



IQWiG-Berichte – Nr. 776

**Zusammenhang zwischen
Leistungsmenge und Qualität
des Behandlungsergebnisses
bei Stammzell-
transplantationen**

Rapid Report

Auftrag: V18-02
Version: 1.0
Stand: 04.06.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.08.2018

Interne Auftragsnummer:

V18-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Rapid Report wurde einem externen Review unterzogen.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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 „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerinnen und Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang C dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externer Sachverständiger

- Dominik Wolf, Universitätsklinik Innere Medizin V Hämatologie & Onkologie, Innsbruck

Externes Review des Rapid Reports

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn Abteilung für Integrierte Onkologie – CIO Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Höfer, Eva
- Altenhofen, Lutz
- Bender, Ralf
- Kromp, Mandy
- Mischke, Claudia
- Mosch, Christoph
- Sow, Dorothea

Schlagwörter: Mindestmenge, Stammzelltransplantation, Systematische Übersicht

Keywords: Minimum Volume, Stem Cell Transplantation, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kernaussage	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Leistungsmenge.....	6
4.1.3 Zielgrößen	6
4.1.4 Studientypen.....	7
4.1.5 Adjustierung	7
4.1.6 Studiendauer.....	7
4.1.7 Publikationszeitraum	8
4.1.8 Übertragbarkeit.....	8
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	8
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.2 Umfassende Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Informationsquellen.....	10
4.2.2 Selektion relevanter Studien.....	10
4.3 Informationsbewertung und Synthese	11
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	11
4.3.2 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse (Fragestellungen 1a und 1b).....	11
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials (Fragestellung 2).....	11
4.3.4 Zusammenfassende Bewertung der Informationen	12
5 Ergebnisse	13
5.1 Umfassende Informationsbeschaffung	13
5.1.1 Primäre Informationsquellen.....	13
5.1.1.1 Bibliografische Datenbanken.....	13
5.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	14

5.1.2.1	Anwendung weiterer Suchtechniken	14
5.1.2.2	Autorenanfragen	15
5.1.2.3	Zusätzliche relevante Studien	15
5.2	Resultierender Studienpool.....	15
5.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	15
5.3.1	Studiendesign und Datenquelle	20
5.3.2	Ziel der Studien	20
5.3.3	Beobachtungsdauer und Rekrutierungsländer	21
5.3.4	Definition der Leistungsmenge	21
5.3.5	Studienpopulation.....	22
5.3.6	Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
5.3.7	Relevante Zielgrößen	24
5.4	Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse (Fragestellungen 1a und 1b)	25
5.5	Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen	30
5.5.1	Ergebnisse zum Gesamtüberleben.....	30
5.5.2	Ergebnisse zur kombinierten Zielgröße ereignisfreies Überleben	32
5.5.3	Ergebnisse zur therapieassoziierten Mortalität.....	33
5.5.4	Ergebnisse zur nicht rezidivbedingten Mortalität.....	33
5.5.5	Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben	35
5.5.6	Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	37
5.5.7	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	38
5.6	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse.....	38
6	Diskussion.....	40
7	Fazit.....	46
8	Literatur	47
9	Studienlisten	52
9.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	52
9.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	52
Anhang A – Suchstrategien		59
Anhang B – Weitere Anhänge.....		64
B.1	Patientencharakteristika	64
Anhang C – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte		69
C.1	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen und des externen Reviewers	69

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Fragestellungen 1a und 1b.....	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für Fragestellung 2	9
Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	15
Tabelle 4: Studienpool für die Fragestellungen 1a und 1b.....	15
Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien	16
Tabelle 6: Übersicht über die in den Studien betrachteten Grunderkrankungen	23
Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	24
Tabelle 8: Matrix der relevanten Zielgrößen mit berichteten Ergebnissen	25
Tabelle 9: Aussagekraft der Ergebnisse	27
Tabelle 10: Matrix der relevanten Risikofaktoren, die bei der Adjustierung berücksichtigt wurden.....	29
Tabelle 11: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation (binär).....	30
Tabelle 12: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation.....	31
Tabelle 13: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach autologer Stammzelltransplantation (binär).....	31
Tabelle 14: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach autologer Stammzelltransplantation.....	32
Tabelle 15: Ergebnisse – ereignisfreies Überleben nach allogener Stammzelltransplantation	33
Tabelle 16: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation	34
Tabelle 17: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität nach autologer Stammzelltransplantation	35
Tabelle 18: Ergebnisse – rezidivfreies Überleben nach allogener Stammzelltransplantation	36
Tabelle 19: Ergebnisse – Rezidiv / Progression nach allogener Stammzelltransplantation.....	36
Tabelle 20: Ergebnisse – rezidivfreies Überleben nach autologer Stammzelltransplantation	37
Tabelle 21: Ergebnisse – Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation	37
Tabelle 22: Übersicht: Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und den Zielgrößen	39
Tabelle 23: Charakterisierung der Population der Studie Gratwohl 2015	64
Tabelle 24: Charakterisierung der Population der Studie Gratwohl 2014	65
Tabelle 25: Charakterisierung der Population der Studie Loberiza 2005	67
Tabelle 26: Charakterisierung der Population der Studie Schetelig 2017	68

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion..... 14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABMTR	Autologous Blood and Marrow Transplant Registry
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CSI	Clinical Severity Index
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
FACT	Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
HLA	humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISCT	International Society for Cell & Gene Therapy
JACIE	Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe & EBMT
KI	Konfidenzintervall
NRM	nicht rezidivbedingte Mortalität
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
TRM	therapieassoziierte Mortalität

Kernaussage

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Darstellung und Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei allogenen Stammzelltransplantationen bei Erwachsenen (Fragestellung 1a),
- die Darstellung und Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei autologen Stammzelltransplantationen bei Erwachsenen (Fragestellung 1b) sowie
- die Darstellung und Bewertung von Studien, die für Stammzelltransplantationen die Auswirkungen von konkret in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses untersuchen (Fragestellung 2).

Fazit

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei hämatopoetischen Stammzelltransplantationen konnten insgesamt 4 Registerstudien in die Bewertung eingeschlossen werden. Für 1 Studie wurde die Aussagekraft der Ergebnisse als hoch bewertet. Von den berichtsrelevanten Zielgrößen untersuchte diese Studie ausschließlich die Zielgröße Gesamtüberleben.

Hinsichtlich der Zielgröße Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse mit hoher Aussagekraft für beide Transplantationstypen nach bis zu 1 Jahr eine signifikante Zunahme mit steigender Leistungsmenge der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes. Diesen positiven Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses zeigen Studien mit Ergebnissen mit niedriger Aussagekraft ebenfalls für eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 8 Jahren, wobei die Leistungsmenge auf Transplantationszentrumsebene betrachtet wurde.

Für die anderen Zielgrößen waren ausschließlich Studien mit Ergebnissen mit niedriger Aussagekraft verfügbar. Für die kombinierte Zielgröße ereignisfreies Überleben kann bei allogener SZT ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und dem ereignisfreien Überleben nur für den Fall hergeleitet werden, dass die Leistungsmenge krankheitsspezifisch für Patientinnen und Patienten mit CLL definiert wurde. Ebenfalls kann ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der nicht rezidivbedingten Mortalität bei allogener SZT bei einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren hergeleitet werden. Für kürzere Beobachtungszeiten sind die beobachteten Zusammenhänge noch weniger ausgeprägt. Zudem zeigte sich ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und dem rezidivfreien Überleben bei allogener oder autologer SZT sowie dem Auftreten eines Rezidivs / einer Progression bei autologer SZT. Demgegenüber war für die allogenen SZT der beobachtete Zusammenhang zwischen der Zielgröße Auftreten

eines Rezidivs / einer Progression nach 5 beziehungsweise 6 Jahren Nachbeobachtungszeit weniger ausgeprägt.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der nicht rezidivbedingten Mortalität bei autologer SZT sowie dem Auftreten eines Rezidivs / einer Progression bei allogener SZT und einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren hergeleitet werden.

Zu den anderen Zielgrößen, wie zum Beispiel der akuten oder chronischen GvHD oder der Lebensqualität, lagen in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Daten vor beziehungsweise wurden keine Daten berichtet.

Für die Untersuchung der Auswirkungen von konkret für Stammzelltransplantationen in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses konnten keine Studien identifiziert werden.

1 Hintergrund

Zusammenhang Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses

Bereits 1979 untersuchten Luft et al. für 12 chirurgische Eingriffe von unterschiedlicher Komplexität den Zusammenhang zwischen der Menge der erbrachten Leistung und der Qualität des Behandlungsergebnisses [1]. Ihre Untersuchungen zeigten, dass für komplexe Operationen die Menge der erbrachten Leistung eines Krankenhauses mit der Qualität des Behandlungsergebnisses korreliert. In den folgenden Jahren wurde in verschiedenen Studien ein ähnlicher Zusammenhang für eine Vielzahl von medizinischen Leistungen in unterschiedlichen Gesundheitssystemen aufgezeigt, wobei die Untersuchungen sowohl in Bezug auf die Leistungsmenge pro Krankenhaus als auch pro Ärztin oder Arzt durchgeführt wurden [2-5].

Auf dem Grundgedanken, dass ein konkreter Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolges und der routinierten Leistungserbringung maßgeblich Beteiligter bestehen kann, basiert der gesetzliche Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Bezug auf die Mindestmengenregelungen [6]. So beschließt dieser im Zusammenhang mit der Qualitätssicherung bei zugelassenen Krankenhäusern einen Katalog planbarer Leistungen, bei denen die Qualität des Behandlungsergebnisses von der Menge der erbrachten Leistung abhängig ist. Diese Abhängigkeit ist auf der Grundlage entsprechender Studien zu beurteilen [7]. Im Dezember 2003 wurden erstmalig in Deutschland vom G-BA auf der Rechtsgrundlage des § 137 Abs. 3 Satz 1 Nr. 2 SGB V verbindliche Mindestmengen festgelegt.

Diese Mindestmengenregelungen sind für die nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser verbindlich und legen fest, in welchem Fall ein Krankenhaus die Leistungen erbringen darf, zu denen Mindestmengen festgelegt sind [8]. Es gelten allerdings einige Ausnahmeregelungen. So bleiben zum Beispiel Notfälle grundsätzlich von den Mindestmengenregelungen unberührt. Die für die Krankenhausplanung zuständigen Landesbehörden können zudem Ausnahmeregelungen für solche Leistungen bestimmen, bei denen die Anwendung der Mindestmengenregelung die Sicherstellung einer flächendeckenden Versorgung der Bevölkerung gefährden könnte.

Unter anderem sind aufgrund der multiplen Einflussfaktoren auf den Erfolg einer Behandlung die Definition von Leistungen und die Benennung von Schwellenwerten für die Mindestmengen nicht einfach.

Die derzeit gültige jährliche Mindestmenge für autologe / allogene Knochenmarktransplantationen und periphere hämatopoetische Stammzelltransplantationen (SZTs) liegt bei 25 SZTs pro Standort eines Krankenhauses [8].

Stammzelltransplantation

Unter einer hämatopoetischen SZT wird jedes Verfahren verstanden, bei dem hämatopoetische, d. h. blutbildende Zellen jedweder Quelle von einem Spender auf einen Empfänger übertragen werden mit dem Ziel, die Blutbildung komplett oder teilweise wiederaufzubauen [9]. Sie ist

eine potenziell kurative Therapie für viele lebensbedrohliche Krebserkrankungen und einige nicht maligne Erkrankungen [10].

Man unterscheidet die allogene und die autologe SZT, wobei bei beiden Verfahren der eigentlichen SZT eine Konditionierungstherapie vorgeschaltet ist.

Konditionierung

Die Konditionierung wird in der Regel als Chemotherapie oder als Ganzkörperbestrahlung mit oder ohne Chemotherapie durchgeführt. Man unterscheidet je nach Intensität das myeloablative, das nicht myeloablative und das intensitätsreduzierte Regime.

Die myeloablative Konditionierung verfolgt 3 Hauptziele [11]:

- Induktion einer Myeloablation, d. h. die Schaffung eines „Raums“ für die Ansiedlung der transplantierten Stammzellen,
- Induktion einer Immunsuppression beim Empfänger zur Verhinderung der Abstoßung des Transplantats und
- Eradikation, d. h. die Dezimierung der malignen Zellen.

Allerdings ist die myeloablative Konditionierung mit einer beträchtlichen transplantationsassoziierten Mortalität verbunden.

Mit einer nicht myeloablative und einer intensitätsreduzierten Konditionierung wird die Intention verfolgt, eine Balance zwischen der transplantationsassoziierten Mortalität und dem Risiko eines erneuten Rezidivs zu erreichen. Ihr primäres Ziel ist die Immunsuppression [12,13]. Aufgrund der verminderten Organtoxizität bei einer nicht myeloablative Konditionierung kann die allogene SZT bei einer erweiterten Patientengruppe eingesetzt werden [11].

Eine grundsätzliche Empfehlung für ein bestimmtes Konditionierungsregime kann bei keiner Krankheitsentität gegeben werden. Die Intensität der Konditionierung sollte individuell in Abhängigkeit von der Komorbidität, dem Alter, dem Remissionsstatus, dem Rezidivrisiko und dem bei den verschiedenen Krankheiten unterschiedlich stark ausgeprägten Graft-versus-Tumour-Effekt (Immunzellen des Spenders greifen die Krebszellen an) gewählt werden [14,15].

Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen SZT erhält die Patientin oder der Patient Stammzellen von einer anderen, gesunden Person. Die Spenderstammzellen können dem peripheren Blut, dem Knochenmark oder der Nabelschnur entnommen werden. Voraussetzung für eine Transplantation ist, dass die Spenderin oder der Spender mit der Patientin oder dem Patienten in bestimmten Gewebemerkmale auf der Oberfläche der weißen Blutzellen, den sogenannten Humanes-Leukozytenantigen(HLA)-Merkmalen, weitgehend übereinstimmt. Wichtig ist dies zum einen, um

die Gefahr einer Transplantatabstoßung (Host-versus-Graft-Reaktion) gering zu halten, und zum anderen, damit die Abwehrreaktionen des gespendeten Knochenmarks gegen den Organismus des Empfängers (Graft-versus-Host Disease [GvHD]) nicht zu stark ausfallen [16,17]. HLA-identische Familienangehörige werden meist HLA-kompatiblen Fremd Spendern vorgezogen. Als Familienangehörige kommen in erster Linie Geschwister infrage, denn statistisch gesehen ist 1 von 4 Geschwistern HLA-identisch.

Der Erfolg der Transplantation zeigt sich zum einen in der Wiederherstellung der normalen Blutbildung im Knochenmark, der sogenannten hämatologischen Rekonstitution, und zum anderen im Chimärismus ohne weitere Immunsuppression [18]. Ziel ist das Erreichen eines 100%igen Spender-Chimärismus, das heißt, die Blutbildung wurde komplett von den Stammzellen des Spenders übernommen. Wird diese 100 %-Marke nicht erreicht, kann dies ein Hinweis auf ein Rezidiv oder Transplantatversagen sein.

Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autologen SZT werden der Patientin oder dem Patienten Stammzellen entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. In der Regel werden die Stammzellen aus dem peripheren Blut gewonnen. Zum Zeitpunkt der Entnahme der Stammzellen sollte sich die Patientin oder der Patient in Remission befinden. Um eine Remission zu erreichen, erhält die Patientin oder der Patient zur initialen Tumorzellreduktion zunächst eine Induktionschemotherapie.

Bevor der Patientin oder dem Patienten die eigenen Stammzellen retransplantiert werden, erfolgt eine Konditionierung, in der Regel eine myeloablative Therapie.

Bei der autologen SZT besteht die Gefahr, dass mit der Transplantation auch wieder geschädigte Zellen in den Körper gelangen, die die Chemotherapie überlebt haben, und es dadurch zu einem Rezidiv kommt. Gegenüber der allogenen SZT hat sie den Vorteil, dass keine immunologischen Komplikationen wie eine Graft-versus-Host-Reaktion oder eine Transplantatabstoßung zu befürchten sind.

2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Darstellung und Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei allogenen Stammzelltransplantationen bei Erwachsenen (Fragestellung 1a),
- die Darstellung und Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei autologen Stammzelltransplantationen bei Erwachsenen (Fragestellung 1b) sowie
- die Darstellung und Bewertung von Studien, die für Stammzelltransplantationen die Auswirkungen von konkret in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses untersuchen (Fragestellung 2).

