



IQWiG-Berichte – Nr. 997

**Zusammenhang zwischen
Leistungsmenge und Qualität
des Behandlungsergebnisses bei
Herztransplantation bei
Erwachsenen**

Rapid Report

Auftrag: V19-05
Version: 1.0
Stand: 12.11.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Herztransplantation bei Erwachsenen

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.04.2019

Interne Auftragsnummer

V19-05

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 unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt und 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 B dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

Sven Martens, Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Münster

Externes Review des Vorberichts

Roman Pfister, Klinik III für Innere Medizin, Allgemeine und interventionelle Kardiologie, Elektrophysiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln

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

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Lutz Altenhofen
- Ralf Bender
- Mandy Kromp
- Christoph Mosch
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Mindestmenge, Herztransplantation, Systematische Übersicht

Keywords: Minimum Volume, Heart Transplantation, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	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	7
4.1.8 Übertragbarkeit.....	7
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	8
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	8
4.2 Informationsbeschaffung	9
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	9
4.3 Umfassende Informationsbeschaffung nach Primärstudien	9
4.3.1 Informationsquellen.....	9
4.3.2 Selektion relevanter Studien.....	9
4.4 Informationsbewertung und -synthese	10
4.4.1 Darstellung der Einzelstudien.....	10
4.4.2 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse.....	11
4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials	11
4.4.4 Zusammenfassende Bewertung der Informationen	11
5 Ergebnisse	12
5.1 Umfassende Informationsbeschaffung	12

5.1.1	Primäre Informationsquellen	12
5.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	13
5.1.2.1	Anwendung weiterer Suchtechniken	14
5.1.2.2	Autorenanfragen	14
5.2	Resultierender Studienpool.....	14
5.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	15
5.3.1	Studiendesign und Datenquelle	17
5.3.2	Rekrutierungsland, Beobachtungsdauer und Ziel der Studien	17
5.3.3	Wesentliche Einschlusskriterien der Studien, Interventionen- / Prozedurenschlüssel und Transplantationsverfahren	17
5.3.4	Definition der Leistungsmenge	17
5.3.5	Angaben zur Studienpopulation	18
5.4	Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse.....	19
5.5	Übersicht über die bewertungsrelevanten Zielgrößen	24
5.6	Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen	26
5.6.1	Mortalität	26
5.6.1.1	Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtmortalität	26
5.6.1.2	Ergebnisse zur Zielgröße intra- oder perioperative Mortalität	27
5.6.1.3	Ergebnisse zur Zielgröße Versterben im Krankenhaus	28
5.6.2	Morbidität	28
5.6.2.1	Ergebnisse zur Zielgröße Transplantatversagen	28
5.6.2.2	Ergebnisse zur Zielgröße Notwendigkeit einer Retransplantation	28
5.6.2.3	Ergebnisse zur Zielgröße unerwünschte Wirkungen der Therapie.....	29
5.6.3	Ergebnisse zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen	29
5.6.3.1	Ergebnisse zur Zielgröße Krankenhausaufenthaltsdauer.....	29
5.6.4	Metaanalysen.....	29
5.7	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse.....	30
6	Diskussion.....	32
7	Fazit.....	35
8	Literatur	36
9	Studienlisten	40
9.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	40
9.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	40
Anhang A – Suchstrategien		43
A.1	Bibliografische Recherche	43
A.2	Suche nach systematischen Übersichten.....	46

Anhang B – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte..... 47
**B.1 – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen
und der externen Reviewerin 47**

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Ein- und Ausschluss	8
Tabelle 2: Übersicht über Autorenanfragen	14
Tabelle 3: Studienpool für die Fragestellung 1	14
Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen Studien für Fragestellung 1	16
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation.....	19
Tabelle 6: Aussagekraft der Ergebnisse	21
Tabelle 7: Risikofaktoren auf Ebene der Patientinnen und Patienten, für die eine Adjustierung erfolgte	22
Tabelle 8: Risikofaktoren auf Ebene der Transplantation, Krankenhaus und der behandelnden Person	23
Tabelle 9: Matrix der relevanten Zielgrößen.....	25
Tabelle 10: Ergebnisse – Mortalität: Gesamtmortalität	27
Tabelle 11: Ergebnisse – Mortalität: intra- oder perioperative Mortalität	28
Tabelle 12: Ergebnisse – Morbidität: unerwünschte Wirkungen der Therapie	29
Tabelle 13: Übersicht über die beobachteten Ergebnisse der Zielgrößen und den Zusammenhang von Leistungsmenge und Zielgrößen	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion..... 13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTx	Herztransplantation
HU	hochdringlich (High urgency)
ICD	International Code of Diseases
IQTIG	Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISHLT	International Society of Heart Lung Transplantation
OE	Organempfängerin / Organempfänger
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch

Kurzfassung

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

Ergänzend erfolgt eine detaillierte Beschreibung der in den als relevant eingestuften Studien ein- und ausgeschlossenen chirurgischen Leistungen.

Fazit

Insgesamt konnten für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Herztransplantation bei Erwachsenen (Fragestellung 1) 3 Beobachtungsstudien eingeschlossen werden. Alle 3 Studien wiesen eine niedrige Aussagekraft der Ergebnisse auf. Von allen 3 Studien wurde die Leistungsmenge ausschließlich auf Ebene des Krankenhauses analysiert.

Hinsichtlich der Zielgrößenkategorie Mortalität konnte ein Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses für die Zielgrößen Gesamtmortalität und intra- oder perioperativer Mortalität jeweils auf Basis von 2 Studien abgeleitet werden. Für die Zielgröße unerwünschte Wirkungen der Therapie der Zielgrößenkategorie Morbidität konnte auf Basis einer Studie hingegen kein Zusammenhang identifiziert werden. Weitere Zielgrößen konnten aufgrund fehlender Daten nicht betrachtet werden.

Für die Untersuchung der Effekte konkret in die Versorgung eingeführter Mindestfallzahlen für Herztransplantation bei Erwachsenen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses (Fragestellung 2) konnten keine aussagefähigen 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 und pro 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 Grundlage entsprechender Studien zu beurteilen [7]. Im Dezember 2003 wurden erstmalig in Deutschland vom G-BA auf der Rechtsgrundlage des § 137a 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]. So dürfen die Krankenhäuser die entsprechenden Leistungen nur dann erbringen, wenn der Krankenhausträger gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen jährlich darlegt, dass die festgelegte Mindestmenge auch im nächsten Jahr erreicht wird [8]. Es gelten allerdings einige Ausnahmeregelungen. So bleiben zum Beispiel Notfälle grundsätzlich von der Mindestmengenregelung 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.

Für die Herztransplantation bei Erwachsenen liegen aktuell keine verbindlich festgelegten Mindestmengen vor [8].

Herztransplantation (HTx)

Entsprechend der Eurotransplant International Foundation wurden im Jahr 2018 in Deutschland insgesamt 318 HTx durchgeführt [9]. Die mittlere Überlebenszeit nach HTx beträgt im Eurotransplant-Raum aktuell 11 Jahre [10]. Dabei werden HTx eher bei Männern als bei Frauen durchgeführt. So beträgt, entsprechend dem aktuellen Qualitätsreport des Instituts für Qualität

und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG), die Anzahl an HTx im Jahr 2018 bei Männern 217 (73,31 %) und bei Frauen 79 (26,69 %). Insbesondere in der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen werden die meisten HTx (n = 110) durchgeführt [11].

Eine HTx kann medizinisch bei einer hochgradigen Herzschwäche indiziert sein, die trotz Anwendung aller anderen Behandlungsmöglichkeiten fortschreitet und das Leben gefährdet oder die Lebensqualität hochgradig einschränkt und durch die Transplantation erfolgreich behandelt werden kann. Dabei liegt bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten eine hochgradige, irreversible Einschränkung der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion des Herzens vor [12]. Eine HTx kann bei folgenden Entitäten kardiovaskulärer Erkrankungen notwendig werden: chronisch ischämische Herzkrankheit, nicht ischämische primäre Kardiomyopathien, sekundäre Kardiomyopathien und angeborene Herzerkrankungen. Im Jahr 2018 wurden bei insgesamt 493 Neuanmeldungen für eine HTx in 471 Fällen eine oder mehrere der genannten Diagnosen gestellt [13].

Verfahrenstechnisch werden die heterotope und die orthotope HTx unterschieden. Bei der heterotopen HTx verbleibt das eigene Herz im Körper und das Spenderherz wird als zusätzliches Herz, wie ein Hilfsmotor, eingesetzt. Die orthotope HTx stellt die übliche Form der Herztransplantation dar. Hierbei wird das Herz durch das Spenderherz ersetzt. Nach der Transplantation ist eine lebenslange Immunsuppression zur Vermeidung eines akuten oder chronischen Organverlustes durch Abstoßungsreaktionen notwendig [14].

Bei der Vermittlung der Organe sind die beiden Faktoren Dringlichkeit und Erfolgsaussicht entsprechend dem Transplantationsgesetz zu berücksichtigen [12]. Als Kriterien des Erfolgs einer Transplantation gelten das längerfristige Überleben durch eine längerfristige ausreichende Transplantatfunktion und eine verbesserte Lebensqualität [12].

Die Dringlichkeit der Transplantation wird in 3 Kategorien unterteilt [12]:

- hochdringlich (HU = High Urgency): besondere zeitliche Dringlichkeit zur Transplantation aufgrund einer akut lebensbedrohlichen Situation,
- transplantabel (T): Patientinnen und Patienten erfüllen zwar die Kriterien zur Aufnahme auf die Warteliste, jedoch nicht die Kriterien der Kategorie hochdringlich,
- zurzeit nicht transplantabel (NT).

