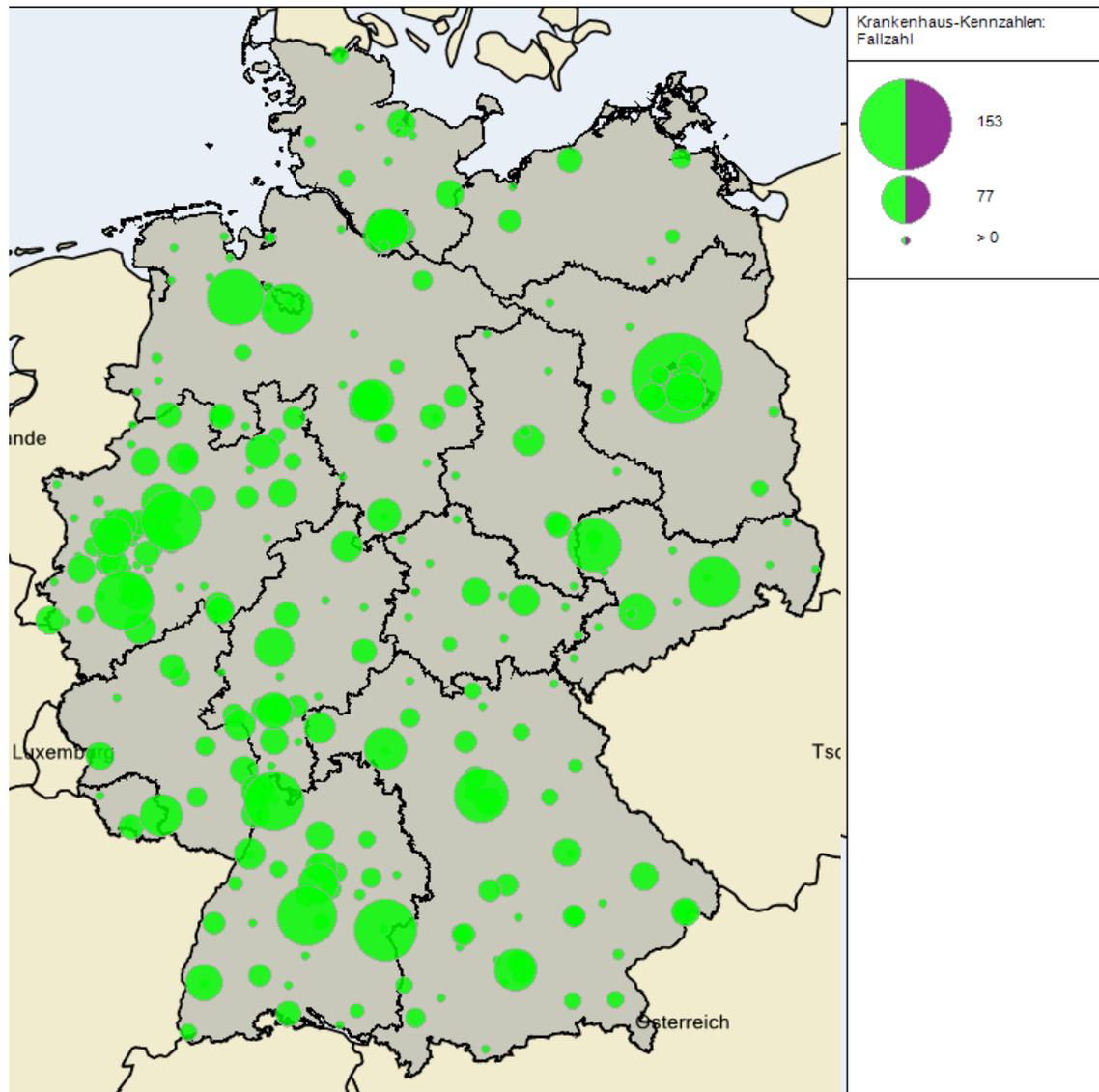


Abbildung 1: Darstellung der Krankenhausstandorte ohne Mindestmenge

4.1.2 Mindestmenge von 14 Behandlungsfällen

Von 309 Kliniken, die im Jahr 2018 mindestens ein Früh- und Neugeborenes mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g behandelt haben, werden bei einer jährlichen Mindestmenge von 14 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort 141 Krankenhausstandorte (45,6 %) von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 168 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 2). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 22 min bzw. bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 20 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 5 min / 6 km (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

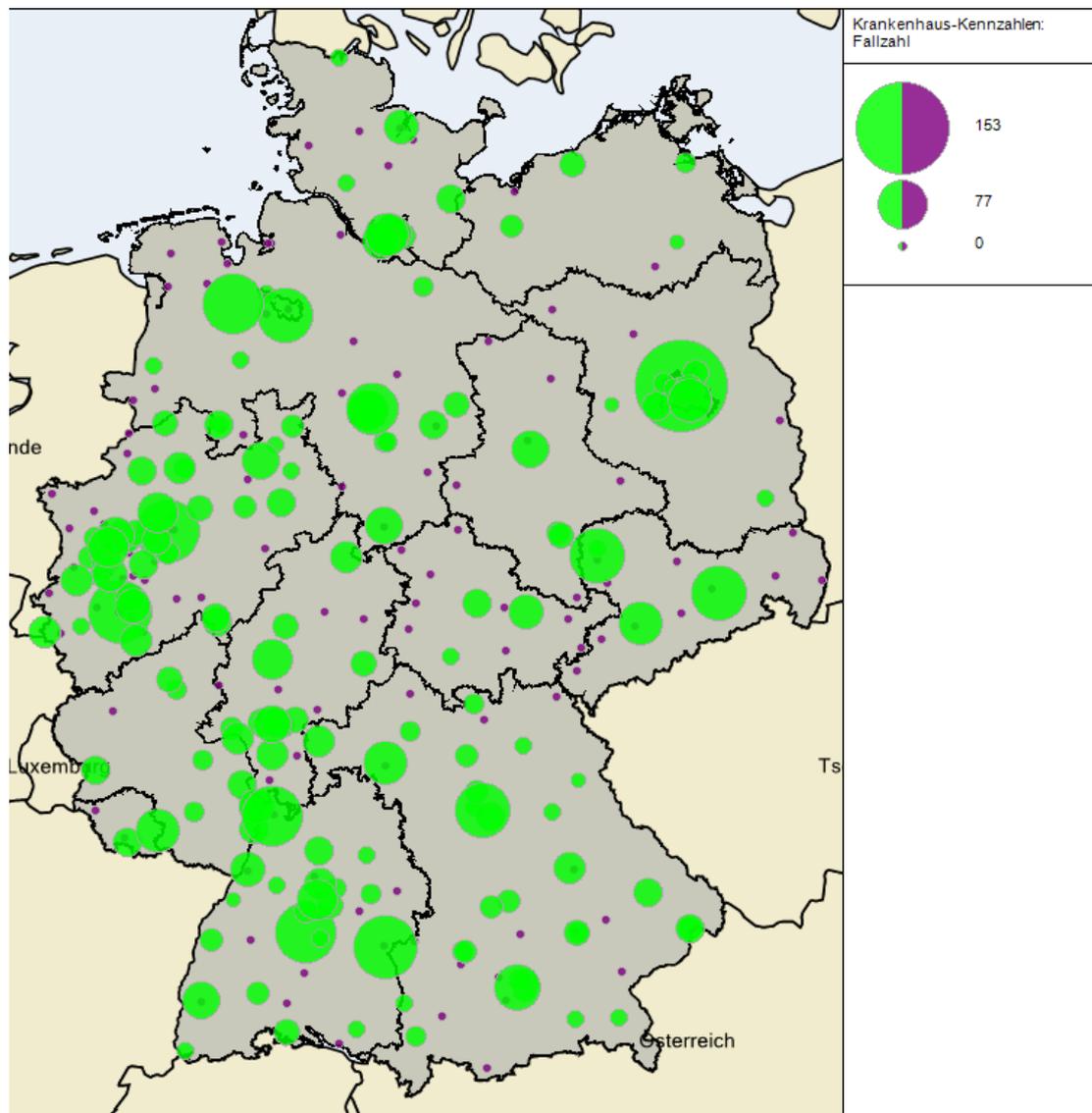


Abbildung 2: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 14 Behandlungsfällen

4.1.3 Mindestmenge von 20 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 20 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 16 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 152 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 3). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 23 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 22 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 6 min / 8 km (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

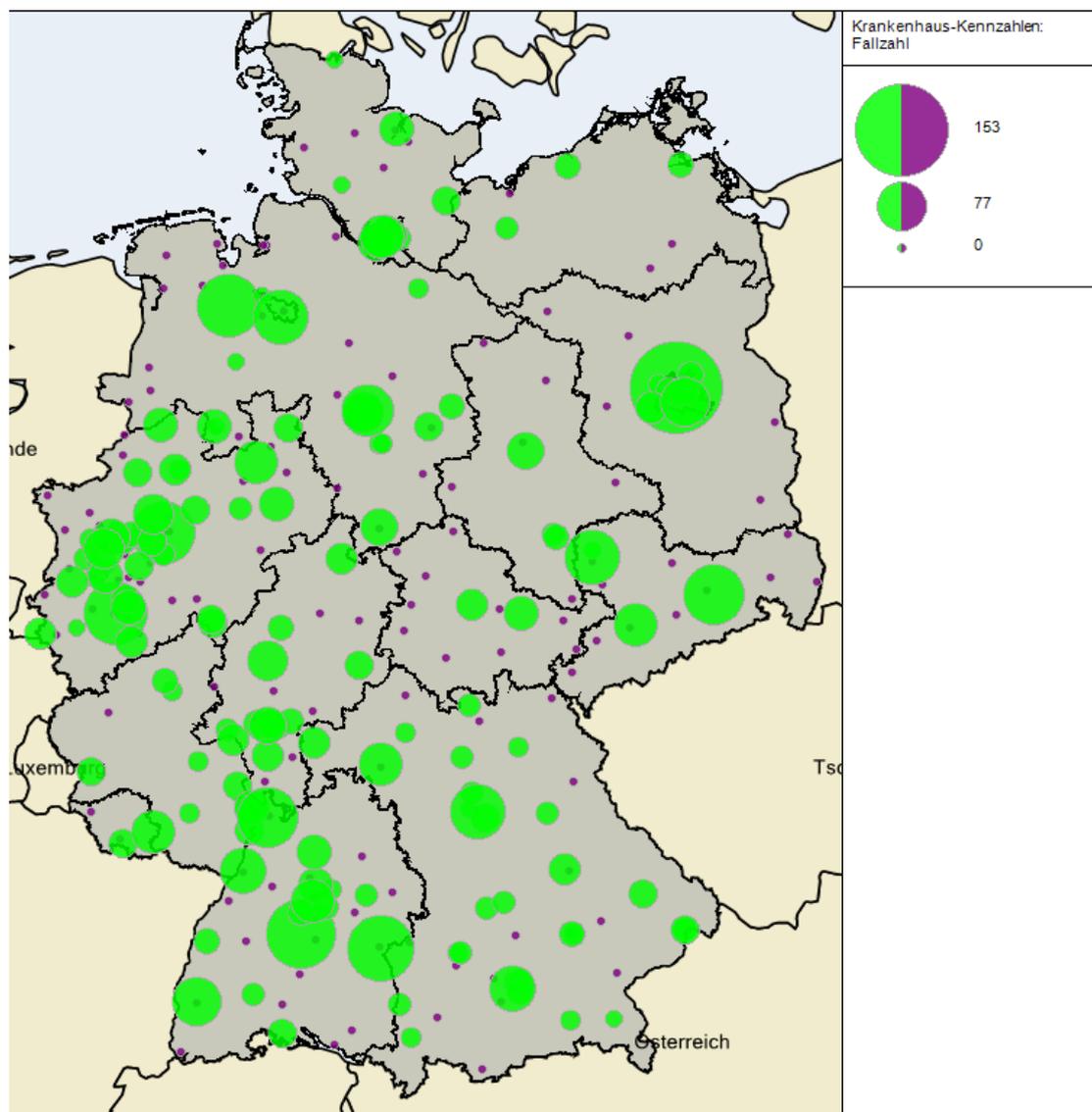


Abbildung 3: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 20 Behandlungsfällen