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.08.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer systematischen Literaturrecherche und Evidenzbewertung zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen beauftragt.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Aufgrund der unterschiedlichen Fragestellungen erfolgte an entsprechenden Stellen eine Differenzierung der Methodik.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung wurden je nach Fragestellung Studien mit folgenden Patientinnen und Patienten aufgenommen:

- Fragestellung 1a: erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einer allogenen hämatopoetischen SZT behandelt wurden
- Fragestellung 1b: erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einer autologen hämatopoetischen SZT behandelt wurden
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einer allogenen oder autologen hämatopoetischen SZT behandelt wurden

4.1.2 Leistungsmenge

Die Leistungsmenge wurde definiert als die Anzahl der durchgeführten SZTs (allogene und autologe) pro Krankenhaus, pro Ärztin oder Arzt oder pro Kombination Krankenhaus und Ärztin oder Arzt.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
 - therapieassoziierte Mortalität (TRM) (inklusive transplantationsassoziierte Mortalität)
 - nicht rezidivbedingte Mortalität (NRM)
- Morbidität
 - krankheitsfreies Überleben (Auftreten eines Rezidivs / einer Progression)
 - unerwünschte Wirkungen der Therapie wie
 - schwerwiegende oder lebensbedrohliche GvHD oder chronische GvHD (Fragestellung 1a und 2)
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
 - Auftreten von Sekundärneoplasien
 - gegebenenfalls weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen

Sollten zu weiteren Zielgrößen Daten verwertbar sein, konnten diese ebenfalls einbezogen werden.

4.1.4 Studientypen

Für die Fragestellungen 1a und 1b eignen sich Beobachtungsstudien (z. B. Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien), da der statistische Zusammenhang zwischen einer Leistungsmenge und dem Auftreten eines Ereignisses (siehe Zielgrößen Abschnitt 4.1.3) auf Basis dieser Studien untersucht werden kann.

Für Fragestellung 2 eignen sich adäquat kontrollierte Interventionsstudien. Die zu prüfende Intervention war in diesem Fall die Vorgabe einer Mindestfallzahl. Mögliche Vergleichsgruppen waren diejenigen ohne jegliche Mengenvorgabe oder mit einer anderen vorgegebenen Menge.

4.1.5 Adjustierung

Die Qualität des Behandlungsergebnisses einer SZT wird von der Grunderkrankung und individuellen Risikofaktoren wie zum Beispiel dem Patientenalter, dem Remissionsstatus, der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten und bei der allogenen SZT von der HLA-Übereinstimmung entscheidend beeinflusst. Indikationsspezifisch können darüber hinaus noch andere Risikofaktoren möglich sein.

Voraussetzung für den Einschluss in die Untersuchung war daher, dass in den Studien eine adäquate Kontrolle von Störgrößen (Risikoadjustierung) erfolgte. Von einer adäquaten Kontrolle wurde ausgegangen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Krankenhäuser beziehungsweise der Ärztinnen und Ärzte mit hohen und niedrigen Fallzahlen für relevante Störgrößen mittels geeigneter statistischer Methoden in der Auswertung der Studie berücksichtigt wurde.

Ebenso mussten Clustereffekte (d. h. zum Beispiel eine aufgrund krankenhausspezifischer Gegebenheiten größere Ähnlichkeit des Outcomes der Patientinnen und Patienten innerhalb eines Krankenhauses im Vergleich zu Patientinnen und Patienten aus unterschiedlichen Krankenhäusern) über adäquate statistische Verfahren berücksichtigt worden sein.

4.1.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.7 Publikationszeitraum

Entsprechend dem Auftrag wurden Studien mit einem Publikationsdatum ab Januar 2000 in die Untersuchung eingeschlossen.

4.1.8 Übertragbarkeit

Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf das deutsche Gesundheitssystem zu gewährleisten, wurden Studien aus den europäischen Ländern sowie den USA, Kanada, Australien und Neuseeland berücksichtigt.

Bei multinationalen Studien musste der Anteil der Daten aus den genannten Ländern mindestens 80 % betragen.

4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In den folgenden Tabellen sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Fragestellungen 1a und 1b

Einschluss- und Ausschlusskriterien	
E1.1	erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer allogenen SZT (Fragestellung 1a) ▪ oder einer autologen SZT (Fragestellung 1b) behandelt wurden (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E1.2	Untersuchung zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses
E1.3	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E1.4	Beobachtungsstudie wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E1.5	adäquate Adjustierung wie in Abschnitt 4.1.5 formuliert
E1.6	Publikationsdatum ab Januar 2000
E1.7	Vollpublikation verfügbar ^a
E1.8	Studien, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind (siehe auch Abschnitt 4.1.8)
A1.1	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [19] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STROBE-Statements [20] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; SZT: Stammzelltransplantation</p>	

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für Fragestellung 2

Einschluss- und Ausschlusskriterien	
E2.1	erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer allogenen oder autologen SZT (Fragestellung 2) behandelt wurden (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2.2	Prüfintervention: Anwendung einer Mindestfallzahl (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E2.3	Vergleichsintervention: Anwendung einer anderen oder keiner Mindestfallzahl (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E2.4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E2.5	Interventionsstudie wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E2.6	Publikationsdatum ab Januar 2000
E2.7	Vollpublikation verfügbar ^a
E2.8	Studien, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind (siehe auch Abschnitt 4.1.8)
A2.1	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [19] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des TREND-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; SZT: Stammzelltransplantation; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1.1 / E2.1 (Population) und E1.2 (Leistungsmenge) beziehungsweise E2.2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E2.3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1.1 / E2.1 und E1.2 / E2.2 und E2.3 bei weniger als 80 % erfüllt waren, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wurde eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Autorenanfragen

4.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen sollten von 1 Person in Bezug auf Studien gesichtet werden. Die identifizierten Studien sollten dann auf ihre Relevanz geprüft werden. Der gesamte Prozess sollte anschließend von einer 2. Person überprüft werden. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten sollten, war geplant, diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufzulösen.

4.3 Informationsbewertung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Untersuchung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich zu einem Aspekt im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten oder aber aus multiplen Angaben innerhalb eines Dokumentes selbst Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben konnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Untersuchung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % war.

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Untersuchung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.3.2 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse (Fragestellungen 1a und 1b)

Für die Fragestellungen 1a und 1b wurde die Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Beobachtungsstudien auf Basis von Qualitätskriterien, die speziell für Studien zur Bewertung von Mengen-Ergebnis-Beziehungen entwickelt wurden, eingeschätzt [22-25]. Bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse wurde u. a. geprüft, wie die Risikoadjustierung durchgeführt wurde, d. h. welche Risikofaktoren berücksichtigt und welche Quellen verwendet wurden (administrative Datenbanken, klinische Datenbanken, Krankenakten). Ebenso wurde die Qualität der verwendeten statistischen Modelle zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bewertet, welche von der Form der Betrachtung des Merkmals Volumen (kontinuierlich, kategoriell), von der Berücksichtigung von Cluster-effekten (siehe Abschnitt 4.1.5) und von der Überprüfung der Modellgüte abhängt [26]. Die Vollständigkeit der Berichterstattung (z. B. Beschreibung der ausgewerteten Daten, Angabe von Punktschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten) wurde ebenfalls als Aspekt der Aussagekraft der Ergebnisse betrachtet. Basierend auf der Gesamtheit dieser Qualitätskriterien wurde eine Qualitätseinstufung der Beobachtungsstudien in Studien mit hoher und niedriger Aussagekraft vorgenommen.

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials (Fragestellung 2)

Für die Fragestellung 2 war geplant, das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen kontrollierten Interventionsstudien entsprechend den Allgemeinen Methoden 5.0, Kapitel 9 [27] zu bewerten.

4.3.4 Zusammenfassende Bewertung der Informationen

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

Wenn möglich sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus geeignete metaanalytische Verfahren eingesetzt werden [27]. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

5 Ergebnisse

5.1 Umfassende Informationsbeschaffung

5.1.1 Primäre Informationsquellen

5.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 08.12.2018 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.2.

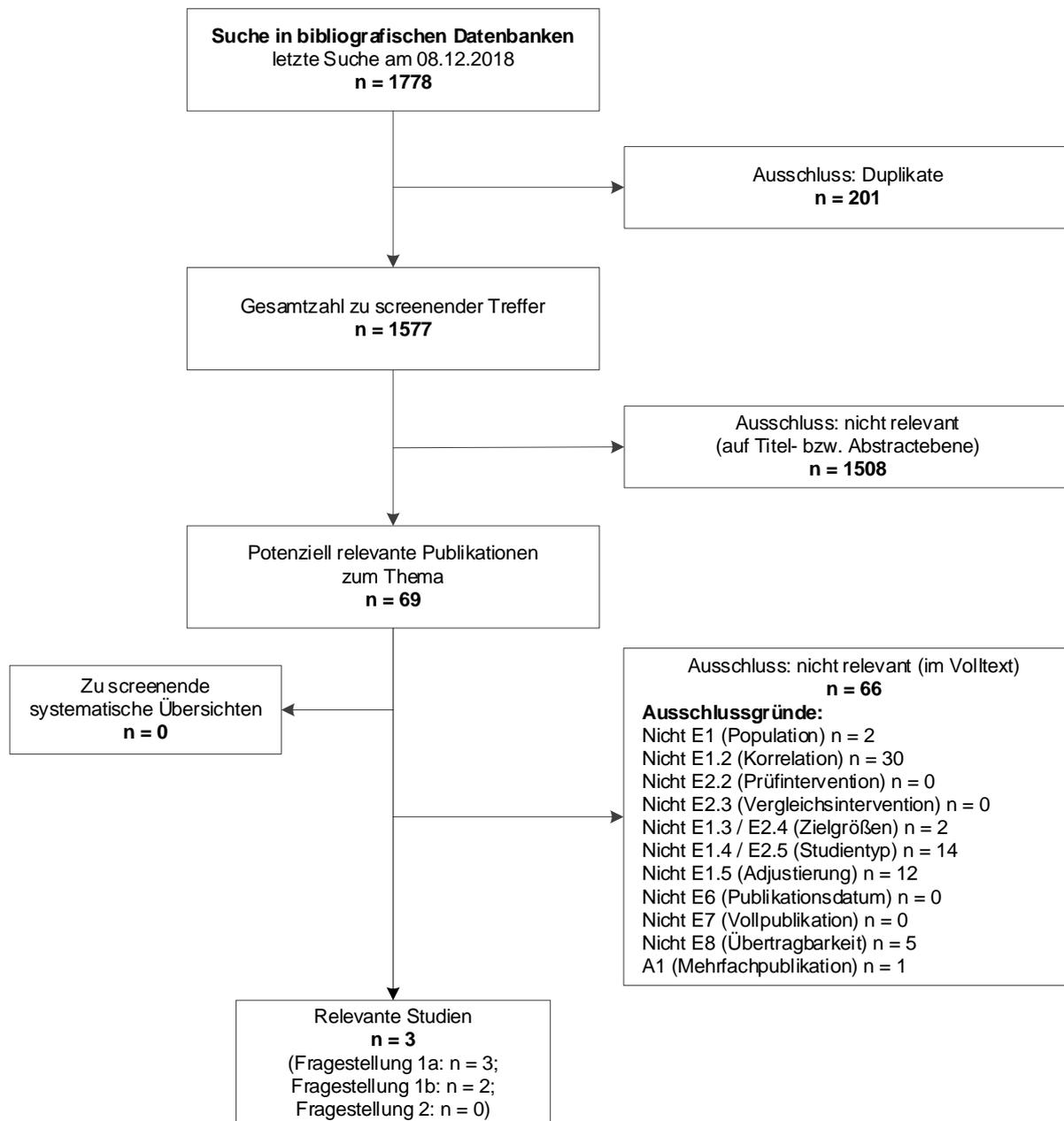


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

5.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

5.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine relevanten systematischen Übersichten identifiziert.

5.1.2.2 Autorenanfragen

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

5.1.2.3 Zusätzliche relevante Studien

Es wurde folgende relevante Studie identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnte (Tabelle 3):

Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])	Relevant für
Gratwohl 2014	Vollpublikation [28]	Fragestellung 1a und 1b

5.2 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 4 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt 9.1. Zur Beantwortung der Fragestellung 1a konnten 4 Studien und zur Beantwortung der Fragestellung 1b 3 Studien herangezogen werden. Es wurden keine kontrollierten Interventionsstudien zur Beantwortung der Fragestellung 2 identifiziert. Die Begründungen für die Nichtberücksichtigung der anderen Studien sind in Abschnitt 9.2 dokumentiert.

Tabelle 4: Studienpool für die Fragestellungen 1a und 1b

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Relevant für
Gratwohl 2015	ja [29]	Fragestellungen 1a und 1b
Gratwohl 2014	ja [28]	Fragestellungen 1a und 1b
Loberiza 2005	ja [3]	Fragestellungen 1a und 1b
Schetelig 2017	ja [30]	Fragestellung 1a

5.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die berichtsrelevanten Charakteristika der eingeschlossenen Studien zu den Fragestellungen 1a und 1b werden in Tabelle 5 bis Tabelle 8 dargestellt und im Folgenden zusammenfassend erläutert.

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie / Studiendesign (Datenquelle)	Ziel der Studie	Beobachtungsdauer / Zeitraum der Transplantationen / Rekrutierungsland	Definition der Leistungsmenge	Auswertung der Leistungsmenge / Zahl der Einheiten gesamt und ggf. pro Leistungsmengenkategorie
Gratwohl 2015 retrospektive Beobachtungsstudie (EBMT-Register)	Einfluss von transplantationszentrums- und länderspezifischen ökonomischen Faktoren auf das Langzeit-Behandlungsergebnis einer allogenen oder autologen SZT	Nachbeobachtungsdauer: 8 Jahre Zeitraum der Transplantationen: 01.01.1999–31.12.2006 letzte Datenerhebung: 01.01.2015 26 europäische Länder (inkl. Israel, Russland und Türkei) ^a	Anzahl der autologen bzw. allogenen SZTs bezogen auf die jeweilige Hauptindikation pro Transplantationszentrum im jeweiligen Jahr der SZT	<u>Auswertung:</u> pro Erhöhung der LM um 10 Patientinnen und Patienten <u>TZ gesamt:</u> 404 <u>Pat. gesamt:</u> 102 549 allogene SZT: 37 542 autologe SZT: 65 007
Gratwohl 2014 retrospektive Beobachtungsstudie (EBMT-Register)	Einfluss der JACIE-Akkreditierung auf das Therapieergebnis einer allogenen oder autologen SZT	Nachbeobachtungsdauer: 6 Jahre Zeitraum der Transplantationen: 01.01.1999–31.12.2006 keine Nennung der Rekrutierungsländer ^b	Anzahl der autologen bzw. allogenen SZTs bezogen auf die jeweilige Hauptindikation pro Transplantationszentrum im Jahr der jeweiligen SZT	<u>Auswertung:</u> pro Erhöhung der LM um 1 Quartil ^c <u>TZ gesamt:</u> 585 ^{d, e} Allogene SZT: <u>Pat. gesamt:</u> 41 623 1. Quartil: 2199 2. Quartil: 5763 3. Quartil: 10 316 4. Quartil: 23 345 Autologe SZT: <u>Pat. gesamt:</u> 66 281 1. Quartil: 3938 2. Quartil: 10 005 3. Quartil: 18 286 4. Quartil: 34 052

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie / Studiendesign (Datenquelle)	Ziel der Studie	Beobachtungsdauer / Zeitraum der Transplantationen / Rekrutierungsland	Definition der Leistungsmenge	Auswertung der Leistungsmenge / Zahl der Einheiten gesamt und ggf. pro Leistungsmengenkategorie
Loberiza 2005 retrospektive Beobachtungsstudie (IBMTR und ABMTR Center Characteristics Surveys)	Einfluss der Charakteristika des Transplantations- zentrums sowie des Behandelnden auf das Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantationen zur Behandlung einer hämatologischen Erkrankung	Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage, 1 Jahr Zeitraum der Transplantationen: 1998–2000 Vereinigte Staaten von Amerika	Anzahl der allogenen bzw. autologen SZT pro Arzt in 1 Jahr	<u>Auswertung:</u> 2 Kategorien, ≤ Median der jährlichen LM und > Median der jährlichen LM Allogene SZT: <u>TZ gesamt:</u> 88 LM ≤ 20 Pat./1 MD: 36 ^e (41 %)° LM > 20 Pat./1 MD: 52 ^e (59 %)° <u>Pat. gesamt:</u> 1426 LM ≤ 20 Pat./1 MD: 762 (53 %) LM > 20 Pat./1 MD: 664 (47 %) Autologe SZT: <u>TZ gesamt:</u> 142 LM ≤ 12 Pat./1 MD: 71 (50 %) LM > 12 Pat./1 MD: 71 ^{e, f} (50 %) <u>Pat. gesamt:</u> 2859 LM ≤ 12 Pat./1 MD: 646 (23 %) LM > 12 Pat./1 MD: 2213 (77 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie / Studiendesign (Datenquelle)	Ziel der Studie	Beobachtungsdauer / Zeitraum der Transplantationen / Rekrutierungsland	Definition der Leistungsmenge	Auswertung der Leistungsmenge / Zahl der Einheiten gesamt und ggf. pro Leistungsmengenkategorie
Schetelig 2017 retrospektive Beobachtungsstudie (EBMT-Register und Survey der Data Quality Initiative)	Evaluation von Ungleichheiten der Behandlungsergebnisse bei allogenen Stammzell- transplantationen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	Nachbeobachtungsdauer: 5 Jahre Zeitraum der Transplantationen: Januar 2000–Dezember 2011 10 europäische Länder	Anzahl der allogenen SZTs allgemein bzw. bei Patientinnen und Patienten mit CLL pro Transplantationszentrum in den letzten beiden Jahren vor der jeweiligen SZT	<u>Auswertung:</u> pro Erhöhung der LM um 1 Patientin oder 1 Patienten in den letzten beiden Jahren vor der Transplantation <u>TZ gesamt:</u> 30 <u>Pat. gesamt:</u> 684 LM bezogen auf allogene SZT allgemein im Studienzeitraum: LM ≤ 450 Pat.: 10 TZ (33 %) 334 Pat. ^g (192–448) ^g LM 451–700 Pat.: 10 TZ (33 %) 516 Pat. ^g (452–589) ^g LM > 700 Pat.: 10 TZ (33 %) 822 Pat. ^g (701–1690) ^g LM bezogen auf allogene SZT bei CLL: LM < 20 Pat.: 12 TZ (40 %) 15 Pat. ^g (7–18) ^h LM 20 – 34 Pat.: 10 TZ (33 %) 29 Pat. ^g (20–31) ^h LM ≥ 35 Pat.: 8 TZ (27 %) 52 Pat. ^g (35–128) ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

a: Das Einschlusskriterium E1.8 (Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem) wird als erfüllt angesehen.
b: Die Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 beruhen gemäß den Angaben in Gratwohl 2015 auf dem gleichen Datensatz, geben aber unterschiedliche Patientenzahlen an.
c: Die Transplantationszentren wurden auf Basis ihrer Leistungsmenge in sukzessive Quartile eingeteilt.
d: 162 akkreditierte Zentren und 423 nicht akkreditierte Zentren
e: eigene Berechnung
f: Angabe in der Publikation: 72 TZ. Die Anzahl der Zentren insgesamt beträgt 142 und 50 % der Zentren sind in jeweils 1 der Leistungsmengenkategorien.
g: Median
h: Spannweite
ABMTR: Autologous Blood and Marrow Transplant Registry; CLL: chronische lymphatische Leukämie; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; IBMTR: International Bone Marrow Transplant Registry; ISCT: International Society for Cell & Gene Therapy; JACIE: Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT; LM: Leistungsmenge; MD: Facharzt, Arzt, Assistenzarzt; Pat.: Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation; TZ: Transplantationszentrum