Die Einordnung in die 3 Kategorien der Dringlichkeit wird in regelmäßigen Abständen überprüft und somit kann sich die Kategorie bei einer Patientin und einem Patienten auch über die Zeit ändern [12,13,15].

Auf Basis der Entscheidung eines interdisziplinären und organspezifischen Transplantationsteams und im Rahmen einer Konferenz im jeweiligen Transplantationszentrum erfolgt, unter Berücksichtigung der Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation der Bundesärztekammer [12],

die Aufnahme einer Patientin oder eines Patienten in ein Organtransplantationsprogramm und damit auf die jeweilige Warteliste [15].

Entsprechend den Kriterien der Internationalen Gesellschaft für Herz-Lungen-Transplantationen (ISHLT) ist die Ergebnisqualität nach Herztransplantation multifaktoriell bestimmt. Dabei hängt sie nicht nur von Faktoren wie der operativen und postoperativen medizinischen Betreuung ab, sondern auch von bestimmten Patientencharakteristika wie beispielsweise Alter, Übergewicht, kardiale Grunderkrankungen, Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörungen und extrakardiale Gefäßerkrankungen [16].

Insgesamt hat die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei HTx und das mögliche Ableiten einer Mindestfallzahl eine hohe klinische Bedeutung, da HTx eine hohe ökonomische Belastung darstellen, eine Knappheit an Spenderorganen vorherrscht und in Deutschland eine Ungleichheit der Leistungsmengen bei den Transplantationszentren besteht [10,13].

2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

Ergänzend erfolgt eine detaillierte Beschreibung der in den als relevant eingestuften Studien ein- und ausgeschlossenen chirurgischen Leistungen.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 20.06.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer systematischen Literaturrecherche und Evidenzbewertung zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Herztransplantation bei Erwachsenen 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. Die Arbeit an diesem Bericht begannen in Abstimmung mit dem G-BA im April 2020.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten aufgenommen, bei denen eine HTx durchgeführt wurde.

4.1.2 Leistungsmenge

Die Leistungsmenge ist definiert als die Anzahl der durchgeführten HTx pro Krankenhaus, pro Ärztin oder Arzt oder pro Kombination Krankenhaus und Ärztin oder Arzt innerhalb eines definierten Zeitraums.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen betrachtet:

- Mortalität, wie
 - Gesamtüberleben
 - intra- oder perioperative Mortalität
 - Versterben im Krankenhaus
- Morbidität, wie
 - Transplantatversagen
 - Notwendigkeit einer Retransplantation
 - unerwünschte Wirkungen der Therapie, wie
 - Rechtsherzversagen
 - Trikuspidalklappeninsuffizienz
 - postoperative Wundinfektionen
 - Blutungen
 - gegebenenfalls weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen
- Krankenhausaufenthaltsdauer

Sollten zu weiteren Zielgrößen oder validierten Qualitätsindikatoren Daten verwertbar sein, können diese ebenfalls einbezogen werden.

4.1.4 Studientypen

Für die Beantwortung der Fragestellungen eigneten sich Beobachtungsstudien (z. B. Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien) oder kontrollierte Interventionsstudien.

Für kontrollierte Interventionsstudien war die zu prüfende Intervention die Vorgabe einer Mindestfallzahl. Mögliche Vergleichsgruppen sind diejenigen ohne jegliche Mengenvorgabe oder mit einer anderen vorgegebenen Menge.

4.1.5 Adjustierung

Die Qualität des Behandlungsergebnisses bei HTx bei Erwachsenen wird von individuellen Risikofaktoren (zum Beispiel Alter der Patientinnen und Patienten oder Begleiterkrankungen) sowie der Durchführung der Transplantation maßgeblich beeinflusst. Die Grunderkrankung des Herzens und somit die Indikation der HTx kann maßgeblich auf das Behandlungsergebnis der Organempfängerin oder des Organempfängers (OEs) einwirken. Indikationsspezifisch können darüber hinaus noch andere Risikofaktoren vorhanden sein.

Voraussetzung für den Einschluss in die Untersuchung war daher, dass in den Studien eine Kontrolle von relevanten Störgrößen (Risikoadjustierung) erfolgte. Von einer Kontrolle wurde ausgegangen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Krankenhäuser beziehungsweise der behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte) 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

Einschlusskriterien	
E1	erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen eine HTx durchgeführt wurde (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Untersuchung des Zusammenhangs von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses oder Vergleich der Anwendung einer Mindestfallzahl mit der Anwendung einer anderen oder keiner Mindestfallzahl (siehe Abschnitt 4.1.4)
E3	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E4	Beobachtungsstudien oder kontrollierte Interventionsstudien wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E5	Adjustierung wie in Abschnitt 4.1.5 formuliert
E6	Publikationsdatum ab Januar 2000
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
E8	Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem (siehe auch Abschnitt 4.1.8)
Ausschlusskriterium	
A1	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [17] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des TREND-Statements [18] oder des STROBE-Statements [19] 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>HTx: Herztransplantation; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

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

Entsprechend den Allgemeinen Methoden des IQWiG [20] reicht es für die Einschlusskriterien E1 (Population) und E2 (Anwendung einer Mindestfallzahl; Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie beziehungsweise Leistungsmenge sowie E8 (Übertragbarkeit) aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 sowie E8 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) sowie auf den Webseiten des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab Januar 2000 eingeschränkt.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.2. Die Suche fand am 04.03.2020 statt.

Die finale Festlegung dazu, welche systematische(n) Übersicht(en) die Einschlusskriterien des Berichtes erfüllen, erfolgte nach Fertigstellung der Projektskizze.

4.3 Umfassende Informationsbeschaffung nach Primärstudien

4.3.1 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

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten (siehe Abschnitt 4.2.1)
- Autorenanfragen

4.3.2 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) 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 wurden von 1 Person in Bezug auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.4 Informationsbewertung und -synthese

4.4.1 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 könnten, 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 basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, 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.

Wendeten die Autorinnen und Autoren der Studien mehrere statistische Modelle an und begründeten die Wahl einer bevorzugten Modellierung für ihre zugrunde liegenden Daten, so wurde das von dem Autorenteam bevorzugte statistische Modell herangezogen, sofern in diesem Modell die Bedingungen aus Abschnitt 4.1.5 erfüllt waren. Waren mehrere Modelle auf die zugrunde liegenden Daten anwendbar, so wurde das einfachere Modell unter Berücksichtigung von Abschnitt 4.1.5 herangezogen.

Da eine kategorielle Auswertung mit einem Informationsverlust einhergeht (beispielsweise kann die Linearitätsannahme innerhalb der einzelnen Kategorien verletzt sein) und im Vergleich zur kontinuierlichen Auswertung weniger zuverlässige Ergebnisse liefern kann [21], wurden die Ergebnisse einer kontinuierlichen Modellierung denen einer kategoriellen Modellierung vorgezogen und in den Bericht aufgenommen, sofern bei der kontinuierlichen Modellierung mögliche nicht lineare Zusammenhänge adäquat berücksichtigt wurden. Wurden in den Studien aber ausschließlich Ergebnisse zur kategoriellen Analyse dargestellt oder waren

nur die Ergebnisse der kategoriellen Analyse verwertbar, wurden diese für die zusammenfassende Bewertung herangezogen.

4.4.2 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse

Die Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Beobachtungsstudien wurde auf Basis von Qualitätskriterien, die speziell für Studien zur Bewertung von Mengen-Ergebnis-Beziehungen entwickelt wurden, eingeschätzt [21-24]. 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 oder kategoriell), von der Berücksichtigung von Clustereffekten (siehe Abschnitt 4.1.5) und von der Überprüfung der Modellgüte abhängt [25]. 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 der Ergebnisse vorgenommen.

4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der eingeschlossenen kontrollierten Interventionsstudien wurde entsprechend den Allgemeinen Methoden [20] bewertet.

4.4.4 Zusammenfassende Bewertung der Informationen

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

Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus geeignete metaanalytische Verfahren eingesetzt [26]. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall. Sofern möglich, wurden berichtete Ergebnisse zu Subgruppen (z. B. interventionsspezifische Auswertungen) separat dargestellt und zusammengefasst.

5 Ergebnisse

5.1 Umfassende Informationsbeschaffung

5.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 06.05.2020 statt.

