



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

Vom 16. Juli 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Zu den Änderungen im Einzelnen	2
3.1	Gegenstand des Änderungsbeschlusses	2
3.2	Mindestmengenfähigkeit der Leistungen.....	4
3.2.1	Planbare Leistung.....	4
3.2.2	Abhängigkeit der Qualität des Behandlungsergebnisses von der erbrachten Leistungsmenge	9
3.2.3	Eignung des Leistungsbereichs	13
3.3	Festlegung des Bezugspunkts der Mindestmenge	14
3.4	Festlegung der Höhe der Mindestmenge	16
3.5	Verhältnismäßigkeit der konkreten Mindestmenge.....	19
3.6	Erforderlichkeit von Übergangsregelungen und Ausnahmetatbeständen	20
4.	Zu den Änderungen in § 7 Absatz 5 Mm-R.....	21
5.	Bürokratiekostenermittlung	21
6.	Verfahrensablauf	22
7.	Fazit	23
8.	Literaturverzeichnis.....	23
9.	Zusammenfassende Dokumentation.....	26

1. Rechtsgrundlage

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss beschließt der G-BA unter Aufrechterhaltung der bestehenden Mindestmengenhöhe von 20 eine Neufassung der Nummer 1 der Anlage der Regelungen des G-BA gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 zugelassene Krankenhäuser (Mm-R). Die Nummer 1 der Anlage der Mm-R enthält Regelungen über eine Mindestmenge für Lebertransplantationen inkl. Teilleber-Lebendspenden. Die Änderung beruht im Wesentlichen auf der vom G-BA mit Beschluss vom 20. Dezember 2018 zur Überprüfung auf einen möglichen Änderungsbedarf gemäß 8. Kapitel 2. Abschnitt § 21 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) beauftragten systematischen Literaturrecherche des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantationen (inklusive Teilleber-Lebendspenden) vom 4. September 2019 [17], **Anlage 3**), auf ergänzenden Informationen zum Zusammenhang von Leistungsmenge und Ergebnis sowie zu qualitäts- und versorgungsrelevanten Aspekten aus anderen Quellen, insbesondere einer Datenanalyse zu den Transport- und Verlegungsrisiken und den Auswirkungen der Mindestmenge, sowie auf den aktuellen fachwissenschaftlichen Erkenntnissen und medizinischen Erfahrungssätzen.

3. Zu den Änderungen im Einzelnen

3.1 Gegenstand des Änderungsbeschlusses

Gegenstand der Nummer 1 der Anlage der Mm-R ist der Leistungsbereich Lebertransplantation inkl. Teilleber-Lebendspende. Aufgrund des festgestellten Änderungsbedarfs hat der G-BA beschlossen, den Katalog der mindestmengenrelevanten Leistungen dieses Leistungsbereichs zu überarbeiten. Zur Operationalisierung wurden die Leistungen dem vom Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit herausgegebenen "Operationen- und Prozedurenschlüssel nach § 301 SGB V" (OPS-Version 2020) zugeordnet, da dieser spezifische, eindeutige Ziffern (sog. OPS-Kodes) für diesen Leistungsbereich enthält. Die Mindestmenge im Bereich Lebertransplantation (inkl. Teilleber-Lebendspende) wird für die folgenden Leistungen festgelegt:

- 5-503.2 Entfernung einer Eigenleber als selbständiger Eingriff
- 5-503.3 Bisegmentektomie [Lobektomie links] [Resektion der Segmente 2 und 3], zur Lebend-Organspende

- 5-503.4 Hemihepatektomie links [Resektion der Segmente (1), 2, 3, 4a und 4b] zur Lebend-Organspende
- 5-503.5 Hemihepatektomie rechts [Resektion der Segmente 5 bis 8] zur Lebend-Organspende
- 5-503.6 Resektion sonstiger Segmentkombinationen zur Lebend-Organspende
- 5-504.0 Lebertransplantation, Komplett (gesamtes Organ)
- 5-504.1 Lebertransplantation, Partiell (Split-Leber)
- 5-504.2 Lebertransplantation, Auxiliär (linker Leberlappen zusätzlich zum eigenen Organ)
- 5-504.3 Retransplantation, komplett (gesamtes Organ) während desselben stationären Aufenthaltes
- 5-504.4 Retransplantation, partiell (Split-Leber) während desselben stationären Aufenthaltes
- 5-504.5 Retransplantation, auxiliär (linker Leberlappen zusätzlich zum vorhandenen Organ) während desselben stationären Aufenthaltes

Bei den ausgewählten OPS-Kodes aus dem Codebereich 5-503 (Leberteilresektion und Hepatektomie (zur Transplantation) und 5-504 (Lebertransplantation) des 5. Kapitels der OPS-Version 2020 handelt es sich nach gegenwärtigem Erkenntnisstand um die mindestmengenrelevanten Leistungen dieses Leistungsbereichs.