5.3.1 Studiendesign und Datenquelle

Insgesamt wurden 4 Kohortenstudien eingeschlossen, die auf Daten klinischer Register beruhen. 3 Studien basieren auf Daten des Registers der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Gratwohl 2015, Gratwohl 2014, Schetelig 2017) und 1 Studie auf Daten des International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) und des Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR) (Loberiza 2005). Diese 3 Register enthalten Daten, die nach Zustimmung der Patientin oder des Patienten von den Mitgliederzentren auf freiwilliger Basis eingegeben werden. Ziel dieser Register ist es, für Studien und den wissenschaftlichen Austausch einen Datenpool zur Verfügung zu stellen und so das Überleben, die Behandlung und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu verbessern [31,32].

5.3.2 Ziel der Studien

Die Studien Loberiza 2005 und Schetelig 2017 benannten die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Behandlungsergebnis als primäres Ziel. In den Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 wurde ein solcher Parameter als einer von mehreren Faktoren, die das Behandlungsergebnis beeinflussen können, untersucht.

Die Studie Gratwohl 2015 baut auf der aktuellen Diskussion um Mindestmengen und auf der Nachfrage nach objektiven Messinstrumenten für die Patientensicherheit und das Behandlungsergebnis auf. Sie untersucht, ob makroökonomische Faktoren auf Länderebene und mikroökonomische Faktoren auf Transplantationszentrumsebene das Behandlungsergebnis einer hämatopoetischen SZT beeinflussen. Auf Transplantationszentrumsebene werden der Einfluss der Leistungsmenge, der Einfluss der Anzahl der Jahre, in denen Transplantationen bereits durchgeführt wurden, und der Einfluss der Akkreditierung beim Joint Accreditation Committee of International Society for Cell & Gene Therapy ISCT-Europe & EBMT (JACIE) untersucht.

In der Studie Gratwohl 2014 wurden die Auswirkungen der Einführung des JACIE-Qualitätsmanagementsystems auf das Behandlungsergebnis einer allogenen oder autologen SZT untersucht. Die Autoren gehen der Frage nach, ob die Einführung eines Qualitätsmanagementsystems bei einer komplexen Behandlung wie der SZT, die die Kooperation verschiedenster Leistungserbringer erfordert, einen positiven Einfluss auf die Qualität des Behandlungsergebnisses hat. Die Anzahl der jährlich durchgeführten SZTs wurde als einer der Faktoren untersucht, die das Behandlungsergebnis der SZT beeinflussen können.

Die Autoren der Studie Loberiza 2005 untersuchten, ob neben der Anzahl der durchgeführten Transplantationen weitere Faktoren Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben. Sie wollten sich ausdrücklich nicht auf die Leistungsmenge pro Transplantationszentrum begrenzen, sondern untersuchten neben dem Einfluss anderer Transplantationszentrum-Charakteristika auch den Einfluss der Charakteristika der Behandelnden. Unter anderem untersuchten sie den

Einfluss der Anzahl der von einer Ärztin oder einem Arzt durchgeführten SZTs auf die Qualität des Behandlungsergebnisses.

Ziel der Studie Schetelig 2017 waren die Quantifizierung und Erklärung der Variabilität des Behandlungsergebnisses einer allogenen SZT bei Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Denn auch wenn in den letzten Jahren Fortschritte in der medikamentösen Behandlung dieser Erkrankung erzielt wurden, bleibt die SZT eine wichtige zusätzliche Therapieoption.

5.3.3 Beobachtungsdauer und Rekrutierungsländer

Die Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 beruhen auf Daten von Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 1999 bis 2006 eine SZT erhalten haben. In der Studie Gratwohl 2015 wird darauf hingewiesen, dass für die Untersuchung die gleiche Kohorte genutzt wurde wie für die Studie Gratwohl 2014. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weicht in den beiden Studien jedoch voneinander ab. Beide Studien werten demnach einen nahezu gleichen Datenpool aus, jedoch hinsichtlich unterschiedlicher Fragestellungen. Die Studie Loberiza 2005 beruht auf Daten von Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Zeitraums von 1998 bis 2000 eine SZT erhielten. Die Studie Schetelig 2017 schließt mit einem Zeitraum von 2000 bis 2011 die aktuellsten Daten ein.

Die Studien Gratwohl 2015, Gratwohl 2014 und Schetelig 2017 beruhen auf Daten von Patientinnen und Patienten aus europäischen Ländern, die Daten an das EBMT-Register übermitteln. In der Studie Gratwohl 2015 werden insgesamt 26 Rekrutierungsländer genannt, unter anderem auch Krankenhäuser in Israel, Russland und der Türkei, die dem EBMT-Register berichten. In der Studie Gratwohl 2014 werden die Länder nicht genannt, aus denen Daten des EBMT-Registers einbezogen worden. In der Studie Schetelig 2017 wurden Daten aus 10 europäischen Ländern ausgewertet. Die Studie Loberiza 2005 beruht als einzige der eingeschlossenen Studien auf Daten von Krankenhäusern in den Vereinigten Staaten von Amerika.

5.3.4 Definition der Leistungsmenge

Die Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 definieren die Leistungsmenge als Anzahl der pro Transplantationszentrum durchgeführten allogenen beziehungsweise autologen hämatopoetischen SZTs bezogen auf die jeweiligen Hauptindikationen in dem jeweiligen Jahr der Transplantation. In der Studie Gratwohl 2015 wurde die Leistungsmenge als kontinuierliche Variable für die Analyse verwendet und die Ergebnisse pro Anstieg der Leistungsmenge um 10 Patientinnen und Patienten im Jahr angegeben. Zusätzlich wurde in der Studie Gratwohl 2015 eine kategorielle Modellierung vorgenommen. Demgegenüber wurde die Leistungsmenge in der Studie Gratwohl 2014 als kategorielle Variable betrachtet und die Transplantationszentren entsprechend ihrer Leistungsmenge in sukzessive Quartile eingeteilt.

In der Studie Schetelig 2017 wurde die Leistungsmenge ebenso wie in den Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 pro Transplantationszentrum definiert, und zwar zum einen

als Anzahl der allogenen SZTs allgemein und zum anderen als Anzahl der allogenen SZTs bei Patientinnen und Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie in den letzten beiden Jahren vor der Transplantation. Die Leistungsmenge wurde in der Analyse als kontinuierliche Variable betrachtet und die Ergebnisse werden pro Erhöhung der Leistungsmenge um eine Patientin oder einen Patienten in den letzten beiden Jahren vor der Transplantation angegeben.

Demgegenüber definiert die Studie Loberiza 2005 die Leistungsmenge auf Ebene der behandelnden Ärztin beziehungsweise des behandelnden Arztes, das heißt als die Anzahl der allogenen beziehungsweise autologen SZTs, die die Ärztin beziehungsweise der Arzt pro Jahr durchgeführt hat. Die Leistungsmenge wurde als kategoriale Variable betrachtet und für die allogene und die autologe SZT jeweils in 2 Kategorien bezogen auf den Median eingeteilt. Der Median für die allogene SZT lag bei 20 und für die autologe SZT bei 12 Patientinnen und Patienten im Jahr.

5.3.5 Studienpopulation

Für die allogene SZT reicht die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten von 684 (Schetelig 2017) bis 41 623 (Gratwohl 2014) und für die autologe SZT von 2859 (Loberiza 2005) bis 66 281 (Gratwohl 2014). In den Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 wird die Gesamtanzahl der Krankenhäuser, von denen Patientendaten in die Untersuchung eingingen, angegeben, diese aber nicht nach den Verfahren allogene und autologe SZT aufgeschlüsselt. In die Studie Gratwohl 2015 wurden insgesamt Patientinnen und Patienten aus 404 Krankenhäusern eingeschlossen und in die Studie Gratwohl 2014 Patientinnen und Patienten aus 162 akkreditierten Krankenhäusern und aus 423 nicht akkreditierten Krankenhäusern. In die Studie Schetelig 2017 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit CLL, die mit einer allogenen SZT behandelt wurden, aus 30 Krankenhäusern eingeschlossen.

Die folgende Tabelle 6 gibt einen Überblick darüber, welche Grunderkrankungen die Patientinnen und Patienten aufwiesen, die in den jeweiligen Studien mit einer allogenen beziehungsweise einer autologen SZT behandelt wurden.

Tabelle 6: Übersicht über die in den Studien betrachteten Grunderkrankungen

Transplantationstyp Studie	Hämatologische Grunderkrankung					
	Akute Leukämie	Chronische Leukämie	Malignes Lymphom	Plasmazellerkrankung	Myelodysplastisches Syndrom / myeloproliferative Neoplasie	Aplastische Anämie / Knochenmark-Failure-Syndrome
Allogene SZT						
Gratwohl 2015	●	●	●	●	●	-
Gratwohl 2014	●	●	●	●	●	●
Loberiza 2005	●	●	-	-	-	-
Autologe SZT						
Gratwohl 2015	●	●	●	●	●	-
Gratwohl 2014	●	●	●	●	●	●
Loberiza 2005	-	-	●	-	-	-
Schetelig 2017	-	● ^a	-	-	-	-
<ul style="list-style-type: none"> ● Daten zu dieser Grunderkrankung wurden berichtet. - Es wurden keine Daten berichtet. a: ausschließlich chronische lymphatische Leukämie SZT: Stammzelltransplantation 						

Da die Berichterstattung hinsichtlich der Patientencharakteristika in den einzelnen Studien sehr heterogen war, wurden die relevanten Charakteristika getrennt für jede einzelne Studie extrahiert. Die Tabellen werden in Abschnitt B.1 dargestellt.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden die Patientencharakteristika getrennt für einzelne Leistungsmengenkategorien gelistet. In der Studie Loberiza 2005 berechneten die Autorinnen und Autoren für jede Patientin oder jeden Patienten einen Clinical Severity Index (CSI), und zwar jeweils getrennt für die allogene und autologe SZT und getrennt für die beiden in der Studie betrachteten Zielgrößen. In diesen CSI gingen patientenbezogene (Alter, Geschlecht, Ethnie), krankheitsbezogene (Grunderkrankung, Erkrankungsstatus, Erkrankungsdauer, Chemosensitivität bei Lymphomen) und transplantationsbezogene (Quelle der Stammzellen, Ganzkörperbestrahlung, GvHD-Prophylaxe bei allogener SZT, Jahr der Transplantation) Risikofaktoren ein. In der Studie finden sich keine näheren Angaben zu den Patientencharakteristika oder zu den berechneten CSIs.

5.3.6 Ein- und Ausschlusskriterien

Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 7 gelistet.

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Gratwohl 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene oder autologe SZT ▪ Grunderkrankung wie in Tabelle 6 gelistet ▪ Erkrankungsstatus: erste SZT ▪ Alter: k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Gratwohl 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene oder autologe SZT ▪ Grunderkrankung wie in Tabelle 6 gelistet ▪ Erkrankungsstatus: erste SZT ▪ Alter: k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Loberiza 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene SZT mit Stammzellen eines HLA-identischen Zwillings oder autologe SZT ▪ Grunderkrankung wie in Tabelle 6 gelistet ▪ Erkrankungsstatus: k. A. ▪ Alter: > 18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Schetelig 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene SZT ▪ Grunderkrankung wie in Tabelle 6 gelistet ▪ Erkrankungsstatus: erste allogene SZT 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die ▪ bereits eine Richter-Transformation hatten ▪ aus Nabelschnurblut gewonnene Stammzellen erhalten haben ▪ ein Transplantat von einem Mismatched-Verwandten erhalten haben ▪ ein syngenes Transplantat erhalten haben
HLA: humanes Leukozytenantigen; k. A.: keine Angabe; SZT: Stammzelltransplantation		

5.3.7 Relevante Zielgrößen

Aus allen eingeschlossenen Studien konnten Daten zu relevanten Zielgrößen extrahiert werden. Tabelle 8 zeigt die Übersicht über die verfügbaren Daten zu den relevanten Zielgrößen aus den eingeschlossenen Studien.

In allen Studien diente die Mortalität als Indikator für die Qualität des Behandlungsergebnisses. In den Studien Gratwohl 2015, Gratwohl 2014 und Loberiza 2005 wird die Zielgröße Gesamtüberleben betrachtet, während in der Studie Schetelig 2017 Daten zur kombinierten Zielgröße ereignisfreies Überleben berichtet werden, welche das Gesamtüberleben, das Auftreten eines Rezidivs oder die Progression umfasst. Zusätzlich wurde die Zielgröße nicht rezidivbedingte Mortalität (Gratwohl 2015, Gratwohl 2014, Schetelig 2017) untersucht. In der Studie Schetelig 2017 wurden des Weiteren rohe Daten zu den Zielgrößen Gesamtüberleben, akute GvHD und chronische GvHD berichtet, diese waren jedoch für die Untersuchung

aufgrund der fehlenden Risikoadjustierung nicht verwertbar. Als einzige Zielgröße zur Morbidität waren in den Studien Gratwohl 2015, Gratwohl 2014 und Schetelig 2015 Daten zum krankheitsfreien Überleben (Rezidiv / Progression und rezidivfreies Überleben) verfügbar. Zu der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien keine Daten berichtet.

Tabelle 8: Matrix der relevanten Zielgrößen mit berichteten Ergebnissen

Transplan- tationstyp Studie	Zielgrößen										
	Mortalität				Morbidität						LQ
	Gesamtüberleben	Ereignisfreies Überleben ^b	Therapieassoziierte Mortalität	Nicht rezidivbedingte Mortalität	Krankheitsfreies Überleben (inklusive Rezidiv)	Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche akute GvHD oder chronische GvHD ^a	Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen	Auftreten von Sekundärneoplasien	Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)
Allogene SZT											
Gratwohl 2015	●	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-
Gratwohl 2014	●	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-
Loberiza 2005	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schetelig 2017	○	●	-	●	●	○	-	-	-	-	-
Autologe SZT											
Gratwohl 2015	●	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-
Gratwohl 2014	●	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-
Loberiza 2005	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<ul style="list-style-type: none"> ● Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○ Rohe Daten wurden berichtet, die für die Untersuchung nicht verwertbar waren. - Es wurden keine Daten berichtet. <p>a: Diese Zielgröße ist ausschließlich für die allogene SZT relevant. b: Diese kombinierte Zielgröße beinhaltet neben dem Gesamtüberleben auch das Rezidiv und die Progression. GvHD: Graft-versus-Host Disease; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SZT: Stammzelltransplantation</p>											

5.4 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse (Fragestellungen 1a und 1b)

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse ist in Tabelle 9 dargestellt. Für die Studie Loberiza 2005 wurde die Aussagekraft der Ergebnisse als hoch bewertet, während sie bei den Studien Gratwohl 2015, Gratwohl 2014 und Schetelig 2017 als niedrig eingestuft wurde.

In den eingeschlossenen Studien wurden Daten klinischer Register verwendet. Die beiden Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 beruhen entsprechend den Angaben der Autorinnen und Autoren auf dem gleichen Datensatz, geben jedoch ohne eine weitere Erläuterung unterschiedliche Patientenzahlen an. Im Gegensatz zu der Studie Gratwohl 2014 wurde in der Studie Gratwohl 2015 die Vollständigkeit der erfassten SZTs über einen Abgleich mit den Daten von Audits und mit Informationen von nationalen Organisationen geprüft.

