

Redaktion

B. Koletzko, München
 T. Lücke, Bochum
 E. Mayatepek, Düsseldorf
 N. Wagner, Aachen
 S. Wirth, Wuppertal
 F. Zepp, Mainz



A. Schröder¹ · O. J. Muensterer² · C. Oetzmann von Sochaczewski²

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Elisabethkrankenhaus Essen, Essen, Deutschland

²Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

Jungen sterben häufiger an nekrotisierender Enterokolitis

Ergebnisse der deutschlandweiten Krankenhausstatistik von 2000 bis 2017

Einführung

Die frühgeburtliche Morbidität und Mortalität ist in der kürzlich veröffentlichten Kohorte des Frühgeborenennetzwerks des Bundesstaats Vermont bei Frühgeborenen unterhalb eines Gestationsalters von 30 Wochen für alle typischen Ursachen deutlich rückläufig [4], was sich allerdings nicht mit den Daten des Deutschen Frühgeborenennetzwerks deckt. Dort bestand für Frühgeborene unterhalb eines Geburtsgewichts von 1500 g für die Hirnblutung und die bronchopulmonale Dysplasie kein Unterschied im Fünfjahreszeitraum zwischen 2010 und 2014 [10]. In einer Kohorte des kanadischen Frühgeborenennetzwerks mit einem Gestationsalter unterhalb von 29 Wochen sank die Inzidenz der bronchopulmonalen Dysplasie lediglich bei Jungen, wohingegen die der nekrotisierenden Enterokolitis nur bei Mädchen sank, während Hirnschädigungen sich bei beiden Geschlechtern reduzierten [9]. Allen Ergebnissen war gemeinsam, dass Tod und Folgeschäden Jungen deutlich häufiger als Mädchen betrafen [4, 9, 18]; ein Zusammenhang, der insbesondere für die nekrotisierende Enterokolitis bereits in schwedischen Registerdaten beschrieben war [2], jedoch in kleineren retrospektiven Kohorten mehrfach verworfen wurde [8, 12, 19]. Die Autoren untersuchten daher, ob sich dieser geschlechtsspezifische Effekt auch in der deutschen Krankenhausstatistik nachweisen ließ.

Material und Methoden

Das gemeinsame neue statistische Informationssystem des Statistischen Bundesamtes lieferte die Anzahl der Lebendgeborenen, davon den Anteil mit der Hauptdiagnose einer nekrotisierenden Enterokolitis (P77 in der 10. Version der International Classification of Diseases in Form der German Modification) und der Todesursache nekrotisierende Enterokolitis, getrennt nach Geschlechtern, auf Basis der bundesweiten Krankenhausstatistik. Zusätzlich erfassten die Autoren die Krankenhausverweildauer und die Gesamtzahl der Belegungstage, getrennt nach Überleben resp. Versterben.

Der einseitige χ^2 -Test auf ein höheres Risiko für Jungen verglich unter Nutzung von R (Version 3.5.3) [22] mit dem epiR-package (Version 1.0-2) [21] das Risiko beider Geschlechter für die Erkrankung an nekrotisierender Enterokolitis. Die Abnahme der Anzahl der Hauptdiagnosen nekrotisierende Enterokolitis über den Beobachtungszeitraum wurde mittels linearer Regression beschrieben.

Ergebnisse

In den 18 Jahren zwischen 2000 und 2017 wurden 6.541.428 Jungen und 6.208.422 Mädchen in Deutschland lebend geboren. Davon erkrankten 1769 Jungen (0,27‰) und 1350 Mädchen (0,22‰) an nekrotisierender Enterokolitis, mithin 3119 Neugeborene (0,25‰) insgesamt. Die Inzidenz, bezogen auf die Lebendgeburten, nahm von 0,32‰

im Jahr 2000 auf 0,2‰ im Jahr 2017 ab ($F(1,18) = 18,58$, $p < 0,001$), wobei sich die Abnahme der Inzidenz pro Jahr zwischen Jungen und Mädchen nicht unterschied. Die Fallzahl auf Basis der Hauptdiagnose nekrotisierender Enterokolitis sank von 235 im Jahr 2000 auf 153 im Jahr 2017, was einer durchschnittlichen Abnahme von 5 Fällen/Jahr entsprach ($F(1,16) = 17,45$, $p < 0,001$). Diese Abnahme verteilte sich gleichmäßig auf Jungen mit 2,6 Fällen/Jahr ($F(1,16) = 17,47$, $p < 0,001$) und Mädchen mit 2,5 Fällen/Jahr ($F(1,16) = 11,81$, $p = 0,003$) (Abb. 1).