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

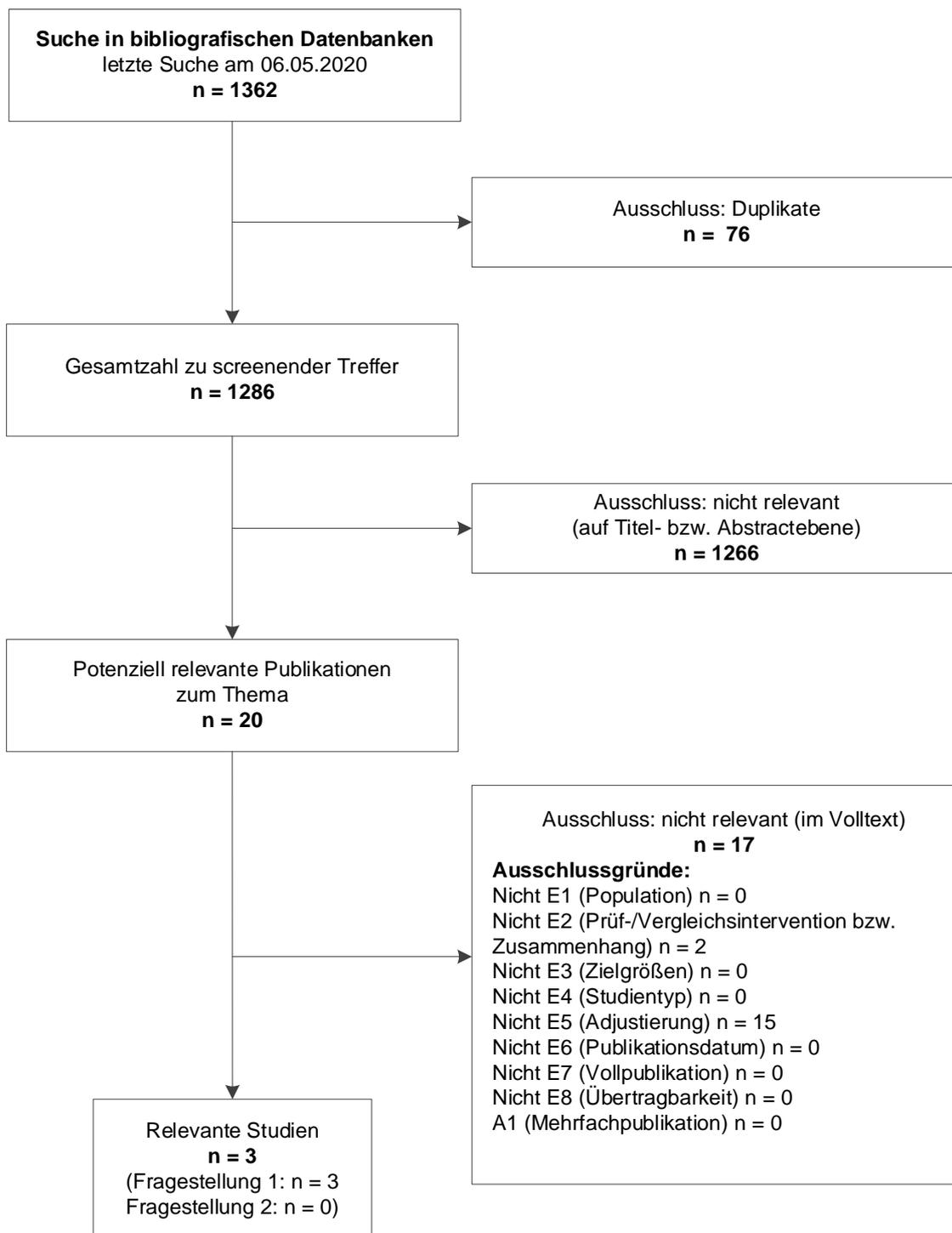


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

5.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

5.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurden 2 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt 9.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

5.1.2.2 Autorenanfragen

Für die vorliegende Untersuchung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Russo 2010	Nachfrage zur inkonsistenten Ergebnisdarstellung zur Zielgröße primäres Transplantatversagen 30 Tage nach Transplantation bzw. Organüberleben 1 Jahr nach Transplantation	nein	entfällt

5.2 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien (3 Dokumente) für Fragestellung 1 identifiziert werden (siehe auch Tabelle 3).

Für die Beantwortung der Fragestellung 2 wurden keine aussagefähigen Studien identifiziert.

Die Studie Hollingsworth 2007 untersucht zwar die Auswirkungen eines von MediCare vorgegebenen Grenzwertes, für Fragestellung 2 wäre jedoch ein Vergleich aller Behandlungsergebnisse (unabhängig davon, ob die vorgegebene Leistungsmenge erfüllt wurde) mit einem Patientenkollektiv, für das keine oder eine andere Mindestmengenvorgabe besteht, relevant gewesen.

Tabelle 3: Studienpool für die Fragestellung 1

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)
Hollingsworth 2007	ja [27]
Russo 2010	ja [28]
Taioli 2005	ja [29]

5.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung 1 werden Tabelle 4 dargestellt und im Folgenden zusammenfassend erläutert.

Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen Studien für Fragestellung 1

Studie / Studiendesign ^a (Datenquelle)	Rekrutierungsland / Beobachtungsdauer ^b / Ziel der Studie	Einschlusskriterien	Angegebene Interventionen- / Prozedurenschlüssel	Transplantationsverfahren	Zahl der Einheiten gesamt	Definition der Leistungsmenge
Hollingsworth 2007 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten des HCUP NIS)	USA / 1993–2003 / Untersuchung des Zusammenhangs von Einhaltung der LM-Vorgaben bei Nieren-, Leber-, Herz- und Lungentransplantationen und operativer Mortalität bis zur Entlassung aus dem KH	Alter \geq 18 Jahre	ICD-9-CM: 33.6 37.5	HLTx HTx	3530 ^d	LM-Vorgaben von Medicare bei HTx pro KH und Jahr: nicht erreichte LM: < 12 (60 KH) erreichte LM: \geq 12 (40 KH)
Russo 2010 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten des UNOS)	USA / 2001–2006 / Untersuchung des Zusammenhangs von KH-LM und Transplantatversagen bzw. Morbidität während des KH-Aufenthalts	Alter \geq 18 Jahre orthotope HTx	k. A.	orthotope HTx	8029 ^d	Schwellenwerte für die Anzahl der HTx pro KH und Jahr: niedrig: < 10,5 mittel: 10,5–47 hoch: > 47
Taioli 2005 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten der nationalen italienischen Datenbank für solide Organtransplantationen)	Italien / 2000–2002 / Untersuchung des Zusammenhangs von KH-LM und Gesamtmortalität bzw. Transplantatversagen bei Nieren-, Leber- und Herztransplantationen ^d	Durchführung einer HTx Alter \geq 18 Jahre ^c	k. A.	HTx	843 ^d	LM als kontinuierliche Variable ohne Angabe eines Schwellenwerts in insgesamt 16 KHs (Spannweite der LM: 5–108)

a. Sofern bei einer Studie, z. B. Sekundärdatenanalysen / Registerstudien, eine Datenquelle angegeben wurde, wird die Datenquelle entsprechend hier eingetragen.
b. Bei z. B. Sekundärdatenanalysen / Registerstudien ist unter Beobachtungsdauer der Zeitraum der Datenerhebung zu verstehen.
c. Das primäre Ziel der Studie war, die Behandlungsqualität in den transplantierenden Krankenhäusern zu bewerten. Der Abgleich mit den zugehörigen Leistungsmengen erfolgte in einer zusätzlichen Analyse.
d. Angaben zu Patientinnen und Patienten mit HTx und HLTx

CM: Clinical Modification; HCUP NIS: Healthcare Cost and Utilization Project's Nationwide Inpatient Sample; HTx: Herztransplantation; ICD-9: International Classification of Disease, 9.Revision; KH: Krankenhaus; LM: Leistungsmenge; UNOS: United Network for Organ Sharing

5.3.1 Studiendesign und Datenquelle

Bei den 3 eingeschlossenen Studien handelte es sich um retrospektive Beobachtungsstudien.

Die Autorinnen und Autoren der Studie Hollingsworth 2007 griffen auf Krankenhausentlassungsdaten der Datenbanken des Healthcare Cost and Utilization Project (Nationwide Inpatient Sample) zurück. Diese Datenbanken beinhalten umfassende Informationen zur stationären Versorgung.

Die Autorinnen und Autoren der Studie Russo 2010 nutzten Daten des United Network for Organ Sharing (UNOS). UNOS hält ein standardisiertes Datenset, das sogenannte Standard Transplant Analysis and Research Dataset, vor. Dieses Datenset beinhaltet anonymisierte Informationen zu potenziellen Empfängern, Transplantierten und Follow-up-Daten.

In der Studie Taioli 2005 wurden Informationen einer nationalen Datenbank für solide Organtransplantationen mit den HTx-Behandlungsdaten aus insgesamt 16 italienischen Krankenhäusern herangezogen.

5.3.2 Rekrutierungsland, Beobachtungsdauer und Ziel der Studien

2 der 3 eingeschlossenen Studien [27,28] wurden in den USA und die 3. Studie [29] in Italien durchgeführt.

Die Beobachtungsdauer reichte von 3 Jahren [29] über 6 Jahre [28] bis zu 11 Jahren [27].

In den beiden Studien Hollingsworth 2007 und Russo 2010 wurde der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses als primäres Studienziel untersucht. Die Autorinnen und Autoren der Studie Taioli 2005 fokussierten vorrangig auf die Auswertung der nationalen Transplantationsergebnisse mit dem Ziel, die Behandlungsqualität in den transplantierenden Krankenhäusern zu bewerten. Der Abgleich mit den zugehörigen Leistungsmengen erfolgte in einer zusätzlichen Analyse.

5.3.3 Wesentliche Einschlusskriterien der Studien, Interventionen- / Prozedurenschlüssel und Transplantationsverfahren

In allen Studien wurde als konkretes Einschlusskriterien das Alter von ≥ 18 Jahren angegeben. Als weiteres Einschlusskriterium wurde von allen Studien die Durchführung einer HTx angegeben. Daneben wurde in der Studie Hollingsworth 2007 die kombinierte Herz-Lungen-Transplantation (HLT_x) berücksichtigt und die Autorinnen und Autoren der Studie Russo 2010 nannten explizit die orthotope HTx als Transplantationsverfahren. Lediglich die Studie Hollingsworth 2007 gab ICD-9-CM-Codes für die HLT_x bzw. die HTx an.

5.3.4 Definition der Leistungsmenge

In den Studien Hollingsworth 2007 und Russo 2010 wurde die Leistungsmenge als Anzahl der pro Krankenhaus und Jahr durchgeführten HTx und HLT_x definiert. In der Studie

Hollingsworth 2007 wurde zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses der durch Medicare vorgegebene Schwellenwert verwendet. Die Autorinnen und Autoren der Studie Russo 2010 definierten 3 Leistungsmengenkategorien und unterschieden zwischen Krankenhäusern mit niedriger, mittlerer und hoher Leistungsmenge.