In allen eingeschlossenen Studien wurde eine adäquate Risikoadjustierung auf Ebene der Patientinnen und der Patienten, des Transplantationsverfahrens sowie des Transplantationszentrums durchgeführt. Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über die relevanten Risikofaktoren, die in den Studien berücksichtigt wurden.

In der Studie Loberiza 2005 wurde zur Risikoadjustierung eine multivariate logistische Regression verwendet und in den Studien Gratwohl 2015, Gratwohl 2014 und Schetelig 2017 ein multivariates Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell. Der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses wurde in den Studien Gratwohl 2015 und Schetelig 2017 kontinuierlich und in den Studien Loberiza 2005 und Gratwohl 2014 kategoriell modelliert. In der Studie Gratwohl 2015 erfolgte neben der kontinuierlichen Modellierung zusätzlich eine kategorielle. Da eine kategorielle Auswertung mit einem Informationsverlust einhergehen (beispielsweise die Linearitätsannahme innerhalb der einzelnen Kategorien verletzt) und im Vergleich zur kontinuierlichen Auswertung weniger zuverlässige Ergebnisse liefern kann [25], wurden, wenn Ergebnisse sowohl einer kontinuierlichen als auch einer kategoriellen Modellierung vorliegen, nur die Ergebnisse der kontinuierlichen Modellierung in den Bericht aufgenommen. Die Ergebnisdarstellung für die kategorielle Auswertung in der Studie Gratwohl 2015 wäre zudem unvollständig.

In allen eingeschlossenen Studien wurden Clustereffekte berücksichtigt. In den Studien Gratwohl 2014, Loberiza 2005 und Schetelig 2017 werden die verwendeten statistischen Verfahren zur Berücksichtigung von Clustereffekten beschrieben. In der Studie Gratwohl 2015 werden zu dem Verfahren keine näheren Angaben gemacht.

In keiner der eingeschlossenen Studien werden Angaben zur Überprüfung der Modellgüte oder der Validierung des statistischen Modells gemacht.

In den Studien Gratwohl 2015, Loberiza 2005 und Schetelig 2017 werden die Punktschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte angegeben, Letztere fehlen in Gratwohl 2014. In der Studie Schetelig 2017 werden an unterschiedlichen Stellen diskrepante Angaben zur Bezugsgröße für die Berechnung der Leistungsmenge gemacht.

Aufgrund der sehr guten Datenlage, einer qualitativ guten Auswertung und einer vollständigen Berichterstattung wird die Aussagekraft von Loberiza 2005 als hoch bewertet.

Tabelle 9: Aussagekraft der Ergebnisse

Studie	Gute Qualität der individuellen Daten	Patientenfluss adäquat	Analyse der Menge	Plausibles Verfahren zur Bestimmung der Mengengrenze	Geeignete Modellklasse	Adäquates Verfahren zur Berücksichtigung von Clustereffekten	Adäquate Risikoadjustierung auf allen Ebenen	Adäquater Umgang mit fehlenden Daten	Angaben zur Überprüfung der Modellgüte	Validierung des Modells	Angabe zur Effektschätzung inklusive Präzisionsangabe	Adäquate Berichterstattung relevanter Aspekte	Sonstige Aspekte	Aussagekraft der Ergebnisse
Gratwohl 2015	unklar	nein	kontinuierlich ^a	ja	ja	unklar	ja	unklar	nein	unklar	ja	ja	Untersuchung von Volume / Outcome war kein primäres Studienziel Freiwillige Teilnahme am EBMT-Register Gratwohl 2014 berichtet abweichende Patientenzahlen trotz gleicher Datenbasis.	niedrig
Gratwohl 2014	nein ^b	nein	kategoriel	ja	ja	ja	ja	unklar	nein	unklar	teilweise ^c	ja	Untersuchung von Volume / Outcome war kein primäres Studienziel Freiwillige Teilnahme am EBMT-Register	niedrig
Loberiza 2005	ja	ja	kategoriel	ja	ja	ja	ja	ja	nein	unklar	ja	ja	Freiwillige Teilnahme am IBMTR und ABMTR	hoch
Schetelig 2017	unklar	ja	kontinuierlich	ja	ja	ja	ja	ja	nein	unklar	ja	nein ^d	Freiwillige Teilnahme am EBMT-Register	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Aussagekraft der Ergebnisse (Fortsetzung)

a: In der Studie wird zusätzlich eine kategorielle Analyse präsentiert, deren Ergebnisse für den vorliegenden Bericht nicht herangezogen wurden.

b: In der Studie Gratwohl 2014 wurde im Gegensatz zur Studie Gratwohl 2015 die Vollständigkeit der erfassten SZTs nicht über einen Abgleich mit anderen Datenquellen geprüft.

c: keine Angabe von p-Werten

d: unter anderem diskrepante Angaben in der Publikation zur Bezugsgröße für die Berechnung der Leistungsmenge

ABMTR: Autologous Blood and Marrow Transplant Registry; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; IBMTR: International Bone Marrow Transplant Registry

Tabelle 10: Matrix der relevanten Risikofaktoren, die bei der Adjustierung berücksichtigt wurden

Studie	Risikofaktoren																							
	Patient												Transplantationsverfahren					Transplantationszentrum						
	Grunderkrankung	Alter	Geschlecht	Ethnie	EBMT-Risikoscore	Erkrankungsstatus	Erkrankungsdauer	Karnofsky-Index	Remissionsstatus	Vorhergehende autologe Stammzelltransplantation	Sensitivität gegenüber Chemotherapie (autolog)	Zytogenetische Abnormalitäten	Jahr der Transplantation	Konditionierung	GvHD-Prophylaxe (allogen)	Spendertyp (allogen)	Spender -Empfänger-Geschlechterverhältnis	Stammzellquelle	T-Zelldepletion	Akkreditierung	SZT-Programm-Laufzeit	Anbindung an medizinischen Lehrbetrieb	Erstkontakt bei Notfällen / außerhalb Sprechzeiten	Pro-Kopf-Bruttonationaleinkommen
Gratwohl 2015	●	●	-	-	●	○	-	-	-	-	-	-	●	●	-	○	○	-	-	●	●	-	-	-
Gratwohl 2014	●	●	-	-	●	○	-	-	-	-	-	-	●	●	-	○	○	-	-	●	-	-	-	●
Loberiza 2005	●	●	●	●	-	●	●	-	-	-	●	-	●	●	●	●	-	-	-	-	-	●	●	-
Schetelig 2017	x	●	-	-	-	-	-	●	●	●	-	●	●	●	-	●	●	●	●	●	-	-	-	●

● Risikofaktor wurde bei der Adjustierung berücksichtigt.
 ○ Risikofaktor ist im EBMT-Risikoscore enthalten. Dieser beinhaltet die Faktoren Alter, Erkrankungsstatus, Zeitintervall zwischen Diagnose und Transplantation, Spendertyp sowie Spender-Empfänger-Geschlechterverhältnis.
 x Risikofaktor war für die Studie nicht relevant, da sich die Studie auf nur 1 Grunderkrankung bezieht.
 - Es wurde keine Adjustierung nach diesem Risikofaktor durchgeführt.

5.5 Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den für den Bericht relevanten Zielgrößen dargestellt. Die Ergebnisse werden getrennt für die allogene (Fragestellung 1a) und autologe (Fragestellung 1b) SZT dargestellt.

5.5.1 Ergebnisse zum Gesamtüberleben

In der Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse (Loberiza 2005) und in 2 Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse werden Ergebnisse zu der Zielgröße Gesamtüberleben berichtet. Die Daten der Studie Schetelig 2017 zu dieser Zielgröße waren nicht verwertbar (siehe Abschnitt 5.3.7).

Allogene SZT

In der Studie Loberiza 2005 (mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse) wird für die Leistungsmenge pro Ärztin oder Arzt und das Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Assoziation berichtet (siehe Tabelle 11). So nahm das Gesamtüberleben nach 100 Tagen beziehungsweise nach 1 Jahr zu, wenn die Transplantation von einer Ärztin oder einem Arzt mit einer Leistungsmenge von mehr als 20 Patientinnen und Patienten pro Jahr durchgeführt wurde, gemessen im Vergleich zu Transplantationen, die von Ärztinnen und Ärzten mit geringerer Leistungsmenge durchgeführt wurden.

Tabelle 11: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation (binär)

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	OS rohn (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro Ärztin / Arzt)	Adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Loberiza 2005	100 Tage	1426 ^a	k. A.	> 20 vs. ≤ 20 Patientinnen und Patienten	0,67 [0,51; 0,88]; 0,003 ^b
	1 Jahr	1426 ^a	k. A.	> 20 vs. ≤ 20 Patientinnen und Patienten	0,78 [0,63; 0,98]; 0,03 ^b
a: 664 Patienten wurden von einem Arzt behandelt, der im Jahr > 20 Patienten transplantiert und 762 Patienten von einem Arzt, der im Jahr ≤ 20 Patienten transplantiert. b: Chi-Quadrat-Test k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OS: Overall survival (Gesamtüberleben)					

Die Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014, beide mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse, berichten für die allogene SZT ebenso eine statistisch signifikante Zunahme des Gesamtüberlebens nach 8 beziehungsweise 6 Jahren bei einer höheren Leistungsmenge des Transplantationszentrums (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	OS roh n (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro TZ)	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gratwohl 2015	8 Jahre	37 542	16 143 ^a (43)	pro Erhöhung um 10 Patientinnen und Patienten im Jahr	0,87 [0,84; 0,91]; < 0,001 ^b
Gratwohl 2014	6 Jahre	41 623	19 563 ^a (47)	pro Erhöhung um 1 Quartil	0,95 [0,92; 0,98]; < 0,05 ^b
a: eigene Berechnung b: Test unklar KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben; TZ: Transplantationszentrum					

Der in der Studie Loberiza 2005 berichtete Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Ärztin oder Arzt und der Zielgröße Gesamtüberleben war 100 Tage nach der Transplantation deutlich größer als 1 Jahr nach der Transplantation. Demgegenüber war in den beiden anderen Studien der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge (pro Transplantationszentrum) 6 Jahre nach der Transplantation (Gratwohl 2014) weniger ausgeprägt als 8 Jahre nach der Transplantation (Gratwohl 2015).

Autologe SZT

In der Studie Loberiza 2005 mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse wird ein statistisch signifikant höheres Gesamtüberleben nach 100 Tagen beziehungsweise nach 1 Jahr berichtet, wenn die Transplantation von einer Ärztin oder einem Arzt mit einer Leistungsmenge von mehr als 12 Patientinnen und Patienten pro Jahr durchgeführt wurde, gemessen im Vergleich zu Transplantationen, die von Ärztinnen und Ärzten mit geringerer Leistungsmenge durchgeführt wurden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach autologer Stammzelltransplantation (binär)

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	OS roh n (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro Ärztin / Arzt)	Adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Loberiza 2005	100 Tage	2859 ^a	k. A.	> 12 vs. ≤ 12 Patientinnen und Patienten	0,74 [0,57; 0,98]; 0,03 ^b
	1 Jahr	2859 ^a	k. A.	> 12 vs. ≤ 12 Patientinnen und Patienten	0,82 [0,67; 0,99]; 0,04 ^b
a: 2213 Patienten wurden von einem Arzt behandelt, der im Jahr > 12 Patienten transplantiert und 646 Patienten von einem Arzt, der im Jahr ≤ 12 Patienten transplantiert. b: Chi-Quadrat-Test k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben					

In den Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 wird für die autologe SZT nach 8 beziehungsweise 6 Jahren ebenfalls ein statistisch signifikant höheres Gesamtüberleben bei einer höheren jährlichen Leistungsmenge des Transplantationszentrums berichtet (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnisse – Gesamtüberleben nach autologer Stammzelltransplantation

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	OS rohn (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro TZ)	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gratwohl 2015	8 Jahre	65 007	33 154 ^a (51)	pro Erhöhung um 10 Patientinnen und Patienten im Jahr	0,91 [0,87; 0,96]; < 0,001 ^b
Gratwohl 2014	6 Jahre	66 281	37 780 ^a (57)	pro Erhöhung um 1 Quartil	0,95 [0,94; 0,97]; k. A.
a: eigene Berechnung b: Test unklar k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben; TZ: Transplantationszentrum					

Zusammenfassend zeigte sich in einer Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse sowohl für die allogene als auch für die autologe SZT ein deutlich positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Ärztin oder Arzt und der Zielgröße Gesamtüberleben. 2 Studien mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse stützen diese Ergebnisse für die auf der Ebene des Transplantationszentrums bezogene Leistungsmenge.

5.5.2 Ergebnisse zur kombinierten Zielgröße ereignisfreies Überleben

In der Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse (Loberiza 2005) werden keine Ergebnisse zu der Zielgröße ereignisfreies Überleben berichtet. Die Studie Schetelig 2017 mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse berichtet Ergebnisse für die allogene SZT bei Patientinnen und Patienten mit CLL. Die kombinierte Zielgröße ereignisfreies Überleben umfasst die Ereignisse Gesamtüberleben und Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression.

Allogene SZT

In der Studie Schetelig 2017 wird ein statistisch signifikant höheres ereignisfreies Überleben mit steigender Leistungsmenge berichtet, wenn die Leistungsmenge als Anzahl der in den letzten 2 Jahren im Transplantationszentrum bei Patientinnen und Patienten mit CLL durchgeführten allogenen SZTs definiert wurde. Demgegenüber hatte die Leistungsmenge bezogen auf alle im Transplantationszentrum durchgeführten allogenen SZTs keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse – ereignisfreies Überleben nach allogener Stammzelltransplantation

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	EFS rohn (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro TZ)	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Schetelig 2017	5 Jahre	684	253 ^a (37 ^b)	pro Erhöhung um 1 allogenen SZT-Patientin oder Patienten ^c	1,00 [-] ^d ; 0,2 ^e
				pro Erhöhung um 1 allogenen SZT-Patientin oder Patienten mit CLL ^c	0,96 [0,93; 0,98]; 0,002 ^e
<p>a: eigene Berechnung b: 95 %-KI [34; 42] c: bezogen auf die letzten beiden Jahre vor der Transplantation d: keine verwertbare Angabe aufgrund von ungünstiger Einheit und damit verbundenen Rundungen e: Test unklar CLL: chronische lymphatische Leukämie; EFS: ereignisfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; TZ: Transplantationszentrum</p>					

Zusammenfassend wurde die Leistungsmenge in einer Studie mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse auf Transplantationszentrumsebene analysiert, zum einen auf Basis der Anzahl aller im Transplantationszentrum durchgeführten allogenen SZTs und zum anderen krankheitsspezifisch auf Basis der Anzahl der allogenen SZTs, die bei Patientinnen und Patienten mit CLL durchgeführt wurden. Ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und dem ereignisfreien Überleben wird nur für den Fall berichtet, dass die Leistungsmenge krankheitsspezifisch definiert wurde.

Für die Zielgrößenkomponente Auftreten eines Rezidivs / einer Progression, die in der kombinierten Zielgröße ereignisfreies Überleben enthalten ist, konnte demgegenüber kein Zusammenhang mit der Leistungsmenge abgeleitet werden (siehe Abschnitt 5.5.5). Für die Zielgrößenkomponente Gesamtüberleben waren keine Daten verwertbar (siehe Abschnitt 5.3.7).

5.5.3 Ergebnisse zur therapieassoziierten Mortalität

Ergebnisse zur therapieassoziierten Mortalität werden in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

5.5.4 Ergebnisse zur nicht rezidivbedingten Mortalität

In der Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse (Loberiza 2005) werden keine Ergebnisse zu der Zielgröße nicht rezidivbedingte Mortalität berichtet, dafür aber in 3 Studien mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse.