Als Todesursache wurde die nekrotisierende Enterokolitis für 173 Jungen (9,8%, 95%-Konfidenzintervall: 8,4–11,2%) und 106 Mädchen (7,9%, 95%-Konfidenzintervall: 6,5–9,4%) angegeben. Das männliche Geschlecht ist mithin ein Risikofaktor für das Versterben im Rahmen einer nekrotisierenden Enterokolitis mit einem relativen Risiko von 1,25 (95%-Konfidenzintervall: 1,02–∞, $p = 0,036$). Dies gilt gleichermaßen schon für das relative Risiko, überhaupt an einer nekrotisierenden Enterokolitis zu erkranken, welches 1,24 (95%-Konfidenzintervall: 1,17–∞, $p < 0,001$) beträgt. Die Sterblichkeit an nekrotisierender Enterokolitis hat sich über den Untersuchungszeitraum im Gesamtkollektiv nicht verändert ($F(1,16) = 1,17$, $p = 0,3$).

Im Rahmen der Konsistenzprüfung der Destatis-Daten fiel auf, dass die Krankenhausverweildauer der überlebenden Patienten mit nekrotisierender Entero-

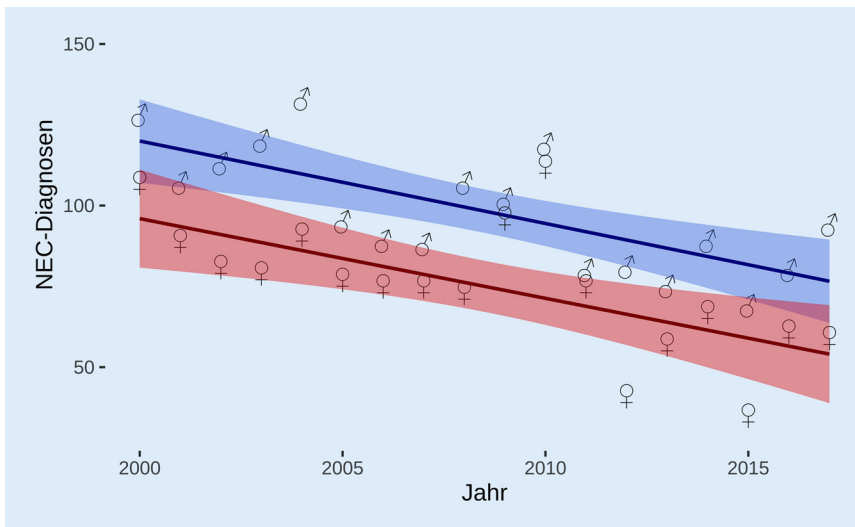


Abb. 1 ▲ Hauptdiagnose der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), getrennt nach Geschlechtern, zwischen den Jahren 2000 und 2017

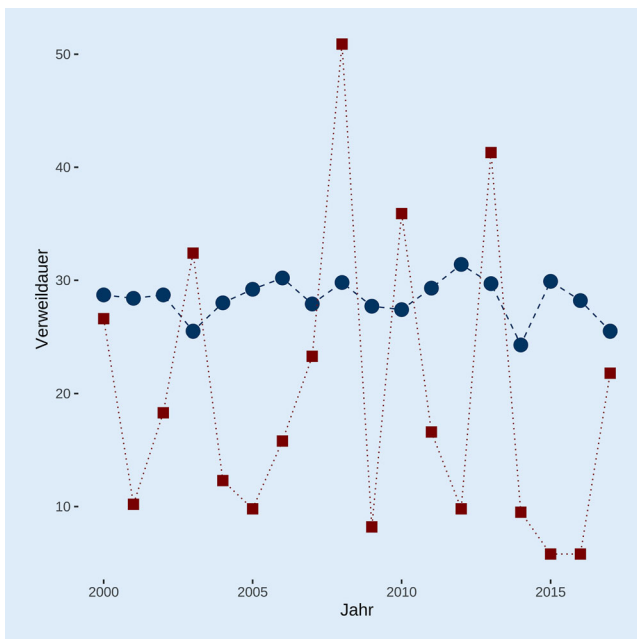


Abb. 2 ◀ Krankenhausverweildauer der überlebenden (Kreise) und verstorbenen Patienten (Rechtecke) mit nekrotisierender Enterokolitis zwischen 2000 und 2017

