



IQWiG-Berichte – Nr. 1170

**Zusammenhang zwischen
Leistungsmenge und Qualität
des Behandlungsergebnisses bei
Stammzelltransplantationen –
Aktualisierung zum Auftrag
V18-02**

Rapid Report

Auftrag: V21-04
Version: 1.0
Stand: 02.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen – Aktualisierung zum Auftrag V18-02

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.04.2021

Interne Auftragsnummer

V21-04

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 Bericht zur Aktualisierung des Rapid Reports V18-02 wurde ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Eva Höfer
- Lutz Altenhofen
- Corinna Ernsting
- Mandy Kromp
- Jona Lilienthal
- Annika Orland
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Mindestmenge, Stammzelltransplantation, Systematische Übersicht

Keywords: Minimum Volume, Stem Cell Transplantation, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abbildungsverzeichnis | vi |
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| Kurzfassung | viii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Fragestellung | 2 |
| 3 Projektverlauf | 3 |
| 4 Methoden | 4 |
| 5 Ergebnisse | 5 |
| 5.1 Umfassende Informationsbeschaffung | 5 |
| 5.1.1 Primäre Informationsquellen | 5 |
| 5.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken..... | 6 |
| 5.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken | 6 |
| 5.1.2.2 Autorenanfragen..... | 7 |
| 5.2 Resultierender Studienpool | 7 |
| 5.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 7 |
| 5.3.1 Studiendesign und Datenquelle | 9 |
| 5.3.2 Rekrutierungsländer, Beobachtungsdauer und Ziel der Studien | 9 |
| 5.3.3 Wesentliche Einschlusskriterien der Studien und Transplantationsverfahren ... | 9 |
| 5.3.4 Definition der Leistungsmenge | 9 |
| 5.3.5 Angaben zur Studienpopulation | 10 |
| 5.4 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse (Fragestellungen 1a und 1b) | 11 |
| 5.5 Übersicht über die bewertungsrelevanten Zielgrößen | 16 |
| 5.6 Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen | 16 |
| 5.6.1 Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtmortalität | 16 |
| 5.6.2 Ergebnisse zur therapieassoziierten Mortalität..... | 19 |
| 5.6.3 Ergebnisse zur nicht rezidivbedingten Mortalität..... | 19 |
| 5.6.4 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben | 19 |
| 5.6.5 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie | 19 |
| 5.6.6 Ergebnisse zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen | 19 |
| 5.6.7 Metaanalysen | 19 |
| 5.6.8 Subgruppenmerkmale | 19 |

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| 5.7 | Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse | 21 |
| 6 | Diskussion | 27 |
| 7 | Fazit..... | 29 |
| 8 | Literatur | 30 |
| 9 | Studienlisten | 31 |
| 9.1 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen | 31 |
| Anhang A | Suchstrategien..... | 33 |
| Anhang B | Patientencharakteristika..... | 37 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Studienpool für die Fragestellungen 1a und 1b..... | 7 |
| Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien..... | 8 |
| Tabelle 3: Übersicht über die in den Studien betrachteten Grunderkrankungen | 10 |
| Tabelle 4: Aussagekraft der Ergebnisse | 13 |
| Tabelle 5: Risikofaktoren auf Ebene der Patientinnen und Patienten, für die eine Adjustierung erfolgte | 14 |
| Tabelle 6: Risikofaktoren auf Ebene des Transplantationsverfahrens und des Transplantationszentrums, für die eine Adjustierung erfolgte | 15 |
| Tabelle 7: Matrix der relevanten Zielgrößen..... | 16 |
| Tabelle 8: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach allogener Stammzelltransplantation | 18 |
| Tabelle 9: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach autologer Stammzelltransplantation..... | 18 |
| Tabelle 10: Ergebnisse – Subgruppenanalysen für die Gesamtmortalität nach autologer Stammzelltransplantation | 20 |
| Tabelle 11: Übersicht über die im Rapid Report V18-02 und dem vorliegenden Rapid Report beobachteten Ergebnisse der Zielgrößen und den Zusammenhang von LM und Zielgrößen bei allogener SZT | 23 |
| Tabelle 12: Übersicht über die im Rapid Report V18-02 und dem vorliegenden Rapid Report beobachteten Ergebnisse der Zielgrößen und den Zusammenhang von LM und Zielgrößen bei autologer SZT..... | 25 |
| Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien..... | 37 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Aktualisierungsrecherche und der Studienselektion..... | 6 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CIBMTR | Center for International Blood and Marrow Transplant Research |
| DRST | Deutsches Register für Stammzelltransplantationen |
| EBMT | European Society for Blood and Marrow Transplantation |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HCT-CI | Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| OR | Odds Ratio |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SZT | Stammzelltransplantation |

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.04.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Aktualisierung des Rapid Reports V18-02 beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist eine Aktualisierung des Rapid Reports V18-02. Der vorliegende Rapid Report hat daher die gleiche Fragestellung wie der Rapid Report V18-02:

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

Fazit

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei allogener SZT (Fragestellung 1a) und bei autologer SZT (Fragestellung 1b) konnte in den vorliegenden Rapid Report jeweils 1 Beobachtungsstudie eingeschlossen werden. In beiden Studien wurde die Leistungsmenge ausschließlich auf Ebene des Transplantationszentrums und die Qualität des Behandlungsergebnisses bezogen auf die Zielgröße Gesamtmortalität untersucht.

Für die allogene SZT konnte im vorliegenden Rapid Report für die Zielgröße Gesamtmortalität auf Basis 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Transplantationszentren mit höherer Leistungsmenge abgeleitet werden. Dieses Ergebnis stützt die Aussage des Rapid Reports V18-02.

Für die autologe SZT konnte im vorliegenden Rapid Report für die Zielgröße Gesamtmortalität auf Basis 1 Studie mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Transplantationszentrum und der Qualität des Behandlungsergebnisses abgeleitet werden. Dieses Ergebnis ändert nicht die Aussage des Rapid Reports V18-02, in dem ein Zusammenhang abgeleitet wurde.

Für die Untersuchung der Auswirkungen von konkret für Stammzelltransplantationen in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses (Fragestellung 2) konnten keine Studien identifiziert werden.

1 Hintergrund

Beim vorliegenden Dokument handelt es sich um eine Aktualisierung des Rapid Reports V18-02 [1] zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen.

Der Hintergrund zur Beauftragung der Aktualisierung findet sich in Kapitel 3 dieses Dokuments. Der Hintergrund zum Auftragsgegenstand findet sich im Rapid Report V18-02.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist eine Aktualisierung des Rapid Reports V18-02. Der vorliegende Rapid Report hat daher die gleiche Fragestellung wie der Rapid Report V18-02:

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

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.08.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer systematischen Literaturrecherche und Evidenzbewertung zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen beauftragt. Das IQWiG recherchierte und bewertete den aktuellen Wissensstand zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen und legte dem G-BA die Ergebnisse im Juni 2019 als Rapid Report V18-02 vor [1]. Der G-BA hat mit Schreiben vom 15.04.2021 das IQWiG mit einer systematischen Literaturrecherche und Evidenzbewertung als Aktualisierung zum Rapid Report V18-02 beauftragt.

Auf Basis der Fragestellung und Methodik des Rapid Reports V18-02 wurde der vorliegende Rapid Report erstellt, an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

In Ergänzung zum Rapid Report V18-02 [1] wurden in dem vorliegenden Rapid Report eine Aktualisierung der Recherche und eine Evidenzbewertung der Studien durchgeführt, die nach dem Datum der letzten systematischen Recherche (08.12.2018) veröffentlicht wurden. Die eingesetzten Kriterien für den Einschluss von Studien sowie die Methoden der Informationsbeschaffung und -bewertung wurden bereits im Rapid Report V18-02 dargestellt und fanden im vorliegenden Rapid Report ebenfalls Anwendung.

5 Ergebnisse

5.1 Umfassende Informationsbeschaffung

5.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der aktuellen systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 19.04.2021 statt und berücksichtigte Studien, die nach dem Datum der letzten systematischen Suche (08.12.2018) veröffentlicht wurden.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.1.