Allogene SZT

Über einen Zeitraum von 8 Jahren wurde in der Studie Gratwohl 2015 eine statistisch signifikante aber geringe Abnahme der nicht rezidivbedingten Mortalität mit zunehmender jährlicher Leistungsmenge des Transplantationszentrums berichtet. In den Studien Gratwohl 2014 mit 6 Jahren Nachbeobachtungszeit und Schetelig 2017 mit 5 Jahren Nachbeobachtungszeit gehen die Ergebnisse zwar in die gleiche Richtung, liegen aber nahe am Nulleffekt. (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	NRM rohn (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro TZ)	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gratwohl 2015	8 Jahre	37 542	11 263 ^a (30)	pro Erhöhung um 10 Patientinnen und Patienten im Jahr	0,86 [0,82; 0,91]; k. A.
Gratwohl 2014	6 Jahre	41 623	12 071 ^a (29)	pro Erhöhung um 1 Quartil	0,95 [0,91; 1,00]; k. A.
Schetelig 2017	5 Jahre	684	239 ^a (35 ^b)	pro Erhöhung um 1 allogenen SZT-Patientin oder Patienten ^c	1,00 [-] ^d ; 0,7 ^e
				pro Erhöhung um 1 allogenen SZT-Patientin oder Patienten mit CLL ^c	0,96 [0,93; 0,99]; 0,005 ^e
a: eigene Berechnung b: 95 %-KI [31; 39] c: bezogen auf die letzten beiden Jahre vor der Transplantation d: keine verwertbare Angabe aufgrund von ungünstiger Einheit und damit verbundenen Rundungen e: Test unklar CLL: chronische lymphatische Leukämie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NRM: nicht rezidivbedingte Mortalität; SZT: Stammzelltransplantation; TZ: Transplantationszentrum					

Autologe SZT

Für die autologe SZT wird in den Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge des Transplantationszentrums und der nicht rezidivbedingten Mortalität beobachtet (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse – nicht rezidivbedingte Mortalität nach autologer Stammzelltransplantation

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	NRM rohn (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro TZ)	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gratwohl 2015	8 Jahre	65 007	8451 ^a (13)	pro Erhöhung um 10 Patientinnen und Patienten	0,96 [0,87; 1,07]; k. A.
Gratwohl 2014	6 Jahre	66 281	7291 ^a (11)	pro Erhöhung um 1 Quartil	1,00 [0,97; 1,03]; k. A.

a: eigene Berechnung
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NRM: nicht rezidivbedingte Mortalität; TZ: Transplantationszentrum

Zusammenfassend konnte in einer Studie mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse für die allogene SZT 8 Jahre nach der Transplantation ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Transplantationszentrum und der nicht rezidivbedingten Mortalität aufgezeigt werden. In 2 anderen Studien mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse und kürzeren Beobachtungszeiten sind die für die allogene SZT beobachteten Zusammenhänge noch weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse für die autologe SZT zeigen keinen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der nicht rezidivbedingten Mortalität.

5.5.5 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

In der Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse (Loberiza 2005) werden keine Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben berichtet. Von den Studien mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse berichten 2 Studien Ergebnisse zur Zielgröße rezidivfreies Überleben und 3 Studien Ergebnisse zu der Zielgröße Auftreten eines Rezidivs / einer Progression.

Allogene SZT

In den Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 wird eine statistisch signifikante aber geringe Zunahme des krankheitsfreien Überlebens nach einer allogenen SZT mit steigender Leistungsmenge des Transplantationszentrums berichtet (siehe Tabelle 18). Für das Auftreten eines Rezidivs / einer Progression gehen die Ergebnisse in den Studien Gratwohl 2015, Gratwohl 2014 und Schetelig 2017 zwar in die gleiche Richtung aber ohne eine (eindeutige) statistische Signifikanz der Effekte (siehe Tabelle 19).

Tabelle 18: Ergebnisse – rezidivfreies Überleben nach allogener Stammzelltransplantation

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	RFS roh n (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro TZ)	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gratwohl 2015	8 Jahre	37 542	13 891 ^a (37)	pro Erhöhung um 10 Patientinnen und Patienten im Jahr	0,92 [0,88; 0,96]; < 0,05 ^b
Gratwohl 2014	6 Jahre	41 623	16 649 ^a (40)	pro Erhöhung um 1 Quartil	0,96 [0,94; 0,99]; k. A.
a: eigene Berechnung b: Test unklar k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RFS: rezidivfreies Überleben; TZ: Transplantationszentrum					

Tabelle 19: Ergebnisse – Rezidiv / Progression nach allogener Stammzelltransplantation

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	RI roh n (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro TZ)	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gratwohl 2015	8 Jahre	37 542	12 389 ^a (33)	pro Erhöhung um 10 Patientinnen und Patienten im Jahr	0,98 [0,92; 1,04]; k. A.
Gratwohl 2014	6 Jahre	41 623	12 487 ^a (30)	pro Erhöhung um 1 Quartil	0,97 [0,93; 1,00]; k. A.
Schetelig 2017	5 Jahre	684	192 ^a (28 ^b)	pro Erhöhung um 1 allogenen SZT-Patientin oder Patienten ^c	1,00 [-] ^d ; 0,2 ^e
				pro Erhöhung um 1 allogenen SZT-Patientin oder Patienten mit CLL ^c	0,96 [0,9; 1,00]; 0,06 ^e
a: eigene Berechnung b: 95 %-KI [24; 31] c: bezogen auf die letzten beiden Jahre vor der Transplantation d: keine verwertbare Angabe aufgrund von ungünstiger Einheit und damit verbundenen Rundungen e: Test unklar CLL: chronische lymphatische Leukämie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RI: Rezidivinzidenz; SZT: Stammzelltransplantation; TZ: Transplantationszentrum					

Autologe SZT

In den Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 wird eine statistisch signifikante aber geringe Zunahme des rezidivfreien Überlebens nach einer autologen SZT mit steigender Leistungsmenge des Transplantationszentrums berichtet (siehe Tabelle 20). Für das Auftreten eines Rezidivs wird in diesen Studien eine statistisch signifikante aber geringe Abnahme mit steigender Leistungsmenge berichtet (siehe Tabelle 21).

Tabelle 20: Ergebnisse – rezidivfreies Überleben nach autologer Stammzelltransplantation

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	RFS rohn (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro TZ)	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gratwohl 2015	8 Jahre	65 007	22 752 ^a (35)	pro Erhöhung um 10 Patientinnen und Patienten im Jahr	0,93 [0,89; 0,97]; < 0,05 ^b
Gratwohl 2014	6 Jahre	66 281	26 512 ^a (40)	pro Erhöhung um 1 Quartil	0,95 [0,94; 0,97]; k. A.
a: eigene Berechnung b: Test unklar k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RFS: rezidivfreies Überleben; TZ: Transplantationszentrum					

Tabelle 21: Ergebnisse – Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation

Studie	Zeitpunkt nach Transplantation	N	RI rohn (%)	Angabe zur Leistungsmenge (pro TZ)	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gratwohl 2015	8 Jahre	65 007	34 454 ^a (53)	pro Erhöhung um 10 Patientinnen und Patienten im Jahr	0,92 [0,87; 0,98]; k. A.
Gratwohl 2014	6 Jahre	66 281	32 478 ^a (49)	pro Erhöhung um 1 Quartil	0,94 [0,93; 0,96]; k. A.
a: eigene Berechnung k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RI: Rezidivinzidenz; TZ: Transplantationszentrum					

Zusammenfassend sind die beobachteten Zusammenhänge zwischen der Leistungsmenge pro Transplantationszentrum und dem rezidivfreien Überleben in 2 Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse sowohl für die allogene SZT als auch die autologe SZT gleichgerichtet und zeigen höchstens einen wenig ausgeprägten positiven Zusammenhang. Für die allogene SZT zeigen 3 Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse höchstens einen noch weniger ausgeprägten Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und dem Auftreten eines Rezidivs / einer Progression. Demgegenüber zeigen 2 Studien mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse für die autologe SZT einen wenig ausgeprägten positiven Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und dem Auftreten eines Rezidivs / einer Progression.

5.5.6 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In den eingeschlossenen Studien werden keine berichtsrelevanten Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie berichtet. Die Studie Schetelig 2017 berichtet lediglich nicht adjustierte Ergebnisse zu den Zielgrößen akute und chronische GvHD, sodass die in der Studie dargestellten Ergebnisse nicht verwertbar sind.

5.5.7 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

5.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

In einer Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse wird sowohl für die allogene SZT als auch die autologe SZT ein deutlich positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge der Ärztin beziehungsweise des Arztes und dem Gesamtüberleben berichtet. Studien mit einer geringen Aussagekraft der Ergebnisse stützen diese Ergebnisse für die auf Ebene des Transplantationszentrums berechnete Leistungsmenge.

Ergebnisse zu den anderen Zielgrößen werden ausschließlich in den Studien mit einer geringen Aussagekraft der Ergebnisse berichtet:

Für die kombinierte Zielgröße ereignisfreies Überleben wird für die allogene SZT ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge des Transplantationszentrums und dem ereignisfreien Überleben nur für den Fall berichtet, dass die Leistungsmenge krankheitsspezifisch für Patientinnen und Patienten mit CLL definiert wurde. Ebenfalls ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang wird für die Zielgröße nicht rezidivbedingte Mortalität bei allogener SZT 8 Jahre nach der Transplantation, für die Zielgröße rezidivfreies Überleben bei allogener oder autologer SZT und für die Zielgröße Auftreten eines Rezidivs / einer Progression bei autologer SZT berichtet.

Für die Zielgröße nicht rezidivbedingte Mortalität und die Zielgröße Auftreten eines Rezidivs / einer Progression bei allogener SZT und einer Nachbeobachtungszeit von 5 beziehungsweise 6 Jahren wird ein noch weniger ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Zielgröße berichtet.

Für die Zielgröße nicht rezidivbedingte Mortalität bei autologer SZT und für die Zielgröße Auftreten eines Rezidivs / einer Progression bei allogener SZT und einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren kann kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der jeweiligen Zielgröße hergeleitet werden.

Zu der Zielgröße GvHD lagen in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Daten vor und zu der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in keiner der Studien Ergebnisse berichtet.

Die folgende Tabelle 22 fasst die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu den relevanten Zielgrößen zusammen.

Tabelle 22: Übersicht: Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und den Zielgrößen

	Mortalität				Morbidität							LQ
	Gesamtüberleben	EFS	Therapieassoziierte Mortalität	Nicht rezidivbedingte Mortalität	RFS	RI	Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche aGvHD oder cGvHD ^a	Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen	Auftreten von Sekundärneoplasien	Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)
Allogene SZT	↑ ^b	(↑) ^{c, d}	-	(↑) ^c	(↑) ^c	(↔) ^c	-	-	-	-	-	-
Autologe SZT	↑ ^b	-	-	(↔) ^c	(↑) ^c	(↑) ^c	-	-	-	-	-	-

↑ statistisch signifikant höhere Qualität des Behandlungsergebnisses bei höherer Leistungsmenge (1 Studie mit hoher Aussagekraft der Ergebnisse)
 (↑) Es liegen ausschließlich Ergebnisse mit niedriger Aussagekraft vor, die zumindest teilweise eine statistisch signifikant höhere Qualität des Behandlungsergebnisses bei höherer Leistungsmenge berichten.
 (↔) Es liegen ausschließlich Ergebnisse mit niedriger Aussagekraft vor, die keine statistische Signifikanz zeigen.
 - In den eingeschlossenen Studien wurden keine verwertbaren Ergebnisse zu dieser Zielgröße berichtet.
 a: Diese Zielgröße ist ausschließlich für die allogene SZT relevant.
 b: Die Leistungsmenge wurde auf Ebene der Ärztin oder des Arztes bestimmt.
 c: Die Leistungsmenge wurde auf Ebene des Transplantationszentrums bestimmt.
 d: Zusammenhang gilt nur bezogen auf die krankheitsspezifische Definition der Leistungsmenge.
 aGvHD: akute Graft-versus-Host Disease; cGvHD: chronische Graft-versus-Host Disease; EFS: ereignisfreies Überleben; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; RFS: rezidivfreies Überleben; RI: Rezidivinzidenz; SZT: Stammzelltransplantation

6 Diskussion

Einfluss der Leistungsmenge auf die Qualität des Behandlungsergebnisses (Fragestellungen 1a und 1b)

Ziel des Berichtes waren die Darstellung und Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen. Hintergrund der Beauftragung durch den G-BA waren die Beratungen zu der Mindestmengenregelung, die für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark und die Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen gelten.

Die Mindestmengenregelung für SZTs in Deutschland gilt pro Standort eines Krankenhauses. In den vorliegenden Bericht konnten insgesamt 4 Studien eingeschlossen werden, aber nur 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse (Loberiza 2005). In dieser Studie wird ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und dem Gesamtüberleben aufgezeigt. Allerdings wurde in dieser Studie die Leistungsmenge pro Ärztin oder Arzt definiert, also der Einfluss der Erfahrung einer einzelnen Ärztin beziehungsweise eines einzelnen Arztes auf die Qualität des Behandlungsergebnisses untersucht. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie ließe sich folglich nur eine Mindestmenge in Bezug auf die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt begründen, aber nicht in Bezug auf ein Transplantationszentrum.

Zudem steht die Leistungsmenge nicht in einem einfachen kausalen Zusammenhang mit der Qualität des Behandlungsergebnisses, sondern sie ist Teil einer multikausalen Konstellation. So wächst mit zunehmender Leistungsmenge nicht nur die praktische Erfahrung einer Ärztin oder eines Arztes in der Durchführung der Transplantation, sondern auch die des gesamten Teams, das in die Versorgung der Patientin oder des Patienten eingebunden ist. Gleichzeitig treten zum Beispiel aufgrund der größeren Leistungsmenge ungewöhnliche Krankheitsverläufe oder seltene Komplikationen häufiger auf und somit steigt mit der Leistungsmenge die Erfahrung im frühzeitigen Erkennen, Abwenden und Behandeln von solchen seltenen und kritischen Situationen [33].

Die Herausforderung besteht darin, den Einfluss der Leistungsmenge unabhängig von weiteren Einflussfaktoren zu bestimmen.

Adäquate Adjustierung

Risikoadjustierung

Zu den Faktoren, die die Qualität des Behandlungsergebnisses beeinflussen, zählen unter anderem die etablierten Risikofaktoren bezogen auf die Patientin oder den Patienten (z. B. Alter, Geschlecht), die Erkrankung (z. B. Grunderkrankung, Erkrankungsstatus, Erkrankungsdauer) und das Transplantationsverfahren (z. B. Vorbehandlung der Patientin oder des Patienten, Jahr der Transplantation, HLA-Übereinstimmung). Voraussetzung für den Einschluss der Studien in den Bericht war daher, dass eine adäquate Risikoadjustierung

durchgeführt wurde. In der Studie Schetelig 2017, die in den Bericht eingeschlossen wurde, wurden für die Zielgrößen Gesamtüberleben und akute oder chronische GvHD nur rohe Daten angegeben, für die keine Risikoadjustierung durchgeführt wurde. Folglich waren die Ergebnisse zu diesen Zielgrößen für den Bericht nicht verwertbar.

Um das Einschlusskriterium einer adäquaten Risikoadjustierung erfüllen zu können, muss den Studien allerdings eine entsprechend umfassende Datenbasis zugrunde liegen. 2 Studien, die sich auf den deutschen Versorgungskontext beziehen und auf Daten der fallpauschalen-bezogenen Krankenhausstatistik basieren, konnten aufgrund der fehlenden adäquaten Risikoadjustierung nicht in die Bewertung eingeschlossen werden [34,35]. Die Daten dieser Datenbank wurden zu einem anderen Zweck erhoben und dokumentiert, sodass wichtige relevante medizinische Parameter in diesem Register nicht erfasst sind und die Güte des Risikoadjustierungsmodells negativ beeinflusst ist [36]. Als mögliche Risikofaktoren wurden in beiden Studien auf Patientenebene das Alter, das Geschlecht und die Grunderkrankung / Komorbiditäten beachtet. Nimptsch et al. bezogen als einzige Erkrankung, die für die SZT eine relevante Indikation ist, die akute Leukämie in die Analyse ein. Der Anteil der Transplantationen, die im Jahr 2017 aufgrund dieser Indikation durchgeführt wurden, betrug gemäß dem EBMT-Register 23 % aller dokumentierten SZTs [37]. Weitere gemäß dem EBMT-Risikoscore [38] wichtige Risikofaktoren wie insbesondere der Erkrankungsstatus, oder, sofern nicht in 1. kompletter Remission transplantiert wird, das Zeitintervall zwischen Diagnose und Transplantation sowie im Falle einer allogenen Transplantation der Spendertyp oder das Geschlechterverhältnis zwischen Spender und Empfänger werden in keiner der beiden Studien beachtet. Außerdem wurden in beiden Studien alle dokumentierten, die Mindestmengenregelung betreffenden OPS-Codes auf Krankenhausebene aggregiert und nicht gesondert für die allogene und autologe SZT erfasst. Insofern konnten diese Studien nicht zur Beantwortung der für den jeweiligen Transplantationstyp spezifischen Fragestellung 1a beziehungsweise 1b herangezogen werden.

3 der in den Bericht eingeschlossenen Studien nutzten für ihre Auswertungen das EBMT-Register (Gratwohl 2015, Gratwohl 2014, Schetelig 2017). In diesem Register finden sich keine Angaben zu den Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten, einem Risikofaktor, der in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat. Denn infolge der Möglichkeit einer nicht myeloablativen oder intensitätsreduzierten Konditionierung nimmt die Anzahl der allogenen SZTs bei älteren Patientinnen und Patienten zu und damit auch die Bedeutung der Komorbiditäten bei der Bestimmung des Risikos vor Durchführung der Transplantation [39]. Das amerikanische Register Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) enthält im Gegensatz zum EBMT-Register Daten zu vorliegenden Komorbiditäten. Die in den Bericht eingeschlossene Studie Loberiza 2005 benutzte Daten der Register IBMTR und ABMTR, die beide bei der Gründung des CIBMTR im Jahr 2004 in dieses eingegangen sind. In der Studie Loberiza 2005 wurden jedoch die Komorbiditäten bei der Risikoadjustierung ebenfalls nicht berücksichtigt. Da die Adjustierung nach Komorbiditäten nicht ausdrücklich

über die Einschlusskriterien gefordert und eine ansonsten adäquate Adjustierung erfolgt war, konnten die Studien in die Bewertung eingeschlossen werden.