Der OPS-Code 5-503.2 wird nur dann in Anspruch genommen, wenn die kranke Eigenleber des Empfängers „als selbständiger Eingriff“ entnommen wird, also ohne sofort in gleicher Sitzung eine Spenderleber transplantieren zu können. Der Empfänger verbleibt nach diesem Eingriff Stunden bis Tage ohne Leber. Die Entgiftungsfunktion der Leber wird temporär künstlich (z. B. mit einem Molekularen Adsorptions- und Rezirkulationssystem (MARS)) ersetzt.

Bei den OPS-Codes 5-503.3 bis 5-503.6 handelt es sich um verschiedene Operationen zur teilweisen Organentnahme bei einem (lebenden) Spender zum Zwecke der Transplantation. Die den einzelnen Codes zugeordneten Operationen unterscheiden sich in den anatomisch unterschiedlichen Teilungslinien, mit denen das Transplantat von der im Spender verbleibenden Teilleber abgetrennt wird.

Die OPS-Codes 5-504.0 bis 5-504.2 beschreiben unterschiedliche Formen der Lebertransplantation: -0 (komplett), -1 (partiell) und -2 (auxiliär). Die als 5-504.0 kodierte Leistung ist die komplette Lebertransplantation; hier wird das gesamte erkrankte Organ des Empfängers entfernt und ein vollständiges Spenderorgan an die Empfänger-Gefäße angeschlossen. Bei der partiellen Lebertransplantation wird das erkrankte Organ des Empfängers ebenfalls vollständig entfernt, aber nur ein Teil einer Spenderleber an die Gefäße des Empfängers angeschlossen. Diese Teilleber kann entweder von einem Lebendspender stammen oder das Spenderorgan eines Verstorbenen wurde für die Verwendung bei zwei verschiedenen Empfängern geteilt (sog. Split-Leber). Bei der „unterstützenden“ (auxiliären) Lebertransplantation wird das erkrankte Organ des Empfängers im Körper belassen und nicht entfernt, weil es noch eine Restfunktion ausübt. Das Transplantat wird zusätzlich unterstützend implantiert.

Bei den OPS-Codes 5-504.3 bis 5-504.5 wiederholen sich die o.g. Prozedurbeschreibungen bezogen auf das Ereignis des Wiederholungseingriffes (Retransplantation) während desselben stationären Aufenthaltes. Es handelt sich in allen drei Fällen um eine neue Operation mit einem neuen Transplantat, bei der alle wesentlichen Schritte erneut ausgeführt werden müssen.

3.2 Mindestmengenfähigkeit der Leistungen

Die Leistungen im Bereich der Lebertransplantation inkl. Teilleber-Lebendspende sind mindestmengenfähig. Bei den in der Nummer 1 der Anlage der Mm-R einbezogenen Prozeduren handelt es sich gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V um planbare Leistungen [Abschnitt 3.2.1], bei denen die Qualität des Behandlungsergebnisses von der Menge der erbrachten Leistungen abhängig ist [Abschnitt 3.2.2]. Der Festsetzung einer Mindestmenge bedarf es als eine über das Weiterbildungs-, Krankenhausplanungs- und Transplantationsrecht hinausgehende Qualitätsanforderung, um bundeseinheitlich in allen für den Leistungsbereich zugelassenen Transplantationszentren eine Routine und Erfahrung zu erlangen und aufrechtzuerhalten, die eine gebotene Ergebnisqualität gewährleistet [Abschnitt 3.2.3].

3.2.1 Planbare Leistung

Die einbezogenen Leistungen im Bereich der Lebertransplantation inkl. Teilleber-Lebendspende sind seltene, hochkomplexe Leistungen im Sinne des § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V [Abschnitt 3.2.1.1] und als solche planbar, weil sie in der Regel in dafür vorgesehenen Krankenhäusern medizinisch sinnvoll und für die Patientinnen und Patienten zumutbar erbracht werden können [Abschnitt 3.2.1.2].