4.1.4 Mindestmenge von 25 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 25 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmege wicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 21 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen, und es verbleiben 131 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 4). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 24 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 24 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 7 min / 10 km (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

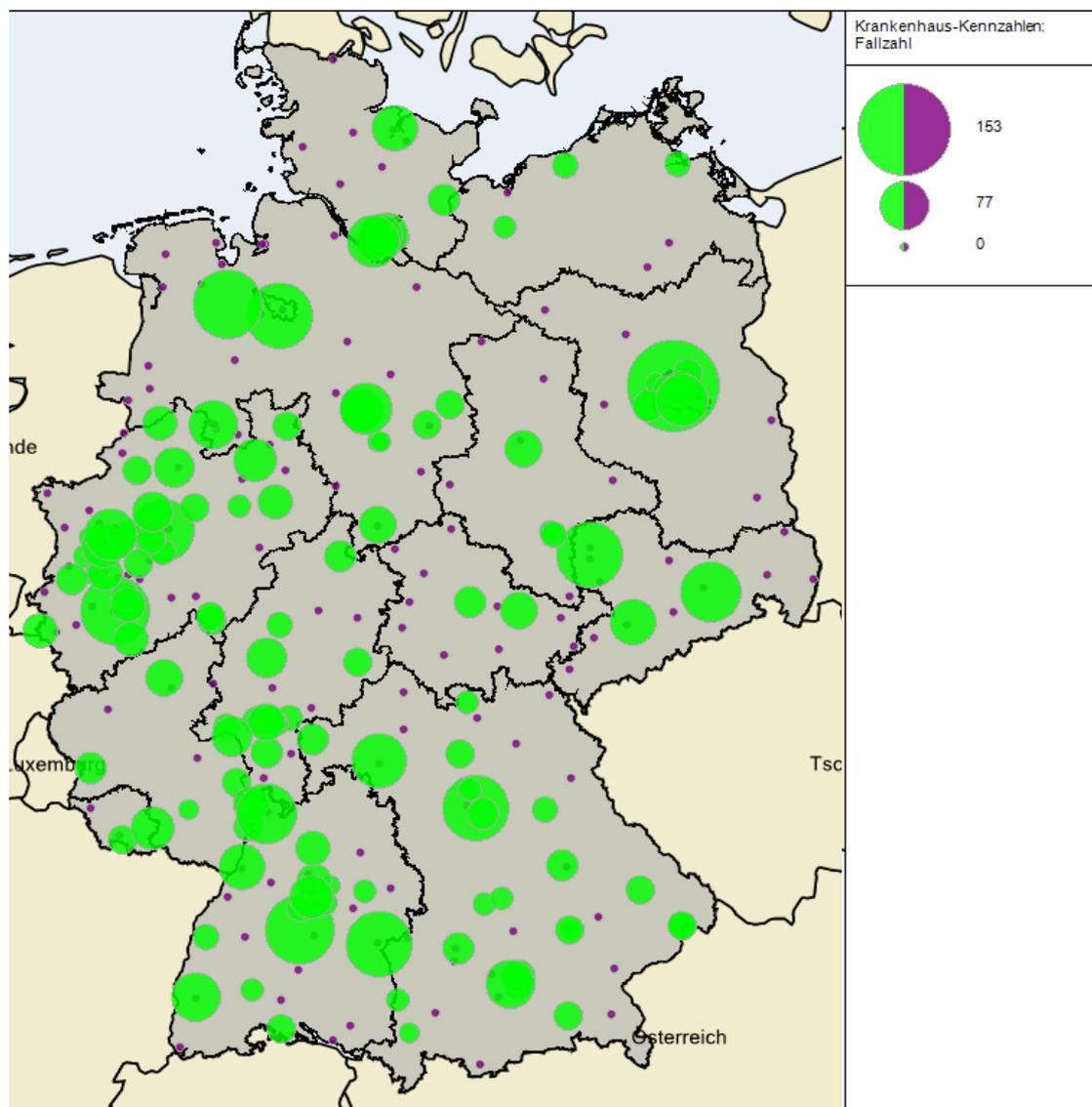


Abbildung 4: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 25 Behandlungsfällen

4.1.5 Mindestmenge von 30 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 30 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 11 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 120 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 5). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 24 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 24 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 7 min / 10 km (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

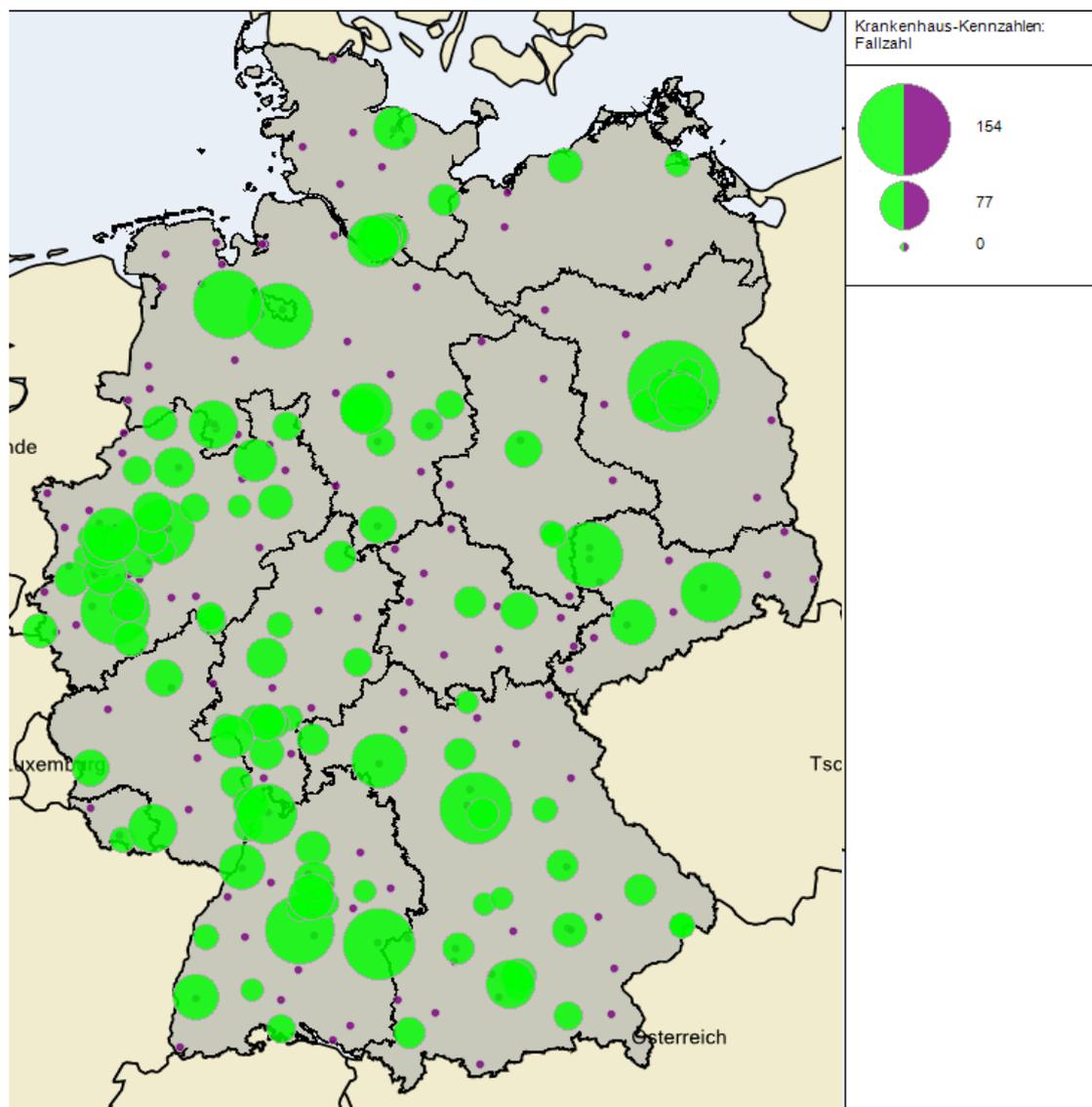


Abbildung 5: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 30 Behandlungsfällen

4.1.6 Mindestmenge von 35 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 35 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 19 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 101 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 6). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 25 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 26 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 8 min / 12 km (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

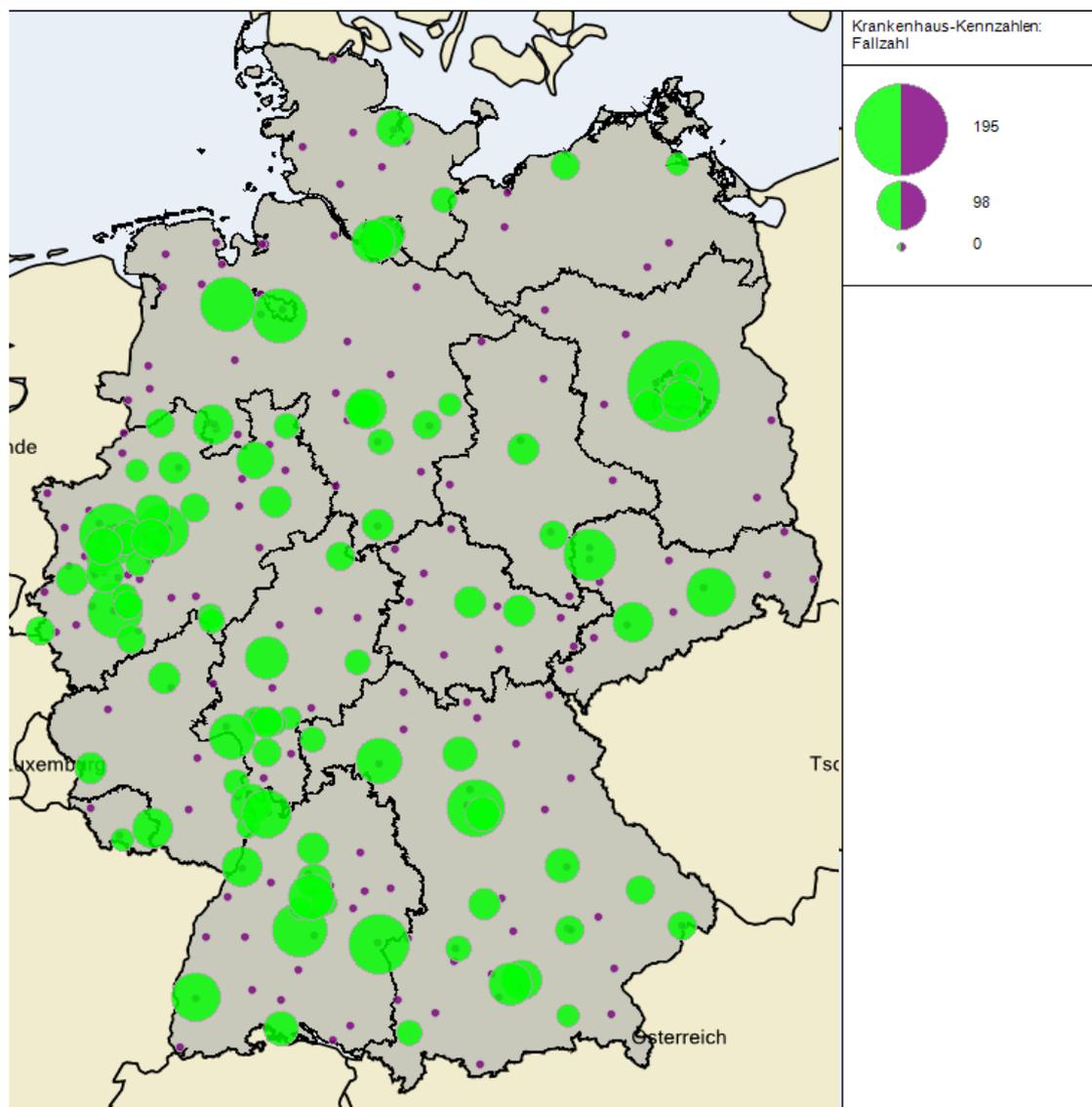


Abbildung 6: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 35 Behandlungsfällen