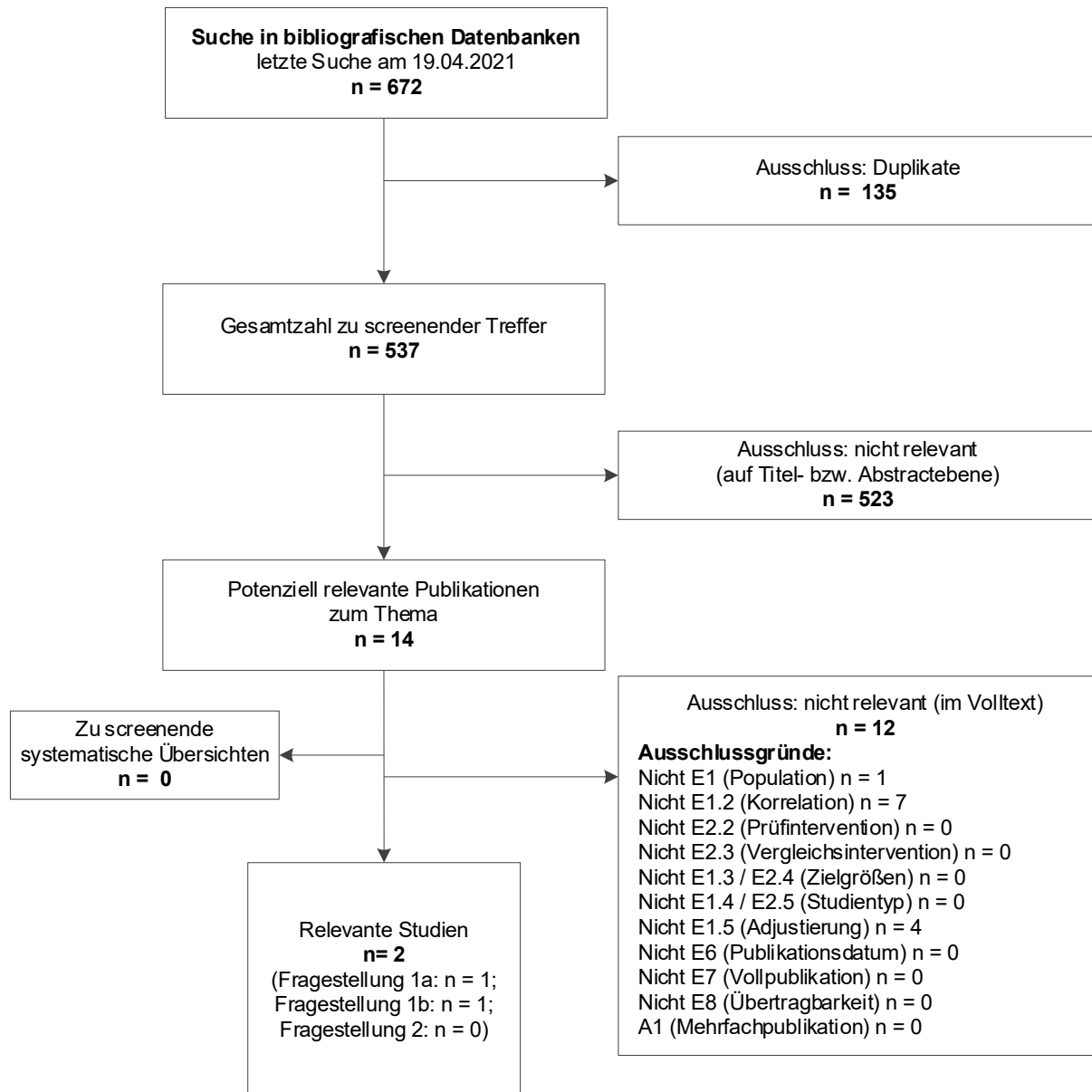


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Aktualisierungsrecherche und der Studienselektion

5.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

5.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine relevanten systematischen Übersichten identifiziert.

5.1.2.2 Autorenanfragen

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

5.2 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 aktuelle relevante Studien (2 Dokumente) identifiziert werden (siehe Tabelle 1). Zur Beantwortung der Fragestellung 1a konnte 1 Studie und zur Beantwortung der Fragestellung 1b ebenfalls 1 Studie herangezogen werden.

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 wurden keine aussagekräftigen Studien identifiziert.

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

| Studie | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Relevant für |
|--------------|--|------------------|
| Jansen 2020 | ja [2] | Fragestellung 1b |
| Majhail 2020 | ja [3] | Fragestellung 1a |

5.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien zu den Fragestellungen 1a und 1b sind in Tabelle 2 dargestellt und werden im Folgenden zusammenfassend erläutert.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

| Studie / Studiendesign ^a (Datenquelle) | Rekrutierungsland / Beobachtungsdauer ^b / Ziel der Studie | Ein- und Ausschlusskriterien | Transplantationsverfahren | Zahl der Einheiten gesamt | Definition der Leistungsmenge / Anzahl der TZ pro LM |
|---|--|---|------------------------------------|--|---|
| Jansen 2020 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten des DRST und des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI) | Deutschland / 2001–2014 ^c / Untersuchung des Zusammenhangs zwischen LM des TZ und Gesamtüberleben und des zeitlichen Trends einer Inanspruchnahme einer autologen SZT in der Erstlinientherapie | Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> erste autologe SZT Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom [ICD-10: C90.0] Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> Zeit zwischen Diagnose und Transplantation > 12 Monate TZs mit > 15 % Patientinnen und Patienten ohne dokumentiertes Follow-up Patientinnen und Patienten ohne dokumentiertes Follow-up | autologe SZT in Erstlinientherapie | 8564 ^d Patientinnen und Patienten 77 TZs | Anzahl aller autologen SZT pro TZ pro Jahr (gemittelt über die vorangegangenen 3 Jahre vor dem Jahr der Transplantation) / Einteilung der TZs in Quintile anhand der LM: <ul style="list-style-type: none"> Quintil 1: 0,0–8,2 Quintil 2: 8,3–13,9 Quintil 3: 14,0–20,9 Quintil 4: 21,0–30,9 Quintil 5: 31,0–102,7 |
| Majhail 2020 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten des CIBMTR und eines TZ-Surveys) | USA / 2008–2010 ^e / Untersuchung des Zusammenhangs zwischen LM des TZ, Infrastruktur, Personalstruktur sowie Versorgungsmodellen und dem Gesamtüberleben | Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> erste allogene SZT Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monate starben oder eine Nachbeobachtungszeit \geq 11 Monate hatten Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> TZs, die sich nicht am Survey beteiligten TZs, mit unvollständiger Dokumentation der Daten der Patientinnen und Patienten im CIBMTR | allogene SZT | 11 537 Patientinnen und Patienten 83 TZs | Anzahl aller allogenen SZT im Jahr 2010 / Einteilung der LM pro TZ: <ul style="list-style-type: none"> niedrige LM: \leq 40, 42 TZs hohe LM: > 40, 41 TZs |

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. Zur Berechnung der gemittelten Leistungsmenge der TZ wurden zusätzlich Registerdaten von 1998 bis 2000 hinzugezogen.

d. Die Angaben in der Publikation (Text, Tabelle, Flowchart [Supplementary Figure 1]) weichen voneinander ab.

e. Der TZ-Survey zur Ermittlung der Charakteristika der TZ wurde 2012 durchgeführt.

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; DRST: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; LM: Leistungsmenge; RKI: Robert Koch-Institut; SZT: Stammzelltransplantation; TZ: Transplantationszentrum

5.3.1 Studiendesign und Datenquelle

Die 2 eingeschlossenen Studien sind retrospektive Beobachtungsstudien.

Die Studie Jansen 2020 basiert auf Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) und des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) [2].

Die Autorinnen und Autoren der Studie Majhail 2020 nutzten Daten des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) und eines Transplantationszentrums-Surveys [3].

5.3.2 Rekrutierungsländer, Beobachtungsdauer und Ziel der Studien

Die Studie Jansen 2020 [2] wurde in Deutschland und die Studie Majhail 2020 [3] in den USA durchgeführt.

In die Studie Jansen 2020 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 2001 bis 2014 eine erste autologe Stammzelltransplantation (SZT) erhalten hatten. Die Studie Majhail 2020 beruht auf Daten von Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Zeitraums von 2008 bis 2010 ihre erste allogene SZT erhalten hatten.

In beiden Studien war eine der primären Zielsetzungen die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge des Transplantationszentrums und dem Gesamtüberleben.

5.3.3 Wesentliche Einschlusskriterien der Studien und Transplantationsverfahren

In die Studie Jansen 2020 wurden Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom eingeschlossen, die ihre erste autologe SZT innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnose erhalten hatten. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ohne dokumentiertes Follow-up und Transplantationszentren mit mehr als 15 % Patientinnen und Patienten ohne dokumentiertes Follow-up [2].

In die Studie Majhail 2020 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ihre erste allogene SZT erhalten hatten. Ausgeschlossen wurden Transplantationszentren, die sich nicht am Survey zur Ermittlung der Charakteristika der Transplantationszentren beteiligten oder die Daten der Patientinnen und Patienten im CIBMTR nicht vollständig dokumentiert hatten [3].

5.3.4 Definition der Leistungsmenge

In den eingeschlossenen Studien wurde die Leistungsmenge als Anzahl aller pro Transplantationszentrum und Jahr durchgeführten autologen bzw. allogenen SZT definiert. In der Studie Jansen 2020 [2] wurde die Anzahl der autologen SZT über die letzten 3 Jahre vor der durchgeführten SZT gemittelt. In der Studie Majhail 2020 [3] wurde die Anzahl der im Jahr 2010 durchgeführten allogenen SZT als Leistungsmenge des Transplantationszentrums festgesetzt.