3.2.1.1 Seltene, hochkomplexe Leistung

Es handelt sich um seltene Krankenhausleistungen, bei denen es im Hinblick auf den Aspekt der Qualitätssicherung bereits an einer ausreichenden Menge zu erbringender Leistungen fehlt, da die Indikation zur Lebertransplantation mittels postmortaler Organspende oder Teilleber-Lebendspende selten gestellt wird und die Eingriffe, nicht zuletzt aufgrund der niedrigen Zahl an Organspenden, nur selten erbracht werden können (absolute Seltenheit).

In Deutschland waren im Jahr 2019 insgesamt 1.385 Patienten auf der Warteliste für Lebertransplantationen angemeldet, darunter 1.246 Neuanmeldungen und 139 Wiederholungsanmeldungen [7]. Im Jahr 2019 wurden insgesamt 831 Lebertransplantationen durchgeführt, darunter 776 nach einer postmortalen Organspende, 54 nach Teilleber-Lebendspenden und eine nach einer Dominospende [7].

Obendrein können die Eingriffe des Leistungsbereichs Lebertransplantation inklusive Teilleber-Lebendspenden zudem aufgrund von Konzentrationsprozessen durch die Vorgaben des Transplantationsgesetzes (TPG) und zufälliger Verteilungsschwankungen nur in einem geringen Teil der zur Versorgung zugelassenen Krankenhäuser erfolgen. Die in den Mindestmengenkatalog einbezogenen Leistungen dürfen gemäß § 9 Absatz 2 Satz 1 i. V. m. § 10 Absatz 1 TPG nur in Krankenhäusern oder Einrichtungen an Krankenhäusern durchgeführt werden, die nach § 108 SGB V oder nach anderen gesetzlichen Bestimmungen als Transplantationszentren für die Übertragung von Organen verstorbener Spender sowie für die Entnahme und Übertragung von Organen lebender Spender zugelassen sind. Im Jahr 2019 verfügten in Deutschland von den insgesamt 46 als Transplantationszentren zugelassenen Krankenhäusern 21 Kliniken über ein aktives Lebertransplantationsprogramm. Davon waren alle 21 Standorte Universitätskliniken. Die Allokation postmortaler Organe nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit kann zudem zufällige Verteilungsschwankungen bewirken.

Die in der Nummer 1 der Anlage der Mm-R einbezogenen Leistungen sind darüber hinaus hoch komplex und heben sich in ihrem Schweregrad deutlich von Leistungen der medizinischen Grundversorgung bzw. von (fach-)ärztlichen Grundfertigkeiten ab. Die

Durchführung einer Lebertransplantation und einer Teilleber-Lebendspende stellen überdurchschnittliche fachliche Anforderungen sowohl an das ärztliche Personal als auch an das nichtärztliche Personal. Das Ineinandergreifen verschiedener Professionen, Qualifikationen und Fertigkeiten bzw. die Verfügbarkeit eines interdisziplinären Teams bestehend aus Chirurgie, interventioneller Radiologie, Hepatologie, Anästhesie und internistischer Endoskopie ist für die Qualität des Behandlungsergebnisses einer Lebertransplantation und einer Teilleber-Lebendspende von erheblicher Bedeutung. Alle involvierten Berufsgruppen müssen durch regelmäßiges Praktizieren in den ineinandergreifenden Behandlungsschritten über ein qualitativ hinreichendes Maß an klinischer und praktischer Erfahrung verfügen.

Nach Indikationsstellung zur Lebertransplantation bedarf es in Vorbereitung der Transplantation mittels einer postmortalen Organspende oder Teilleber-Lebendspende umfangreicher interdisziplinärer Evaluationsuntersuchungen sowie komplexer immunologischer Laborbestimmungen, auf deren Grundlage eine an jedem Transplantationszentrum eingerichtete interdisziplinäre Transplantationskonferenz bestehend aus einer Vielzahl an ärztlichen Vertretern der beteiligten operativen und konservativen Disziplinen sowie weiteren Beratern über die Aufnahme des Patienten in die Warteliste zur Lebertransplantation entscheidet [4].