Berücksichtigung von Clustereffekten

Ein kritisches Einschlusskriterium dieser Bewertung war die Berücksichtigung von Clustereffekten. Einige der im Volltext gesichteten Studien untersuchten die Zielgrößen auf der Ebene der individuellen Patientin oder des individuellen Patienten und setzten diese in Korrelation zu Charakteristika des Krankenhauses oder der Ärztin oder des Arztes, ohne zu berücksichtigen, dass die Qualität des Behandlungsergebnisses der Patientinnen und der Patienten, die von der gleichen Person oder in demselben Krankenhaus behandelt werden, nicht in gleicher Weise voneinander unabhängig ist wie die bei Patientinnen und Patienten von verschiedenen Ärztinnen und Ärzten oder Krankenhäusern. Die fehlende Berücksichtigung von Clustereffekten führt dazu, dass Effekte überschätzt und Konfidenzintervalle zu eng geschätzt werden [25].

Die in den Bericht eingeschlossenen Studien betrachteten das Transplantationszentrum oder die einzelne Ärztin oder den einzelnen Arzt als Cluster, doch keine der Studien berücksichtigte den Clustereffekt auf mehreren Ebenen, nämlich der Ebene der Ärztin oder des Arztes und des Transplantationszentrums [40].

Eine aufgrund der hohen Patientenzahlen bedeutsame Studie, die aufgrund fehlender Berücksichtigung von Clustereffekten ausgeschlossen wurde, ist die Studie von Marmor et al. [41], die den Zusammenhang zwischen der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen und der Akkreditierung des Transplantationszentrums bei der US-amerikanischen Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) untersuchte. Für diese Untersuchung wurden Daten des Registers des statistischen Zentrums des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) ausgewertet.

Weitere Einflussfaktoren für die Qualität des Behandlungsergebnisses

Neben der Leistungsmenge können strukturelle und personelle Gegebenheiten eines Krankenhauses Einfluss auf die Qualität des Behandlungsergebnisses nehmen. Zu den strukturellen Gegebenheiten gehören die räumliche, technische und medizinische Ausstattung sowie die organisatorischen Strukturen. Bei den personellen Gegebenheiten wird zwischen den ärztlichen, pflegerischen und anderen Berufsgruppen differenziert sowie zwischen deren Qualifikationen und den quantitativen Ausprägungen [33]. Im Folgenden wird auf einige dieser Einflussfaktoren eingegangen.

Akkreditierung

3 Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden, untersuchten den Einfluss einer Akkreditierung des Transplantationszentrums bei dem JACIE, dem Akkreditierungssystem der EBMT und der ISCT, auf die Qualität des Behandlungsergebnisses. Das JACIE arbeitet mit dem US-amerikanischen Akkreditierungssystem FACT zusammen. Beide Akkreditierungssysteme entwickeln und aktualisieren kontinuierlich Standards für den gesamten Transplantationsprozess, von der Auswahl der Spenderinnen und Spender /

Empfängerinnen und Empfänger bis zur Nachsorge, einschließlich der Sammlung, der Charakterisierung, der Verarbeitung sowie der Lagerung des Transplantats. In jeden einzelnen Bereich ist zudem ein Qualitätsmanagementsystem eingebettet. Zu den Anforderungen an eine Akkreditierung gehören neben der Leistungsmenge eines Transplantationszentrums folglich auch strukturelle und personelle Gegebenheiten.

In der Studie Loberiza 2005, deren Ergebnisse eine hohe Aussagekraft aufwiesen, konnte weder für die allogene noch für die autologe SZT ein Einfluss der FACT-Akkreditierung auf die Qualität des Behandlungsergebnisses festgestellt werden. Zu demselben Ergebnis kamen 2015 Marmor et al. in einer Studie, die ebenfalls auf einem amerikanischen Register (CIBMTR) aufbaut aber aufgrund fehlender Berücksichtigung von Clustereffekten nicht in den Bericht eingeschlossen werden konnte [41]. Marmor et al. begründen ihr Ergebnis damit, dass zum Zeitpunkt der Studie Marmor 2015 in den USA ca. 90 % aller Transplantationszentren die FACT-Akkreditierung aufwiesen und die Versorgung der Patientinnen und Patienten entsprechend dem FACT-Akkreditierungssystem weitverbreitet und standardisiert war und auch ohne Akkreditierung in vielen Transplantationszentren über eigene Standard Operating Procedures (SOPs) übernommen wurde.

Zu einem anderen Ergebnis kommen die auf Daten des europäischen EBMT-Registers aufbauenden und in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien Gratwohl 2015, Gratwohl 2014 sowie Schetelig 2017. Sie berichten für die allogene SZT, dass die Akkreditierung eines Transplantationszentrums beim JACIE zu einem signifikant höheren Gesamtüberleben beziehungsweise ereignisfreien Überleben führt. Die Studien wiesen jedoch Ergebnisse mit einer niedrigen Aussagekraft auf. Die Akkreditierung des Transplantationszentrums bei der autologen SZT zeigte in diesen Studien keinen signifikanten Einfluss auf die Qualität des Behandlungsergebnisses. Gratwohl et al. erklären diesen im Vergleich zur autologen SZT stärkeren Effekt bei der allogenen SZT damit, dass sich die allogene SZT durch eine höhere Komplexität auszeichnet [42] und damit eine Regulierung über ein Qualitätsmanagementsystem einen stärkeren Einfluss auf die Qualität des Behandlungsergebnisses hat.

Notfallbehandlung bei Komplikationen nach der Transplantation

Die hohen Anforderungen an die Versorgung der Patientinnen und Patienten bei einer allogenen SZT zeigen auch die folgenden Ergebnisse: In der Studie Loberiza 2005 wurde für die allogene SZT mit HLA-identischem Zwilling als Spenderin oder Spender ein signifikant höheres Gesamtüberleben nach 100 Tagen berichtet, wenn der Erstkontakt außerhalb der Sprechstundenzeiten oder in Notfällen mit einer erfahreneren Ärztin oder einem erfahreneren Arzt erfolgte. Erklärt wird dieses Ergebnis damit, dass in diesen Fällen Komplikationen während der Nachbehandlung rascher erkannt und behandelt werden.

Ein niedrigeres Gesamtüberleben aufgrund unzureichenden Erkennens und / oder Behandelns lebensbedrohlicher Komplikationen in Krankenhäusern mit niedriger Leistungsmenge im Vergleich zu Krankenhäusern mit hoher Leistungsmenge wird auch für andere Operationen berichtet [43-45].

Erfahrungen des Transplantationszentrums mit SZTs

Die Qualität des Behandlungsergebnisses einer SZT korreliert des Weiteren mit der Erfahrung des Transplantationszentrums bezogen auf die jeweilige Grunderkrankung. In der Studie Gratwohl 2015 mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse konnten eine signifikante Zunahme des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens sowie eine signifikante Abnahme der nicht rezidivbedingten Mortalität und von Rezidiven aufgezeigt werden, wenn die allogene SZT in einem Transplantationszentrum durchgeführt wurde, das bereits über einen längeren Zeitraum Transplantationen bei der entsprechenden Indikation durchführt. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die autologe SZT, wobei allerdings das Ergebnis für die nicht rezidivbedingte Mortalität keine Signifikanz aufwies.

In der Studie Schetelig 2017, deren Ergebnisse eine niedrige Aussagekraft hatten, erklären die Autorinnen und Autoren ihre Ergebnisse mit der besonderen Bedeutung der krankheitsspezifischen Expertise eines Transplantationszentrums. In dieser Studie hatte die Anzahl der in einem Transplantationszentrum durchgeführten allogenen SZTs bei Patientinnen und Patienten mit CLL einen signifikanten Einfluss auf die Qualität des Behandlungsergebnisses einer allogenen SZT bei gleicher Indikation. Die Anzahl der in dem Transplantationszentrum durchgeführten allogenen SZTs allgemein hatte jedoch keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis einer allogenen SZT bei CLL. Entscheidend für die Qualität des Behandlungsergebnisses scheint demnach nicht die Durchführung der allogenen SZT zu sein, sondern die Erfahrung des Transplantationszentrums in der Versorgung der Patientinnen und Patienten mit dieser spezifischen, selten vorkommenden Indikation.

Lehrtätigkeit des Transplantationszentrums

Außerdem konnte in der Studie Loberiza 2005 sowohl für die allogene als auch für die autologe SZT ein statistisch signifikant niedrigeres Gesamtüberleben nach 100 Tagen festgestellt werden, wenn das Transplantationszentrum in der Lehre tätig ist und Studentinnen und Studenten oder Assistenzärztinnen und -ärzte betreut. Dies könnte gemäß den Autorinnen und Autoren darauf zurückzuführen sein, dass unerfahrene Studenten und Ärzte an der Patientenversorgung beteiligt sind, dass die Zeit für die tatsächliche Patientenversorgung des behandelnden und gleichzeitig lehrenden Arztes geringer ist und / oder dass die Patientenversorgung konsistenter erfolgt, wenn sie durch geschultes Personal durchgeführt wird.

Auswirkungen von konkret in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen (Fragestellung 2)

Zur Beantwortung der Frage nach den Auswirkungen von konkret in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen konnten keine adäquat kontrollierten Interventionsstudien identifiziert werden. Diese wären aber notwendig, um eine fundierte Aussage treffen und einen entsprechenden Kausalitätsnachweis führen zu können.

Die Untersuchung der Auswirkungen von konkret in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen würde zudem eine stringente Umsetzung der Mindestmengenregelung voraussetzen. Für den deutschen Versorgungskontext zeigt sich jedoch, dass die Mindestmengenvorgaben nicht von allen Krankenhäusern, in denen SZTs durchgeführt werden, erfüllt werden. Eine vergleichende Auswertung von 3 aufeinanderfolgenden Krankenhaus-Qualitätsberichten zeigte, dass in den Jahren 2006, 2008 und 2010 der Anteil der Krankenhäuser, die über alle 3 Berichtsjahre die Mindestmengenvorgaben erfüllten, 57 % betrug. 16 % der Krankenhäuser erfüllten die Mindestmengenvorgaben in keinem Berichtsjahr und 27 % erfüllten die Mindestmengenvorgaben nicht kontinuierlich [46].

Mit Inkrafttreten der neuen Mindestmengenregelung am 01.01.2018 ist jedoch eine stringenterer Umsetzung der Mindestmengenvorgaben zu erwarten. Denn die Krankenhausträger müssen nun jährlich auf Basis einer „berechtigten mengenmäßigen Erwartung“ darlegen, ob die erforderliche Mindestmenge im darauffolgenden Kalenderjahr voraussichtlich erreicht wird. Liegt eine derartige mengenmäßige Erwartung nicht vor und kann kein Ausnahmetatbestand geltend gemacht werden, besteht für die Krankenhäuser ein Leistungserbringungsverbot und kein Anspruch auf Vergütung [8,47].

Da sich somit die Bedingungen für die Durchführung von Studien zur Beantwortung der wichtigen 2. Fragestellung verbessern, bleibt zu hoffen, dass es zukünftig Studien geben wird, die die Auswirkungen von konkret in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen untersuchen.

7 Fazit

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei hämatopoetischen Stammzelltransplantationen konnten insgesamt 4 Registerstudien in die Bewertung eingeschlossen werden. Für 1 Studie wurde die Aussagekraft der Ergebnisse als hoch bewertet. Von den berichtsrelevanten Zielgrößen untersuchte diese Studie ausschließlich die Zielgröße Gesamtüberleben.

Hinsichtlich der Zielgröße Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse mit hoher Aussagekraft für beide Transplantationstypen nach bis zu 1 Jahr eine signifikante Zunahme mit steigender Leistungsmenge der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes. Diesen positiven Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses zeigen Studien mit Ergebnissen mit niedriger Aussagekraft ebenfalls für eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 8 Jahren, wobei die Leistungsmenge auf Transplantationszentrumsebene betrachtet wurde.

Für die anderen Zielgrößen waren ausschließlich Studien mit Ergebnissen mit niedriger Aussagekraft verfügbar. Für die kombinierte Zielgröße ereignisfreies Überleben kann bei allogener SZT ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und dem ereignisfreien Überleben nur für den Fall hergeleitet werden, dass die Leistungsmenge krankheitsspezifisch für Patientinnen und Patienten mit CLL definiert wurde. Ebenfalls kann ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der nicht rezidivbedingten Mortalität bei allogener SZT bei einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren hergeleitet werden. Für kürzere Beobachtungszeiten sind die beobachteten Zusammenhänge noch weniger ausgeprägt. Zudem zeigte sich ein wenig ausgeprägter positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und dem rezidivfreien Überleben bei allogener oder autologer SZT sowie dem Auftreten eines Rezidivs / einer Progression bei autologer SZT. Demgegenüber war für die allogenen SZT der beobachtete Zusammenhang zwischen der Zielgröße Auftreten eines Rezidivs / einer Progression nach 5 beziehungsweise 6 Jahren Nachbeobachtungszeit weniger ausgeprägt.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der nicht rezidivbedingten Mortalität bei autologer SZT sowie dem Auftreten eines Rezidivs / einer Progression bei allogener SZT und einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren hergeleitet werden.

Zu den anderen Zielgrößen, wie zum Beispiel der akuten oder chronischen GvHD oder der Lebensqualität, lagen in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Daten vor beziehungsweise wurden keine Daten berichtet.

Für die Untersuchung der Auswirkungen von konkret für Stammzelltransplantationen in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses konnten keine Studien identifiziert werden.

8 Literatur

1. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? *N Engl J Med* 1979; 301(25): 1364-1369.
2. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg* 2007; 94(2): 145-161.
3. Loberiza FR Jr, Zhang MJ, Lee SJ, Klein JP, LeMaistre CF, Serna DS et al. Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. *Blood* 2005; 105(7): 2979-2987.
4. Gandjour A, Bannenberg A, Lauterbach KW. Threshold volumes associated with higher survival in health care: a systematic review. *Med Care* 2003; 41(10): 1129-1141.
5. Killeen SD, O'Sullivan MJ, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcomes for oncological procedures. *Br J Surg* 2005; 92(4): 389-402.
6. Matthias K, Gruber S, Pietsch B. Evidenz von Volume-Outcome-Beziehungen und Mindestmengen: Diskussion in der aktuellen Literatur. *Gesundheits- und Sozialpolitik* 2014; 68(3): 23-30.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.03.2018 [Zugriff: 22.10.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Mindestmengenregelungen, Mm-R) [online]. 05.12.2018 [Zugriff: 09.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1740/Mm-R_2018-12-05_iK-2019-01-01.pdf.
9. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, De Witte T, Dini G et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(2): 219-234.
10. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(11): 1863-1869.
11. Rank A, Kolb HJ. Stammzelltransplantation. In: Possinger K, Regierer AC (Ed). *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*. München: Urban & Fischer; 2015. S. 197-216.
12. Bashey A, Owzar K, Johnson JL, Edwards PS, Kelly M, Baxter-Lowe LA et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with hematologic malignancies who relapse following autologous transplantation: a multi-institutional prospective study from the Cancer and Leukemia Group B (CALGB trial 100002). *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(4): 558-565.

13. Petersen SL. Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies: studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Dan Med Bull* 2007; 54(2): 112-139.
14. Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR, Jamaluddin FW, Tumian N, Sze-Wei EY et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Stem Cells Dev* 2014; 23(21): 2535-2552.
15. Kröger N, Burchert A, Niederwieser D, Wulf G. Konditionierung: allogene Stammzelltransplantation [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 05.2016 [Zugriff: 09.04.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/konditionierung/version-30102018T091007/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>.
16. Zeiser R, Wolff D, Scheid C, Luft T, Greinix H, Dreger P et al. Graft-versus-Host Erkrankung, akut [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 03.2019 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@pdf-latest?filename=graft-versus-host-erkrankung-akut.pdf>.
17. Wolff D, Zeiser R, Scheid C, Luft T, Mielke S, Dreger P et al. Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 03.2019 [Zugriff: 10.04.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@view/html/index.html>.
18. Bader P, Bornhäuser M, Grifoleit G, Kröger N. Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD): allogene Stammzelltransplantation [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 10.2018 [Zugriff: 11.04.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monitoring-chimaerismusanalysen-und-bestimmung-der-minimalen-resterkrankung-mrd/@@view/pdf/index.pdf>.
19. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
20. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
21. 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.
22. Bender R, Grouven U. Möglichkeiten und Grenzen statistischer Regressionsmodelle zur Berechnung von Schwellenwerten für Mindestmengen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2006; 100(2): 93-98.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zusammenhang zwischen Menge der erbrachten Leistungen und der Ergebnisqualität für die „Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie (PTCA)“: Abschlussbericht; Auftrag Q05-01B [online]. 06.06.2006 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 8). URL: https://www.iqwig.de/download/Q05-01B_Abschlussbericht_Zusammenhang_Menge_erbrachter_Leistung_und_Ergebnisqualitaet_bei_PTCA..pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zusammenhang zwischen Menge der erbrachten Leistungen und der Ergebnisqualität für die Indikation “Elektiver Eingriff Bauchortenaneurysma”: Abschlussbericht; Auftrag Q05/01-A [online]. 05.05.2006 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 7). URL: http://www.iqwig.de/download/Q05-01A_Abschlussbericht_Menge_erbrachter_Leistungen_und_Qualitaet_der_Behandlung_des_BAA..pdf.
25. Wetzel H. Mindestmengen zur Qualitätssicherung: konzeptionelle und methodische Überlegungen zur Festlegung und Evaluation von Fallzahlgrenzwerten für die klinische Versorgung. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2006; 100(2): 99-106.
26. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley; 2000.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
28. Gratwohl A, Brand R, McGrath E, van Biezen A, Sureda A, Ljungman P et al. Use of the quality management system "JACIE" and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2014; 99(5): 908-915.
29. Gratwohl A, Sureda A, Baldomero H, Gratwohl M, Dreger P, Kröger N et al. Economics and outcome after hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort study. EBioMedicine 2015; 2(12): 2101-2109.
30. Schetelig J, De Wreede LC, Andersen NS, Moreno C, Van Gelder M, Vitek A et al. Centre characteristics and procedure-related factors have an impact on outcomes of allogeneic transplantation for patients with CLL: a retrospective analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol 2017; 178(4): 521-533.
31. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. About CIBMTR: who we are [online]. 20.03.2018 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.cibmtr.org/About/WhoWeAre/Pages/index.aspx>.
32. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Patient Registry [online]. [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>.

33. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Planungsrelevante Qualitätsindikatoren: Prüfung der Ableitung aus Richtlinien zur Strukturqualität und Mindestmengenregelungen; Abschlussbericht [online]. 27.04.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: https://iqtig.org/dateien/berichte/2018/IQTIG_PlanQI-Folgeauftrag-1_Abschlussbericht_2018-04-27.pdf.
34. Hentschker C, Mennicken R, Reifferscheid A, Wasem J, Wubker A. Volume-outcome relationship and minimum volume regulations in the German hospital sector: evidence from nationwide administrative hospital data for the years 2005-2007. *Health Econ Rev* 2018; 8(1): 25.
35. Nimptsch U, Peschke D, Mansky T. Mindestmengen und Krankenhaussterblichkeit: Beobachtungsstudie mit deutschlandweiten Krankenhausabrechnungsdaten von 2006 bis 2013. *Gesundheitswesen* 2017; 79(10): 823-834.
36. 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.
37. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT registry: current data & news [online]. [Zugriff: 20.02.2019]. URL: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2018-04/16.%20EBMT2018_%20Poster_Registry_FINAL_0.pdf.
38. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(6): 749-756.
39. Wais V, Bunjes D, Kuchenbauer F, Sorror ML. Comorbidities, age, and other patient-related predictors of allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes. *Expert Rev Hematol* 2018; 11(10): 805-816.
40. Panageas KS, Schrag D, Riedel E, Bach PB, Begg CB. The effect of clustering of outcomes on the association of procedure volume and surgical outcomes. *Ann Intern Med* 2003; 139(8): 658-665.
41. Marmor S, Begun JW, Abraham J, Virnig BA. The impact of center accreditation on hematopoietic cell transplantation (HCT). *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(1): 87-94.
42. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (Ed). *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. Cham: Springer International Publishing; 2019. URL: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
43. Gonzalez AA, Dimick JB, Birkmeyer JD, Ghaferi AA. Understanding the volume-outcome effect in cardiovascular surgery: the role of failure to rescue. *JAMA Surg* 2014; 149(2): 119-123.
44. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. *Med Care* 2011; 49(12): 1076-1081.

45. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grutzmann R. Effect of hospital volume on in-hospital morbidity and mortality following pancreatic surgery in Germany. *Ann Surg* 2018; 267(3): 411-417.
46. De Cruppe W, Geraedts M. Wie konstant halten Krankenhäuser die Mindestmengenvorgaben ein? Eine retrospektive, längsschnittliche Datenanalyse der Jahre 2006, 2008 und 2010. *Zentralbl Chir* 2016; 141(4): 425-432.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mindestmengenregelungen [online]. 17.11.2017 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4748/2017-11-17_Mm-R_Aenderung-Regelung_TrG.pdf.
48. Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D, Baldomero H, Chabannon C, Cornelissen J et al. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1980-1986.

9 Studienlisten

9.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Gratwohl A, Sureda A, Baldomero H, Gratwohl M, Dreger P, Kröger N et al. Economics and outcome after hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort study. *EBioMedicine* 2015; 2(12): 2101-2109.

Gratwohl A, Brand R, McGrath E, van Biezen A, Sureda A, Ljungman P et al. Use of the quality management system "JACIE" and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2014; 99(5): 908-915.

Loberiza FR Jr, Zhang MJ, Lee SJ, Klein JP, LeMaistre CF, Serna DS et al. Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. *Blood* 2005; 105(7): 2979-2987.

Schetelig J, De Wreede LC, Andersen NS, Moreno C, Van Gelder M, Vitek A et al. Centre characteristics and procedure-related factors have an impact on outcomes of allogeneic transplantation for patients with CLL: a retrospective analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2017; 178(4): 521-533.

9.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Mesnil F, Jouet JP, Tuppin P, Vernant JP, Golmard JL. Evaluation of centre and period effects in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in France. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(7): 645-651.

2. Shouval R, Ruggeri A, Labopin M, Mohty M, Sanz G, Michel G et al. An integrative scoring system for survival prediction following umbilical cord blood transplantation in acute leukemia. *Clin Cancer Res* 2017; 23(21): 6478-6486.

Nicht E1.2

1. Allareddy V, Roy A, Rampa S, Lee MK, Nalliah RP, Allareddy V et al. Outcomes of stem cell transplant patients with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation in the United States. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(10): 1278-1286.

2. Brunstein CG, Pasquini MC, Kim S, Fei M, Adekola K, Ahmed I et al. Effect of conditioning regimen dose reduction in obese patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 10.11.2018 [Epub ahead of print].

3. De Cruppe W, Geraedts M. Wie konstant halten Krankenhäuser die Mindestmenvorgaben ein? Eine retrospektive, langsschnittliche Datenanalyse der Jahre 2006, 2008 und 2010. *Zentralbl Chir* 2016; 141(4): 425-432.

4. De Cruppe W, Ohmann C, Blum K, Geraedts M. Evaluating compulsory minimum volume standards in Germany: how many hospitals were compliant in 2004? *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 165.

5. Doria-Rose VP, Harlan LC, Stevens J, Little RF. Treatment of de novo acute myeloid leukemia in the United States: a report from the Patterns of Care program. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(11): 2549-2555.
6. Ganly P, Cole S, Trengrove A, Butler A. Outcomes of allogeneic haemopoietic stem cell transplants at a small New Zealand centre: does size matter? *Intern Med J* 2014; 44(7): 683-689.
7. Geraedts M, De Cruppe W, Blum K, Ohmann C. Implementation and effects of Germany's minimum volume regulations: results of the accompanying research. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(51-52): 890-896.
8. Geraedts M, De Cruppe W, Blum K, Ohmann C. Distanzen zu Krankenhäusern mit Mindestmengen-relevanten Eingriffen 2004 bis 2006. *Gesundheitswesen* 2010; 72(5): 271-278.
9. Geraedts M, Kühnen C, De Cruppe W, Blum K, Ohmann C. Unterschreitungen der Mindestmengen 2004: Begründungen und Konsequenzen. *Gesundheitswesen* 2008; 70(2): 63-67.
10. Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D, Baldomero H, Chabannon C, Cornelissen J et al. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1980-1986.
11. Hehlmann R. Long-term survival with CML with imatinib or transplantation as first-line treatment: comparison of outcomes from CML studies IIIA and IV. *Cell Ther Transplant* 2017; 6(4): 13-20.
12. Hill QA, Kelly RJ, Patalappa C, Whittle AM, Scally AJ, Hughes A et al. Survival of patients with hematological malignancy admitted to the intensive care unit: prognostic factors and outcome compared to unselected medical intensive care unit admissions; a parallel group study. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(2): 282-288.
13. Holler E, Rogler G, Brenmoehl J, Hahn J, Herfarth H, Greinix H et al. Prognostic significance of NOD2/CARD15 variants in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation: effect on long-term outcome is confirmed in 2 independent cohorts and may be modulated by the type of gastrointestinal decontamination. *Blood* 2006; 107(10): 4189-4193.
14. Kakourou G, Kahraman S, Ekmekci GC, Tac HA, Kourlaba G, Kourkouni E et al. The clinical utility of PGD with HLA matching: a collaborative multi-centre ESHRE study. *Hum Reprod* 2018; 33(3): 520-530.
15. Khera N, Emmert A, Storer BE, Sandmaier BM, Alyea EP, Lee SJ. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced intensity conditioning regimens. *Oncologist* 2014; 19(6): 639-644.

16. Majhail NS, Murphy EA, Omondi NA, Robinett P, Gajewski JL, LeMaistre CF et al. Allogeneic transplant physician and center capacity in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(7): 956-961.
17. Martino M, Montanari M, Ferrara F, Ciceri F, Scortechini I, Palmieri S et al. Very low rate of readmission after an early discharge outpatient model for autografting in multiple myeloma patients: an Italian multicenter retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(7): 1026-1032.
18. Passweg J, Baldomero H, Stern M, Bargetzi M, Ghielmini M, Leibundgut K et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Switzerland: a comprehensive quality control report on centre effect. *Swiss Med Wkly* 2010; 140(23-24): 326-334.
19. Peschke D, Nimptsch U, Mansky T. Achieving minimum caseload requirements: an analysis of hospital discharge data from 2005-2011. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(33-34): 556-563.
20. Pollack M, Heugel J, Xie H, Leisenring W, Storek J, Young JA et al. An international comparison of current strategies to prevent herpesvirus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(5): 664-673.
21. Ragon BK, Clifton C, Chen H, Savani BN, Engelhardt BG, Kassim AA et al. Geographic distance is not associated with inferior outcome when using long-term transplant clinic strategy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(1): 53-57.
22. Rios R, Gonzalez-Silva M, Molina E, Garcia-Fernandez JR, Clavero ME, Duran JM et al. The impact of the type of hospital on survival of multiple myeloma patients: the MICORE study. *Rev Clin Esp (Barc)* 2013; 213(7): 330-335.
23. Rosengren S, Mellqvist UH, Nahi H, Forsberg K, Lenhoff S, Stromberg O et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in Sweden: long-term results from all patients treated in 1994-2009. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(12): 1569-1572.
24. Samson D, Slaper-Cortenbach I, Pamphilon D, McGrath E, McDonald F, Urbano Ispizua A. Current status of JACIE accreditation in Europe: a special report from the Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT (JACIE). *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(3): 133-141.
25. Shah NN, Kucharczuk CR, Mitra N, Hirsh R, Svoboda J, Porter D et al. Implementation of an advanced practice provider service on an allogeneic stem cell transplant unit: impact on patient outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(9): 1692-1698.
26. Sierra J, Martino R, Sanchez B, Pinana JL, Valcarcel D, Brunet S. Hematopoietic transplantation from adult unrelated donors as treatment for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(5): 425-437.

27. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S, McGrath E, Marjanovic Z et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv* 2017; 1(27): 2742-2755.
28. Snowden JA, Panes J, Alexander T, Allez M, Ardizzone S, Dierickx D et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in severe Crohn's Disease: a review on behalf of ECCO and EBMT. *J Crohns Colitis* 2018; 12(4): 476-488.
29. Thall PF, Champlin RE, Andersson BS. Comparison of 100-day mortality rates associated with i.v. busulfan and cyclophosphamide vs other preparative regimens in allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: Bayesian sensitivity analyses of confounded treatment and center effects. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(12): 1191-1199.
30. Wood WA, Lee SJ, Brazauskas R, Wang Z, Aljurf MD, Ballen KK et al. Survival improvements in adolescents and young adults after myeloablative allogeneic transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(6): 829-836.

Nicht E1.3 / E2.4

1. De Cruppe W, Malik M, Geraedts M. Achieving minimum caseload requirements: an analysis of hospital quality control reports from 2004-2010. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(33-34): 549-555.
2. De Cruppe W, Malik M, Geraedts M. Minimum volume standards in German hospitals: do they get along with procedure centralization? A retrospective longitudinal data analysis. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 279.

Nicht E1.4 / E2.5

1. Alexander T, Farge D, Badoglio M, Lindsay JO, Muraro PA, Snowden JA. Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases: clinical experience and mechanisms. *J Autoimmun* 2018; 92: 35-46.
2. De Cruppe W, Ohmann C, Blum K, Geraedts M. Auswirkung der Mindestmengenvereinbarung auf die stationäre Versorgungsstruktur. *Gesundheitswesen* 2008; 70(1): 9-17.
3. Hwang WY, Ong SY. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation without a matched sibling donor: current options and future potential. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38(4): 340-346.
4. Katsahian S, Boudreau C. Estimating and testing for center effects in competing risks. *Stat Med* 2011; 30(13): 1608-1617.
5. Kumar R, Bonfim C, George B. Hematopoietic cell transplantation for aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 2017; 24(6): 509-514.
6. Lai X, Yau KK. Long-term survivor model with bivariate random effects: applications to bone marrow transplant and carcinoma study data. *Stat Med* 2008; 27(27): 5692-5708.

7. Le Gall C, Laurent J, Vince N, Lizee A, Agrawal A, Walencik A et al. Multidimensional reduction of multicentric cohort heterogeneity: an alternative method to increase statistical power and robustness. *Hum Immunol* 2016; 77(11): 1024-1029.
8. Loberiza FR Jr, Serna DS, Horowitz MM, Rizzo JD. Transplant center characteristics and clinical outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: what do we know? *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6): 417-421.
9. Logan BR, Nelson GO, Klein JP. Analyzing center specific outcomes in hematopoietic cell transplantation. *Lifetime Data Anal* 2008; 14(4): 389-404.
10. Noga SJ. Graft engineering. *Semin Oncol* 2000; 27(2 Suppl 5): 15-21.
11. Sengsayadeth S, Savani BN, Blaise D, Malard F, Nagler A, Mohty M. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia in complete remission: a review from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2015; 100(7): 859-869.
12. Tay J, Daly A, Jamani K, Labelle L, Savoie L, Stewart D et al. Patient eligibility for hematopoietic stem cell transplantation: a review of patient-associated variables. *Bone Marrow Transplant* 09.07.2018 [Epub ahead of print].
13. Viardot A. Maligne Lymphome: Klinik, Klassifikation, Therapie und Prognose. *Radiologie* 2012; 52(4): 321-329.
14. Wood WA, McGinn MK, Wilson D, Deal AM, Khera N, Shea TC et al. Practice patterns and preferences among hematopoietic cell transplantation clinicians. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(11): 2092-2099.

Nicht E1.5

1. Cohen YC, Scaradavou A, Stevens CE, Rubinstein P, Gluckman E, Rocha V et al. Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(1): 70-76.
2. Dehn J, Arora M, Spellman S, Setterholm M, Horowitz M, Confer D et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: factors associated with a better HLA match. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(12): 1334-1340.
3. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, Zhang MJ, Huang J, Gertz MA et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3741-3749.
4. Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on autoimmune diseases. *Haematologica* 2010; 95(2): 284-292.

5. Frassoni F, Labopin M, Powles R, Mary JY, Arcese W, Bacigalupo A et al. Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2000; 355(9213): 1393-1398.
6. Giebel S, Labopin M, Ibatci A, Browne P, Czerw T, Socie G et al. Association of macroeconomic factors with nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Oncologist* 2016; 21(3): 377-383.
7. Giebel S, Labopin M, Mohty M, Mufti GJ, Niederwieser D, Cornelissen JJ et al. The impact of center experience on results of reduced intensity: allogeneic hematopoietic SCT for AML; an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(2): 238-242.
8. Hentschker C, Mennicken R, Reifferscheid A, Wasem J, Wubker A. Volume-outcome relationship and minimum volume regulations in the German hospital sector: evidence from nationwide administrative hospital data for the years 2005-2007. *Health Econ Rev* 2018; 8(1): 25.
9. Liu Y, Han H, Shah G, Giralt S, Ola Landgren C, He J et al. Significant nationwide variability in the costs and hospital mortality rates of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample database. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(1): 41-46.
10. Marmor S, Begun JW, Abraham J, Virnig BA. The impact of center accreditation on hematopoietic cell transplantation (HCT). *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(1): 87-94.
11. Nimptsch U, Peschke D, Mansky T. Mindestmengen und Krankenhaussterblichkeit: Beobachtungsstudie mit deutschlandweiten Krankenhausabrechnungsdaten von 2006 bis 2013. *Gesundheitswesen* 2017; 79(10): 823-834.
12. Ruggeri A, Sun Y, Labopin M, Bacigalupo A, Lorentino F, Arcese W et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft- versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica* 2017; 102(2): 401-410.

Nicht E8

1. Chaudhri NA, Aljurf M, Almohareb FI, Alzahrani HA, Bashir Q, Savani B et al. Establishing an autologous versus allogeneic hematopoietic cell transplant program in nations with emerging economies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017; 10(4): 173-177.
2. Matsuo K, Hamajima N, Morishima Y, Harada M. Hospital capacity and post-transplant survival after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(10): 1061-1067.
3. Park CS, Moon HK, Kang HY, Min YH, Cho WH. Association of hospital procedure volume with post-transplant survival for allogeneic bone marrow transplantation. *J Prev Med Public Health* 2004; 37(1): 26-36.