Die Analyse des Zusammenhangs erfolgte in der Studie Taioli 2005 anhand von kontinuierlichen Daten zur Leistungsmenge pro Krankenhaus. Die Spannweite der Leistungsmengen variierte dabei zwischen 5 und 108 HTx pro Krankenhaus.

In keiner der Studien wurde der Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses auf Ebene der Ärztin oder des Arztes untersucht.

5.3.5 Angaben zur Studienpopulation

Lediglich in 1 [27] der 3 Studien wurde das Alter der Studienpopulation angegeben. So wurden Patientinnen und Patienten mit einem Alter von im Mittel 49,8 Jahren (in der Kategorie mit Krankenhäusern mit nicht erreichtem Schwellenwert der Leistungsmenge) beziehungsweise 51,4 Jahren (in der Kategorie mit Krankenhäusern mit erreichtem Schwellenwert der Leistungsmenge) in die Studie eingeschlossen. Die übrigen beiden Studien [28,29] machten keine Angaben zum Alter der in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

In die Studie Hollingsworth 2007 wurden 3530 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine HTx bzw. HLTx erhielten. In die Studie Russo 2010 wurden 8029 Patientinnen und Patienten und in die Studie Taioli 2005 lediglich 843 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Ausschließlich die Studie Russo 2010 gab die Anzahl der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Leistungsmengenkategorien an. So wurden der hohen Leistungsmengenkategorie 1252 Patientinnen und Patienten zugeordnet, der mittleren Leistungsmengenkategorie 5396 und der niedrigen Leistungsmengenkategorie 1381 Patientinnen und Patienten.

Gleiches gilt für die Angaben zur Geschlechtsverteilung in den Leistungsmengenkategorien. Lediglich in der Studie Hollingsworth 2007 wurde angegeben, dass in der Kategorie der Krankenhäuser mit einer niedrigen Leistungsmenge 30 % Patientinnen und 70 % Patienten vertreten waren. In der Kategorie der Krankenhäuser mit einer hohen Leistungsmenge wurden 24 % Patientinnen und 76 % Patienten transplantiert.

Zur Grunderkrankung enthielt keine der 3 eingeschlossenen Studien Angaben. Keine Studie enthielt umfassende Angaben zu Komorbiditäten als Baselinecharakteristika, berücksichtigten teilweise aber einzelne Begleiterkrankungen bei der Adjustierung (siehe Tabelle 7).

Die Charakteristika der Studienpopulation finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie Leistungsmenge	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	Grund- erkrankung	Komorbiditäten
Hollingsworth 2007	gesamt: 3530 ^a			k. A.	k. A. ^c
nicht erreichte LM: < 12	k. A.	49,8 (11,1)	30 / 70 ^b		
erreichte LM: ≥ 12	k. A.	51,4 (3,2)	24 / 76 ^b		
Russo 2010	gesamt: 8029 ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
niedrig: < 10,5	1381				
mittel: 10,5–47	5396				
hoch: > 47	1252				
Taioli 2005	gesamt: 843 ^{a, d}	k. A.	k. A.	k. A. ^e	k. A.
Spannweite der LM: 5–108 (LM als kontinuierliche Variable)					
<p>a. Angaben zu Patientinnen und Patienten mit HTx und HLTx (Hollingsworth 2007) b. eigene Berechnung c. Es wurden Komorbiditäten nach Elixhauser bei der Adjustierung berücksichtigt. d. Es findet sich im Fließtext die Angabe, dass insgesamt 912 HTx eingeschlossen wurden. e. Es findet sich im Fließtext die Angabe, dass 235 Fälle komplex sind.</p> <p>COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HLTx: Herz-Lungen-Transplantation; HTx: Herztransplantation; k. A.: keine Angabe; LM: Leistungsmenge; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>					

5.4 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse ist in Tabelle 6 dargestellt. Für alle 3 eingeschlossenen Studien wurde die Aussagekraft der Ergebnisse mit niedrig bewertet.

Für diese Bewertung waren insbesondere die unklare oder schlechte Qualität der Daten, die unklaren Angaben zum Patientenfluss, die fehlende Berücksichtigung relevanter Risikofaktoren und unklare Angaben zum Umgang mit fehlenden Daten ausschlaggebend.

Hinsichtlich der Datenqualität unterscheiden sich alle 3 Studien voneinander. So ist die Vollständigkeit der Daten bei der Studie Hollingsworth 2007 aufgrund eines nur 20%igen Datensatzes (das National Inpatient Sample beinhaltet lediglich 20 % der Entlassdaten aller US-Krankenhäuser, ohne den Einschluss von öffentlichen Krankenhäusern) als schlecht bewertet, während die Autorinnen und Autoren der Studie Russo 2010 angaben, dass die Patientenregister

90 bis 99 % der Daten erfassen und die Erfassung der Todesstatistiken Lücken aufweist. Die Datenqualität bei Taioli 2005 konnte dagegen als gut bewertet werden.

Clustereffekte wurden in allen eingeschlossenen Studien adäquat berücksichtigt.

Alle 3 Studien haben auf Ebene der Organempfängerinnen und -empfänger für die Faktoren Alter und Geschlecht adjustiert. In mindestens 2 der 3 Studien wurde für Faktoren wie Begleiterkrankungen, vorangegangene / kombinierte Organtransplantationen, (pulmonal-)vaskulärer Widerstand, Bilirubinwert und den stationären Aufenthalt adjustiert. Auf Ebene der Transplantation bzw. der Organspenderinnen und -spender wurde ebenfalls in 2 der 3 Studien für die Faktoren Alter der Organspenderin oder des Organspenders, (kalte) Ischämiezeit und Jahr der Transplantation adjustiert. Zusätzlich wurde in der Studie Hollingsworth 2007 auf Ebene des Krankenhauses für die Faktoren Anbindung an einen medizinischen Lehrbetrieb, Bettenkapazität, Standort des Krankenhauses und Trägerschaft / Gewinnorientierung adjustiert. Die Studie Taioli 2005 adjustierte für den Faktor Case-Mix auf Ebene des Krankenhauses. Die Studie Russo 2010 berücksichtigte keine Faktoren auf Ebene des Krankenhauses.

Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen eine Übersicht über die relevanten Risikofaktoren auf Ebene der Patientinnen und Patienten (Organempfängerinnen und -empfänger) sowie der behandelnden Person und des Krankenhauses, die in den Studien berücksichtigt wurden.

Tabelle 6: Aussagekraft der Ergebnisse

Studie	Gute Qualität der individuellen Daten ^a	Adäquater Patientfluss	Analyse der Menge	Plausibles Verfahren zur Bestimmung der Mengengrenzen	Geeignete Modellklasse	Adäquates Verfahren zur Berücksichtigung von Clustereffekten	Adäquate Risikoadjustierung	Adäquater Umgang mit fehlenden Daten	Angaben zur Überprüfung der Modellgüte	Validierung des Modells	Angabe zur Punktschätzung inklusive Präzisionsangabe	Adäquate Berichterstattung relevanter Aspekte	Sonstige Aspekte	Aussagekraft der Ergebnisse
Hollingsworth 2007	nein	unklar	kategoriell	ja	ja	ja	nein ^b	unklar	nein	unklar	ja	ja	keine	niedrig
Russo 2010	unklar	unklar	kontinuierlich	ja	ja	ja	nein ^b	unklar	nein	nein	ja	ja	Freiwillige Teilnahme der KH ist unklar.	niedrig
Taioli 2005	ja	unklar	kontinuierlich	ja	ja	ja	nein ^{a, b}	unklar	nein	unklar	nein ^d	nein ^e	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Freiwillige Teilnahme der KH ist unklar. ▪ ausschließlich verwertbare (krankenhausübergreifende) Ergebnisse für Transplantatversagen bzw. Organüberleben. Ungeplante Auswertung zur Rehabilitation 	niedrig

a. keine Risikoadjustierung auf Krankenhausebene
 b. keine Risikoadjustierung auf Ebene der behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte)
 c. Ergebnisse zur Mortalität und zum Transplantatversagen wurden lediglich als kombinierte Zielgröße berichtet.
 d. Für die Zielgröße Transplantatversagen finden sich lediglich ein Korrelationskoeffizient und der zugehörige p-Wert.
 e. Teils finden sich widersprüchliche Angaben im Fließtext der Publikation sowie unklare Grafiken.