Die anschließenden chirurgischen Leistungen der Entfernung der erkrankten Eigenleber, der Resektion zur Teilleber-Lebendspende sowie die eigentliche Lebertransplantation sind äußerst aufwendig, technisch höchst anspruchsvoll und nicht zuletzt durch den häufig kritischen Gesundheitszustand der Transplantatempfänger sehr komplikationsträchtig.

Die für eine partielle und komplette Lebertransplantation erforderliche Entnahme der Eigenleber beim erkrankten Organempfänger kann insbesondere im Hinblick auf den Erhalt und die Herstellung adäquater Gefäß- und Gallenwegsverhältnisse (Vena cava inferior, Pfortader, Arteria hepatica, Ductus Choledochus) für den Anschluss des Transplantates und die Gefahr massiver Blutungen bei portaler Hypertension ([22]), je nach Zustand und individueller Pathologie des Patienten, eine erhebliche chirurgische Herausforderung darstellen, für die die Durchführenden viel Erfahrung und Routine benötigen.

Bei der mit 5-503.2 kodierten Entfernung der Eigenleber als selbständiger Eingriff verbleibt der Empfänger nach diesem Eingriff einige Stunden bis Tage ohne Leber. Dieser Fall tritt ein, wenn für den zur Transplantation bereits gelisteten Empfänger zwar noch kein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung steht, jedoch eine lebensbedrohliche Gefahr von seinem eigenen Organ ausgeht. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn zusätzlich zu dem die Transplantation begründenden Funktionsverlust der Leber das Organ im Körper bereits abstirbt (Nekrose) und so zu einer Blutvergiftung (Sepsis) führt. Die Leberfunktion wird temporär künstlich mit einem Molekularen Adsorptions- und Rezirkulationssystem (MARS) ersetzt. Allein das Management der extrakorporalen Entgiftung, welche untrennbar mit dieser Leistung verbunden ist, macht eine teamübergreifende Erfahrung erforderlich und gewährleistet andererseits auch einen Trainingseffekt, der dem mit dieser Mindestmenge intendierten Erfahrungsgewinn dient. Darüber hinaus ist die Operation im technischen Anspruch mit den anderen gelisteten Eingriffen vergleichbar, da die Anschlussgefäße der Leber eine besondere chirurgische Herausforderung darstellen.

Auch die Teil-Organentnahme bei Lebendspendern ist aufgrund der stark durchbluteten, schwer teilbaren Leber und der Notwendigkeit des Erhalts adäquater Gefäßverhältnisse am entnommenen Transplantat sowie dem Erhalt ausreichender Substanz für einen sicheren Gefäßverschluss an dem im Spender verbleibenden Teilorgan ein Eingriff von vergleichbarer

Komplexität. Dieser Eingriff bedeutet für den Spender eine erhebliche körperliche Belastung und erfordert eine intensive postoperative Betreuung und Überwachung durch erfahrenes Personal im interdisziplinären Team.

Die im Rahmen einer anschließenden Lebertransplantation zeitkritische Revaskularisierung des Lebertransplantates mittels verschiedener hochkomplexer Verfahren der Gefäßanastomosen (Gefäßverbindungen) ([30]) und die nachfolgende biliäre Rekonstruktion (Verbindung der Gallenwege) müssen auf Grundlage der individuellen Gefäß- und Gallenwegssituation des Organempfängers und des zur Verfügung stehenden Lebertransplantates erfolgen. Dabei besteht die Gefahr einer Pfortaderthrombose (PVT) unterschiedlicher Ausprägung (Grad I-IV, ([33]), die bei 5 % bis 24 % Prozent der Patienten ([11], [13], [14]) auftritt. Die Beseitigung einer PVT mit verschiedenen anspruchsvollen Verfahren in Abhängigkeit des Schweregrades [10], [23], [29], [15], [22]) ist mit erhöhtem Blutverlust sowie bei PVT Grad III auch mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden. Zum Erkennen und Behandeln dieser und anderer Komplikationen ist insgesamt ein erfahrenes und geschultes Personal, sowohl berufsgruppenübergreifend (insbesondere auch die Pflege) als auch interdisziplinär (Gastroenterologie und interventionelle Radiologie im Falle der hier genannten PVT) zwingend erforderlich.