4.1.7 Mindestmenge von 40 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 40 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 8 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 93 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 7). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 26 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 28 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 9 min / 14 km (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

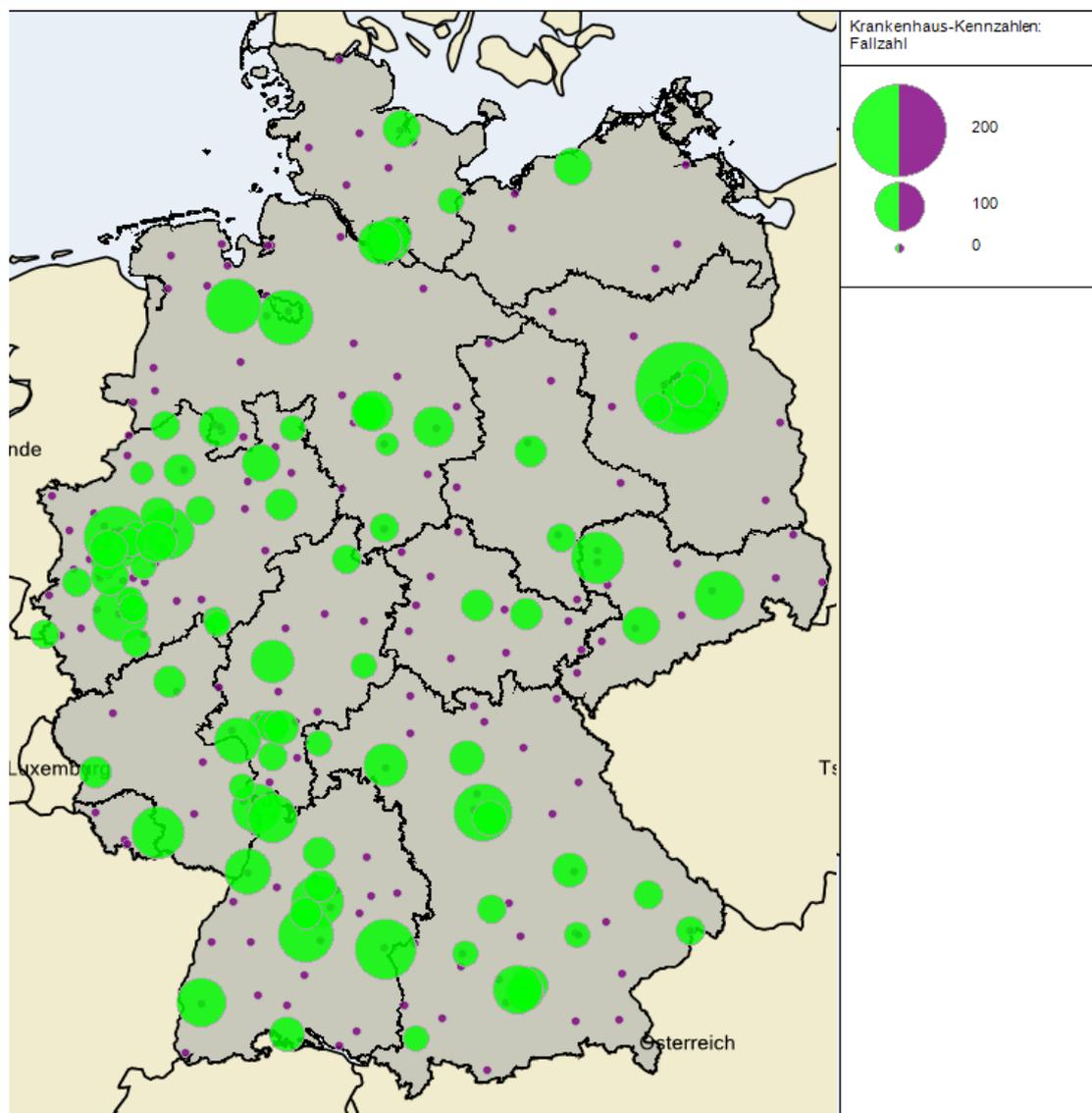


Abbildung 7: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 40 Behandlungsfällen

4.1.8 Mindestmenge von 45 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 45 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 8 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 85 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 8). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 27 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 29 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 10 min / 15 km (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

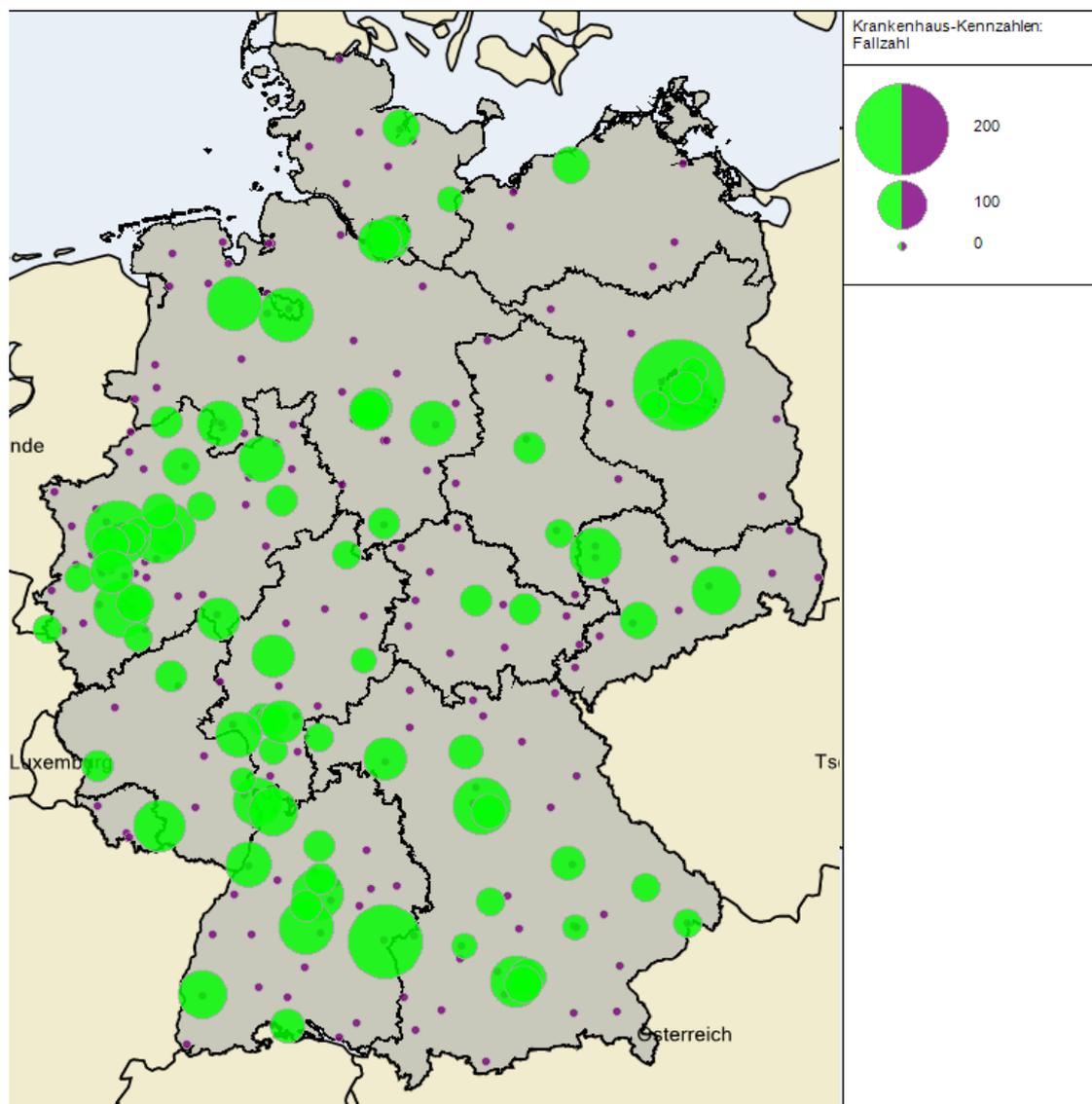


Abbildung 8: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 45 Behandlungsfällen

4.1.9 Mindestmenge von 50 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 50 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 6 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 79 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 9). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 28 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 30 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 11 min / 16 km (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

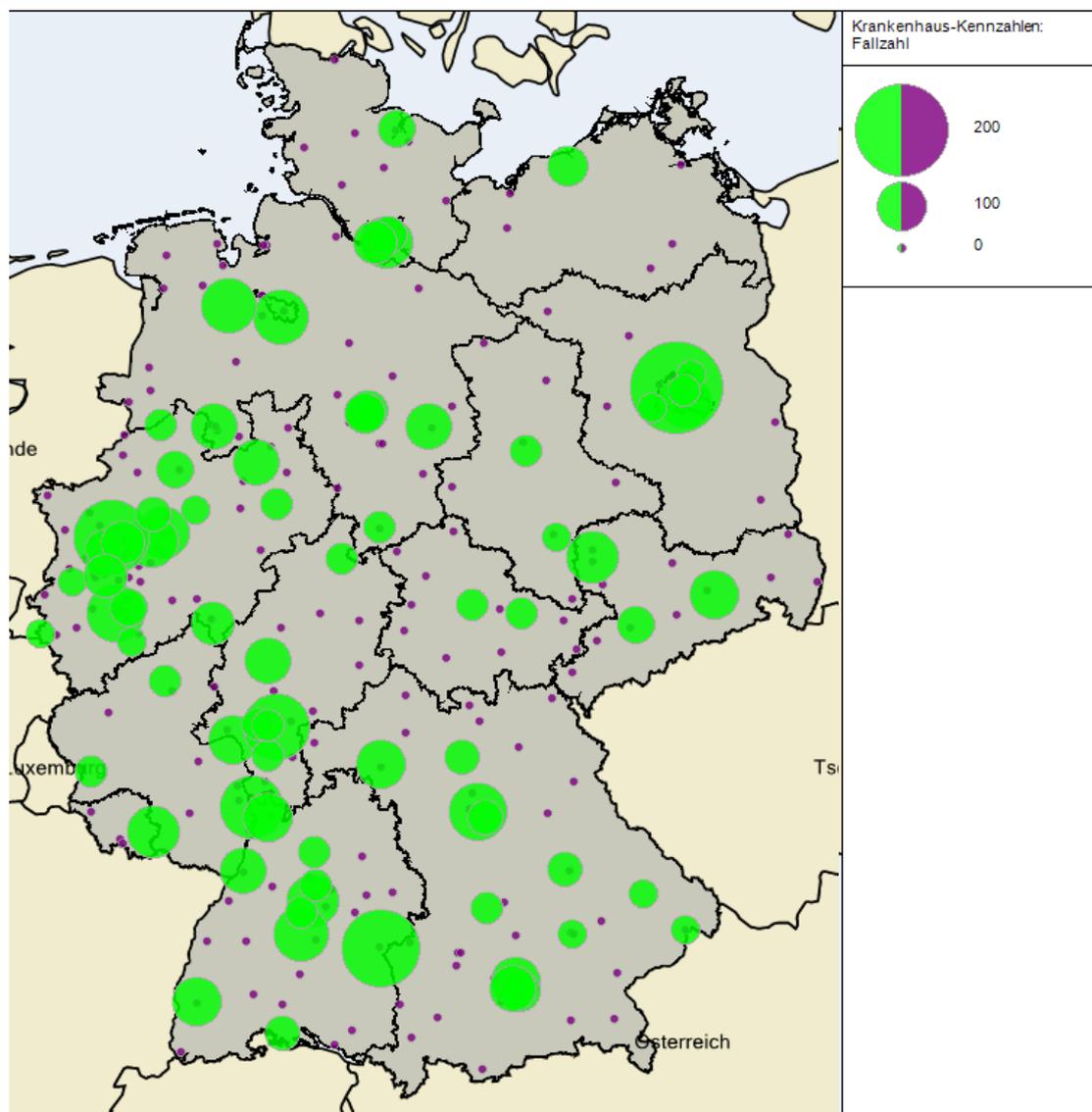


Abbildung 9: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 50 Behandlungsfällen

4.1.10 Mindestmenge von 55 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 55 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 10 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 69 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 10). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 28 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 32 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 11 min / 18 km (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 2).