Tabelle 7: Risikofaktoren auf Ebene der Patientinnen und Patienten, für die eine Adjustierung erfolgte

Studie	Risikofaktoren: Patientinnen und Patienten (Organempfängerinnen und -empfänger)																						
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Ätiologie der Herzinsuffizienz	Begleiterkrankungen	Vorgangene / kombinierte Organtransplantation(en)	Vorgangene Operationen am Herzen	(Pulmonal-)vaskulärer Widerstand	Glomeruläre Filtrationsrate	Kreatinin	Bilirubinwert	Durchführung einer Koronarangiografie	Durchführung einer Echokardiographie	Einnahme von Steroiden	Notwendigkeit der Beatmung	Vorhandensein von Herzunterstützungssystemen ^a	Komplettes künstliches Herz ^a	Intraaortale Ballonpumpe ^a	Aufenthalt auf einer Intensivstation ^a	Stationärer Aufenthalt ^a	Art der Krankenversicherung	Gewichtsübereinstimmung von OS und OE	Geschlechtsübereinstimmung von OS und OE
Hollingsworth 2007	● ^b	●	●	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-
Russo 2010	●	●	-	●	● ^c	● ^d	-	● ^e	●	-	●	-	-	●	●	●	●	●	●	●	-	-	-
Taioli 2005	●	●	-	●	-	●	●	●	-	●	●	●	●	-	-	-	-	-	-	● ^f	-	●	●
<p>●: Risikofaktor wurde bei der Adjustierung berücksichtigt. -: Es wurde keine Adjustierung für diesen Risikofaktor durchgeführt. a. (ausschließlich) zum Zeitpunkt der HTx b. Das Alter wurde zwar im Fließtext als Faktor, für den adjustiert werden soll, angegeben. Im Ergebnisteil wird dieser Faktor allerdings nicht mehr genannt. c. Diabetes mellitus, periphere vaskuläre Erkrankung, Hypertension d. innerhalb von 90 Tagen vor HTx e. > 4 Wood Units f. stationärer Aufenthalt vor HTx HTx: Herztransplantation; OE: Organempfängerin und Organempfänger; OS: Organspenderinnen und Organspender</p>																							

Tabelle 8: Risikofaktoren auf Ebene der Transplantation, Krankenhaus und der behandelnden Person

Studie	Risikofaktoren															
	Transplantation (inklusive Organspenderinnen und -spender)								Krankenhaus						Behandelnde Personen	
	Alter der OS	Geschlecht der OS	Ethnie der OS	Gewicht der OS	Todesursache der OS	(Kalte) Ischämiezeit	Jahr der Transplantation	Art der Transplantation	Verfahren zur Zuteilung der Spenderorgane	Anbindung an medizinischen Lehrbetrieb	Bettenkapazität	Standort des Krankenhauses	Trägerschaft / Gewinnorientierung	Case-Mix	Leistungsmenge	Leistungsmenge
Hollingsworth 2007	-	-	-	-	-	-	●	-	-	●	●	●	●	-	-	-
Russo 2010	●	●	-	●	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Taioli 2005	●	-	-	-	-	●	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-

●: Risikofaktor wurde bei der Adjustierung berücksichtigt.
 -: Es wurde keine Adjustierung nach diesem Risikofaktor durchgeführt.
 OS: Organspenderin und -spender

5.5 Übersicht über die bewertungsrelevanten Zielgrößen

Aus den 3 eingeschlossenen Studien konnten Daten zu relevanten Zielgrößen extrahiert werden. Tabelle 9 zeigt die Übersicht über die verfügbaren Daten zu den relevanten Zielgrößen aus den eingeschlossenen Studien.

Alle 3 eingeschlossenen Studien berichteten zur Zielgrößenkategorie Mortalität Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses. Die Studien Russo 2010 und Taioli 2005 präsentierten Ergebnisse zur Zielgröße Transplantatversagen, die der Zielgröße Gesamtmortalität zugeordnet wurden (siehe Abschnitt 5.6.1.1). Ebenfalls 2 Studien (Hollingsworth 2007, Russo 2010) stellten Ergebnisse zur Zielgröße intra- oder perioperative Mortalität dar.

Zur Zielgrößenkategorie Morbidität enthielt eine Studie Angaben zur Zielgröße unerwünschte Wirkungen der Therapie [28].

Zu den Zielgrößen Versterben im Krankenhaus, Notwendigkeit einer Retransplantation, gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen sowie Krankenhausaufenthaltsdauer enthielten die eingeschlossenen Studien keine Daten.

Tabelle 9: Matrix der relevanten Zielgrößen

Studie	Zielgrößen						
	Mortalität			Morbidität		Gesundheits- bezogene LQ	KH-Aufenthalts- dauer
	Gesamt- mortalität	Intra- oder perioperative Mortalität	Versterben im Krankenhaus	Notwendigkeit einer Retransplantation	Unerwünschte Wirkungen der Therapie		
Hollingsworth 2007	-	-	-	-	-	-	-
Russo 2010	● ^a	● ^c	-	-	●	-	-
Taioli 2005	● ^{a, b}	-	-	-	-	-	-

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Untersuchung verwertbar.
 -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Die Zielgröße wurde nicht erhoben.
 a. Gesamtmortalität inklusive Transplantatversagen 1 Jahr nach Transplantation: Die Angaben aus der Studie Russo 2010 zur Zielgröße Transplantatversagen 1 Jahr nach Transplantation wurden aufgrund ihrer Definition der Zielgröße Gesamtmortalität zugeordnet. In der Studie Taioli 2005 sind die Ergebnisse der Zielgröße Transplantatversagen identisch mit denen der Zielgröße Gesamtmortalität und wurden daher der Gesamtmortalität zugeordnet.
 b. Für krankenhausübergreifende Ergebnisse erfolgten eigene Berechnungen.
 c: Intra- oder perioperative Mortalität inklusive Transplantatversagen 30 Tage nach Transplantation. Die Angaben aus der Studie Russo 2010 zur Zielgröße Transplantatversagen 30 Tage nach Transplantation wurden aufgrund ihrer Definition der Zielgröße intra- oder perioperative Mortalität zugeordnet.
 KH: Krankenhaus; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; LQ: Lebensqualität

5.6 Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den für den Bericht relevanten Zielgrößen dargestellt. Alle 3 eingeschlossenen Studien wiesen eine niedrige Aussagekraft der Ergebnisse auf und untersuchten ausschließlich die Leistungsmenge auf Ebene des Krankenhauses.

5.6.1 Mortalität

5.6.1.1 Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtmortalität

2 von 3 Studien (Russo 2010, Taioli 2005) präsentierten Ergebnisse, die der Zielgröße Gesamtmortalität zugeordnet wurden (siehe Tabelle 10). Da klinisch eine Retransplantation zweifelsfrei einem Transplantatversagen entspricht und das Transplantatversagen als Sterbeereignis zu werten ist, wurden die Ergebnisse der Studie Russo 2010 der Zielgröße Gesamtmortalität zugeordnet.

In der Studie Russo 2010 zeigte sich 1 Jahr nach Transplantation in der kontinuierlichen Analyse der Leistungsmenge ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Krankenhäusern mit einer hohen Leistungsmenge. Dabei verringert sich die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um 0,005 pro Erhöhung der Leistungsmenge um 1 Fall (OR: 0,995; 95 %-KI: [0,992; 0,999]; p-Wert: 0,010).

In der Studie Taioli 2005 wurden rohe und adjustierte Überlebensraten für die eingeschlossenen Krankenhäuser dargestellt. Eigene Berechnungen ergaben, dass nach 12 Monaten eine höhere Leistungsmenge mit einer geringeren Mortalität einhergeht (OR: 0,98; 95 %-KI [0,96; 0,99]; p-Wert: 0,017).

Somit zeigte sich für die Zielgröße Gesamtmortalität (nach 12 Monaten) ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Krankenhaus und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten von Krankenhäusern mit einer hohen Leistungsmenge auf Basis von 2 Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse.

Tabelle 10: Ergebnisse – Mortalität: Gesamtmortalität

Studie	Definition der Zielgröße	N	Angabe zur Leistungsmenge	MR rohn (%)	adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Russo 2010	Versterben der Patientin oder des Patienten oder Replantation 1 Jahr nach Transplantation	Gesamt: 8029 1381 5396 1252	niedrig: < 10,5 mittel: 10,5–47 hoch: > 47	k. A. k. A. k. A.	Kontinuierliche Analyse (pro Erhöhung der LM um 1 Fall): 0,995 [0,992; 0,999]; 0,010
Taioli 2005	Gesamtmortalität ^d nach 12 Monaten	Gesamt: 843	58,5 ^{b, c}	16,2 ^{d, e}	0,98 [0,96; 0,99]; 0,017 ^f

a. Die Zielgröße wurde in der Publikation Taioli 2005 abwechselnd als Gesamtüberleben bzw. Gesamtmortalität angegeben. Für die eigene Berechnung (einfache lineare Regression) wurden adjustierte Überlebensraten umgerechnet.
b. Median (im 3-jährigen Beobachtungszeitraum; eigene Berechnung)
c. Die Auswertung erfolgte anhand kontinuierlicher Daten. Die LM pro KH variierte im 3-jährigen Beobachtungszeitraum zwischen 5 und 108 HTx.
d. eigene Berechnung; die adjustierte Mortalitätsrate beträgt gemäß eigenen Berechnungen 13,4 %.
e. Die Angaben im Fließtext und in der Ergebnistabelle unterscheiden sich. Es wurde die Zahl aus Tabelle 1 der Studie errechnet.
f. eigene Berechnung (einfache lineare Regression): Regressionskoeffizient $\beta = -0,024$; $p = 0,017$ (t-Test); eine höhere LM ging mit einer geringeren Mortalität einher

HTx: Herztransplantation; KH: Krankenhaus; KI: Konfidenzintervall; LM: Leistungsmenge; MR: Mortalitätsrate; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis

5.6.1.2 Ergebnisse zur Zielgröße intra- oder perioperative Mortalität

2 von 3 eingeschlossenen Studien (Hollingsworth 2007, Russo 2010) berichteten verwertbare Ergebnisse zur Zielgröße intra- oder perioperative Mortalität (siehe Tabelle 11).

In der Studie Hollingsworth 2007 zeigt sich bei einem Schwellenwert von jährlich mindestens 12 HTx kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Krankenhäusern, die den Schwellenwert der Leistungsmenge erreichten, und Krankenhäusern, die den Schwellenwert nicht erreichten.

In der Studie Russo 2010 zeigte sich 30 Tage nach Transplantation in der kontinuierlichen Analyse der Leistungsmenge ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Krankenhäusern mit einer hohen Leistungsmenge. Dabei verringerte sich die Wahrscheinlichkeit zu Versterben um 0,015 pro Erhöhung der Leistungsmenge um 1 Fall (OR: 0,985; 95 %-KI: [0,972; 0,997]; p-Wert: 0,015).