4. Pasquini MC, Voltarelli J, Atkins HL, Hamerschlak N, Zhong X, Ahn KW et al. Transplantation for autoimmune diseases in North and South America: a report of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(10): 1471-1478.

5. Xu LP, Jin S, Wang SQ, Xia LH, Bai H, Gao SJ et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1): 25.

A1

1. Schwake CJ, Eapen M, Lee SJ, Freytes CO, Giralt SA, Navarro WH et al. Differences in characteristics of US hematopoietic stem cell transplantation centers by proportion of racial or ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(12): 988-998.

Anhang A – Suchstrategien**1. MEDLINE*****Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations December 06, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 5 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 06, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print December 06, 2018

#	Searches
1	Bone Marrow Transplantation/
2	exp Stem Cell Transplantation/
3	(((stem adj1 cell*) or (bone adj1 marrow*) or allogeneic* or autologous* or peripheral blood progenitor cell*) adj3 transplant*).ti,ab.
4	SCT*.ti,ab.
5	or/1-4
6	((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) adj3 (volume* or caseload)).ab,ti.
7	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) adj2 (factor* or effect*)).ab,ti.
8	((hospital* or center* or centre* or unit*) adj5 (type or level or small* or size)).ab,ti.
9	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) adj2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic*)).ab,ti.
10	((improved adj1 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)).ti,ab.
11	((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) adj3 outcome*).ti,ab.
12	(referral* adj3 (selective* or volume* or rate*)).ti,ab.
13	or/6-12
14	and/5,13
15	14 not (exp animals/ not humans.sh.)
16	15 not (comment or editorial).pt.
17	..1/ 16 yr=2000-Current

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
Search	Query
#1	Search SCT*[TIAB]
#2	Search "stem cell transplantation" [TIAB] OR "stem cell transplantations" [TIAB] OR "stem cell transplants" [TIAB] OR "stem cell transplant" [TIAB] OR "bone marrow transplantation"[TIAB] OR "bone marrow transplantations"[TIAB] OR "bone marrow transplant"[TIAB] OR "allogeneic transplantation" [TIAB] OR "allogeneic transplant" OR "allogeneic transplantations" [TIAB] OR "allogeneic transplants" [TIAB] OR "autologous transplantation" [TIAB] OR "autologous transplantations" [TIAB] OR "autologous transplant" [TIAB] OR "peripheral blood progenitor cell"[TIAB]
#3	Search #1 OR #2
#4	Search "minimum volume" [TIAB] OR "minimum volumes" [TIAB] OR "caseload" [TIAB] OR "volume outcome" [TIAB] OR "minimal provider volume"[TIAB] OR "patient volume"[TIAB] OR "patient volumes"[TIAB] OR "high volume"[TIAB] OR "higher volume"[TIAB] OR "low volume"[TIAB] OR "lower volume"[TIAB]
#5	Search "hospital factors"[TIAB] OR "hospital factor"[TIAB] OR "centre effect"[TIAB] OR "centre effects"[TIAB] OR "centre factors"[TIAB] OR "center effect"[TIAB] OR "center effects"[TIAB] OR "provider factors"[TIAB] OR "surgeon factors"[TIAB] OR "surgeon related factors"[TIAB]
#6	Search "level center"[TIAB] OR "hospital level"[TIAB] OR "level centres"[TIAB] OR "level hospitals"[TIAB] OR "hospital type"[TIAB] OR "type of hospital"[TIAB] OR "smaller units"[TIAB] OR "smallest units"[TIAB] OR "small units"[TIAB] OR "small unit"[TIAB] OR "smaller hospital"[TIAB] OR "hospital size"[TIAB]
#7	Search "hospital volume"[TIAB] OR "hospital volumes"[TIAB] OR "hospital characteristics"[TIAB] OR "volume hospitals"[TIAB] OR "hospital experience" [TIAB] OR "provider volume"[TIAB] OR "provider volumes"[TIAB]OR "unit volume"[TIAB] OR "surgical volume"[TIAB] OR "surgical experience"[TIAB] OR "units characteristics"[TIAB] OR "unit characteristics"[TIAB] OR "center experience"[TIAB] OR "surgeon volume"[TIAB] OR "physician volume"[TIAB] OR "centre experience"[TIAB] OR "provider characteristics"[TIAB] OR "surgeon characteristics"[TIAB] OR "surgeon experience"[TIAB] OR "volume per surgeon"[TIAB] OR "center volume"[TIAB] OR "physician characteristics"[TIAB]

Search	Query
#8	Search ("improved outcome" [TIAB] OR "improved outcomes" [TIAB]) AND (hospital* [TIAB] OR center[TIAB] OR centers[TIAB] OR centre* [TIAB] OR unit* [TIAB] OR surgeon* [TIAB])
#9	Search "selective referral"[TIAB] OR "volume based referral"[TIAB] OR "selective referrals"[TIAB] OR "referral rates"[TIAB]
#10	Search (surgeon* [TIAB] OR surgical* [TIAB] OR physician* [TIAB] OR provider* [TIAB] OR specialist* [TIAB]) AND outcome* [TIAB]
#11	Search #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	Search #3 AND #11
#13	Search #12 NOT Medline [SB]
#14	Search #13 AND 2000:2018 [DP]

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2018 December 07

#	Searches
1	exp bone marrow transplantation/
2	exp stem cell transplantation/
3	SCT*.ti,ab.
4	((stem adj1 cell*) or (bone adj1 marrow*) or allogeneic* or autologous* or peripheral blood progenitor cell*) adj3 transplant*).ti,ab.
5	or/1-4
6	((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) adj3 (volume* or caseload)).ab,ti.
7	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) adj2 (factor* or effect*)).ab,ti.
8	((hospital* or center* or centre* or unit*) adj5 (type or level or small* or size)).ab,ti.
9	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) adj2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic*)).ab,ti.
10	((improved adj1 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)).ti,ab.
11	((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) adj3 outcome*).ti,ab.
12	(referral* adj3 (selective* or volume* or rate*)).ti,ab.
13	or/6-12
14	and/5,13

#	Searches
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
18	..1/ 17 yr=2000-Current

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 12 of 12, December 2018
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 12 of 12, December 2018

ID	Search
ID	Search
#1	[mh ^"Bone Marrow Transplantation"]
#2	[mh "Stem Cell Transplantation"]
#3	SCT*:ti,ab
#4	(((stem NEAR/1 cell*) or (bone NEAR/1 marrow*) or allogeneic* or autologous* or peripheral blood progenitor cell*) NEAR/3 transplant*):ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) NEAR/3 (volume* or caseload)):ti,ab
#7	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) NEAR/2 (factor* or effect*)):ti,ab
#8	((hospital* or center* or centre* or unit*) NEAR/5 (type or level or small* or size)):ti,ab
#9	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) NEAR/2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic*)):ti,ab
#10	((improved NEAR/1 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)):ti,ab
#11	((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) NEAR/3 outcome*):ti,ab
#12	(referral* NEAR/3 (selective* or volume* or rate*)):ti,ab
#13	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
#14	#5 and #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2000 and Dec 2018, in Cochrane Reviews
#15	#5 and #13 with Publication Year from 2000 to 2018, in Trials

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	(MeSH DESCRIPTOR Bone Marrow Transplantation)
2	(MeSH DESCRIPTOR Stem Cell Transplantation EXPLODE ALL TREES)
3	(SCT*)
4	((((stem cell* OR bone marrow* OR allogeneic* OR autologous* OR peripheral blood progenitor cell*) NEAR3 transplant*))
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) NEAR3 (volume* or caseload))
7	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) NEAR2 (factor* or effect*))
8	((hospital* or center* or centre* or unit*) NEAR5 (type or level or small* or size))
9	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) NEAR2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic*))
10	((improved NEAR1 outcome*) AND (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*))
11	((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) NEAR3 outcome*)
12	(referral* NEAR3 (selective* or volume* or rate*))
13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	#5 AND #13
15	(#14) FROM 2000 TO 2018
16	(#15) IN HTA FROM 2000 TO 2018

Anhang B – Weitere Anhänge**B.1 Patientencharakteristika**

Tabelle 23: Charakterisierung der Population der Studie Gratwohl 2015

Charakteristika Kategorie	Gesamt	Allogene SZT	Autologe SZT
N	102 549	37 542	65 007
Alter [Jahre], Median	49,1	39,2	53,4
< 20 Jahre, n (%)	9566 (9)	7326 (20)	2240 (3)
20–40 Jahre, n (%)	23 855 (23)	12 055 (32)	11 800 (18)
40–60 Jahre, n (%)	49 536 (48)	15 563 (41)	33 973 (52)
> 60 Jahre, n (%)	19 592 (19)	2598 (7)	16 994 (26)
Geschlecht [m], %	58 ^{a,b}	58	59
Grunderkrankung, n (%)			
akute Leukämie	28 352 (27)	21 991 (59)	6361 (10)
chronische Leukämie	9042 (9)	7486 (20)	1556 (2)
Lymphom	35 665 (35)	3307 (9)	32 358 (50)
Plasmazellerkrankung	25 394 (25)	894 (2)	24 500 (38)
myelodysplastisches Syndrom / myeloproliferative Neoplasie	4096 (4)	3864 (10)	232 (< 1)
EBMT-Risikoscore, n (%)			
0–I	9199 (9)	5444 (15)	3755 (6)
II–III	52 303 (51)	16 680 (44)	35 623 (55)
IV–V	38 981 (38)	13 352 (36)	25 629 (39)
VI–VII	2066 (2)	2066 (5)	0 (0)
Zeitintervall Diagnose– Transplantation	k. A.	k. A.	k. A.
Remissionsstatus bei SZT	k. A.	k. A.	k. A.
HLA-Übereinstimmung	k. A.	k. A.	–
Spender-Empfänger- Geschlechterkombination	k. A.	k. A.	–
Jahr der Transplantation [Patient], n (%)			
1999–2002	46 957 (46)	17 589 (47)	29 368 (45)
2003–2006	55 592 (54)	19 953 (53)	35 639 (55)
- Charakteristikum für die Patientenpopulation nicht zutreffend			
a: eigene Berechnung			
b: Angabe in der Publikation 58,5 %			
EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; HLA: humanes Leukozytenantigen; k. A.: keine Angabe; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 24: Charakterisierung der Population der Studie Gratwohl 2014

Charakteristika Kategorie	Gesamt	Allogene SZT	Autologe SZT
N	107 904	41 623 (39)	66 281 (61)
Alter [Jahre], Median	k. A.	k. A.	k. A.
< 20 Jahre, n (%)	11 486 (11)	k. A.	k. A.
20–40 Jahre, n (%)	25 831 (24)	k. A.	k. A.
40–60 Jahre, n (%)	50 814 (47)	k. A.	k. A.
> 60 Jahre, n (%)	19 773 (18)	k. A.	k. A.
Geschlecht [m], n (%)	62 968 ^a (58 ^{b,c})	k. A.	k. A.
Grunderkrankung, n (%)			
akute Leukämie	29 484 (27)	k. A.	k. A.
chronische Leukämie	9652 (9)	k. A.	k. A.
Lymphom	36 512 (34)	k. A.	k. A.
Plasmazellerkrankung	25 840 (24)	k. A.	k. A.
myelodysplastisches Syndrom / myeloproliferative Neoplasie	4199 (4)	k. A.	k. A.
aplastische Anämie / Knochenmark-Failure- Syndrome	2217 (2)	k. A.	k. A.
EBMT-Risikoscore, n (%)			
0–I	11 106 ^b (10 ^b)	7217 (17)	3889 (6)
II–III	54 814 ^b (51 ^b)	18 524 (45)	36 290 (55)
IV–V	39 883 ^b (37 ^b)	13 781 (33)	26 102 (39)
VI–VII	2101 ^b (2 ^b)	2101 (5)	0 (0)
Zeitintervall Diagnose– Transplantation	k. A.	k. A.	k. A.
Remissionsstatus bei SZT	k. A.	k. A.	k. A.
HLA-Übereinstimmung, n (%)			
syngen / HLA-identisch	22 883 (55)	22 883 (55)	–
andere Übereinstimmung Familie oder Nichtverwandter	12 298 (30)	12 298 (30)	–
nicht Übereinstimmung Familie oder Nichtverwandter	6084 (15)	6084 (15)	–
Spender-Empfänger- Geschlechterkombination	k. A.	k. A.	–

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der Population der Studie Gratwohl 2014 (Fortsetzung)

Charakteristika Kategorie	Gesamt	Allogene SZT	Autologe SZT
Jahr der Transplantation [Patient], n (%)			
1999	11 631 (11)	k. A.	k. A.
2000	12 041 (11)	k. A.	k. A.
2001	12 444 (12)	k. A.	k. A.
2002	13 225 (12)	k. A.	k. A.
2003	13 268 (12)	k. A.	k. A.
2004	14 215 (13)	k. A.	k. A.
2005	15 530 (14)	k. A.	k. A.
2006	15 550 (14)	k. A.	k. A.
- Charakteristikum für die Patientenpopulation nicht zutreffend			
a: Angabe der Publikation Gratwohl 2011 [48] entnommen			
b: eigene Berechnung			
c: Angabe in der Publikation 58,5 %			
EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; HLA: humanes Leukozytenantigen; k. A.: keine Angabe; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 25: Charakterisierung der Population der Studie Loberiza 2005

Charakteristika Kategorie	Gesamt	Allogene SZT	Autologe SZT
N	4285 ^a	1426 (33 ^a)	2859 (67 ^a)
Alter [Jahre], Median	k. A.	k. A.	k. A.
Geschlecht [m], %	k. A.	k. A.	k. A.
Grunderkrankung, n (%)			
akute lymphatische Leukämie	k. A.	k. A.	-
akute myeloische Leukämie	k. A.	k. A.	-
chronische myeloische Leukämie	k. A.	k. A.	-
Hodgkin-Lymphom	k. A.	-	k. A.
Non-Hodgkin-Lymphom	k. A.	-	k. A.
Clinical Severity Index (CSI)	k. A.	k. A.	k. A.
Zeitintervall Diagnose– Transplantation	k. A.	k. A.	k. A.
Remissionsstatus bei SZT	k. A.	k. A.	k. A.
HLA-Übereinstimmung	k. A.	k. A.	-
Spender-Empfänger- Geschlechterkombination	k. A.	k. A.	-
Jahr der Transplantation [Patient], n (%)			
1998–2000	k. A.	k. A.	k. A.
- Charakteristikum für die Patientenpopulation nicht zutreffend			
a: eigene Berechnung			
EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; HLA: humanes Leukozytenantigen; k. A.: keine Angabe; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 26: Charakterisierung der Population der Studie Schetelig 2017

Charakteristika Kategorie	Allogene SZT
N	684
Alter [Jahre], Median (Spannweite)	55 (19–74)
< 45 Jahre, n (%)	79 (12)
≥ 45 bis < 55 Jahre, n (%)	250 (37)
≥ 55 bis < 65 Jahre, n (%)	306 (45)
> 65 Jahre, n (%)	49 (7)
Geschlecht [m], %	503 (74)
Grunderkrankung, n (%)	
chronische lymphatische Leukämie	684 (100)
EBMT-Risikoscore, n (%)	k. A.
Zeitintervall Diagnose–Transplantation, n (%)	
< 2 Jahre	134 (20)
≥ 2 bis < 5 Jahre	245 (36)
≥ 5 bis < 10 Jahre	248 (36)
≥ 10 Jahre	57 (8)
vorangegangene autologe SZT, n (%)	72 (11)
Remissionsstatus bei SZT ^a , n (%)	
komplette Remission	83 (13 ^b)
partielle Remission	342 (53 ^b)
Erkrankung stabil / in Progression	220 (34 ^b)
HLA-Übereinstimmung, n (%)	
HLA-identischer Zwilling	279 (41)
HLA-Übereinstimmung Nichtverwandter	322 (47)
teilweise Übereinstimmung Nichtverwandter	83 (12)
Spender-Empfänger-Geschlechterkombination ^a , n (%)	
Spender w und Empfänger m	143 (21 ^c)
andere Kombination	533 ^d (79 ^c)
Jahr der Transplantation [Patient], n (%)	
2000–2001	64 (9)
2002–2003	102 (15)
2004–2005	114 (17)
2006–2007	123 (18)
2008–2009	147 (21)
2010–2011	134 (20)
<p>a: Anzahl der Patienten mit Daten ist geringer als Anzahl der eingeschlossenen Patienten b: Prozentzahl bezieht sich auf die 645 Patienten mit Daten c: Prozentzahl bezieht sich auf die 676 Patienten mit Daten d: eigene Berechnung</p> <p>EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; HLA: humanes Leukozytenantigen; k. A.: keine Angabe; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; SZT: Stammzelltransplantation; w: weiblich</p>	

Anhang C – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

C.1 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen und des externen Reviewers

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte des externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wolf, Dominik ¹	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Externer Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo ¹	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte Version 11/2016

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?