Die Funktionsaufnahme des Transplantates sowie die etwaige Entwicklung von ischämiebedingten Gallenwegsproblemen (*ischaemic type biliary lesions*, ITBL) stehen dabei in direktem Zusammenhang mit der Zeit, die für die Anastomosen benötigt wird (sog. warme Ischämiezeit). So konnte in einer Analyse an einem englischen ‚high-volume‘ Zentrum kürzlich gezeigt werden, dass eine kürzere Revaskularisationszeit (Anastomosenzzeit) das Outcome nach einer Lebertransplantation signifikant verbessert ([3]). Der Anspruch, die Revaskularisationszeit möglichst kurz zu gestalten, richtet sich gleichermaßen an die Chirurgen, die Anästhesisten und das OP-Pflegepersonal. Dieses Ziel ist nicht etwa nur an den Operateur gerichtet, sondern kann nur durch ein erfahrenes berufsgruppenübergreifendes, interdisziplinäres OP-Team erreicht werden.

Die bei der Reperfusion nicht selten vorhandene Kreislaufdepression im Rahmen des sog. Reperfusionssyndroms macht gleichzeitig eine enge Absprache zwischen Chirurgie und Anästhesie notwendig. Nach Abschluss der Revaskularisation mit Reperfusion sowie komplett abgeschlossener Blutstillung erfolgt die biliäre Rekonstruktion (Verbindung der Gallenwege). Von dieser ist der Erfolg des gesamten Transplantationsvorgangs entscheidend abhängig ([22]). Biliäre (gallenwegsbedingte) Komplikationen nach Lebertransplantationen werden im Kurz- und Langzeitverlauf bei bis zu 35% der Patienten beschrieben ([20], [26], [32], [28]) und stellen ein signifikantes Problem hinsichtlich Morbidität und Mortalität dar. Das Erkennen und Behandeln dieser Komplikationen erfordert insbesondere erfahrene Gastroenterologen im interdisziplinären Team.

Die besondere Schwierigkeit der partiellen Lebertransplantation mit einer Split-Leber gegenüber der kompletten Lebertransplantation besteht darin, dass sich durch die Teilung der Spenderleber die Gefäßanschlüsse am Transplantat verkürzen. Der Anschluss an die Empfängergefäße ist daher in seiner technischen Herausforderung mindestens mit der kompletten Lebertransplantation vergleichbar. Ähnlich stellt sich die Situation bei der „unterstützenden“ (auxiliären) Lebertransplantation dar, bei der das Transplantat zusätzlich zur erkrankten Leber des Organempfängers unterstützend implantiert wird. Der Anschluss der Gefäße gestaltet sich dadurch und aufgrund des geringeren Platzes in der Bauchhöhle besonders schwierig. Für die kindliche Lebertransplantation ist zudem eine profunde Erfahrung in der kindlichen Chirurgie von Oberbauchorganen erforderlich.

Der Therapieerfolg der Transplantation nach postmortalen Organspende bzw. Teilleber-Lebendspende setzt neben den beschriebenen hohen Anforderungen an die technische Ausführung eine komplexe interdisziplinäre Vor- und Nachbetreuung des Organempfängers und des Lebendspenders voraus. Hierzu zählen unter anderem eine umfassende intensivmedizinische Behandlung, eine postoperative interdisziplinäre Nachsorge und Überwachung durch erfahrenes Personal, das Monitoring der Immunreaktion und die komplexe Therapie der medikamentösen Immunsuppression. Die postoperative Nachsorge beinhaltet nicht nur die Förderung der Heilung, sondern in erster Linie die Überwachung und das frühzeitige Erkennen von Komplikationen. Hier sind ein besonders erfahrenes, mit den spezifischen Komplikationen nach Lebertransplantationen vertrautes Pflegepersonal und die Expertise der Beteiligten im interdisziplinären Team, hier insbesondere der Gastroenterologen zwingend erforderlich.

3.2.1.2 Planbarkeit der Leistung

Bei den in der Nummer 1 der Anlage der Mm-R einbezogenen Prozeduren handelt es sich ferner um Leistungen, die gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V planbar sind. Die Lebertransplantationen und Teilleber-Lebendspenden können in den dafür vorgesehenen Krankenhäusern medizinisch sinnvoll und für die Patienten zumutbar erbracht werden. Die Aufnahme und Durchführung der gebotenen stationären Behandlung kann nach den allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnissen und einer Analyse der mit der Mindestmenge verbundenen Transport- und Verlegungsrisiken unter Berücksichtigung zu überwindender räumlicher und zeitlicher Distanzen ohne unzumutbares Risiko für die Patienten in den dafür vorgesehenen Krankenhäusern erfolgen.