kolitis mit knapp 30 Tagen relativ konstant verlief, hingegen bei den verstorbenen Patienten jahresabhängig zwischen 6 und 51 Tagen schwankte (▣ Abb. 2).

Diskussion

Bereits vor einigen Jahren wurden Hinweise darauf gefunden, dass das männliche Geschlecht ein Risikofaktor insbesondere für die nekrotisierende Enterokolitis sein könnte [14, 24]. Dennoch wurde dieser Gedanke gerade in Übersichtsarbeiten verworfen [23], da dieser

der deutschen Stichprobe auf Basis der Qualitätssicherungsdaten nachzuweisen ist.

Männliches Geschlecht als Risikofaktor ist nicht nur für die nekrotisierende Enterokolitis identifiziert worden, sondern auch für das Gesamtüberleben von Frühgeborenen unterhalb von 1500 g Geburtsgewicht [14] als auch für pulmonale Komplikationen sowie einen persistierenden Ductus arteriosus, Harnwegsinfektionen und neonatale Krampfanfälle [25]. Auch in der norwegischen Gesamtpopulation der Frühgeborenen unterhalb von 1000 g Geburtsgewicht waren Jungen häufiger von respiratorischen Komplikationen betroffen [7] als auch von der Frühgeborenenretinopathie in einer bevölkerungsbasierten Auswertung Taiwans [17].

Die Stichprobe auf Basis der Destatis-Daten wies auf eine Abnahme der Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis hin. Zwar wurde ein vergleichbarer Effekt in Kanada [9], dem US-Bundesstaat Vermont [4] sowie den Niederlanden [11] gesehen, nicht jedoch in den Vereinigten Staaten von Amerika insgesamt [27] und Singapur [1]. Im Gegensatz dazu nahm die Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis in Österreich [18], Schweden [2] und Dänemark [16] sogar deutlich zu. Die steigende Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis wurde in der dänischen Studie auf das höhere Gesamtüberleben zurückgeführt, da der Anstieg nicht mehr nachzuweisen war, sobald die Ergebnisse das höhere Gesamtüberleben berücksichtigten [16]. Gleichfalls beschrieb diese Arbeit einen bedeutsamen Anstieg der Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis, insbesondere in der Gruppe der besonders unreif geborenen Kinder, wohingegen die Inzidenz bei reiferen Kindern sank und damit den Gesamttrend verzerrte [16]. Die Destatis-Daten lassen nur die Auswertung der Inzidenz bezogen auf die Gesamtzahl der Lebendgeburten zu, nicht jedoch aufgeschlüsselt nach Gestationsalter. Die Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis nahm trotz steigender Geburtenzahl in Deutschland in beiden Geschlechtern stetig ab, allerdings sind die Destatis-Daten weder repräsentativ noch erlauben sie eine differenzierte Betrachtung der Inzi-

A. Schröder · O. J. Muensterer · C. Oetzmann von Sochaczewski

Jungen sterben häufiger an nekrotisierender Enterokolitis. Ergebnisse der deutschlandweiten Krankenhausstatistik von 2000 bis 2017

Zusammenfassung

Hintergrund. In den letzten Jahren verringerte sich die frühgeburtliche Morbidität und Mortalität über Ländergrenzen hinweg deutlich. Allen Untersuchungen gemeinsam ist aber eine höhere Betroffenheit und Sterblichkeit von Jungen gegenüber Mädchen, insbesondere bei der nekrotisierenden Enterokolitis.

Fragestellung. Besteht in Deutschland auf Basis der amtlichen Krankenhausstatistik eine höhere Inzidenz oder Sterblichkeit von Jungen an nekrotisierender Enterokolitis?