In der Studie Jansen 2020 wurde die Leistungsmenge sowohl kontinuierlich als auch kategoriell ausgewertet. Bei der kategoriellen Auswertung wurden die Transplantationszentren auf Basis

ihrer Leistungsmenge in Quintile eingeteilt. In der Studie Majhail 2020 wurde ausschließlich eine kategorielle Analyse vorgenommen und eine dichotome Kategorisierung gewählt, wobei der über Likelihood-Maximierung ermittelte Schwellenwert, 40 allogene SZT pro Jahr, nahe dem Median lag.

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

5.3.5 Angaben zur Studienpopulation

Die wesentlichen Charakteristika der Studienpopulationen zu den Fragestellungen 1a und 1b werden in Anhang B dargestellt und im Folgenden zusammenfassend erläutert.

In der Studie Jansen 2020 [2] wurden geringfügig unterschiedliche Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemacht. Wir gehen davon aus, dass 8564 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. In die Studie Majhail 2020 [3] wurden 11 537 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In beiden Studien wird die Altersstruktur der Patientinnen und Patienten angegeben, während das Geschlechterverhältnis nur in der Studie Jansen 2020 dargestellt wird.

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick darüber, welche Grunderkrankungen die Patientinnen und Patienten aufwiesen, die in den jeweiligen Studien mit einer allogenen beziehungsweise einer autologen SZT behandelt wurden.

Tabelle 3: Übersicht über die in den Studien betrachteten Grunderkrankungen

| Transplantationstyp Studie | Hämatologische Grunderkrankung | | | | | | | |
|--|--------------------------------|---------------------|------------------|----------------------|--|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| | Akute Leukämie | Chronische Leukämie | Malignes Lymphom | Plasmazellerkrankung | Myelodysplastisches Syndrom / myeloproliferative Neoplasie | Sonstige maligne Erkrankung | Schwere aplastische Anämie | Sonstige nicht maligne Erkrankung |
| Allogene SZT | | | | | | | | |
| Majhail 2020 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Autologe SZT | | | | | | | | |
| Jansen 2020 | - | - | - | ● ^a | - | - | - | - |
| ●: Daten zu dieser Grunderkrankung wurden berichtet. -: Es wurden keine Daten berichtet. a. ausschließlich multiples Myelom SZT: Stammzelltransplantation | | | | | | | | |

Zur Differenzierung des Schweregrades der Grunderkrankung wurde in der Studie Jansen 2020 [2] die Verteilung der Patientinnen und Patienten nach den Stadien entsprechend der Stadieneinteilung des multiplen Myeloms nach Salmon und Durie angegeben. In der Studie Majhail 2020 [3] wurde dargestellt, welche Grunderkrankung die Patientinnen und Patienten aufwiesen, wobei die akute myeloische Leukämie mit ca. 37,6 % die häufigste Erkrankung war. Zur Beschreibung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde in beiden Studien der Karnofsky-Index angegeben und in der Studie Majhail 2020 zusätzlich der Hematopoietic-Cell-Transplantation-specific-Comorbidity-Index(HCT-CI)-Score.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse ist in Tabelle 4 dargestellt.

Die wichtigsten Kriterien für die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse waren das Vorliegen einer guten Datenqualität, ein adäquater Patientenfluss, die angemessene Berücksichtigung von Clustereffekten, eine als ausreichend erachtete Risikoadjustierung, der adäquate Umgang mit fehlenden Daten und eine adäquate Berichterstattung relevanter Aspekte.

Für die Studie Majhail 2020 [3] wurde die Aussagekraft der Ergebnisse als hoch bewertet und für die Studie Jansen 2020 [2] mit niedrig.

In den eingeschlossenen Studien wurden Daten klinischer Register verwendet, eine gute Datenqualität lag jedoch nur bei der Studie Majhail 2020 vor. In der Studie Jansen 2020 war der Anteil an fehlenden Werten bei den Charakteristika der Patientinnen und Patienten so hoch, dass dieses Problem trotz des verwendeten statistischen Verfahrens der multiplen Imputation nicht vollständig aufgelöst werden konnte. Die Qualität der individuellen Daten wurde daher für die Studie Jansen 2020 mit unklar bewertet. Zudem wurden in der Studie Jansen 2020 im Text, in den Tabellen sowie im Flowchart zur Darstellung des Patientenflusses unterschiedliche Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemacht, ohne dass diese Abweichungen erklärt wurden. Der Patientenfluss wurde für die Studie Jansen 2020 daher mit unklar bewertet. In der Studie Majhail 2020 wurde der Patientenfluss als adäquat bewertet, da neben einer klaren Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien auch die Drop-Outs angegeben werden.

In den eingeschlossenen Studien wurden Clustereffekte berücksichtigt und die verwendeten statistischen Verfahren zur Berücksichtigung von Clustereffekten beschrieben.

In beiden Studien wurde eine adäquate Risikoadjustierung auf Ebene der Patientinnen und Patienten, des Transplantationsverfahrens sowie des Transplantationszentrums durchgeführt. Die Autorinnen und Autoren der Studie Jansen 2020 untersuchten auf Interaktionseffekte zwischen Charakteristika der Transplantationszentren und den übrigen Faktoren. Da sich in diesen Tests keine signifikanten Zusammenhänge gezeigt hatten, schlossen sie in ihr finales Modell keine weiteren Faktoren auf Ebene der Transplantationszentren ein. Die Tabelle 5 und die Tabelle 6 zeigen eine Übersicht über die relevanten Risikofaktoren, die in den Studien auf

Ebene der Patientinnen und Patienten beziehungsweise auf der Ebene des Transplantationsverfahrens und des Transplantationszentrums berücksichtigt wurden.

In der Studie Jansen 2020 beschränkten die Autorinnen und Autoren der Studie stellenweise, ohne Angabe einer Begründung, den Analysezeitraum. Die Berichterstattung in der Studie Jansen 2020 wurde daher als inadäquat eingestuft. In der Studie Majhail 2020 wurden im Statistikeil der Publikation sowie in der Legende der Ergebnistabelle unterschiedliche Angaben zu den Risikofaktoren gemacht, die in das final genutzte Modell eingegangen waren. Da die Berücksichtigung des nur stellenweise genannten Risikofaktors Jahr der Transplantation für eine adäquate Risikoadjustierung nicht zwingend erforderlich war, wurde dieser Mangel nicht negativ gewertet.

Der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses wurde in der Studie Jansen 2020 sowohl kontinuierlich als auch kategoriell ausgewertet. Eine kategorielle Auswertung kann mit einem Informationsverlust einhergehen. Außerdem kann die Linearitätsannahme innerhalb der einzelnen Kategorien verletzt sein. Die kategorielle Auswertung kann darüber hinaus im Vergleich zur kontinuierlichen Auswertung weniger zuverlässige Ergebnisse liefern [4]. Daher wurden nur die Ergebnisse der kontinuierlichen Modellierung in den vorliegenden Rapid Report aufgenommen. In der Studie Majhail 2020 war ausschließlich eine kategorielle Analyse erfolgt.

In den eingeschlossenen Studien wurden keine Angaben zur Überprüfung der Modellgüte gemacht, dafür eine Validierung des statistischen Modells durchgeführt. Effektschätzungen inklusive den Präzisionsangaben wurden in den Studien angegeben.

Aufgrund der guten Datenlage, einer adäquaten Darstellung des Patientenflusses, der angemessenen Berücksichtigung von Clustereffekten, des adäquaten Umgangs mit fehlenden Daten, einer ausreichenden Risikoadjustierung sowie einer vollständigen Berichterstattung wurde die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie Majhail 2020 als hoch bewertet. Ausschlaggebend für die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie Jansen 2020 als niedrig waren die unklare Qualität der Daten, diskrepante Angaben zum Patientenfluss und die inadäquate Berichterstattung relevanter Aspekte.