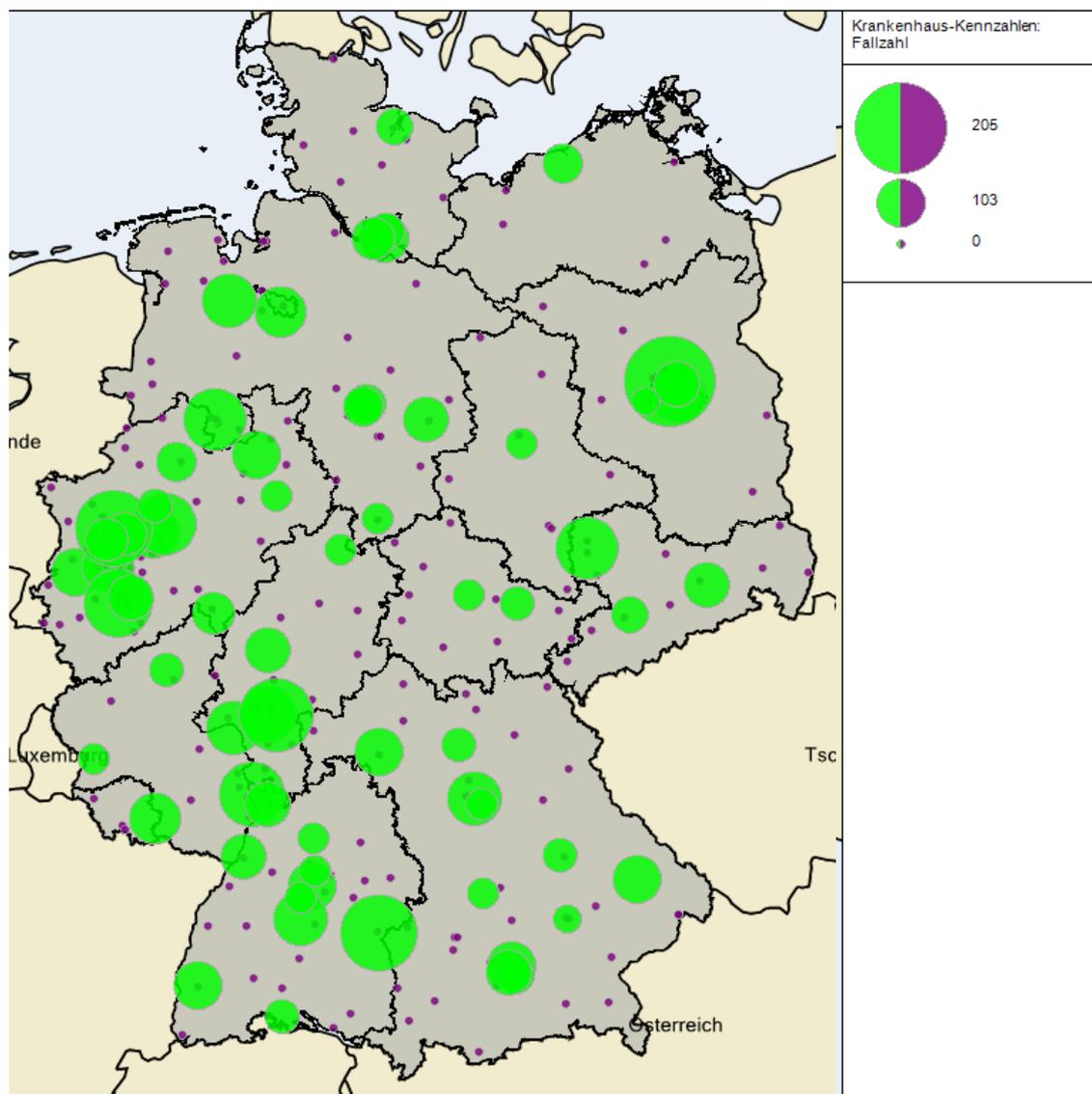


Abbildung 10: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 55 Behandlungsfällen

4.2 Modell B

4.2.1 Mindestmenge von 14 Behandlungsfällen

Von 309 Kliniken, die im Jahr 2018 mindestens ein Früh- und Neugeborenes mit einem Aufnahmege-
wicht von < 1.250g behandelt haben, haben 155 Kliniken (50,2 %) die Mindestmenge von
14 Eingriffen pro Krankenhausstandort bereits im Jahr 2018 nicht erreicht oder stellten kein Pe-
rinatalzentrum Level 1 dar. Es verbleiben 154 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 11). Die
darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durch-
schnitt bei 23 min bzw. bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 22 km. Die höheren simulier-
ten Mindestmengen werden (in den Tabellen und Abbildungen) mit dieser Ausgangslage vergli-
chen.

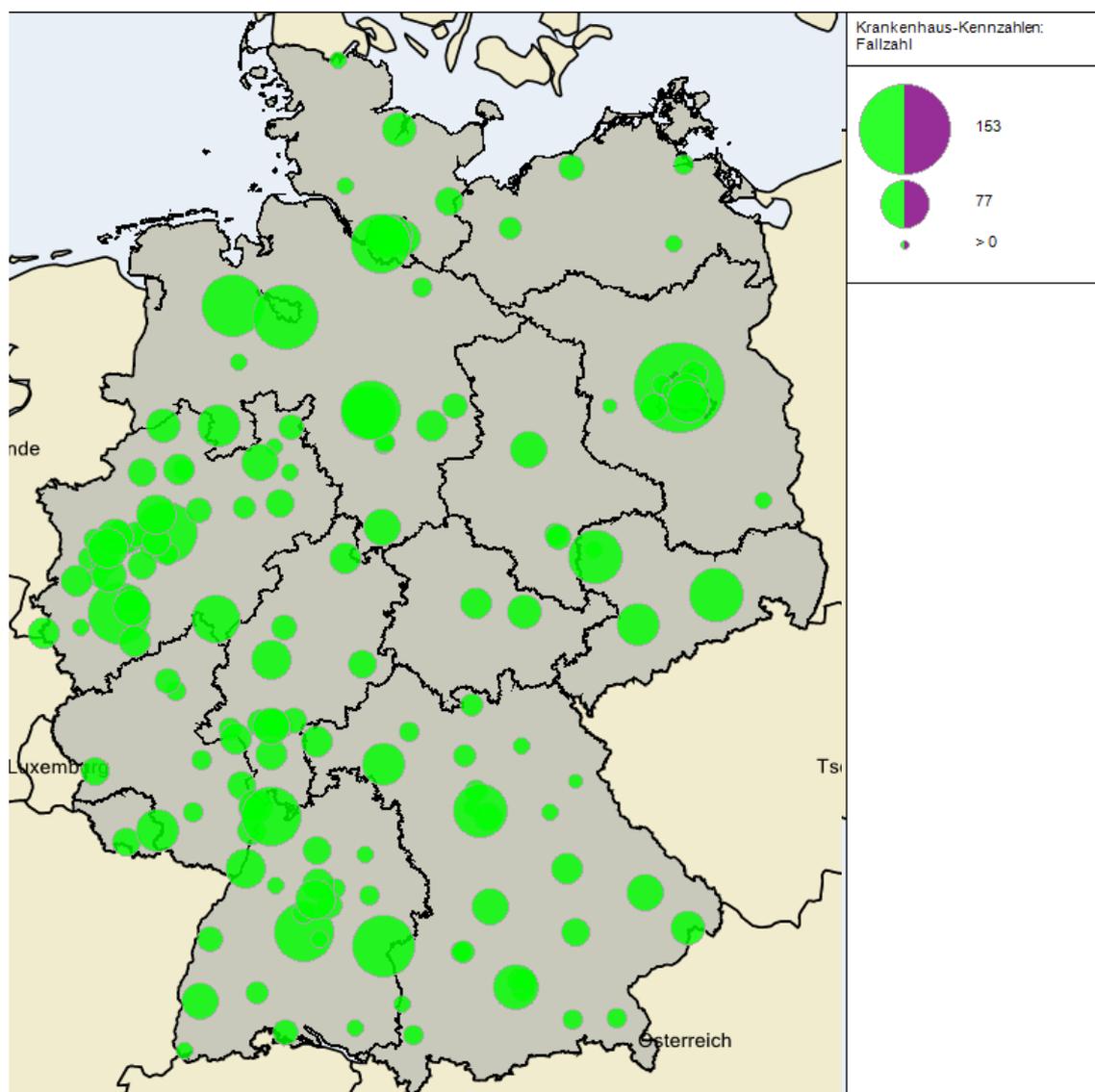


Abbildung 11: Darstellung der verbleibenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 14 Be-
handlungsfällen

4.2.2 Mindestmenge von 20 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 20 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 12 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 142 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 12). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 24 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 23 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 1 min / 1 km (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 5).

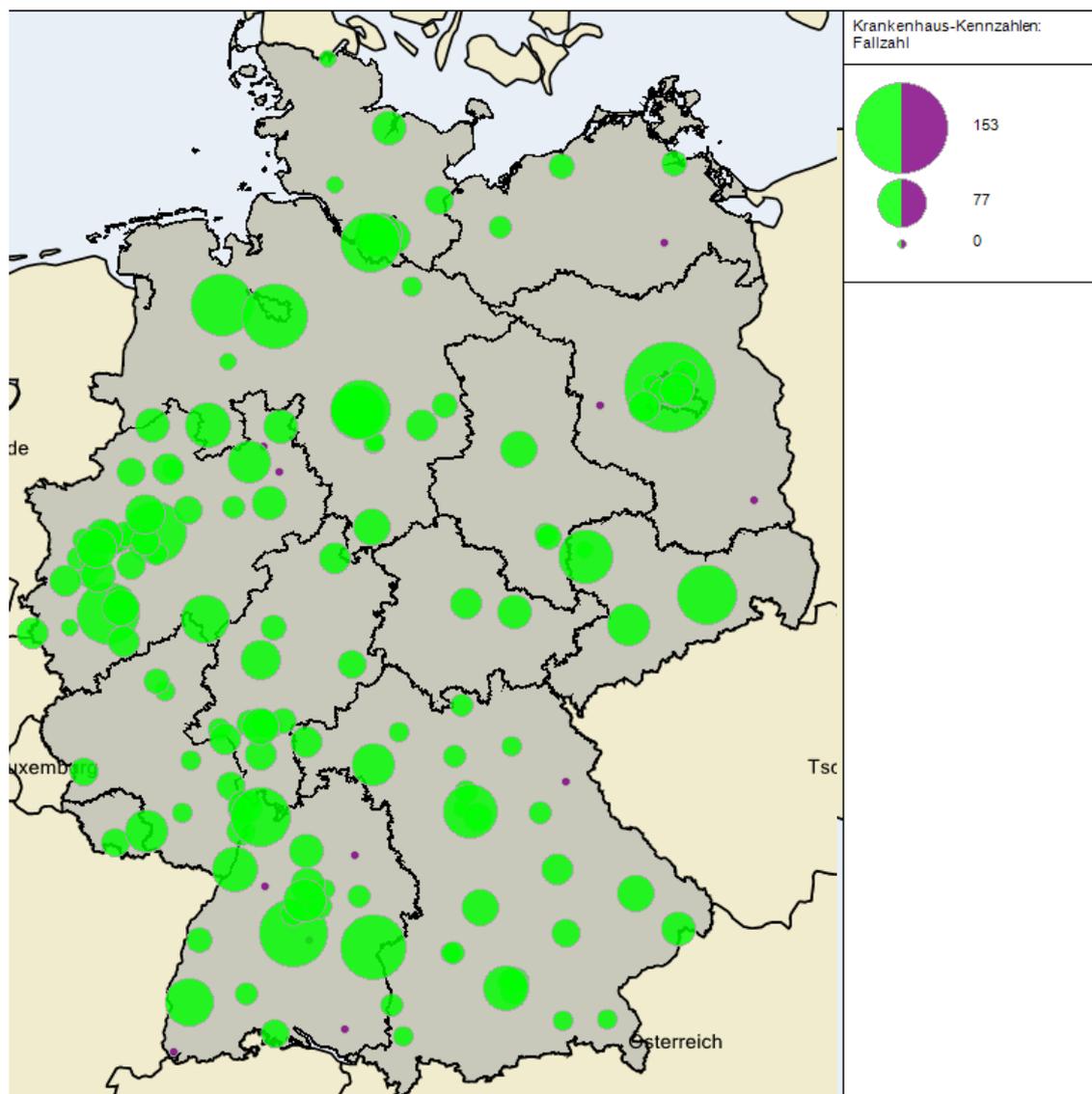


Abbildung 12: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 20 Behandlungsfällen