Material und Methoden. Die Autoren werteten die Diagnosedaten der amtlichen Krankenhausstatistik für die Jahre 2000–2017 für die Hauptdiagnose P77 – nekrotisierende Enterokolitis –, getrennt nach Geschlechtern

und Überleben, aus. Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Versterben resp. Erkrankungshäufigkeit wurde mittels einseitigem χ^2 -Test auf ein höheres Risiko für Jungen untersucht.

Ergebnisse. Zwischen 2000 und 2017 hatten 3119 Frühgeborene die Hauptdiagnose nekrotisierende Enterokolitis, davon 1769 Jungen (0,27‰ der männlichen Lebendgeburten) und 1350 Mädchen (0,22‰ der weiblichen Lebendgeburten). Jungen haben ein höheres Risiko, an nekrotisierender Enterokolitis zu erkranken (relatives Risiko 1,24, 95%-Konfidenzintervall: 1,17–∞, $p < 0,001$) und zu versterben (relatives Risiko 1,25, 95%-Konfidenzintervall: 1,02–∞, $p = 0,036$).

Diskussion. Jungen erkranken und sterben häufiger an nekrotisierender Enterokolitis als Mädchen. Allerdings erfasst die amtliche Statistik nicht die leichteren Fälle einer nekrotisierenden Enterokolitis, da nur die Hauptdiagnose erfasst wird. Überdies ermöglicht die amtliche Statistik keine Adjustierung für verzerrende Faktoren. Die sekundäre Datennutzung der Qualitätssicherungsdaten der Neonatalerhebung könnte eine detailliertere Untersuchung dieser Fragestellung ermöglichen.

Schlüsselwörter

Statistisches Bundesamt · Patientorientierte Behandlungsergebnisse · Epidemiologie · Perinatale Medizin · Versorgungsforschung

Necrotizing enterocolitis kills more boys than girls. Results from the German nationwide hospital statistics from 2000–2017

Abstract

Background. The morbidity and mortality of prematurely born infants have been reduced in recent years internationally; however, considering all investigation together, the outcome disparity between boys and girls has remained, particularly for necrotizing enterocolitis.

Objective. Is there a difference in the incidence and mortality of necrotizing enterocolitis between boys and girls in the German nationwide hospital statistics?

Material and methods. The official nationwide hospital statistics for infants born between 2000 and 2017 and with a main diagnosis of necrotizing enterocolitis (ICD-10-GM P77) separated according to sex and survival were evaluated. The association between sex and mortality or frequency of disease

was investigated with a one-sided χ^2 -test for a higher risk in boys.

Results. Between 2000 and 2017 a total of 3119 premature babies were diagnosed with necrotizing enterocolitis. Among these were 1769 boys (0.027% of all male live births) and 1350 girls (0.022% of all female live births) of which 173 boys (9.8%, 95% confidence interval, CI 8.4–11.3%) and 106 girls (7.9%, 95% CI 6.5–9.4%) died from necrotizing enterocolitis. Boys have a higher risk of being diagnosed with (relative risk 1.24, 95% CI 1.17–∞, $P < 0.001$) and dying from necrotizing enterocolitis (relative risk 1.25, 95% CI 1.02–∞, $p = 0.036$). The diagnosis of necrotizing enterocolitis decreased linearly by 5 cases per year ($F(1,16) = 17.45$, $p < 0.001$) for the overall cohort and by 2.6 cases per year ($F(1,16) = 17.47$, $p < 0.001$) for boys and

2.5 cases per year ($F(1,16) = 11.81$, $p = 0.003$) for girls.

Conclusion. Boys are more likely to suffer and die from necrotizing enterocolitis than girls; however, the official statistical data allow the assessment of small effects due to their large sample size but mild cases of necrotizing enterocolitis are not included as only the main diagnosis is documented. In addition, the structural properties of the official statistical data preclude an adjustment for confounders. This limitation can be eliminated by assessing the German neonatal survey in which potential confounders are included.

Keywords

Federal statistical office · Outcome assessment (Health Care) · Epidemiology · Perinatal medicine · Health services research

denzen der verschiedenen Gestationsalter.