Tabelle 4: Aussagekraft der Ergebnisse

| Studie | Gute Qualität der individuellen Daten ^a | Adäquater Patientenfluss | Analyse der Menge | Plausibles Verfahren zur Bestimmung der Mengengrenzen | Geeignete Modellklasse | Adäquates Verfahren zur Berücksichtigung von Clustereffekten | Adäquate Risikoadjustierung auf allen Ebenen ^a | 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 |
|--------------|--|--------------------------|-----------------------------|---|------------------------|--|---|--------------------------------------|--|-------------------------|--|---|---|-----------------------------|
| Jansen 2020 | unklar | unklar | kontinuierlich ^b | ja | ja | ja | ja | ja | nein | ja | ja | nein | <ul style="list-style-type: none"> ▪ freiwillige Teilnahme am DRST | niedrig |
| Majhail 2020 | ja | ja | kategorisch | ja | ja | ja | ja | ja | nein | ja | ja | ja ^c | <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesetzliche Verpflichtung zur Meldung aller allogenen SZT ▪ freiwillige Teilnahme am TZ-Survey | hoch |

a. Ein „ja“ oder „nein“ wurde ausschließlich dann vergeben, wenn studienspezifisch eindeutige Angaben vorlagen.
b. In der Studie wird zusätzlich eine kategorielle Analyse präsentiert, deren Ergebnisse für den vorliegenden Rapid Report nicht herangezogen wurden.
c. diskrepante Angaben in der Publikation zu den im finalen Modell einbezogenen Risikofaktoren

DRST: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen; SZT: Stammzelltransplantation; TZ: Transplantationszentrum

Tabelle 5: Risikofaktoren auf Ebene der Patientinnen und Patienten, für die eine Adjustierung erfolgte

| Studie | Risikofaktoren | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---------------------|--|---------------------------|--|----------------------------------|-------|------------|------------|-------------------|------------------|------------------|---|--------------|------------------|---|--|--------------------------------|-------------------------|
| | Patientin / Patient | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Grunderkrankung | Durie-Salmon-Stadium und Subklassifikation | Typ des multiplen Myeloms | Leichtketten-Typ (Kappa, Lambda, andere) | Immunglobulin-Typ (A, G, andere) | Alter | Geschlecht | Abstammung | Erkrankungsstatus | Erkrankungsdauer | EBMT-Risikoscore | Karnofsky Performance Score bei Transplantation | HCT-CI Score | Remissionsstatus | Vorhergehende autologe Stammzelltransplantation | Sensitivität gegenüber Chemotherapie (autolog) | Zyto genetische Abnormalitäten | Zytomegalievirus-Status |
| Jansen 2020 | x | ● | ● | ● | ● | ● | ● | - | - | - | - | ● | - | - | - | - | - | - |
| Majhail 2020 | ● ^a | - | - | - | - | ● | - | ● | ● | - | - | ● | ● | - | ● | ● ^b | - | ● |

●: Risikofaktor wurde bei der Adjustierung berücksichtigt.
 x: Risikofaktor war für die Studie nicht relevant, da sich die Studie auf nur 1 Grunderkrankung bezieht.
 -: Es wurde keine Adjustierung nach diesem Risikofaktor durchgeführt.
 a. Unklar, ob dieser Risikofaktor in das finale Modell mit einging. Die Angaben im Statistikeil der Publikation und in der Legende der Ergebnistabelle weichen voneinander ab.
 b. nur bei Non-Hodgkin-Lymphom und Hodgkin-Lymphom
 EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index

Tabelle 6: Risikofaktoren auf Ebene des Transplantationsverfahrens und des Transplantationszentrums, für die eine Adjustierung erfolgte

| Studie | Risikofaktoren | | | | | | | | | | | |
|--------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|--|--|----------------------|--------------------|-------------------------|--|--|--|----------------------------------|
| | Transplantationsverfahren | | | | | | | Transplantationszentrum | | | | |
| | Jahr der Transplantation | Konditionierung | GvHD-Prophylaxe (allogen) | Stammzellen aus peripherem Blut oder Knochenmark | Spender-Empfänger-Geschlechterverhältnis | Spendertyp HLA Match | Alter des Spenders | Akkreditierung | Zeitintervall Diagnose – Transplantation | Anbindung an medizinischen Lehrbetrieb | Erstkontakt bei Notfällen / außerhalb von Sprechzeiten | Pro-Kopf-Bruttonationaleinkommen |
| Jansen 2020 | ● | - | x | - | x | x | x | - | ^a | - | - | - |
| Majhail 2020 | ● ^b | ● ^c | - | ● | ● | ● | ● ^d | - | ● ^e | - | - | - |

●: Risikofaktor wurde bei der Adjustierung berücksichtigt.
 x: Risikofaktor war für die Studie nicht relevant, da sich die Studie nur auf die autologe SZT bezieht.
 -: Es wurde keine Adjustierung nach diesem Risikofaktor durchgeführt.
 a. Eine Adjustierung nach diesem Risikofaktor wurde nur in den Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
 b. Unklar, ob dieser Risikofaktor in das finale Modell für alle Zielgrößen mit einging. Die Angaben im Statistikeil der Publikation und in der Legende der Ergebnistabelle weichen voneinander ab.
 c. bei Leukämie
 d. bei nicht verwandten Empfängern
 e. bei akuter myeloischer Leukämie und akuter lymphatischer Leukämie
 GvHD: Graft-versus-Host Disease; HLA: Humanes Leukozytenantigen; SZT: Stammzelltransplantation

5.5 Übersicht über die bewertungsrelevanten Zielgrößen

Aus den 2 eingeschlossenen Studien konnten ausschließlich Daten zu der relevanten Zielgröße Gesamtmortalität extrahiert werden. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über alle bewertungsrelevanten Zielgrößen, zu denen Daten zu den Fragestellungen 1a und 1b extrahiert werden konnten.

Zu den Zielgrößen therapieassoziierte Mortalität, nicht rezidivbedingte Mortalität, krankheitsfreies Überleben, unerwünschte Wirkungen der Therapie sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen enthielten die eingeschlossenen Studien keine Daten.

Tabelle 7: Matrix der relevanten Zielgrößen

| Studie | Zielgrößen | | | | | |
|---|-----------------------|--|--|------------------------------------|---|---|
| | Mortalität | | | Morbidität | | LQ |
| | Gesamt- mortalität | Therapie- assoziierte Mortalität | Nicht rezidiv- bedingte Mortalität | Krankheits- freies Überleben | Unerwünschte Wirkungen der Therapie | Gesundheits- bezogene Lebens- qualität |
| Allogene SZT | | | | | | |
| Majhail 2020 | ● | - | - | - | - | - |
| Autologe SZT | | | | | | |
| Jansen 2020 | ● | - | - | - | - | - |
| ●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. -: Es wurden keine Daten berichtet. LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SZT: Stammzelltransplantation | | | | | | |

5.6 Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen

Die in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossenen Studien berichteten ausschließlich Ergebnisse zur bewertungsrelevanten Zielgröße Gesamtmortalität [2,3]. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu dieser Zielgröße getrennt für die allogene (Fragestellung 1a) und die autologe (Fragestellung 1b) SZT dargestellt.

In den eingeschlossenen Studien konnten keine Ergebnisse für die Leistungsmenge bezogen auf die Ebene der Ärztin / des Arztes oder der Kombination der Leistungsmenge von Transplantationszentrum und Ärztin oder Arzt identifiziert werden.

5.6.1 Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtmortalität

Allogene SZT

In 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse wurden Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtmortalität zum Zeitpunkt 100 Tage bzw. 1 Jahr nach einer allogenen SZT berichtet (siehe Tabelle 8).

In der Studie Majhail 2020 [3] ergab sich für die Gesamtmortalität nach 100 Tagen und nach 1 Jahr jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Transplantationszentren mit höherer Leistungsmenge (100 Tage: Odds Ratio [OR]: 1,41; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [1,16; 1,72]; p-Wert: < 0,001; 1 Jahr: OR: 1,32; 95 %-KI: [1,13; 1,55]; p-Wert: < 0,001).

Autologe SZT

In 1 Studie wurden Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtmortalität nach einer autologen SZT berichtet (siehe Tabelle 9).

In der Studie Jansen 2020 [2], mit einer geringen Aussagekraft der Ergebnisse, zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom nach 1 Jahr kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität nach einer autologen SZT in Erstlinientherapie.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigte sich für die allogene SZT in 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse bezogen auf die Gesamtmortalität ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Transplantationszentrum und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten von Transplantationszentren mit einer höheren Leistungsmenge. Für die autologe SZT konnte für Patientinnen und Patienten mit einem multiplen Myelom auf Basis 1 Studie mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse kein Zusammenhang abgeleitet werden. Der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Ärztin / Arzt beziehungsweise zwischen der Kombination der Leistungsmenge von Transplantationszentrum und Ärztin oder Arzt und dieser Zielgröße wurde nicht untersucht.