4.2.3 Mindestmenge von 25 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 25 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 18 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 124 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 13). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 25 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 24 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage im Durchschnitt um 2 min/ 2 km (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 5).

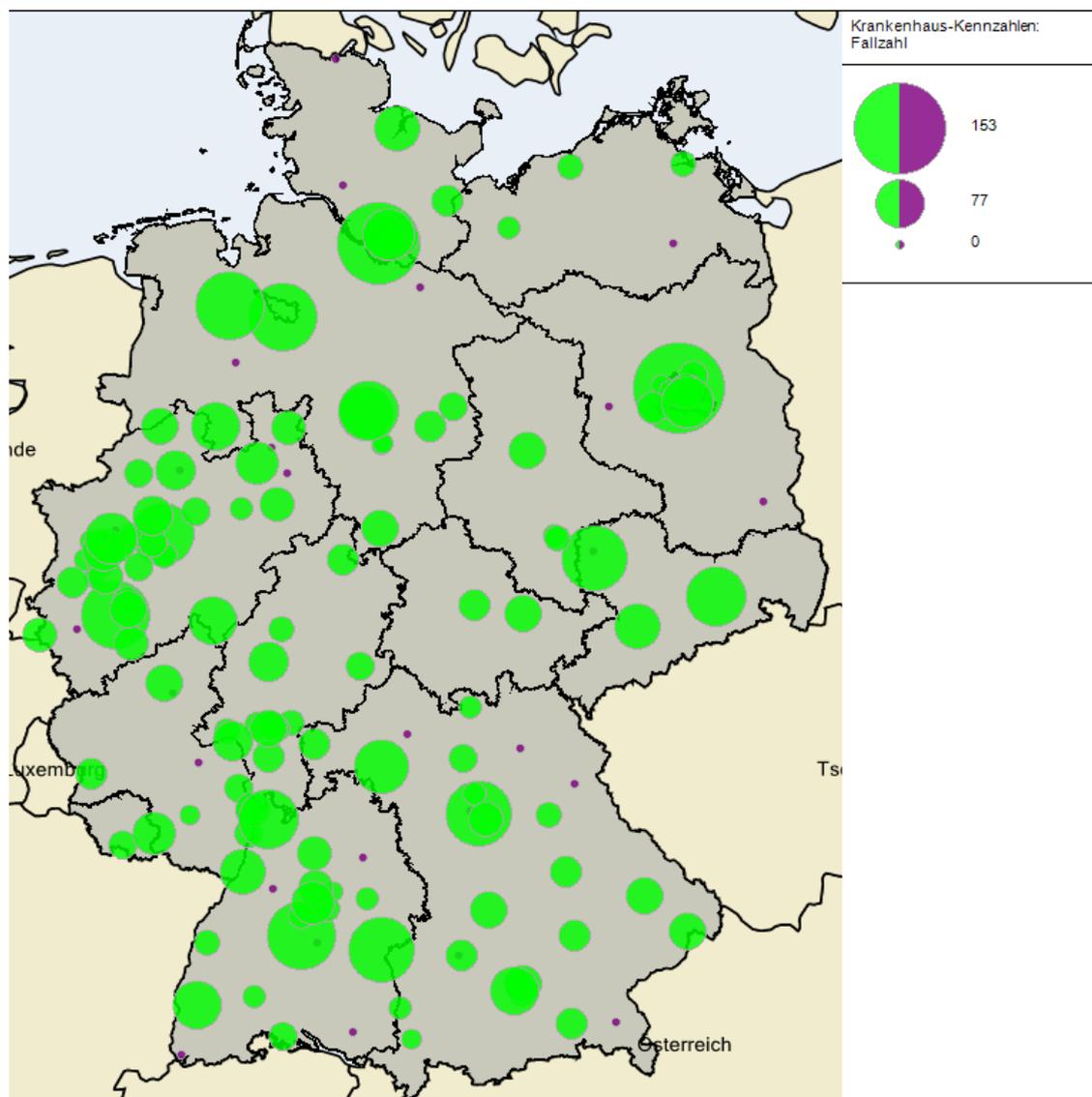


Abbildung 13: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 25 Behandlungsfällen

4.2.4 Mindestmenge von 30 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 30 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 11 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 113 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 14). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 25 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 25 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 2 min / 3 km (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 5).

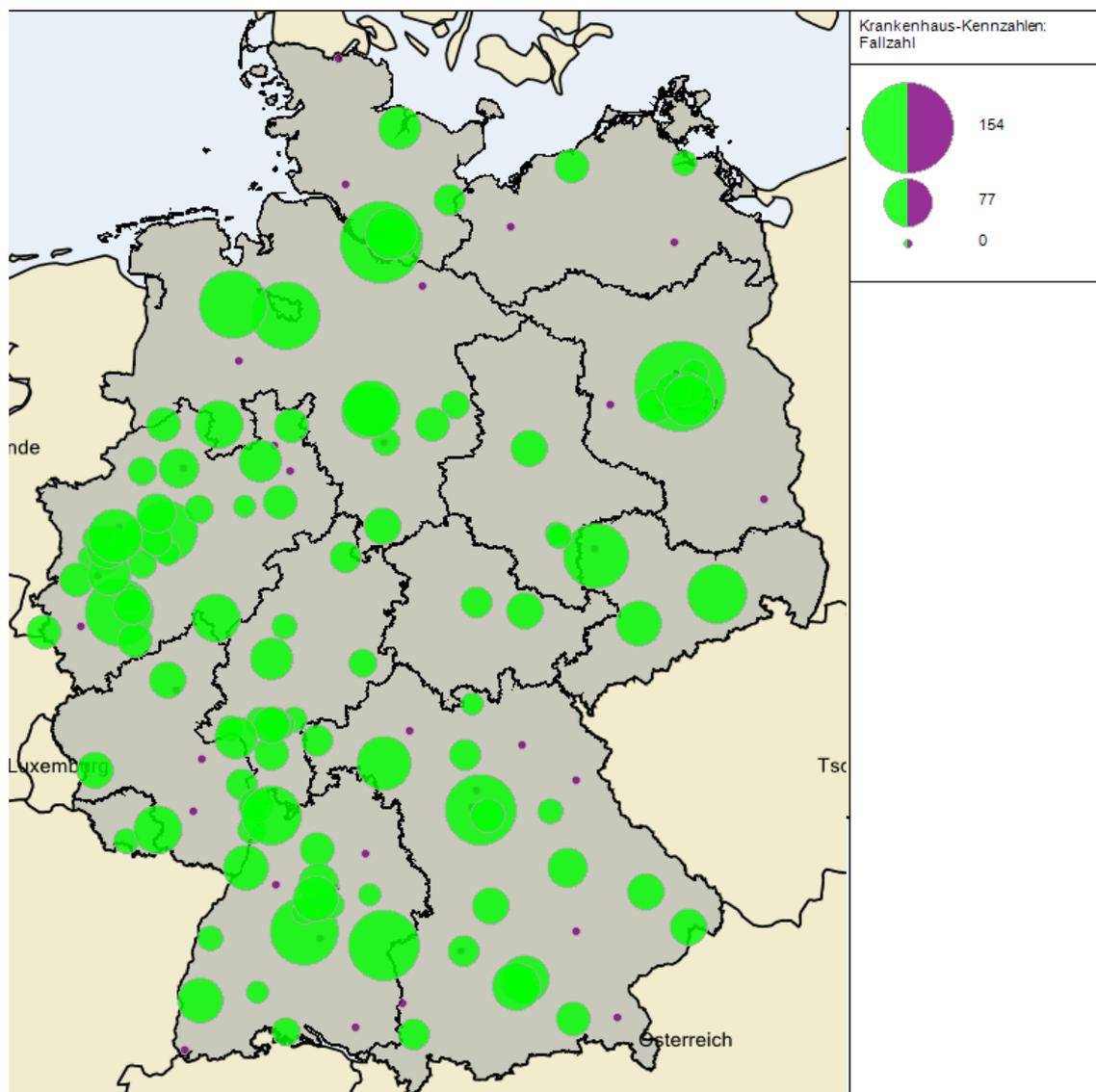


Abbildung 14: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 30 Behandlungsfällen

4.2.5 Mindestmenge von 35 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 35 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 17 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 96 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 15). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 26 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 28 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 3 min / 6 km (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 5).