Die Destatis-Daten eignen sich dafür in besonderer Weise, die nekrotisierende Enterokolitis näher zu untersuchen, da sie eine ausreichende Fallzahl aufweisen. Eine vollständige Erfassung der Fälle der nekrotisierenden Enterokolitis ist jedoch aufgrund der Seltenheit der nekrotisierenden Enterokolitis in der Ge-

samtpopulation erforderlich, auch wenn die Destatis-Daten eine Erhöhung von 25 % des Risikos, an einer nekrotisierenden Enterokolitis zu erkranken oder zu versterben, zeigen. In einem ähnlich geringen Maß unterschieden sich die Inzidenzdichten zwischen Jungen und Mädchen in schwedischen Registerdaten [2]. Eine vergleichbare Effektstärke fand sich auch für das relative Risiko einer Er-

krankung an der nekrotisierenden Enterokolitis bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unterhalb 30 Wochen in Vermont [4] oder im kanadischen Frühgeborenenetzwerk für Frühgeborene unterhalb eines Gestationsalters von 29 Wochen [9]. Die geringe Effektstärke wird bestätigt durch Studien, die bei ähnlicher Effektstärke nicht das Kriterium der statistischen Signifikanz erreichten [25].

Auch ließen sich in der dänischen Registerstudie kein Unterschied in der kumulativen Inzidenzfunktion nach 180 Tagen nachweisen [16]. Allerdings ist zu bedenken, dass diese Registerdaten auch reifgeborene Kinder umfassen, wobei in diesen mehr als 10% der erfassten Fälle der nekrotisierenden Enterokolitis der untersuchten Gesamtpopulation auftraten [16].

Die seit dem 23.05.2019 bestehende Möglichkeit der sekundären Datennutzung der Qualitätssicherungsdaten im Rahmen des § 137 X SGB V ermöglicht es, in einem gestuften Verfahren vorzugehen: Die grundsätzliche Eignung der Hypothese kann kostenneutral an den frei verfügbaren Destatis-Daten – wie hier geschehen – getestet werden und, auf diesen Ergebnissen aufbauend, der Antrag für die sekundäre Datennutzung etabliert werden. Nur die höhere Detailtiefe der Qualitätssicherungsdaten würde es erlauben, verzerrende Faktoren wie Geburtsgewicht, Gestationsalter und Komorbiditäten in der Analyse zu berücksichtigen.

Allerdings sind die Destatis-Daten mit wesentlichen Mängeln behaftet: Der Vergleich mit den Daten der Perinatalerhebung zeigt, dass bundesweit nur in der Gruppe der Frühgeborenen unter 1500 g im Jahr 2017 289 Fälle einer nekrotisierenden Enterokolitis auftraten, die Destatis-Daten allerdings nur 153 Fälle erfassten. Die Differenz wird durch die Definition der Hauptdiagnose nach der Deutschen Kodierrichtlinie D002f bedingt sein, wonach die Hauptdiagnose in der rückblickenden Analyse diejenige ist, die den Krankenhausaufenthalt wesentlich bedingt hat. Mithin ist anzunehmen, dass es zu einer systematischen Verzerrung kommt: Eine relevante Anzahl an Fällen wird durch andere Diagnosen verdeckt sein. So werden insbesondere Fälle mit längerer Beatmungsdauer nicht erfasst werden, da hier die nekrotisierende Enterokolitis in der rückblickenden Analyse nicht den Krankenhausaufenthalt wesentlich bedingt hat.

Die Untererfassung von Fällen nekrotisierender Enterokolitis in den Destatis-Daten spiegelt sich auch in der, im Vergleich zu Registerdaten anderer Staaten,

ausgesprochen niedrigen Inzidenz wider: So zeigen sich in den Destatis-Daten lediglich eine Inzidenz von 0,25%, hingegen bereits 0,34% in schwedischen Registerdaten [2], 0,72% im US-Bundesstaat New York [19] und 0,74% in dänischen Registerdaten [16]. Bedauerlicherweise existieren keine vergleichbaren bevölkerungsbezogenen Daten für Deutschland insgesamt, jedoch immerhin für Baden-Württemberg im Zeitraum von 2010 bis 2012: Für alle Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unterhalb 1500 g ließ sich eine Inzidenz von 3,51% zeigen und eine ausgesprochen hohe Gesamtinzidenz von 5,3%, basierend auf den Daten der externen stationären Qualitätssicherung [5]. Dieses Beispiel weist somit darauf hin, dass sich gerade die Daten der verpflichtenden Qualitätssicherung für eine bevölkerungsbezogene Darstellung der Ergebnisse eignen, da alle Frühgeborenen erfasst werden.