Tabelle 8: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach allogener Stammzelltransplantation

| Studie / Grunderkrankungen | Definition der Zielgröße | N | Angabe zur Leistungsmenge | Gesamtüberleben roh; n (%) | Adjustierte Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert |
|--|--------------------------------|--------|---------------------------|---|--|
| Majhail 2020 <ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Leukämie ▪ chronische Leukämie ▪ malignes Lymphom ▪ Plasmazellerkrankung ▪ myelodysplastisches Syndrom / myeloproliferative Neoplasie ▪ sonstige maligne Erkrankung ▪ schwere aplastische Anämie ▪ sonstige nicht maligne Erkrankung | Gesamtüberleben nach 100 Tagen | 11 537 | LM pro TZ im Jahr 2010 | | |
| | | 1900 | ≤ 40 | 1577 ^a (83) | Referenzkategorie |
| | 9637 | > 40 | 8288 ^a (86) | 1,41 [1,16; 1,72] ^c ; < 0,001 ^d | |
| | | | | p < 0,001 ^b | |
| | nach 1 Jahr | 1900 | ≤ 40 | 1064 ^a (56) | Referenzkategorie |
| 9637 | | > 40 | 5975 ^a (62) | 1,32 [1,13; 1,55] ^c ; < 0,001 ^d | |
| | | | | p < 0,001 ^b | |
| <p>a. eigene Berechnung b. Log-Rank-Test c. Werte > 1 bedeuten einen Vorteil für Transplantationszentren mit hoher Leistungsmenge. d. p-Wert aus einem multivariaten logistischen Regressionsmodell</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LM: Leistungsmenge; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; TZ: Transplantationszentrum</p> | | | | | |

Tabelle 9: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach autologer Stammzelltransplantation

| Studie / Grunderkrankungen | Definition der Zielgröße | N | Angabe zur Leistungsmenge | Gesamtüberleben roh; n (%) | Adjustierte Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert |
|---|-----------------------------|-------------------|---|----------------------------|--|
| Jansen 2020 <ul style="list-style-type: none"> ▪ multiples Myelom | Gesamtüberleben nach 1 Jahr | 8564 ^a | pro Erhöhung um 3 Transplantationen pro TZ und Jahr | 2819 (33) | 1,00 [0,98; 1,01]; 0,4776 ^b |
| <p>a. Die Angaben in der Publikation (Text, Tabelle, Flowchart [Supplementary Figure 1]) weichen voneinander ab. b. Test unklar</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; TZ: Transplantationszentrum</p> | | | | | |

5.6.2 Ergebnisse zur therapieassoziierten Mortalität

Zur Zielgröße therapieassoziierte Mortalität wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet.

5.6.3 Ergebnisse zur nicht rezidivbedingten Mortalität

Zur Zielgröße nicht rezidivbedingte Mortalität wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet.

5.6.4 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Zur Zielgröße krankheitsfreies Überleben wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet.

5.6.5 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Zur Zielgröße unerwünschte Wirkungen der Therapie wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet.

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

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

5.6.7 Metaanalysen

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war für die berichtete Zielgröße Gesamtmortalität nicht möglich, da die 2 eingeschlossenen Studien unterschiedliche Transplantationsverfahren, die allogene und die autologe SZT, betrachtet hatten.

5.6.8 Subgruppenmerkmale

Die Autorinnen und Autoren der Studie Jansen 2020 [2] (niedrige Aussagekraft der Ergebnisse) führten für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom Subgruppenanalysen für unterschiedliche Altersgruppen und Zeiträume, innerhalb der die autologe SZT stattfand, durch (siehe Tabelle 10).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen lassen keine andere Schlussfolgerung zu als die Ergebnisse zur Zielgröße Gesamtmortalität nach einer autologen SZT (siehe Abschnitt 5.6.1).

Tabelle 10: Ergebnisse – Subgruppenanalysen für die Gesamtmortalität nach autologer Stammzelltransplantation

| Studie / Grunderkrankungen | Definition der Zielgröße | N | Angabe zur Leistungsmenge | Gesamtüberleben roh; n (%) | Adjustierte Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert |
|--|---------------------------------|-------------------|---|--|--|
| Jansen 2020 ▪ multiples Myelom | Alter [Jahre] | | | | |
| | Gesamtüberleben | 8564 ^a | pro Erhöhung um 3 Transplantationen pro TZ und Jahr | | |
| | < 65 Jahre | 6358 ^b | | k. A. | 1,00 [0,99; 1,01]; 0,5124 ^c |
| | ≥ 65 Jahre | 2206 ^b | | k. A. | 0,99 [0,97; 1,01]; 0,3356 ^c |
| | Jahr der Transplantation | | | | |
| | Gesamtüberleben | k. A. | pro Erhöhung um 3 Transplantationen pro TZ und Jahr | | |
| | 2001–2004 | | | k. A. | 0,99 [0,98; 1,25]; 0,6035 ^c |
| 2005–2008 | | | k. A. | 0,99 [0,98; 1,01]; 0,3317 ^c | |
| 2009–2012 ^d | | | k. A. | 1,00 [0,98; 1,01]; 0,8616 ^c | |

a. Die Angaben in der Publikation (Text, Tabelle, Flowchart [Supplementary Figure 1]) weichen voneinander ab.

b. eigene Berechnung

c. Test unklar

d. Die Jahre 2013 und 2014 fehlen. Die Anzahl der autologen SZT nahm gemäß den Auswertungen in der Studie (Figure 1A) in den Jahren 1999 bis 2013 deutlich zu.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; TZ: Transplantationszentrum

5.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse des vorliegenden Rapid Reports ändern die Aussage des Rapid Reports V18-02 zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses nach allogener oder autologer SZT nicht.

Insgesamt konnte im vorliegenden Rapid Report für die allogene und die autologe SZT jeweils 1 Studie identifiziert werden, die den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses untersuchte (Fragestellung 1a und 1b), davon 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse. Es lagen ausschließlich Daten zur Zielgröße Gesamtmortalität und für die auf Ebene des Transplantationszentrums definierte Leistungsmenge vor. Der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses auf Ärztinnen- / Arzteebene oder der Ebene der Kombination der Leistungsmenge des Transplantationszentrums und Ärztin / Arzt wurde in keiner der eingeschlossenen Studien untersucht.

Für die Zielgröße Gesamtmortalität konnte auf Basis 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse für die allogene SZT ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten einer höheren Leistungsmenge des Transplantationszentrums abgeleitet werden. Damit wird der im Rapid Report V18-02 abgeleitete Zusammenhang für die allogene SZT auf Ebene des Transplantationszentrums bestätigt. Für die autologe SZT konnte auf Basis 1 Studie mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge des Transplantationszentrums und der Qualität des Behandlungsergebnisses abgeleitet werden. Der im Rapid Report V18-02 für die autologe SZT abgeleitete Zusammenhang wird durch diese Studie nicht infrage gestellt, da sich die Studien des Rapid Reports V18-02 zu dieser Fragestellung (Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014) nicht auf eine einzelne Grunderkrankung beschränkten, sondern ein weites Spektrum von Grunderkrankungen betrachteten. Denn die Fragestellung des Rapid Reports bezieht sich nicht auf eine spezifische Grunderkrankung, sondern allgemein auf hämatopoetische Grunderkrankungen, zu deren Behandlung eine autologe SZT durchgeführt werden kann.

Für die Zielgrößen therapieassoziierte Mortalität, nicht rezidivbedingte Mortalität, krankheitsfreies Überleben, unerwünschte Wirkungen der Therapie und gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen lagen in den eingeschlossenen Studien sowohl für die allogene als auch die autologe SZT keine Daten vor. Somit konnten für diese Zielgrößen bei der vorliegenden Aktualisierung keine neuen Daten zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses gewonnen werden und die Ergebnisse des Rapid Reports V18-02 verändern sich in Bezug auf diese Zielgrößen nicht.

Eine Aussage zu den Auswirkungen von konkret in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen für Stammzelltransplantationen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses

kann weder auf Basis dieser Aktualisierung noch auf Basis des Rapid Reports V18-02 getroffen werden, da keine aussagekräftigen Studien identifiziert wurden (Fragestellung 2).

Im Folgenden werden unter Berücksichtigung des Rapid Reports V18-02 und des vorliegenden Rapid Reports in Tabelle 11 die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu den relevanten Zielgrößen für die allogene SZT (Fragestellung 1a) und in Tabelle 12 für die autologe SZT (Fragestellung 1b) zusammengefasst.