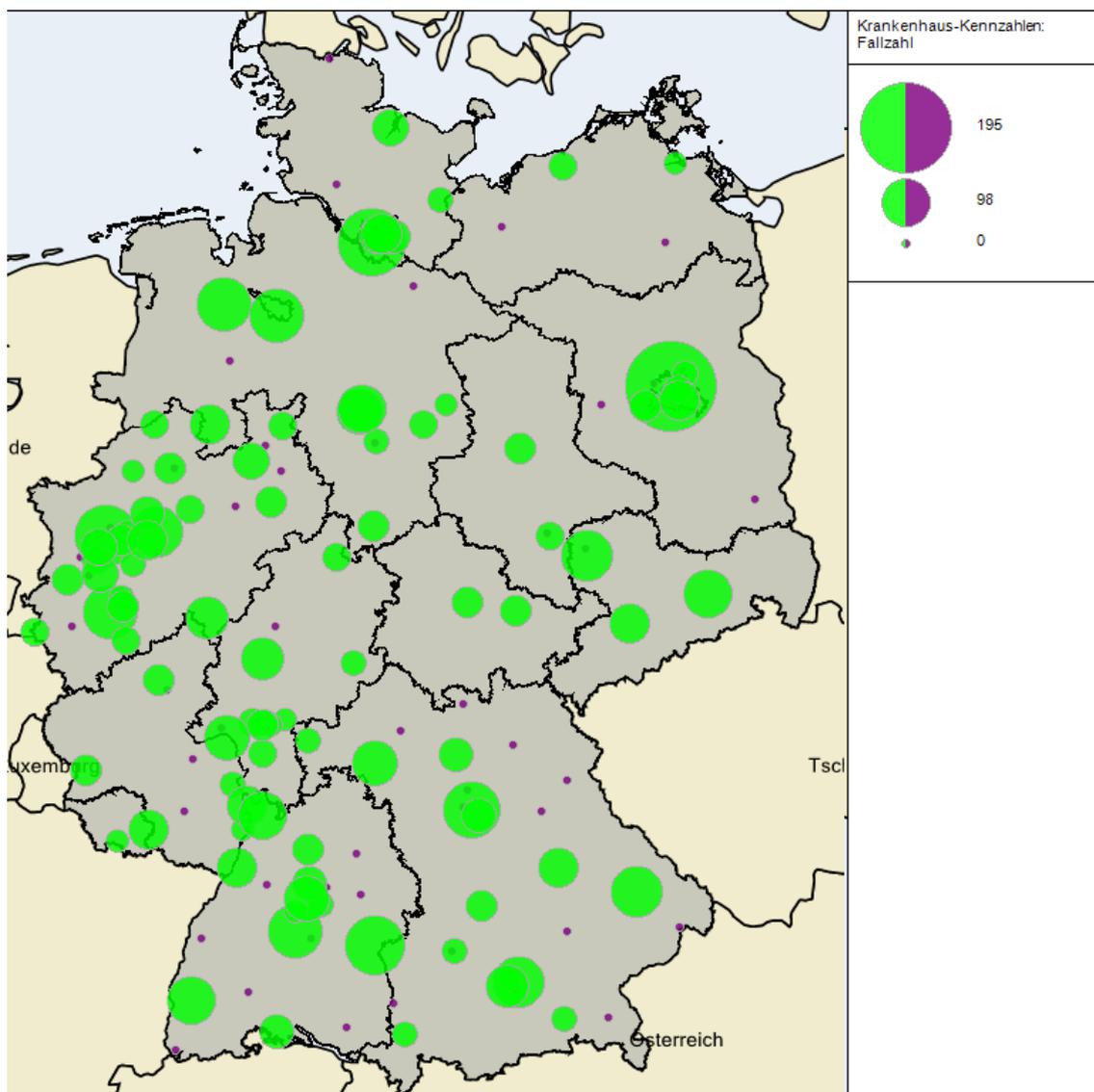


Abbildung 15: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 35 Behandlungsfällen

4.2.6 Mindestmenge von 40 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 40 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 8 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 88 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 16). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 27 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 29 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 4 min / 7 km (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 5).

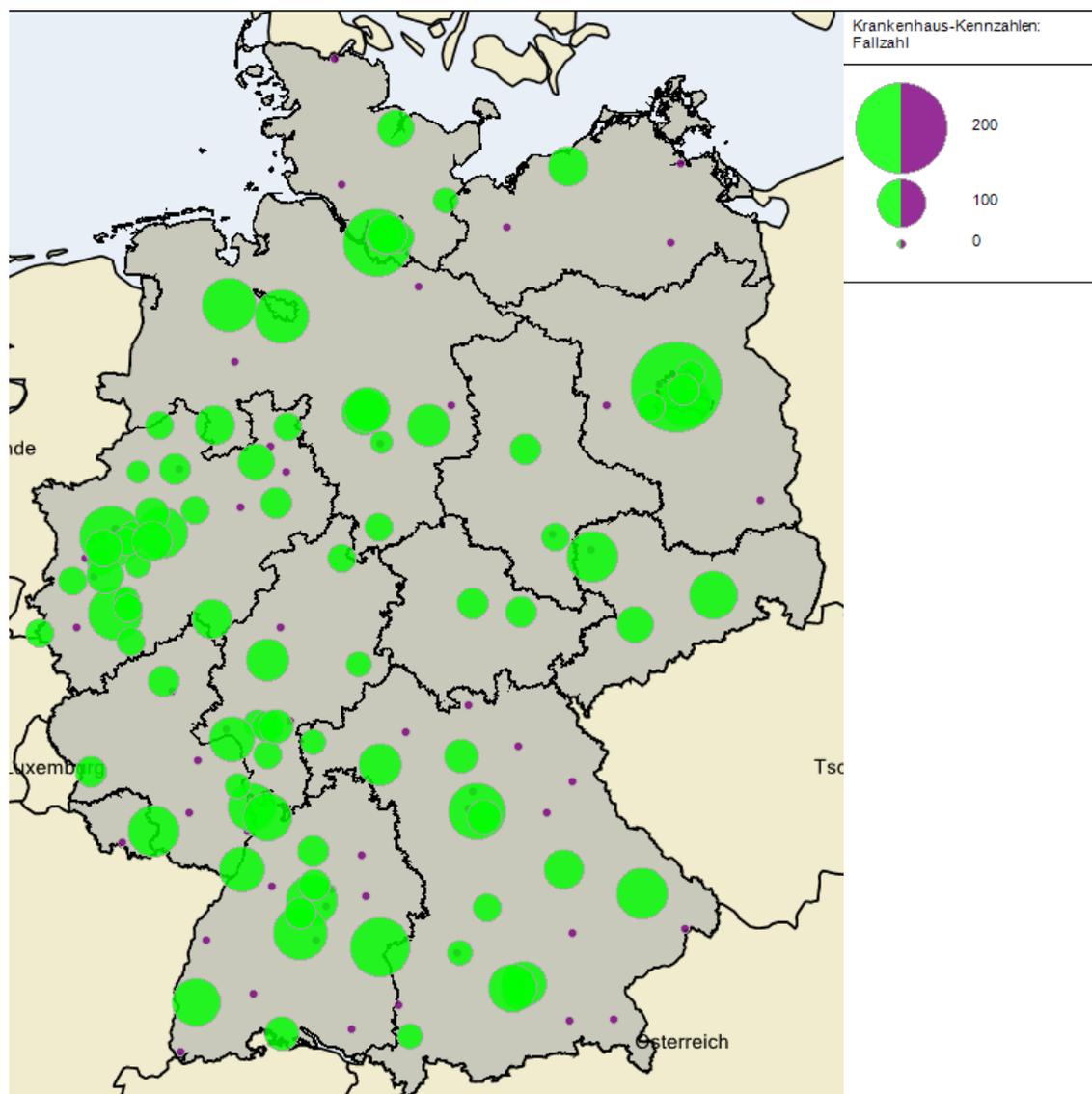


Abbildung 16: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 40 Behandlungsfällen

4.2.7 Mindestmenge von 45 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 45 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 8 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 80 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 17). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 28 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 31 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 5 min / 9 km (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 5).

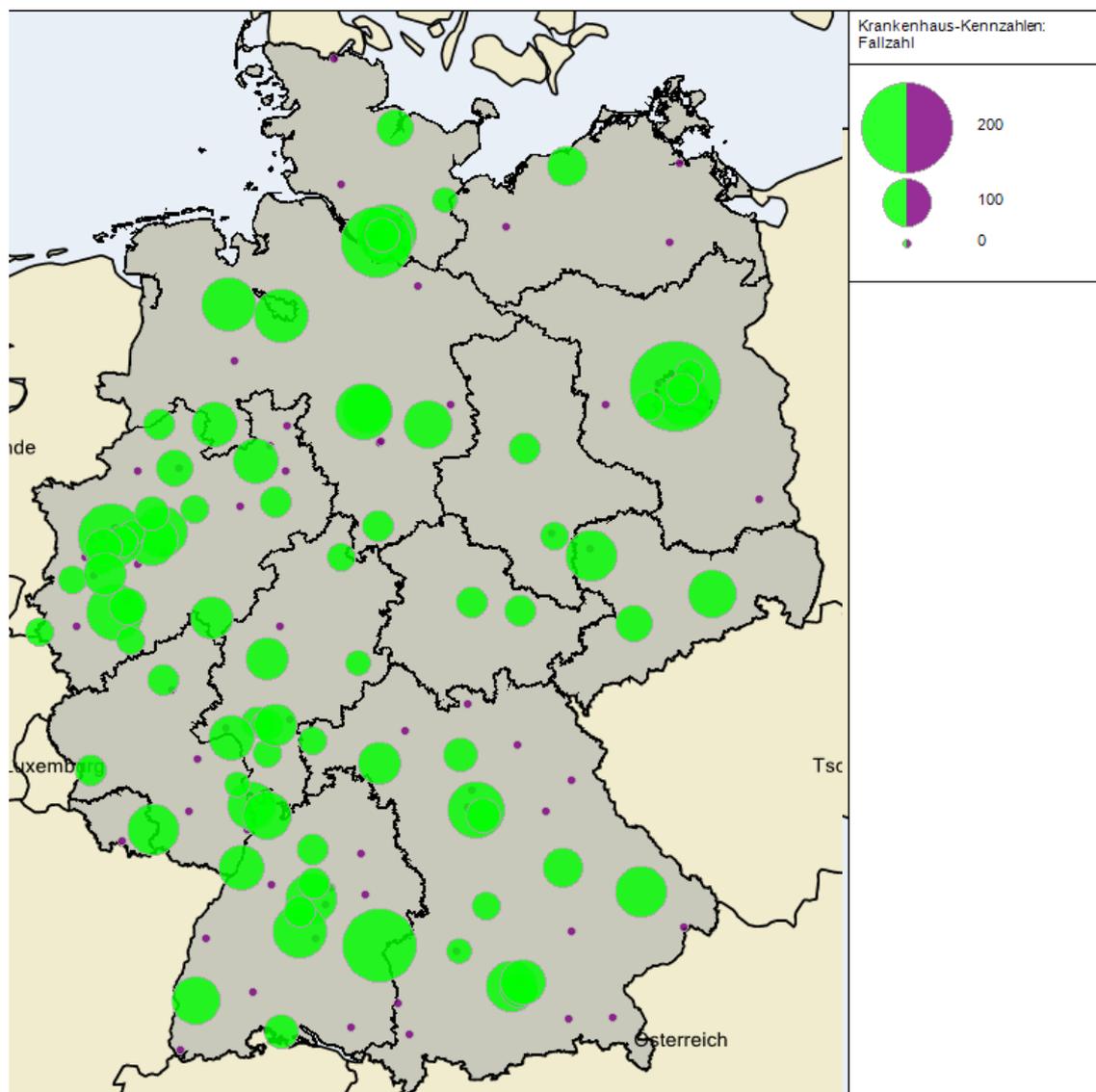


Abbildung 17: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 45 Behandlungsfällen

4.2.8 Mindestmenge von 50 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 50 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 7 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 73 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 18). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 29 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 33 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 6 min / 11 km (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 5).