Somit zeigte sich für die Zielgröße intra- oder perioperative Mortalität ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Krankenhaus und der Qualität des Behandlungsergebnisses

zugunsten von Krankenhäusern mit einer hohen Leistungsmenge auf Basis von 2 Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse.

Tabelle 11: Ergebnisse – Mortalität: intra- oder perioperative Mortalität

Studie	Definition der Zielgröße	N	Angabe zur Leistungsmenge	MR roh n (%)	adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Hollingsworth 2007	Operative Mortalität: Versterben vor Entlassung aus dem KH	gesamt: 3530		318 ^a (9)	
		k. A.	nicht erreichte LM: < 12	k. A.	1,19 ^b [0,92; 1,54]; n. s.
		k. A.	erreichte LM: ≥ 12	k. A.	Referenzkategorie
Russo 2010	Versterben der Patientin oder des Patienten oder Retransplantation 30 Tage nach Transplantation	Gesamt: 8029			Kontinuierliche Analyse: (bei Erhöhung der LM um 1 Fall):
		1381	niedrig: < 10,5	k. A.	0,985 [0,972; 0,997];
		5396	mittel: 10,5–47	k. A.	0,015
		1252	hoch: > 47	k. A.	
<p>a. eigene Berechnung b. Werte > 1 bedeuten einen Vorteil für Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge. k. A.: keine Angabe; KH: Krankenhaus; KI: Konfidenzintervall; LM: Leistungsmenge; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. s.: nicht signifikant; MR: Mortalitätsrate</p>					

5.6.1.3 Ergebnisse zur Zielgröße Versterben im Krankenhaus

Zu der Zielgröße Versterben im Krankenhaus wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet.

5.6.2 Morbidität

5.6.2.1 Ergebnisse zur Zielgröße Transplantatversagen

Da klinisch eine Retransplantation einem Transplantatversagen entspricht und das Transplantatversagen in der Studie als Versterben der Patientin oder des Patienten definiert wurde, wurden die Ergebnisse der Studie Russo 2010 in der Zielgrößenkategorie Mortalität erfasst. Die in der Studie Taioli 2005 berichteten Daten zur Zielgröße Transplantatversagen sind identisch mit denen zur Zielgröße Gesamtmortalität und werden daher nicht separat betrachtet (siehe Abschnitt 5.6.1.1).

5.6.2.2 Ergebnisse zur Zielgröße Notwendigkeit einer Retransplantation

Zu der Zielgröße Notwendigkeit einer Retransplantation wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet.

5.6.2.3 Ergebnisse zur Zielgröße unerwünschte Wirkungen der Therapie

1 von 3 eingeschlossenen Studien (Russo 2010) berichtete Ergebnisse zur Zielgröße unerwünschte Wirkungen der Therapie (siehe Tabelle 12).

Die Autorinnen und Autoren der Studie Russo 2010 betrachteten Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts nach Transplantation (Schlaganfall, Infektion und die Notwendigkeit einer Dialyse). Die kontinuierliche Analyse der Leistungsmenge pro Krankenhaus ergab für alle betrachteten Komplikationen keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Damit konnte für die Zielgröße unerwünschte Wirkungen der Therapie kein Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Krankenhaus und der Qualität des Behandlungsergebnisses abgeleitet werden.

Tabelle 12: Ergebnisse – Morbidität: unerwünschte Wirkungen der Therapie

Studie	Definition der Zielgröße	N	Angabe zur Leistungsmenge	Komplikationsraten roh n (%)	adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Russo 2010	Morbidität während des KH-Aufenthalts nach Transplantation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlaganfall ▪ Infektion ▪ Notwendigkeit einer Dialyse 	gesamt: 8029 1381 5396 1252	niedrig: < 10,5 mittel: 10,5–47 hoch: > 47	k. A.	Kontinuierliche Analyse (bei Erhöhung der LM um 1 Fall): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlaganfall: 0,996 [0,990; 1,003]; 0,295 ▪ Infektion: 1,001 [0,998; 1,003]; 0,613 ▪ Dialyse: 1,001 [0,997; 1,005]; 0,522
k. A.: keine Angabe; KH: Krankenhaus; KI: Konfidenzintervall; LM: Leistungsmenge; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis					

5.6.3 Ergebnisse zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen

Zu der Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet.

5.6.3.1 Ergebnisse zur Zielgröße Krankenhausaufenthaltsdauer

Zu der Zielgröße Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet.

5.6.4 Metaanalysen

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde für keine der berichteten Zielgrößen durchgeführt, da zum einen keine ausreichende Anzahl an Studien pro Zielgröße

vorlag und zum anderen die Schwellenwerte zur Unterscheidung der Leistungsmengenkategorien zwischen den Studien abwichen oder unterschiedliche Adjustierungsfaktoren in den Analysen der Studien berücksichtigt wurden.

5.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Insgesamt konnten 3 Studien identifiziert werden, die den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei HTx bei Erwachsenen (Fragestellung 1) auf Ebene des Krankenhauses untersucht haben.

Für die Zielgrößenkategorie Mortalität lagen Daten zu 2 Zielgrößen (Gesamtmortalität und intra- oder perioperative Mortalität) vor. Für beide Zielgrößen konnte eine Verringerung der Todesfälle 1 Jahr bzw. 30 Tage nach Transplantation in Krankenhäusern mit höherer Leistungsmenge gezeigt werden. Daten zur Zielgröße Transplantatversagen wurden der Zielgröße Gesamtmortalität zugeordnet.

Zur Zielgrößenkategorie Morbidität konnten für die Zielgröße unerwünschte Wirkungen der Therapie keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei Erhöhung der Leistungsmenge um 1 Fall gezeigt werden.

Für die Zielgrößen Versterben im Krankenhaus, Notwendigkeit einer Retransplantation, die gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen sowie für die Krankenhausaufenthaltsdauer wurden keine Daten berichtet. Somit konnte für diese Zielgrößen keine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses getroffen werden.

Eine Aussage zu den Auswirkungen von eingeführten Mindestfallzahlen für HTx bei Erwachsenen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses konnte nicht getroffen werden, da keine aussagefähigen Studien identifiziert wurden.

Die folgende Tabelle 13 fasst die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu den relevanten Zielgrößen zusammen.

Tabelle 13: Übersicht über die beobachteten Ergebnisse der Zielgrößen und den Zusammenhang von Leistungsmenge und Zielgrößen

	Zielgrößen							
	Mortalität			Morbidität			Gesundheitsbezogene LQ	KH-Aufenthaltsdauer
	Gesamt-mortalität	Intra- oder perioperative Mortalität	Versterben im Krankenhaus	Notwendigkeit einer Retransplantation	Transplantatversagen	Unerwünschte Wirkungen der Therapie		
	Ebene Krankenhaus							
Ergebnisse der Zielgrößen nach HTx im Vergleich hoher versus niedrige LM	(↑)	(↑)	-	-	-	(↔)	-	-
	Ebene Ärztin oder Arzt							
Ergebnisse der Zielgrößen nach HTx im Vergleich hoher versus niedrige LM	-	-	-	-	-	-	-	-
Zusammenhang zwischen der LM und der Qualität des Behandlungsergebnisses	Zusammenhang zugunsten von KH mit hoher LM	Zusammenhang zugunsten von KH mit hoher LM	-	-	-	kein Zusammenhang ableitbar	-	-
(↑): Überwiegend basierend auf 1 oder mehreren Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse, die statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Zielgröße zugunsten der KHs mit hoher LM zeigten. Studien mit nicht statistisch signifikanten Unterschieden zeigten in dieselbe Richtung bzw. stellten die Assoziation nicht infrage. (↔): Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von KHs mit hoher LM. -: In den eingeschlossenen Studien werden keine Daten berichtet. KH: Krankenhaus; LM: Leistungsmenge; LQ: Lebensqualität								

6 Diskussion

Zielstellung und wesentliche Ergebnisse

Die Daten aus den eingeschlossenen Studien lassen vorsichtige Rückschlüsse auf eine mögliche Korrelation von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses zu, ermöglichen aber keine studienübergreifende Ableitung eines konkreten Schwellenwertes im Sinne einer Mindestmenge.

Gründe dafür sind die geringe Anzahl an Studien, die für die vorliegende Untersuchung identifiziert wurden und lediglich eine kategorielle Auswertung hinsichtlich der Leistungsmengenkategorien. So wurde in der Studie Hollingsworth 2007 ein für die USA festgelegter Schwellenwert (≥ 12) betrachtet (ohne ein statistisch signifikantes Ergebnis). Die Autorinnen und Autoren der Studie Russo 2010 bildeten zwar 3 Leistungsmengenkategorien (niedrig, mittel, hoch) auf Basis der jährlich durchgeführten Transplantationen mit Angabe von Schwellenwerten für die jeweilige Kategorie, führten aber keine kategorielle Auswertung hinsichtlich der Leistungsmengenkategorien durch. In der Studie Taioli 2005 wurden gar keine Kategorien gebildet.

Berücksichtigung der kombinierten HLTx

In der Studie Hollingsworth 2007 wurden die HTx und die kombinierte HLTx zusammen ausgewertet.

Patientinnen und Patienten, die eine kombinierte HLTx erhalten, befinden sich im Endstadium einer Lungenerkrankung und haben nur noch eine geringe Lebenserwartung. Diese Patientinnen und Patienten sind in einer schlechteren Konstitution als Patientinnen und Patienten, die eine HTx erhalten. Da es sich bei der kombinierten HLTx um einen sehr schweren und risikoreichen Eingriff handelt, werden die Risiken einer Transplantation mit dem Behandlungsverlauf anderer Therapiemöglichkeiten genauestens abgewogen [30]. Aus diesem Grund wird die HLTx nur selten durchgeführt [9]. Daher ist vermutlich davon auszugehen, dass auch in der Studie Hollingsworth 2007 der Anteil der HLTx unbedeutend gering ist und sich möglicherweise, bei einer getrennten Darstellung der HTx und HLTx, kaum auf die dargestellten Ergebnisse auswirkt.