Verglichen mit anderen Ländern findet sich in den Destatis-Daten eine augenscheinlich sehr niedrige Mortalität der nekrotisierenden Enterokolitis von unter 10%, wohingegen bis zu 30% in den Kohorten anderer Länder erfasst werden, so bis zu 29,2% in Dänemark [16]. Kohorten auf Basis von Patientendaten eines Krankenhausbetreibers in den Vereinigten Staaten [12] und schwedische Registerdaten [3] wiesen geringere Mortalitätsraten von lediglich 12% bzw. 15% aus, wohingegen die Daten des Geburtsjahrgangs 2010 des Deutschen Frühgeborenenetzwerks 36,7% aller Todesfälle der erfassten Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g auf eine nekrotisierende Enterokolitis oder eine fokale intestinale Perforation zurückführen [26]. Auch in den Daten der Allgemeinen Ortskrankenkassen für Frühgeborene unterhalb 1500 g Geburtsgewicht fand sich immer noch eine Mortalität der nekrotisierenden Enterokolitis von 20,5% [15]. Die Todesursachenstatistik nach § 2 VI 1 des Bevölkerungsstatistikgesetzes basiert auf den Einträgen in den ärztlichen Todesbescheinigungen, welche sich nur selten mit Obduktionsergebnissen decken [13]. Die Untererfassung der Mortalität ist somit auch auf fehlerhafte Todesbescheinigungen zurückzuführen,

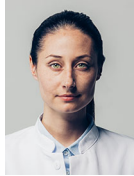
was durch die deutliche Abweichung zum ursächlichen Grundleiden in den Daten des Deutschen Frühgeborenenetzwerks indiziert wird [26].

Zwar sind die Ergebnisse aus den Destatis-Daten als relevantes Risikosignal zu betrachten, allerdings weisen die stark schwankenden Krankenhausverweildauern der verstorbenen Fälle auf mögliche Verzerrungen hin. Dies basiert darauf, dass zwei Drittel der an nekrotisierender Enterokolitis versterbenden Kinder binnen einer Woche nach Diagnose versterben [6]. Eine derart lange mittlere Krankenhausverweildauer wie in den Jahren 2008, 2010 und 2013 erscheint daher sehr ungewöhnlich und möglicherweise durch Verzerrungen verursacht.

Fazit für die Praxis

- Jungen erkranken und sterben häufiger an nekrotisierender Enterokolitis als Mädchen.
- Die Fallzahl der nekrotisierenden Enterokolitis hat seit dem Jahr 2000 um mehr als 2 Fälle/Jahr und Geschlecht abgenommen.
- Die Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis, bezogen auf alle Lebendgeburten, hat trotz steigender Geburtenzahl ebenfalls für beide Geschlechter abgenommen.
- Die Sterblichkeit hingegen blieb unverändert.
- Die frei verfügbaren Destatis-Daten sind mit Unwägbarkeiten belastet und sind nicht detailliert genug, um verzerrende Faktoren oder Aussagen, bezogen auf das Gestationsalter, zu berücksichtigen.
- Die detaillierten Daten der Perinatalerhebung des Qualitätssicherungsverfahrens des IQTIG würden eine vertiefte Analyse im Rahmen der sekundären Datennutzung ermöglichen.