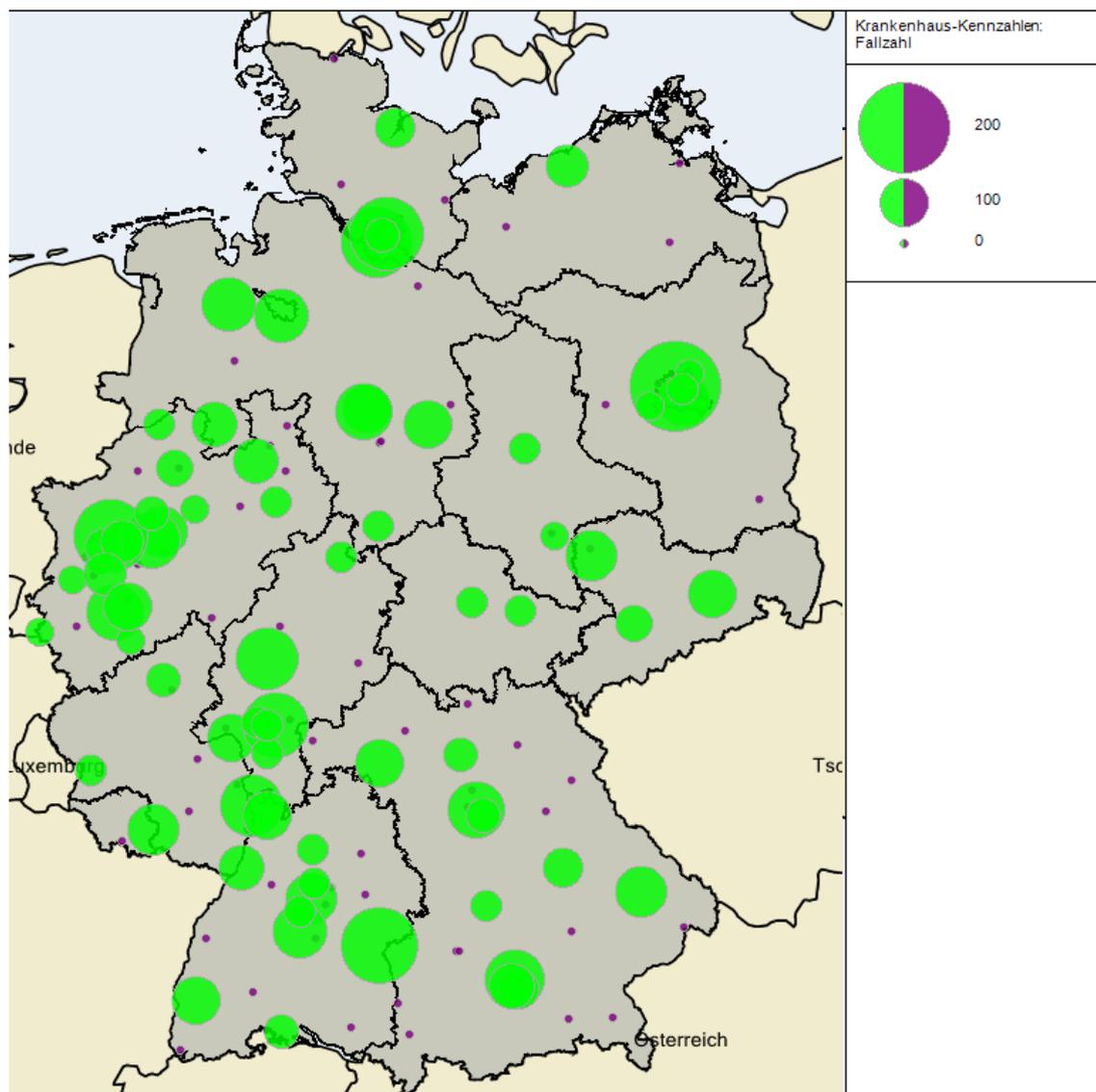


Abbildung 18: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 50 Behandlungsfällen

4.2.9 Mindestmenge von 55 Behandlungsfällen

Zusätzlich werden bei einer höheren jährlichen Mindestmenge von 55 behandelten Früh- und Neugeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g pro Krankenhausstandort weitere 9 Krankenhausstandorte von der Versorgung ausgeschlossen und es verbleiben 64 Krankenhausstandorte (vgl. Abbildung 19). Die darauf basierenden Fahrzeiten zum nächstgelegenen Krankenhausstandort liegen im Durchschnitt bei 30 min bei einer Wegstrecke von durchschnittlich 34 km. Die Fahrzeiten/Wegstrecken verlängern sich gegenüber der Ausgangslage damit im Durchschnitt um 7 min / 12 km (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 5).

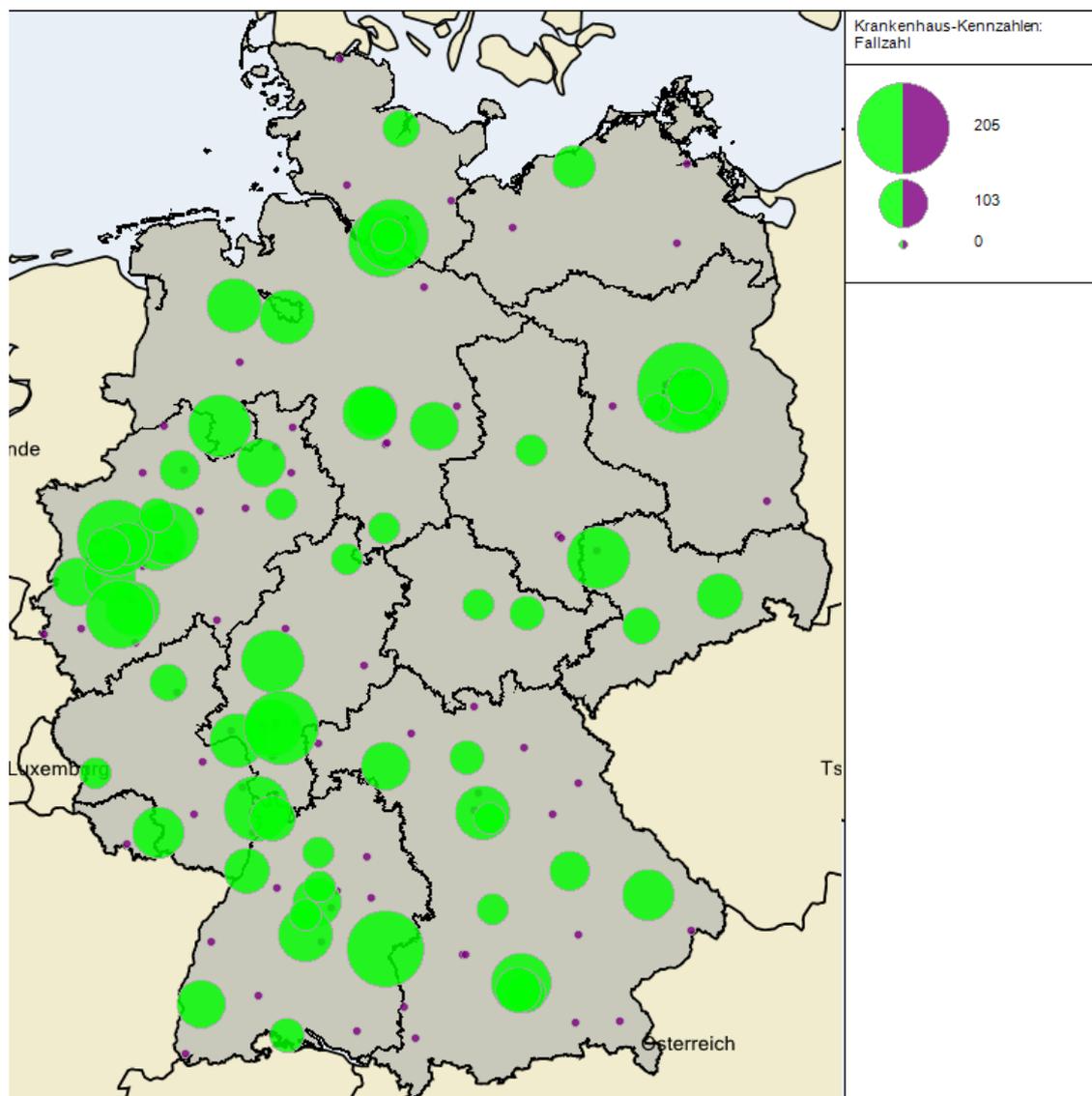


Abbildung 19: Darstellung der verbleibenden und auszuschließenden Krankenhausstandorte bei einer Mindestmenge von 55 Behandlungsfällen

5 Fahrzeiten und der Fahrtstrecken bei verschiedenen Mindestmengen

5.1 Modell A

Tabelle 1: Fahrzeiten in Minuten in Perzentilen

Mindest- menge	keine	14	20	25	30	35	40	45	50	55
Mittelwert	17	22	23	24	24	25	26	27	28	28
Minimum	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
25. Perzentil	8	10	10	10	10	11	12	12	12	13
50. Perzentil	14	17	18	19	19	20	21	22	22	23
75. Perzentil	23	30	32	33	34	35	36	37	38	39
95. Perzentil	41	53	57	59	59	61	62	63	64	65
99. Perzentil	54	69	74	75	77	77	83	83	83	83
Maximum	1023	1048	1048	1048	1048	1048	1048	1048	1048	1048

Folgenabschätzungen zu Mindestmengen

Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g

Tabelle 2: Fahrtstrecken in Kilometern in Perzentilen

Mindest- menge	keine	14	20	25	30	35	40	45	50	55
Mittelwert	14	20	22	24	24	26	28	29	30	32
Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25. Perzentil	5	6	6	6	7	7	8	9	9	10
50. Perzentil	10	15	16	16	17	19	20	21	22	25
75. Perzentil	21	30	32	35	36	39	41	43	45	47
95. Perzentil	39	56	64	67	71	74	76	78	82	84
99. Perzentil	55	80	92	100	102	104	112	116	116	117
Maximum	93	149	149	168	168	168	168	168	168	168

Folgenabschätzungen zu Mindestmengen

Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g

5.2 Modell B

Tabelle 3: Fahrzeiten in Minuten in Perzentilen

Mindestmenge	14 (Ausgangslage)	20	25	30	35	40	45	50	55
Mittelwert	23	24	25	25	26	27	28	29	30
Minimum	2	2	2	2	2	2	2	2	2
25. Perzentil	10	10	11	11	11	12	12	13	14
50. Perzentil	18	19	19	20	21	21	22	23	24
75. Perzentil	31	33	34	35	37	38	38	41	41
95. Perzentil	55	58	59	61	63	65	66	68	69
99. Perzentil	71	74	75	79	80	85	89	90	90
Maximum	1048	1048	1048	1048	1048	1048	1048	1048	1048

Folgenabschätzungen zu Mindestmengen

Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g

Tabelle 4: Gruppierete Fahrzeit in Minuten

Mindestmenge Bezeichnung	14		20		25		30		35		40		45		50		55	
	Anzahl Fälle	Anteil Fälle (in %)																
Fahrzeit unter 5 Min	382	5,8	365	5,6	320	4,9	301	4,6	253	3,9	235	3,6	222	3,4	206	3,1	182	2,8
Fahrzeit > 5 bis 10 Min	1271	19,4	1251	19,1	1175	17,9	1134	17,3	1100	16,8	1047	16,0	974	14,8	921	14,0	861	13,1
Fahrzeit > 10 bis 15 Min	1060	16,2	1020	15,6	1031	15,7	1017	15,5	943	14,4	925	14,1	896	13,7	848	12,9	770	11,7
Fahrzeit >15 bis 20 Min	855	13,0	819	12,5	822	12,5	833	12,7	846	12,9	835	12,7	807	12,3	808	12,3	768	11,7
Fahrzeit > 20 bis 25 Min	707	10,8	707	10,8	720	11,0	718	10,9	700	10,7	694	10,6	751	11,4	721	11,0	760	11,6
Fahrzeit > 25 bis 30 Min	523	8,0	529	8,1	518	7,9	512	7,8	502	7,7	534	8,1	531	8,1	522	8,0	530	8,1
Fahrzeit > 30 bis 35 Min	430	6,6	419	6,4	425	6,5	429	6,5	430	6,6	420	6,4	440	6,7	422	6,4	470	7,2
Fahrzeit > 35 bis 40 Min	368	5,6	366	5,6	388	5,9	383	5,8	390	5,9	412	6,3	409	6,2	428	6,5	477	7,3
Fahrzeit > 40 bis 45 Min	263	4,0	267	4,1	266	4,1	269	4,1	312	4,8	338	5,2	346	5,3	386	5,9	405	6,2
Fahrzeit > 45 bis 50 Min	222	3,4	226	3,4	248	3,8	255	3,9	270	4,1	282	4,3	277	4,2	287	4,4	292	4,5
Fahrzeit > 50 bis 55 Min	163	2,5	190	2,9	204	3,1	203	3,1	227	3,5	223	3,4	218	3,3	228	3,5	237	3,6
Fahrzeit > 55 bis 60 Min	114	1,7	139	2,1	140	2,1	160	2,4	172	2,6	163	2,5	193	2,9	226	3,4	227	3,5