Tabelle 11: Übersicht über die im Rapid Report V18-02 und dem vorliegenden Rapid Report beobachteten Ergebnisse der Zielgrößen und den Zusammenhang von LM und Zielgrößen bei allogener SZT (mehrsseitige Tabelle)

| | Instrumente | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----|--|---|---------------------------------|--|--|------------------------------------|
| | Gesamtmortalität | EFS | Therapieassoziierte Mortalität | Nicht rezidivbedingte Mortalität | Krankheitsfreies Überleben | | Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche aGvHD oder cGvHD | Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen | Aufreten von Sekundärneoplasien | Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| | | | | | RFS | RI | | | | | | |
| Ebene Transplantationszentrum | | | | | | | | | | | | |
| Ergebnisse der Zielgrößen nach allogener SZT im Vergleich hohe versus niedrige LM | ↑ ^a | (↑) ^b | - | (↑) | (↑) | (↔) | - | - | - | - | - | - |
| Ebene Ärztin oder Arzt | | | | | | | | | | | | |
| Ergebnisse der Zielgrößen nach allogener SZT im Vergleich hohe versus niedrige LM | ↑ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ebene der Kombination der LM von Transplantationszentrum und Ärztin oder Arzt | | | | | | | | | | | | |
| Ergebnisse der Zielgrößen nach allogener SZT im Vergleich hohe versus niedrige LM | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Tabelle 11: Übersicht über die im Rapid Report V18-02 und dem vorliegenden Rapid Report beobachteten Ergebnisse der Zielgrößen und den Zusammenhang von LM und Zielgrößen bei allogener SZT (mehrsseitige Tabelle)

| | Instrumente | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--------------------------------|--|--|-----------------------------|--|---|---------------------------------|--|--|------------------------------------|
| | Gesamtmortalität | EFS | Therapieassoziierte Mortalität | Nicht rezidivbedingte Mortalität | Krankheitsfreies Überleben | | Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche aGvHD oder cGvHD | Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen | Aufreten von Sekundärneoplasien | Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| | | | | | RFS | RI | | | | | | |
| Zusammenhang zwischen der LM und der Qualität des Behandlungsergebnisses | Zusammenhang zugunsten einer hohen LM auf Ebene des TZ und der Ärztin oder des Arztes | Zusammenhang zugunsten einer hohen LM auf Ebene des TZ | keine Aussage möglich | Zusammenhang zugunsten einer hohen LM auf Ebene des TZ | Zusammenhang zugunsten einer hohen LM auf Ebene des TZ | kein Zusammenhang ableitbar | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich |
| <p>↑: Basierend auf 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse, die statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Zielgröße zugunsten der TZs beziehungsweise Ärztinnen und Ärzte mit höherer LM zeigte. Studien mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse stellten diese Assoziation nicht infrage.</p> <p>(↑): Überwiegend basierend auf 1 oder mehreren Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse, die statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Zielgröße zugunsten der TZs beziehungsweise Ärztinnen und Ärzte mit hoher LM zeigten. Studien mit nicht statistisch signifikanten Unterschieden zeigten in dieselbe Richtung bzw. stellten die Assoziation nicht infrage.</p> <p>(↔): Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten des TZs mit hoher LM.</p> <p>-: In den eingeschlossenen Studien werden keine (verwertbaren) Daten berichtet.</p> <p>a. Im Rapid Report V18-02 lagen ausschließlich Ergebnisse aus mehreren Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse vor.</p> <p>b. Zusammenhang gilt nur bezogen auf die krankheitsspezifische Definition der Leistungsmenge.</p> <p>aGvHD: akute Graft-versus-Host Disease; CCL: chronische lymphatische Leukämie; cGvHD: chronische Graft-versus-Host Disease; EFS: ereignisfreies Überleben; LM: Leistungsmenge; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; RFS: rezidivfreies Überleben; RI: Rezidivinzidenz; SZT: Stammzelltransplantation; TZ: Transplantationszentrum</p> | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 12: Übersicht über die im Rapid Report V18-02 und dem vorliegenden Rapid Report beobachteten Ergebnisse der Zielgrößen und den Zusammenhang von LM und Zielgrößen bei autologer SZT (mehreseitige Tabelle)

| | Instrumente | | | | | | | | | | |
|--|------------------|-----|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----|---|---------------------------------|--|--|------------------------------------|
| | Gesamtmortalität | EFS | Therapieassoziierte Mortalität | Nicht rezidivbedingte Mortalität | Krankheitsfreies Überleben | | Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen | Aufreten von Sekundärneoplasien | Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| | | | | | RFS | RI | | | | | |
| Ebene Transplantationszentrum | | | | | | | | | | | |
| Ergebnisse der Zielgrößen nach autologer SZT im Vergleich hohe versus niedrige LM | (↑) | - | - | (↔) | (↑) | (↑) | - | - | - | - | - |
| Ebene Ärztin oder Arzt | | | | | | | | | | | |
| Ergebnisse der Zielgrößen nach autologer SZT im Vergleich hohe versus niedrige LM | ↑ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ebene der Kombination der LM von Transplantationszentrum und Ärztin oder Arzt | | | | | | | | | | | |
| Ergebnisse der Zielgrößen nach autologer SZT im Vergleich hohe versus niedrige LM | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Tabelle 12: Übersicht über die im Rapid Report V18-02 und dem vorliegenden Rapid Report beobachteten Ergebnisse der Zielgrößen und den Zusammenhang von LM und Zielgrößen bei autologer SZT (mehreseitige Tabelle)

| | Instrumente | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------------------|--------------------------------|----------------------------------|--|--|---|---------------------------------|--|--|------------------------------------|
| | Gesamtmortalität | EFS | Therapieassoziierte Mortalität | Nicht rezidivbedingte Mortalität | Krankheitsfreies Überleben | | Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen | Aufreten von Sekundärneoplasien | Weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| | | | | | RFS | RI | | | | | |
| Zusammenhang zwischen der LM und der Qualität des Behandlungsergebnisses | Zusammenhang zugunsten einer hohen LM auf Ebene des TZ und der Ärztin oder des Arztes | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich | kein Zusammenhang ableitbar | Zusammenhang zugunsten einer hohen LM auf Ebene des TZ | Zusammenhang zugunsten einer hohen LM auf Ebene des TZ | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich | keine Aussage möglich |
| <p>↑: Basierend auf 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse, die statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Zielgröße zugunsten der Ärztinnen und Ärzte mit höherer LM zeigte.</p> <p>(↑): Überwiegend basierend auf 1 oder mehreren Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse, die statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Zielgröße zugunsten der TZs beziehungsweise Ärztinnen und Ärzte mit hoher LM zeigten. Studien mit nicht statistisch signifikanten Unterschieden zeigten in dieselbe Richtung bzw. stellten die Assoziation nicht infrage.</p> <p>(↔): Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten des TZ mit hoher LM.</p> <p>-: In den eingeschlossenen Studien werden keine (verwertbaren) Daten berichtet.</p> <p>EFS: ereignisfreies Überleben; LM: Leistungsmenge; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; RFS: rezidivfreies Überleben; RI: Rezidivinzidenz; SZT: Stammzelltransplantation; TZ: Transplantationszentrum</p> | | | | | | | | | | | |

6 Diskussion

Einordnung der Arbeitsergebnisse

Der vorliegende Rapid Report ist eine Aktualisierung zum Rapid Report V18-02 [1] und ergänzt somit dessen Ergebnisse zum möglichen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei allogenen und autologen Stammzelltransplantationen.

In den Rapid Report V18-02 und in den vorliegenden Rapid Report zu seiner Aktualisierung konnte jeweils 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse eingeschlossen werden. Im vorliegenden Rapid Report war dies die Studie Majhail 2020 [3], die für die allogene SZT den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Transplantationszentrum und der Qualität des Behandlungsergebnisses untersuchte. Dagegen untersuchte die Studie Loberiza 2005 [5], die in den Rapid Report V18-02 eingeschlossen wurde und ebenfalls eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse aufwies, die Leistungsmenge bezogen auf die Ebene der Ärztin / des Arztes. Beide Studien untersuchten ausschließlich die Zielgröße Gesamtmortalität und zeigten für die allogene SZT einen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Transplantationszentren beziehungsweise der Ärztinnen / der Ärzte mit einer höheren Leistungsmenge. Neben der Studie Majhail 2020 zeigten die Ergebnisse der Studien Gratwohl 2015 [6] und Gratwohl 2014 [7], die in den Rapid Report V18-02 eingeschlossen worden waren und eine niedrige Aussagekraft der Ergebnisse aufwiesen, ebenfalls eine Abnahme der Gesamtmortalität mit einer höheren Leistungsmenge der Transplantationszentren.

Die einzige deutsche Studie, die in den Rapid Report V18-02 und in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossen werden konnte, ist die Studie Jansen 2020 [2]. Sie wies eine niedrige Aussagekraft der Ergebnisse auf und untersuchte den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Transplantationszentrum und der Qualität des Behandlungsergebnisses für die autologe SZT. In dieser Studie konnte für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom kein Zusammenhang abgeleitet werden. Mit nicht signifikantem Ergebnis stellt sie allerdings den im Rapid Report V18-02 abgeleiteten Zusammenhang zugunsten von Transplantationszentren mit höherer Leistungsmenge nicht infrage. Denn in den Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014, die in den Rapid Report V18-02 eingeschlossen worden waren, wurde für Patientinnen und Patienten mit einem breiteren Spektrum an Grunderkrankungen eine statistisch signifikant geringere Gesamtmortalität bei einer höheren jährlichen Leistungsmenge des Transplantationszentrums berichtet. Die Autorinnen und Autoren der Studie Jansen 2020 erklären ihre von anderen vergleichbaren Studien abweichenden Ergebnisse damit, dass sie im Unterschied zu diesen Studien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer ersten autologen SZT einschlossen. Die Autorinnen und Autoren der Studien Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 schlossen jedoch ebenfalls nur Patientinnen und Patienten mit einer ersten autologen SZT in ihre Untersuchungen ein. Eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse der Studien Jansen 2020, Gratwohl 2015 und Gratwohl 2014 könnten die in den jeweiligen Untersuchungen einbezogenen

Grunderkrankungen sein. In der Studie Jansen 2020 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom eingeschlossen, während Gratwohl 2014 und Gratwohl 2015 in ihre Untersuchung jeweils Patientinnen und Patienten mit einem breiten Spektrum an Grunderkrankungen einschlossen: akute Leukämie, chronische Leukämie, malignes Lymphom, Plasmazellerkrankung, myelodysplastisches Syndrom / myeloproliferative Neoplasie und aplastische Anämie / Knochenmark-Failure-Syndrom. Gemäß dem aktuellen Survey der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [8] betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Plasmazellerkrankung, der das multiple Myelom zugerechnet wird, 55 % aller im Jahr 2019 durchgeführten autologen SZT.