Zielgröße Transplantatversagen

In der Studie Russo liegt eine klare Definition der Zielgröße Transplantatversagen vor. Ein Transplantatversagen wird von den Autorinnen und Autoren der Studie als Versterben der Patientin oder des Patienten oder als Retransplantation definiert [28]. Die dargestellten Ergebnisse der Studie sind somit vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass der Funktionsverlust des Organs nahezu mit dem Versterben der Organempfängerin / des Organempfängers gleichzusetzen ist, denn eine Behandlung des Funktionsverlustes durch Retransplantation gelingt nur in lediglich 3,8 % der Fälle mit einem Transplantatversagen. Die restlichen Fälle verlaufen tödlich. Dabei gilt auch, dass nicht jeder Todesfall eine funktionellen Transplantatversagen zugeordnet werden kann, sondern auch Ursachen wie z. B. tödliche

Infektionen zugrunde liegen können. Insgesamt wurden daher die Ergebnisse der Studie im vorliegenden Bericht durch die Zielgröße Gesamtmortalität erfasst.

In der Studie Taioli 2005 wird die Zielgröße Transplantatversagen bzw. Organüberleben nicht näher definiert. Zudem zeigen die Ergebnisse der Studie eine identische Anzahl von überlebenden Patientinnen und Patienten und Organen [29]. Somit wurde für diese Studie die Zielgröße Transplantatversagen mit der Zielgröße Gesamtmortalität gleichgesetzt und die Ergebnisse wurden daher im vorliegenden Bericht ebenfalls durch die Zielgröße Gesamtmortalität erfasst.

Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem

2 der 3 eingeschlossenen Studien stammten aus den USA und 1 Studie aus Italien. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind grundsätzlich auch die Unterschiede in den jeweiligen Versorgungsstrukturen der Herkunftsländer der Studien zu berücksichtigen.

Entsprechend dem Bericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation führten im Jahr 2017 19 von 23 Zentren HTx (einschließlich kombinierter Transplantationen) durch. Dabei variierten die jährlichen Fallzahlen in diesen Zentren von ≤ 3 bis maximal 72 HTx und lediglich 9 Zentren führten mehr als 10 HTx pro Jahr durch. Ein höherer Bedarf an Spenderorganen ist vorhanden, kann aber aufgrund des Mangels an Spenderorganen nicht gedeckt werden [13,31].

Aufgrund des ausgeprägten Spenderorganmangels in Deutschland wird die Patientenauswahl für eine Transplantation vor dem Hintergrund des individuellen Risikoprofils der Organempfängerin oder des Organempfängers sehr genau im Hinblick auf seine Begründung geprüft. Somit wurden im Jahr 2019 83 % der Organe an Empfängerinnen und Empfänger im Dringlichkeitsstatus „high urgent“ (vgl. Kapitel 1) vergeben [32]. In den USA hingegen, wo 2 der analysierten Studien des Berichtes durchgeführt wurden, wurden lediglich 64 % im UNOS-Status 1A, der ungefähr dem Status „high urgent“ im Eurotransplantraum entspricht, herztransplantiert [33].

Des Weiteren unterscheidet sich das Profil der Organspenderinnen und Organspender aus den in Eurotransplant erfassten Ländern und der Organspenderinnen und Organspender aus den USA. So lag das Durchschnittsalter der Spenderinnen und Spender für Herzen in Deutschland im Jahr 2019 bei 41 Jahren und Spenderinnen und Spender sind damit öfter an kardiovaskulären Erkrankungen verstorben, wohingegen in den USA das Durchschnittsalter bei ca. 32 Jahren liegt und die Patientinnen und Patienten oft durch nicht natürliche Ursachen versterben [34,35]. Dies bedeutet, dass auch auf Spenderseite in Deutschland im Vergleich zu den USA ein erhöhtes Risikoprofil für einen ungünstigen Verlauf für die Organempfängerin oder den Organempfänger nach Herztransplantation besteht [35,36]. Studien aus den USA haben gezeigt, dass Zentren mit höherer Leistungsmenge bei HTx bei hohem Patientenrisiko bessere Ergebnisse liefern als Zentren mit niedriger Leistungsmenge (bspw. [37,38]). Diese Studien haben allerdings nur eine eingeschränkte Aussagekraft und die Ergebnisse sind daher nicht

belastbar, da sie die vorgegebenen Einschlusskriterien (u. a. Berücksichtigung von Clustereffekten) nicht erfüllen.

7 Fazit

Insgesamt konnten für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Herztransplantation bei Erwachsenen (Fragestellung 1) 3 Beobachtungsstudien eingeschlossen werden. Alle 3 Studien wiesen eine niedrige Aussagekraft der Ergebnisse auf. Von allen 3 Studien wurde die Leistungsmenge ausschließlich auf Ebene des Krankenhauses analysiert.

Hinsichtlich der Zielgrößenkategorie Mortalität konnte ein Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses für die Zielgrößen Gesamtmortalität und intra- oder perioperativer Mortalität jeweils auf Basis von 2 Studien abgeleitet werden. Für die Zielgröße unerwünschte Wirkungen der Therapie der Zielgrößenkategorie Morbidität konnte auf Basis einer Studie hingegen kein Zusammenhang identifiziert werden. Weitere Zielgrößen konnten aufgrund fehlender Daten nicht betrachtet werden.

Für die Untersuchung der Effekte konkret in die Versorgung eingeführter Mindestfallzahlen für Herztransplantation bei Erwachsenen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses (Fragestellung 2) konnten keine aussagefähigen Studien identifiziert werden.

8 Literatur

1. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? *New England Journal of Medicine* 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; (3): 23-30.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mindestmengenregelungen gemäß § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/5/>.
9. Eurotransplant International Foundation. Annual report 2018. Leiden: Eurotransplant Foundation; 2019. URL: http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ET_Jaarverslag_20186.pdf.
10. Saeed D, Westenfeld R. Herztransplantation und Destination-Therapie: Update 2018. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2018; 143(7): 482-487.
11. Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen. Qualitätsreport 2019. Berlin: IQTiG; 2019. (Band 19.02.2020). URL: https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf.
12. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG: Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation [online]. 2019 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvHerzTx20191210.pdf.
13. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018. Frankfurt am Main: DSO; 2019. URL: https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO_Jahresbericht_2018.pdf.

14. Kozlik-Feldmann R, Ulrich S, Zu Knyphausen E, Dubowy K-O, Murin P, Dorka R. Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) [online]. 10.03.2020 [Zugriff: 02.09.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-046l_S2k_Herztransplantation-Kinder-Jugendliche_Erwachsene-EMAH-angeborene-Herzfehler_2020-03.pdf.
15. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Grundlegende Informationen zum Thema Herztransplantation [online]. 01.11.2015 [Zugriff: 19.02.2020]. URL: <https://www.dgthg.de/sites/default/files/Grundlegende%20Informationen%20Herztransplantation%20Stand%2001.11.2015.pdf>.
16. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(1): 1-23.
17. 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: 12.12.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
18. 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.
19. 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.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 6.0 [online]. 05.12.2019 [Zugriff: 16.03.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf.
21. Wetzel H. Mindestmengen zur Qualitätssicherung: konzeptionelle und methodische Überlegungen zur Festlegung und Evaluation von Fallzahlgrenzwerten für die klinische Versorgung. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 2006; 100(2): 99-106.
22. Bender R, Grouven U. Möglichkeiten und Grenzen statistischer Regressionsmodelle zur Berechnung von Schwellenwerten für Mindestmengen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 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: 12.12.2019]. (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 Bauchaortenaneurysma”: Abschlussbericht; Auftrag Q05/01-A [online]. 05.05.2006 [Zugriff: 12.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 7). URL: https://www.iqwig.de/download/Q05-01A_Abschlussbericht_Menge_erbrachter_Leistungen_und_Qualitaet_der_Behandlung_des_BAA..pdf.
25. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley; 2000.
26. 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.
27. Hollingsworth JM, Krein SL, Miller DC, DeMonner S, Hollenbeck BK. Payer leverage and hospital compliance with a benchmark: a population-based observational study. BMC Health Serv Res 2007; 7: 112.
28. Russo MJ, Iribarne A, Easterwood R, Ibrahimiyeh AN, Davies R, Hong KN et al. Post-heart transplant survival is inferior at low-volume centers across all risk strata. Circulation 2010; 122(11 Suppl 1): S85-S91.
29. Taioli E, Venetoni S, Pretagostini R, Roggero S, Scalamogna M, Mattucci DA et al. Quality evaluation of solid organ transplant in Italy for the period 2000 to 2002 data from the National Transplant Center. Transplant Proc 2005; 37(10): 4163-4169.
30. Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen. Beschreibung der Qualitätsindikatoren und Kennzahlen nach QSKH-RL: Lungen- und Herz-Lungen-Transplantation; Erfassungsjahr 2019 [online]. 29.04.2020 [Zugriff: 02.09.2020]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/lutx/QSKH_LUTX_2019_QIDB_V01_2020-04-29.pdf.
31. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Herztransplantation: Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2017 nach § 11 Abs. 5 TPG [online]. 07.2018 [Zugriff: 21.09.2020]. URL: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202017%20Herz%20Inhalt.pdf>.
32. Eurotransplant International Foundation. Heart-only transplants (deceased donor) in 2019, by country, by characteristic [online]. 06.05.2020 [Zugriff: 21.09.2020]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=&search_region=&search_period=&search_characteristic=&search_text=2073P_2019_heart&search_collection=
33. Grodin JL, Ayers CR, Thibodeau JT, Mishkin JD, Mammen PP, Markham DW et al. Variation of heart transplant rates in the United States during holidays. Clin Transplant 2014; 28(8): 877-882.