Folgenabschätzungen zu Mindestmengen

Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g

Mindestmenge Bezeichnung	14		20		25		30		35		40		45		50		55	
	Anzahl Fälle	Anteil Fälle (in %)																
Fahrzeit > 60 bis 65 Min	84	1,3	106	1,6	103	1,6	106	1,6	133	2,0	132	2,0	127	1,9	138	2,1	137	2,1
Fahrzeit > 65 bis 70 Min	49	0,7	59	0,9	77	1,2	86	1,3	104	1,6	104	1,6	114	1,7	124	1,9	136	2,1
Fahrzeit > 70 bis 75 Min	29	0,4	41	0,6	57	0,9	68	1,0	74	1,1	73	1,1	71	1,1	79	1,2	85	1,3
Fahrzeit > 75 bis 80 Min	7	0,1	12	0,2	16	0,2	23	0,4	34	0,5	47	0,7	54	0,8	73	1,1	71	1,1
Fahrzeit > 80 bis 85 Min	18	0,3	21	0,3	20	0,3	26	0,4	30	0,5	34	0,5	47	0,7	56	0,9	60	0,9
Fahrzeit > 85 bis 90 Min	6	0,1	12	0,2	13	0,2	15	0,2	17	0,3	21	0,3	26	0,4	23	0,4	27	0,4
Fahrzeit > 90 bis 95 Min	1	0,0	3	0,0	3	0,0	4	0,1	5	0,1	16	0,2	29	0,4	33	0,5	33	0,5
Fahrzeit > 95 bis 100 Min	3	0,0	3	0,0	9	0,1	9	0,1	9	0,1	8	0,1	11	0,2	12	0,2	12	0,2
Fahrzeit > 100 Min	5	0,1	5	0,1	5	0,1	9	0,1	9	0,1	17	0,3	17	0,3	19	0,3	20	0,3

Folgenabschätzungen zu Mindestmengen

Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g

Tabelle 5: Fahrtstrecken in Kilometern in Perzentilen

Mindestmenge	14 (Ausgangslage)	20	25	30	35	40	45	50	55
Mittelwert	22	23	24	25	28	29	31	33	34
Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25. Perzentil	6	6	7	7	8	8	9	10	10
50. Perzentil	16	16	17	18	19	20	22	24	27
75. Perzentil	32	34	36	38	42	44	45	49	51
95. Perzentil	61	65	68	74	79	82	84	90	92
99. Perzentil	83	94	100	102	106	115	124	125	126
Maximum	149	149	168	168	168	168	170	181	181

Folgenabschätzungen zu Mindestmengen

Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g

Tabelle 6: Gruppierete Fahrstrecke in Kilometern

Mindestmenge Bezeichnung	14		20		25		30		35		40		45		50		55	
	Anzahl Fälle	Anteil Fälle (in %)																
Fahrstrecke unter 5 km	1309	20,0	1274	19,4	1157	17,6	1106	16,9	987	15,0	916	14,0	861	13,1	787	12,0	725	11,1
Fahrstrecke > 5 bis 10 km	1159	17,7	1115	17,0	1130	17,2	1102	16,8	1075	16,4	1004	15,3	949	14,5	900	13,7	839	12,8
Fahrstrecke > 10 bis 15 km	702	10,7	678	10,3	676	10,3	675	10,3	618	9,4	650	9,9	649	9,9	609	9,3	559	8,5
Fahrstrecke > 15 bis 20 km	644	9,8	637	9,7	623	9,5	649	9,9	670	10,2	653	10,0	642	9,8	643	9,8	605	9,2
Fahrstrecke > 20 bis 25 km	547	8,3	520	7,9	500	7,6	492	7,5	472	7,2	464	7,1	447	6,8	448	6,8	431	6,6
Fahrstrecke > 25 bis 30 km	437	6,7	436	6,6	417	6,4	410	6,3	370	5,6	378	5,8	392	6,0	398	6,1	413	6,3
Fahrstrecke > 30 bis 35 km	372	5,7	359	5,5	355	5,4	343	5,2	339	5,2	342	5,2	369	5,6	354	5,4	396	6,0
Fahrstrecke > 35 bis 40 km	294	4,5	301	4,6	302	4,6	289	4,4	278	4,2	285	4,3	278	4,2	270	4,1	300	4,6
Fahrstrecke > 40 bis 45 km	266	4,1	273	4,2	302	4,6	305	4,7	303	4,6	314	4,8	319	4,9	291	4,4	314	4,8
Fahrstrecke > 45 bis 50 km	205	3,1	217	3,3	215	3,3	224	3,4	247	3,8	258	3,9	258	3,9	269	4,1	285	4,3
Fahrstrecke > 50 bis 55 km	139	2,1	158	2,4	174	2,7	162	2,5	194	3,0	211	3,2	245	3,7	261	4,0	308	4,7
Fahrstrecke > 55 bis 60 km	138	2,1	139	2,1	161	2,5	162	2,5	191	2,9	189	2,9	197	3,0	200	3,0	201	3,1

Folgenabschätzungen zu Mindestmengen

Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250g

Mindestmenge Bezeichnung	14		20		25		30		35		40		45		50		55	
	Anzahl Fälle	Anteil Fälle (in %)																
Fahrstrecke > 60 bis 65 km	112	1,7	131	2,0	149	2,3	144	2,2	171	2,6	188	2,9	199	3,0	228	3,5	253	3,9
Fahrstrecke > 65 bis 70 km	72	1,1	85	1,3	93	1,4	103	1,6	115	1,8	134	2,0	133	2,0	154	2,3	160	2,4
Fahrstrecke > 70 bis 75 km	51	0,8	65	1,0	79	1,2	92	1,4	131	2,0	118	1,8	119	1,8	132	2,0	136	2,1
Fahrstrecke > 75 bis 80 km	39	0,6	53	0,8	59	0,9	75	1,1	104	1,6	98	1,5	98	1,5	114	1,7	107	1,6
Fahrstrecke > 80 bis 85 km	15	0,2	26	0,4	43	0,7	66	1,0	82	1,3	86	1,3	87	1,3	108	1,6	105	1,6
Fahrstrecke > 85 bis 90 km	15	0,2	14	0,2	21	0,3	44	0,7	55	0,8	58	0,9	52	0,8	61	0,9	66	1,0
Fahrstrecke > 90 bis 95 km	15	0,2	19	0,3	26	0,4	32	0,5	39	0,6	44	0,7	42	0,6	68	1,0	75	1,1
Fahrstrecke > 95 bis 100 km	10	0,2	11	0,2	14	0,2	14	0,2	25	0,4	29	0,4	42	0,6	52	0,8	53	0,8
Fahrstrecke > 100 km	19	0,3	49	0,7	64	1,0	71	1,1	94	1,4	141	2,1	182	2,8	213	3,2	229	3,5

6 Diskussion

In den hier vorgelegten Modellen wurden Folgenabschätzungen der Einführungen von insgesamt 32 Mindestmengen in vier Leistungsbereichen, davon zwei mit je zwei Auswertungsprofilen auf der Basis von bundesweiten Abrechnungsdaten nach §21 KHEntgG berechnet. Die zu untersuchenden Folgen der Einführung sind dabei gemäß der Beauftragung beschränkt.

- Es wird dargestellt, wie viele und welche Krankenhausstandorte bei verschiedenen Mindestmengenhöhen von der Versorgung ggf. ausgeschlossen würden.
- Es wird die mögliche Umverteilung der betreffenden Patientinnen und Patienten (eigentlich Krankenhaus-Fälle) entsprechend den vorgegebenen Auswertungen ausgewiesen.
- Es werden die sich ergebenden Entfernungen und Fahrzeiten dargestellt.

Eine Betrachtung der Folgen möglicher Verlängerungen von Fahrzeiten oder Entfernungen (z. B. hinsichtlich der damit verbundenen Transportrisiken) waren nicht Gegenstand der Beauftragung und sind in diesem Bericht nicht enthalten. Im Rahmen der Beauftragung war die zu verwendende Software KHSIM der Firma „trinovis“ ebenfalls vorgegeben, und damit auch die nutzbaren Umverteilungsalgorithmen. Diese wurden auf Initiative des IQTIG auf Analysen erweitert, die eine Darstellung der Erreichbarkeit von Krankenhäusern bei unterschiedlichen Mindestmengenvorgaben auf der Ebene von Patientinnen und Patienten statt auf der Ebene von Postleitzahlenregionen ermöglichen (Heller 2009, Friedrich und Beivers 2009, IQTIG 2020b) ENREF 1.

Es ist zu erwähnen, dass die dargestellten Ergebnisse mit Hilfe eines Excel-Plug-in in der Analysesoftware erstellt wurden. Diese wird mittels des Excel-Plug-in bedient, dessen Skript nicht einsehbar und daher nicht überprüfbar ist. Dem IQTIG ist der Algorithmus der Umverteilung und der Berechnung der Fahrzeiten somit nicht bekannt. Die Ansteuerung der Software kann nur durch vielfältige, immer wiederkehrende Parametereingabe von Hand über insg. in Modell A 12 Auswertungsstufen und in Modell B über 13 Auswertungsstufen erfolgen, was per se ein gewisses Prozessrisiko mit sich bringt. Mangels eines Protokollskripts kann das Vorgehen auch retrospektiv nicht nachvollzogen und damit auch nicht gezielt qualitätsgesichert bzw. sicher reproduziert werden.

Vor diesem Hintergrund empfiehlt das IQTIG, bei künftigen Beauftragungen, eine Umstellung bzw. Entwicklung einer skriptbasierten Ansteuerung der Analysesoftware zu beauftragen. Dies würde mögliche Fehlerquellen deutlich reduzieren wie auch perspektivisch deutliche Ressourceneinsparungen und so zeitnahe Bearbeitungen derartiger Analysen ermöglichen.

Literatur

- Friedrich, J; Beivers, A (2009): Patientenwege ins Krankenhaus: Räumliche Mobilität bei Elektiv- und Notfallleistungen am Beispiel von Hüftendoprothesen. Teil II. Kapitel 12. In: Klauber, J; Robra, B-P; Schellschmidt, H; Hrsg.: *Krankenhaus-Report 2008/2009. Schwerpunkt Versorgungszentren*. Stuttgart: Schattauer, 155-181. ISBN: 978-3-7945-2646-8. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Krankenhausreport/2008-2009/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_khr20082009_gesamt.pdf (abgerufen am: 29.07.2020).
- G-BA [Gemeinsamer Bundesausschuss] (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des IQTIG mit der Durchführung von Datenanalysen für den Leistungsbereich Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von <1250g zur Folgenabschätzung im Rahmen von Beratungen zu Mindestmengen auf Grundlage von § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2, Abs. 3 SGB V. [Stand:] 03.06.2020. Berlin: G-BA. [unveröffentlicht].
- Heller, G (2009): Auswirkungen der Einführung von Mindestmengen in der Behandlung von sehr untergewichtigen Früh- und Neugeborenen (VLBW). Eine Simulation mit Echtdaten. Teil II. Kapitel 13. In: Klauber, J; Robra, B-P; Schellschmidt, H; Hrsg.: *Krankenhaus-Report 2008/2009. Schwerpunkt Versorgungszentren*. Stuttgart: Schattauer, 183-199. ISBN: 978-3-7945-2646-8. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Krankenhausreport/2008-2009/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_khr20082009_gesamt.pdf (abgerufen am: 29.07.2020).
- IQTIG [Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen] (2020a): Datenauswertung zu Mindestmengen in der Versorgung von Frühgeborenen mit einem Aufnahmegewicht unter 1.250 g. Stand: 22.06.2020. Berlin: IQTIG. [unveröffentlicht].
- IQTIG [Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen] (2020b): Folgenabschätzungen zu Mindestmengen. Früh- und Neugeborene mit einem Aufnahmegewicht von < 1.250g. Datenanalysen im Rahmen der Beratungen zu Mindestmengen. Stand: 31.07.2020. Berlin: IQTIG. [unveröffentlicht].

Danksagung

Wir danken der Firma trinovis wie auch unseren Systemadministratoren für die sehr kurzfristige Programmierung von Anpassungen der Software und den vorbildlichen Support, ohne die eine Umsetzung des Auftrages nicht möglich gewesen wäre.