Da die Ergebnisse der Studie Jansen 2020 die Ergebnisse des Rapid Reports V18-02 zwar nicht stützen, diesen aber auch nicht widersprechen, kann insgesamt auf Basis von Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse für die autologe SZT ein Zusammenhang für die Leistungsmenge des Transplantationszentrums und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Transplantationszentren mit höherer Leistungsmenge abgeleitet werden.

7 Fazit

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei allogener SZT (Fragestellung 1a) und bei autologer SZT (Fragestellung 1b) konnte in den vorliegenden Rapid Report jeweils 1 Beobachtungsstudie eingeschlossen werden. In beiden Studien wurde die Leistungsmenge ausschließlich auf Ebene des Transplantationszentrums und die Qualität des Behandlungsergebnisses bezogen auf die Zielgröße Gesamtmortalität untersucht.

Für die allogene SZT konnte im vorliegenden Rapid Report für die Zielgröße Gesamtmortalität auf Basis 1 Studie mit einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Transplantationszentren mit höherer Leistungsmenge abgeleitet werden. Dieses Ergebnis stützt die Aussage des Rapid Reports V18-02.

Für die autologe SZT konnte im vorliegenden Rapid Report für die Zielgröße Gesamtmortalität auf Basis 1 Studie mit einer niedrigen Aussagekraft der Ergebnisse kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Transplantationszentrum und der Qualität des Behandlungsergebnisses abgeleitet werden. Dieses Ergebnis ändert nicht die Aussage des Rapid Reports V18-02, in dem ein Zusammenhang abgeleitet wurde.

Für die Untersuchung der Auswirkungen von konkret für Stammzelltransplantationen in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses (Fragestellung 2) konnten keine Studien identifiziert werden.

8 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Stammzelltransplantationen; Rapid Report [online]. 2019 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/v18-02_zusammenhang-leistungsmenge-und-qualitaet-bei-stammzelltransplantationen_rapid-report_v1-0.pdf.
2. Jansen L, Merz M, Engelhardt M et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients: utilization patterns and hospital effects. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(10): 2365-2374. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2020.1768383>.
3. Majhail NS, Mau LW, Chitphakdithai P et al. Transplant center characteristics and survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(5): 906-917. <https://dx.doi.org/10.1038/s41409-019-0748-1>.
4. Wetzel H. Mindestmengen zur Qualitätssicherung: Konzeptionelle und methodische Überlegungen zur Festlegung und Evaluation von Fallzahlgrenzwerten für die klinische Versorgung. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2006; 100(2): 99-106.
5. Loberiza FR Jr, Zhang MJ, Lee SJ 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. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-10-3863>.
6. Gratwohl A, Sureda A, Baldomero H et al. Economics and Outcome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *EBioMedicine* 2015; 2(12): 2101-2109. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.021>.
7. Gratwohl A, Brand R, McGrath E et al. Use of the quality management system "JACIE" and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2014; 99(5): 908-915. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.096461>.
8. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021. <https://dx.doi.org/10.1038/s41409-021-01227-8>.

9 Studienlisten

9.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

Nicht E1

1. Prokopishyn NL, Logan BR, Kiefer DM et al. The Concentration of Total Nucleated Cells in Harvested Bone Marrow for Transplantation Has Decreased over Time. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(7): 1325-1330. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.01.034>.

Nicht E1.2

1. Buchbinder D, Brazauskas R, Bo-Subait K et al. Predictors of Loss to Follow-Up Among Pediatric and Adult Hematopoietic Cell Transplantation Survivors: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(3): 553-561. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.11.003>.

2. Farge D, Ait Abdallah N, Marjanovic Z et al. Autologous stem cell transplantation in scleroderma. *Presse Med* 2021; 50(1): 104065. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104065>.

3. Gratwohl A, Duarte R, Snowden JA et al. Pre-transplantation Risks and Transplant-Techniques in Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukaemia. *EClinicalMedicine* 2019; 15: 33-41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.07.019>.

4. Han H, Liu Y, Qin Y et al. Utilization of Palliative Care for Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation During Hospitalization: A Population-Based National Study. *Am J Hosp Palliat Care* 2019; 36(10): 900-906. <https://dx.doi.org/10.1177/1049909119838975>.

5. Muffly L, Li Q, Alvarez E et al. Hematopoietic Cell Transplantation in Young Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A United States Population-Level Analysis. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2019; 8(3): 254-261. <https://dx.doi.org/10.1089/jayao.2018.0140>.

6. Rashidi A, Hamadani M, Zhang MJ et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood Advances* 2019; 3(12): 1826-1836. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000050>.

7. Vu DL, Dayer JA, Masouridi-Levrat S et al. Microbiologically documented infections after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: A 5-year analysis within the Swiss Transplant Cohort study. *Transpl Infect Dis* 2020; 22(4): e13289. <https://dx.doi.org/10.1111/tid.13289>.

Nicht E1.5

1. Dhakal B, Giri S, Levin A et al. Factors Associated With Unplanned 30-Day Readmissions After Hematopoietic Cell Transplantation Among US Hospitals. *JAMA Network Open* 2019; 2(7): e196476. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6476>.

2. Hsieh RW, Go RS, Abeykoon JP et al. Characteristics of long-term survivors with multiple myeloma: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer* 2019; 125(20): 3574-3581. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.32357>.

3. Poirel HA, Vanspauwen M, Macq G et al. Providing both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplants (HSCT) may have a stronger impact on the outcome of autologous HSCT in adult patients than activity levels or implementation of JACIE at Belgian transplant centres. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(9): 1434-1442.

<https://dx.doi.org/10.1038/s41409-019-0458-8>.

4. Styczynski J, Tridello G, Koster L et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(1): 126-136. <https://dx.doi.org/10.1038/s41409-019-0624-z>.

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

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 2 2021,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 16, 2021

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | Bone Marrow Transplantation/ |
| 2 | exp Stem Cell Transplantation/ |
| 3 | (((stem adj1 cell*) or (bone adj1 marrow*) or allogeneic* or autologous* or peripheral blood progenitor cell*) adj3 transplant*).ti,ab. |
| 4 | SCT*.ti,ab. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | ((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) adj3 (volume* or caseload)).ab,ti. |
| 7 | ((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) adj2 (factor* or effect*)).ab,ti. |
| 8 | ((hospital* or center* or centre* or unit*) adj5 (type or level or small* or size)).ab,ti. |
| 9 | ((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) adj2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic* or performance*)).ab,ti. |
| 10 | ((improve* adj2 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)).ti,ab. |
| 11 | ((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) adj3 outcome*).ti,ab. |
| 12 | (referral* adj3 (selective* or volume* or rate*)).ti,ab. |
| 13 | or/6-12 |
| 14 | and/5,13 |
| 15 | 14 not (comment or editorial).pt. |
| 16 | 15 not (exp animals/ not humans.sh.) |
| 17 | 16 and 201812:3000.(dt). |

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations April 16, 2021

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | (((stem and cell*) or (bone and marrow*) or allogeneic* or autologous* or peripheral blood progenitor cell*) and transplant*).ti,ab. |
| 2 | SCT*.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 (comment or editorial).pt. |
| 14 | 13 not (exp animals/ not humans.sh.) |
| 15 | 14 and 201812:3000.(dt). |

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2021 April 16

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | exp bone marrow transplantation/ |
| 2 | exp stem cell transplantation/ |
| 3 | SCT*.ti,ab. |
| 4 | (((stem* adj1 cell*) or (bone* adj1 marrow*) or allogeneic* or autologous* or peripheral blood progenitor cell*) adj3 transplant*).ti,ab. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | ((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) adj3 (volume* or caseload)).ab,ti. |
| 7 | ((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) adj2 (factor* or effect*)).ab,ti. |
| 8 | ((hospital* or center* or centre* or unit*) adj5 (type or level or small* or size)).ab,ti. |
| 9 | ((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) adj2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic* or performance*)).ab,ti. |
| 10 | ((improve* adj2 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)).ti,ab. |
| 11 | ((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) adj3 outcome*).ti,ab. |
| 12 | (referral* adj3 (selective* or volume* or rate*)).ti,ab. |
| 13 | or/6-12 |
| 14 | and/5,13 |
| 15 | 14 not medline.cr. |
| 16 | 15 not (exp animal/ not exp human/) |
| 17 | 16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. |
| 18 | 17 and 201812:3000.(dc). |