Korrespondenzadresse



Dr. C. Oetzmann von Sochaczewski
Klinik und Poliklinik
für Kinderchirurgie,
Universitätsmedizin der
Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz
Langenbeckstraße 1,
55131 Mainz, Deutschland
c.oetzmann@gmail.com

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Schröder, O.J. Muensterer und C. Oetzmann von Sochaczewski geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Agarwal P, Sriram B, Rajadurai VS (2015) Neonatal outcome of extremely preterm Asian infants ≤ 28 weeks over a decade in the new millennium. *J Perinatol* 35:297–303. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.205>
2. Ahle M, Drott P, Andersson RE (2013) Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987–2009. *Pediatrics* 132:e443–e451. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3847>
3. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE (2018) Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS ONE* 13:e194352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194352>
4. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD (2018) Sex differences in mortality and morbidity of infants born at less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 142:e20182352. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2352>
5. Böhrer T, Bruder I, Ruef P et al (2014) Necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation in neonatal intensive care units in the state of Baden-Württemberg, Germany. *Pediatr Rep*. <https://doi.org/10.4081/pr.2014.5194>
6. Clark RH, Gordon P, Walker WM et al (2012) Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 32:199–204. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.65>
7. Farstad T, Bratlid D, Medbø S et al (2011) Bronchopulmonary dysplasia—prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants: prevalence, severity and predictive factors of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 100:53–58. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01959.x>
8. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, De Curtis M (2008) Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47:206–210. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318174e855>
9. Garfinkle J, Yoon EW, Alvaro R et al (2019) Trends in sex-specific differences in outcomes in extreme preterms: progress or natural barriers? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316399>
10. Göpel W (2016) Komplikationen bei Frühgebornen: Klinische und genetische Risikofaktoren. *Monatsschr Kinderheilkd* 164:668–672. <https://doi.org/10.1007/s00112-016-0124-9>
11. Groenendaal F, Termote J, van der Heide-Jalving M et al (2010) Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained? *Acta Paediatr* 99:354–358. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01648.x>
12. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V et al (2003) Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 23:278–285. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210892>
13. Illing G, Lessig R, Stang A (2019) Analyse der Kodierungsqualität der Leichenschauische und Obduktionsraten in Chemnitz, 2010–2013. *Gesundheitswesen*. <https://doi.org/10.1055/a-0820-3452>
14. Ito M, Tamura M, Namba F, Neonatal Research Network of Japan (2017) Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. *Pediatr Int* 59:898–905. <https://doi.org/10.1111/ped.13320>
15. Jeschke E, Biermann A, Günster C et al (2016) Mortality and major morbidity of very-low-birth-weight infants in Germany 2008–2012: a report based on administrative data. *Front Pediatr*. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00023>
16. Juhl SM, Gregersen R, Lange T, Greisen G (2019) Incidence and risk of necrotizing enterocolitis in Denmark from 1994–2014. *PLoS ONE* 14:e219268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219268>
17. Kang EY-C, Lien R, Wang N-K et al (2018) Retinopathy of prematurity trends in Taiwan: a 10-year nationwide population study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 59:3599. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24020>
18. Kiechl-Kohlendorfer U, Simma B, Urlsberger B et al (2019) Low mortality and short-term morbidity in very preterm infants in Austria 2011–2016. *Acta Paediatr*. <https://doi.org/10.1111/apa.14767>
19. Llanos AR, Moss ME, Pinzon MC et al (2002) Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 16:342–349. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.2002.00445.x>
20. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J (2017) Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a retrospective case-control study. *Pediatr Neonatol* 58:165–170. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.04.002>
21. Nunes MS, Heuer C, Marshall J et al (2019) epiR: tools for the analysis of epidemiological data
22. R Core Team (2019) R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna
23. Rose AT, Patel RM (2018) A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 23:374–379. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.07.005>
24. Seeman SM, Mehal JM, Haberling DL et al (2016) Infant and maternal risk factors related to necrotizing enterocolitis-associated infant death in the United States. *Acta Paediatr* 105:e240–e246. <https://doi.org/10.1111/apa.13390>
25. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA et al (2000) Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83:182F–185F. <https://doi.org/10.1136/fn.83.3.F182>
26. Stichtnoth G, Demmert M, Bohnhorst B et al (2012) Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German neonatal network. *Klin Padiatr* 224:276–281. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306344>
27. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al (2015) Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA* 314:1039. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
28. Yamoto M, Nakazawa Y, Fukumoto K et al (2016) Risk factors and prevention for surgical intestinal disorders in extremely low birth weight infants. *Pediatr Surg Int* 32:887–893. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3940-z>