Aufgrund der Schwere des Eingriffs, der nicht unbeträchtlichen Risiken und der zunächst erforderlichen Aufnahme eines Organempfängers in die Warteliste zur Transplantation gehen Lebertransplantationen und Teilleber-Lebendspenden regelmäßig eine erhebliche Entscheidungsphase voraus. Dies ergibt sich bereits aus den neben der Indikationsstellung unerlässlichen standardisierten interdisziplinären Evaluationsuntersuchungen und den komplexen immunologischen Laborbestimmungen zur Vorbereitung der Aufnahme eines Patienten in die Warteliste für eine Lebertransplantation. Die Planbarkeit besteht zudem für die Leistungen der Entnahme und Übertragung von Organen lebender Spender, da neben den umfassenden Untersuchungen und der Aufklärung des Lebendspenders eine gutachterliche Stellungnahme der nach Landesrecht zuständigen Lebendspendekommission zur Freiwilligkeit der Einwilligung des Lebendspenders und zum Ausschluss von Organhandel erforderlich ist.

Auch unter Berücksichtigung der Dringlichkeit der Transporte von Spenderorganen und Patienten bei einer erfolgreichen Allokation eines postmortalen Spenderorganes sind die Leistungen im Sinne des § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V planbar. Insoweit hat sich zur Verkürzung der kalten Ischämiezeit (Zeit, während der das entnommene Organ nicht durchblutet und gleichzeitig gekühlt wird) durch die Zusammenarbeit der Transplantationszentren mit der Deutschen Stiftung Organtransplantation als Koordinierungsstelle eine für das Transplantationsgeschehen fest etablierte Infrastruktur entwickelt, um Spenderorgane oder Patienten an jedes Transplantationszentrum in Deutschland innerhalb der jeweils gebotenen Ischämie-Zeit zu transportieren. Zusätzlich ist die Logistik zur Einbestellung der Patienten zur Transplantation dezidiert in Standard Operating Procedures (SOPs) der Transplantationszentren niedergelegt.

Eine Verbesserung der Ergebnisqualität durch die festgesetzte Mindestmenge im Leistungsbereich der Lebertransplantationen inklusive Teilleber-Lebendspenden ist trotz der

damit für die Versorgung einhergehenden Verteilungswirkungen und potentiellen Transport- und Verlegungsrisiken zu erwarten.

Zur Bewertung etwaiger Transport- und Verlegungsrisiken wurden mittels einer Datenanalyse die potentiellen Zentralisierungseffekte und Wegstreckenverlängerungen für Patienten ermittelt, die durch die hier gegenständliche Festlegung der Mindestmenge im Leistungsbereich ausgelöst werden können. Die Datenanalyse erfolgte auf Grundlage der jeweils nach OPS-Codes aufgeschlüsselten mindestmengenrelevanten Leistungen pro Krankenhausstandort der im Jahr 2020 veröffentlichten Qualitätsberichte der Krankenhäuser (zum Erfassungsjahr 2018). Die Daten wurden auch mit den Daten des Berichts der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) nach § 11 Abs. 5 TPG zum Erfassungsjahr 2018 abgeglichen [6]. Die daraus errechneten potentiellen Wegstreckenverlängerungen für Patienten ergaben sich aus der Entfernung eines nach dem Berechnungsmodell ausscheidenden Krankenhausstandorts zum nächstgelegenen Standort.

Die im Jahr 2018 durchgeführten 820 Lebertransplantationen und 57 Teilleber-Lebendspenden verteilten sich auf 21 Krankenhausstandorte [6].

Unter Berücksichtigung dieses Änderungsbeschlusses würden nach dem Berechnungsmodell der Datenanalyse im Leistungsbereich der Lebertransplantation inklusive Teilleber-Lebendspende voraussichtlich mindestens 16 Krankenhausstandorte verbleiben, die auch zukünftig aufgrund ihrer Leistungsmengen zur Leistungserbringung berechtigt wären. Für die hiernach potentiell in der Versorgung verbleibenden Standorte ist durch die Umverteilung von Behandlungsfällen teilweise eine Fallzahlerhöhung zu erwarten. Auf Basis dieser Datenanalyse wurde als voraussichtlich weiteste Wegstreckenverlängerung zum jeweils nächstgelegenen Standorten für die Patienten eine zusätzliche Fahrtzeit von bis zu zwei Stunden ermittelt.