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4 of 12, April 2021

| # | Searches |
|-----|---|
| #1 | [mh ^"Bone Marrow Transplantation"] |
| #2 | [mh "Stem Cell Transplantation"] |
| #3 | SCT*:ti,ab |
| #4 | (((stem* NEAR/1 cell*) or (bone* NEAR/1 marrow*) or allogeneic* or autologous* or peripheral blood progenitor cell*) NEAR/3 transplant*):ti,ab |
| #5 | #1 or #2 or #3 or #4 |
| #6 | ((minim* or high* or low or patient or outcome* or importance*) NEAR/3 (volume* or caseload)):ti,ab |
| #7 | ((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or provider* or physician*) NEAR/2 (factor* or effect*)):ti,ab |
| #8 | ((hospital* or center* or centre* or unit*) NEAR/5 (type or level or small* or size)):ti,ab |
| #9 | ((hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon* or surgical* or physician* or provider*) NEAR/2 (volume* or caseload* or experience* or characteristic* or performance*)):ti,ab |
| #10 | ((improve* NEAR/2 outcome*) and (hospital* or center* or centre* or unit* or surgeon*)):ti,ab |
| #11 | ((surgeon* or surgical* or physician* or provider* or specialist*) NEAR/3 outcome*):ti,ab |
| #12 | (referral* NEAR/3 (selective* or volume* or rate*)):ti,ab |
| #13 | #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 |
| #14 | #5 and #13 |
| #15 | #14 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so |
| #16 | #15 with Cochrane Library publication date Between Dec 2018 and Dec 2021, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols |
| #17 | #15 with Cochrane Library publication date Between Dec 2018 and Dec 2021, in Trials |

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

| # | Searches |
|---|---|
| 1 | Bone Marrow Transplantation[mh] |
| 2 | Stem Cell Transplantation[mhe] |
| 3 | SCT* |
| 4 | (stem cell* OR bone marrow* OR allogeneic* OR autologous* OR peripheral blood progenitor cell*) AND transplant* |
| 5 | #4 OR #3 OR #2 OR #1 |
| 6 | ((minimum* OR hospital*) AND volume*) |
| 7 | #6 AND #5 |
| 8 | #6 AND #5 (2018 -2021) |

Anhang B Patientencharakteristika

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

| Studie | N | Alter [Jahre], MW (SD) | Geschlecht [w / m], % | Grunderkrankung, n (%) | Allgemeiner Gesundheitszustand / Komorbiditäten |
|---------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|--|--|
| Jansen 2020 | 8564 ^a | | | multiples Myelom | |
| LM pro TZ und Jahr: | | | | Durie-Salmon Stadium, n (%) ^b : | Karnofsky-Index, n (%) ^c : |
| 1. Quintil: 0,0–8,2 | 1696 ^d | 58,4 (8,4) | 39,2 / 60,8 | Stadium I: 60 (3,5°) Stadium II: 227 (13,4°) Stadium III: 1312 (77,4°) | ≤ 80: 227 (13,4°) 90: 330 (19,5°) 100: 135 (8,0°) |
| 2. Quintil: 8,3–13,9 | 1637 | 58,4 (8,5) | 38,7 / 61,3 | Stadium I: 56 (3,4°) Stadium II: 273 (16,7°) Stadium III: 1193 (72,9°) | ≤ 80: 212 (13,0°) 90: 488 (29,8°) 100: 281 (17,2°) |
| 3. Quintil: 14,0–20,9 | 1707 | 58,7 (8,6) | 39,0 / 61,0 | Stadium I: 70 (4,1°) Stadium II: 202 (11,8°) Stadium III: 1350 (79,1°) | ≤ 80: 243 (14,2°) 90: 587 (34,4°) 100: 365 (21,4°) |
| 4. Quintil: 21,0–30,9 | 1697 | 58,7 (8,5) | 41,6 / 58,4 | Stadium I: 63 (3,7°) Stadium II: 186 (11,0°) Stadium III: 1318 (77,7°) | ≤ 80: 289 (17,0°) 90: 746 (44,0°) 100: 254 (15,0°) |
| 5. Quintil: 31,0–102,7 | 1827 | 59,1 (8,8) | 42,2 / 57,8 | Stadium I: 52 (2,8°) Stadium II: 166 (9,1°) Stadium III: 1548 (84,7°) | ≤ 80: 330 (18,1°) 90: 747 (40,9°) 100: 460 (25,2°) |

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

| Studie | N | Alter [Jahre], MW (SD) | Geschlecht [w / m], % | Grunderkrankung, n (%) | Allgemeiner Gesundheitszustand / Komorbiditäten | |
|---------------------|--------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|
| Majhail 2020 | 11 537 | Altersgruppen [Jahre], n (%): | | | | |
| LM pro TZ und Jahr: | | | | | | |
| niedrige LM: ≤ 40 | 1900 | < 40: 466 (24,6) | k. A. | Akute myeloische Leukämie | 762 (40,1) | Karnofsky-Index, n (%): |
| | | 40–59: 961 (50,6) | | Akute lymphoblastische Leukämie | 248 (13,1) | < 90: 732 (38,5) |
| | | ≥ 60: 473 (24,9) | | Chronische myeloische Leukämie | 85 (4,5 ^d) | 90–100: 1120 (59,0) |
| | | | | Chronische lymphozytäre Leukämie | 86 (4,5) | unbekannt: 48 (2,5) |
| | | | | Andere Leukämien | 12 (< 1) | |
| | | | | Myelodysplastische Syndrome | 224 (11,8) | HCT-CI Score, n (%): |
| | | | | Myeloproliferative Erkrankungen | 66 (3,5) | 0: 834 (43,9) |
| | | | | Non-Hodgkin-Lymphom | 228 (12,0) | 1–2: 501 (26,4) |
| | | | | Hodgkin-Lymphom | 53 (2,8) | ≥ 3: 529 (27,8) |
| | | | | Plasmazell-Erkrankungen | 67 (3,5) | unbekannt: 36 (1,9) |
| | | | | Sonstige maligne Erkrankung | 1 (< 1) | |
| | | | | Schwere aplastische Anämie | 57 (3,0) | |
| | | | | Sonstige nicht maligne Erkrankung | 11 (< 1) | |

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

| Studie | N | Alter [Jahre], MW (SD) | Geschlecht [w / m], % | Grunderkrankung, n (%) | Allgemeiner Gesundheitszustand / Komorbiditäten |
|---|------|--|--------------------------|--|---|
| hohe LM: > 40 | 9637 | < 40: 2236 (23,2) 40–59: 4946 (51,3) ≥ 60: 2455 (25,5) | k. A. | Akute myeloische Leukämie 3572 (37,1) Akute lymphoblastische Leukämie 1114 (11,6) Chronische myeloische Leukämie 366 (3,8) Chronische lymphozytäre Leukämie 598 (6,2) Andere Leukämien 96 (1,0) Myelodysplastische Syndrome 1093 (11,3) Myeloproliferative Erkrankungen 292 (3,0) Non-Hodgkin-Lymphom 1481 (15,4) Hodgkin-Lymphom 296 (3,1) Plasmazell-Erkrankungen 448 (4,7) Sonstige maligne Erkrankung 12 (< 1) Schwere aplastische Anämie 208 (2,2) Sonstige nicht maligne Erkrankung 61 (< 1) | Karnofsky-Index, n (%): < 90: 3173 (32,9) 90–100: 5972 (62,0) unbekannt: 492 (5,1) HCT-CI Score, n (%): 0: 3696 (38,4) 1–2: 2710 (28,1) ≥ 3: 3010 (31,2) unbekannt: 221 (2,3) |
| a. Die Angaben im Text, in der Tabelle 5 und im Flowchart (Supplementary Figure 1) der Studie weichen voneinander ab. b. Daten zum Durie-Salmon Stadium fehlten für 5,7 % Patientinnen und Patienten. c. Daten zum Karnofsky-Index fehlten für 33,5 % Patientinnen und Patienten. d. Eigene Berechnung, da in der Patientencharakteristika-Tabelle der Studie widersprüchliche Angaben gemacht werden. e. eigene Berechnung EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; HCT-CI: Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index; k. A.: keine Angabe; LM: Leistungsmenge; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; SD: Standardabweichung; TZ: Transplantationszentrum; w: weiblich | | | | | |