34. Eurotransplant International Foundation. Deceased donors used in 2019, median age, by donor country, by organ used [online]. In: Eurotransplant Statistics Report Library. 06.05.2020 [Zugriff: 28.09.2020]. URL: <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=52090-6040&format=html&download=0>.
35. Kilic A, Weiss ES, Yuh DD, Shah AS, Cameron DE, Baumgartner WA et al. Institutional factors beyond procedural volume significantly impact center variability in outcomes after orthotopic heart transplantation. *Ann Surg* 2012; 256(4): 616-623.
36. Grimm JC, Kilic A, Shah AS, Trent Magruder J, Valero V 3rd, Dungan SP et al. The influence of institutional volume on the incidence of complications and their effect on mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(11): 1390-1397.
37. Wozniak CJ, Baird BC, Stehlik J, Drakos SG, Bull DA, Patel AN et al. Improved survival in heart transplant patients living at high altitude. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2012; 143(3): 735-741.e731.
38. Arnaoutakis GJ, George TJ, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV et al. Institutional volume and the effect of recipient risk on short-term mortality after orthotopic heart transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(1): 157-167.e1.
39. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

9 Studienlisten

9.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Pettit SJ, Jhund PS, Hawkins NM, Gardner RS, Haj-Yahia S, McMurray JJ et al. How small is too small? A systematic review of center volume and outcome after cardiac transplantation. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes* 2012; 5(6): 783-790.
2. Tjang YS, Tenderich G, Hornik L, Korfer R. Cardiac retransplantation in adults: an evidence-based systematic review. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2008; 56(6): 323-327.

9.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

Entfällt

Nicht E2

1. Manche A. Early and late outcomes after heart transplantation in a low-volume transplant centre. *Malta Medical Journal* 2012; 24(2): 30-34.
2. Smits JM, De Meester J, Deng MC, Scheld HH, Hummel M, Schoendube F et al. Mortality rates after heart transplantation: how to compare center-specific outcome data? *Transplantation* 2003; 75(1): 90-96.

Nicht E3

Entfällt

Nicht E4

Entfällt

Nicht E5

1. Arnaoutakis GJ, George TJ, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV et al. Institutional volume and the effect of recipient risk on short-term mortality after orthotopic heart transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(1): 157-167.e1.
2. Chen CW, Auvil BJ, Zhang JC, Chung JJ, Gaffey AC, Bermudez CA et al. Transplant volume is associated with graft acceptance threshold and center resource availability. *J Card Fail* 18.03.2019 [Epub ahead of print].
3. Crawford TC, Magruder JT, Grimm JC, Suarez-Pierre A, Patel N, Sciortino CM et al. A comprehensive risk score to predict prolonged hospital length of stay after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2018; 105(1): 83-90.
4. Grimm JC, Kilic A, Shah AS, Trent Magruder J, Valero V 3rd, Dungan SP et al. The influence of institutional volume on the incidence of complications and their effect on mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(11): 1390-1397.

5. Iyengar A, Han J, Helmers M, Kelly JJ, Patrick W, Chung JJ et al. Relationship Between Change in Heart Transplant Volume and Outcomes: A National Analysis. *J Card Fail* 23.11.2019 [Epub ahead of print].
6. Kilic A, Weiss ES, Allen JG, George TJ, Yuh DD, Shah AS et al. Should orthotopic heart transplantation using marginal donors be limited to higher volume centers? *Ann Thorac Surg* 2012; 94(3): 695-702.
7. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(3): 699-704.
8. Kilic A, Weiss ES, Yuh DD, Shah AS, Cameron DE, Baumgartner WA et al. Institutional factors beyond procedural volume significantly impact center variability in outcomes after orthotopic heart transplantation. *Ann Surg* 2012; 256(4): 616-623.
9. Menachem JN, Lindenfeld J, Schlendorf K, Shah AS, Bichell DP, Book W et al. Center volume and post-transplant survival among adults with congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37(11): 1351-1360.
10. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation* 2010; 90(4): 444-450.
11. Shudo Y, Wang H, Lingala B, He H, Kim FY, Hiesinger W et al. Evaluation of risk factors for heart-lung transplant recipient outcome: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Circulation* 2019; 140(15): 1261-1272.
12. Shuhaiber JH, Moore J, Dyke DB. The effect of transplant center volume on survival after heart transplantation: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(4): 1064-1069.
13. Suarez-Pierre A, Lui C, Zhou X, Fraser CD 3rd, Crawford TC, Choi CW et al. Discrepancies in access and institutional risk tolerance in heart transplantation: a national open cohort study. *J Card Surg* 2019; 34(10): 994-1003.
14. Sultan I, Gleason TG, Kagawa H, Keebler M, Mathier M, Kormos RL et al. The impact of centre volume on outcomes of orthotopic heart transplant in older recipients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 29(4): 576-582.
15. Weiss ES, Meguid RA, Patel ND, Russell SD, Shah AS, Baumgartner WA et al. Increased mortality at low-volume orthotopic heart transplantation centers: should current standards change? *Ann Thorac Surg* 2008; 86(4): 1250-1259.

Nicht E6

Entfällt

Nicht E7

Entfällt

Nicht E8

Entfällt

A1

Entfällt

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

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 4 2020
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 05, 2020

#	Searches
1	exp Heart Transplantation/
2	((heart* or cardiac*) adj5 (transplant* or retransplant*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) adj3 (volume* or caseload)).ab,ti.
5	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) adj2 (factor* or effect*)).ab,ti.
6	((hospital* or center* or centre* or unit*) adj5 (type or level or small* or size)).ab,ti.
7	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) adj2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic* or performance*)).ab,ti.
8	((improve* adj2 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)).ti,ab.
9	((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) adj3 outcome*).ti,ab.
10	(referral* adj3 (selective* or volume* or rate*)).ti,ab.
11	or/4-10
12	and/3,11
13	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
14	hi.fs. or case report.mp.
15	or/13-14
16	12 not 15
17	16 and 2000:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to May 05, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print May 05, 2020

#	Searches
1	((heart* or cardiac*) and (transplant* or retransplant*)).ti,ab.
2	((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) adj3 (volume* or caseload)).ab,ti.
3	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) adj2 (factor* or effect*)).ab,ti.
4	((hospital* or center* or centre* or unit*) adj5 (type or level or small* or size)).ab,ti.

#	Searches
5	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) adj2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic* or performance*)).ab,ti.
6	((improve* adj2 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)).ti,ab.
7	((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) adj3 outcome*).ti,ab.
8	(referral* adj3 (selective* or volume* or rate*)).ti,ab.
9	or/2-8
10	and/1,9
11	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
12	hi.fs. or case report.mp.
13	or/11-12
14	10 not 13
15	14 and 2000:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2020 May 05

#	Searches
1	exp Heart Transplantation/
2	((heart* or cardiac*) adj5 (transplant* or retransplant*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) adj3 (volume* or caseload)).ab,ti.
5	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) adj2 (factor* or effect*)).ab,ti.
6	((hospital* or center* or centre* or unit*) adj5 (type or level or small* or size)).ab,ti.
7	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) adj2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic* or performance*)).ab,ti.
8	((improve* adj2 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)).ti,ab.
9	((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) adj3 outcome*).ti,ab.
10	(referral* adj3 (selective* or volume* or rate*)).ti,ab.
11	or/4-10
12	and/3,11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
16	15 and 2000:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 5 of 12, May 2020

#	Searches
#1	[mh "Heart Transplantation"]
#2	((heart* or cardiac*) NEAR/5 (transplant* or retransplant*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) NEAR/3 (volume* or caseload)):ti,ab
#5	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) NEAR/2 (factor* or effect*)):ti,ab
#6	((hospital* or center* or centre* or unit*) NEAR/5 (type or level or small* or size)):ti,ab
#7	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) NEAR/2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic* or performance*)):ti,ab
#8	((improve* NEAR/2 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)):ti,ab
#9	((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) NEAR/3 outcome*):ti,ab
#10	(referral* NEAR/3 (selective* or volume* or rate*)):ti,ab
#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
#12	#3 and #11
#13	#12 with Publication Year from 2000 to 2020, in Trials

A.2 – Suche nach systematischen Übersichten

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 03, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [39] – High specificity strategy

#	Searches
1	(heart* adj3 transplant*).mp.
2	((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) adj3 (volume* or caseload)).ab,ti.
3	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) adj2 (factor* or effect*)).ab,ti.
4	((hospital* or center* or centre* or unit*) adj5 (type or level or small* or size)).ab,ti.
5	((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) adj2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic* or performance*)).ab,ti.
6	((improve* adj2 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)).ti,ab.
7	((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) adj3 outcome*).ti,ab.
8	(referral* adj3 (selective* or volume* or rate*)).ti,ab.
9	or/2-8
10	cochrane database of systematic reviews.jn.
11	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
12	meta analysis.pt.
13	or/10-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	and/1,9,14
16	15 and (english or german).lg.
17	..1/ 16 yr=2000-Current

Anhang B – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

B.1 – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen und der externen Reviewerin

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte des externen Sachverständigen und des externen Reviewers zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 03/2020e. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Martens, Sven	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein

Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Pfister, Roman	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

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)?