Nach umfassender Würdigung bedingen die dargestellte potentielle Reduktion von 21 Krankenhausstandorten auf 16 Standorte und die möglichen Wegstreckenverlängerungen von bis zu zwei Stunden keine wesentlichen zusätzlichen Risiken für die Patienten, durch den der mit der Mindestmenge erreichbare Zugewinn an Qualität und Patientensicherheit wieder eingebüßt werden würde. Die mit der Mindestmengenfestlegung einhergehenden Wegstreckenverlängerungen im berechneten Umfang sind vertretbar, ohne einen unbeschränkten und schnellen Zugang für Patienten zur Warteliste, Vor- und Nachsorge und zur Organtransplantation selbst zu gefährden.

Teilweise erfolgt schon jetzt eine bundesweite Versorgung von Patienten unabhängig von Anfahrtswegen. Bei selteneren Transplantationsformen ist eine enge sektorenübergreifende und überregionale Kooperation in weit höherem Maße als bei der Lebertransplantation bereits erfolgreich umgesetzt. Hier findet ein strukturierter Informationsaustausch mit definierten vom Transplantationszentrum vorgegebenen Untersuchungen statt. In Deutschland wird beispielsweise ein seltenes Verfahren wie die Darm- und Multiviszeraltransplantation nur noch an zwei Standorten in relevantem Umfang durchgeführt. Die theoretisch vorstellbaren „Transport- und Verlegungsrisiken“ bei einer Darm- und Multiviszeraltransplantation sind dabei aus medizinischer Sicht mit denen von Lebertransplantationen vergleichbar. Insoweit ist bei längeren Anfahrtswegen entscheidend, dass die Transplantationsnachsorge und Betreuung während der Wartezeit mit ausgewählten regionalen Partnern organisiert wird, um auch in der Nachsorge jederzeit eine schnelle Erreichbarkeit zu garantieren. Dies ist in Deutschland flächendeckend gewährleistet.

Ergänzend lassen sich hierzu Regelungen aus anderen hochentwickelten Transplantationssystemen heranzuführen, die eine deutlich geringere Anzahl von Transplantationszentren zur Lebertransplantation bei gleichzeitig höheren pro-Kopf-Transplantationszahlen und dokumentierter sehr guter Ergebnisqualität aufweisen. In Großbritannien besteht beispielsweise ein höher reguliertes System, welches lediglich sieben Lebertransplantationsprogramme im Erwachsenenbereich und drei im pädiatrischen Bereich vorsieht. Die örtliche Verteilung im Vereinigten Königreich (London, Birmingham, Leeds, Newcastle, Cambridge, Edinburgh; für Kinder: London, Birmingham, Leeds) zeigt, dass auch Anfahrtszeiten bis oder über 2 Stunden bei sehr guter Ergebnisqualität in Kauf genommen werden können. Demnach sind Landesteile wie z.B. Wales mit keinem Standort oder Schottland mit nur einem Zentrum vertreten, in der kindlichen Lebertransplantation ist der Konzentrierungsgrad noch höher [24].

Durch den simulierten mindestmengenbedingten Wegfall von Transplantationszentren wäre auch im Hinblick auf die Nachsorge kein Anstieg der Risiken zu erwarten. Die erforderliche Nachsorge von lebertransplantierten Patienten ist mit einer Festlegung einer Mindestmenge für die beschriebenen Prozeduren weiterhin und trotz ggf. längerer Anfahrtswege in dem hier errechneten Umfang ohne eine Patientengefährdung möglich.

Hierbei wurde auch berücksichtigt, dass die Transplantationszentren für die Durchführung der Nachsorge verantwortlich sind. Die Transplantationsnachsorge ist in sektorenübergreifender Form innerhalb einer kombinierten Versorgung zwischen Transplantationszentren bzw. Transplantationsambulanzen, peripheren Schwerpunktkliniken und dem niedergelassenen Bereich organisiert. Eine unmittelbare Wohnortnähe ist medizinisch nicht notwendig. In der Regel korreliert die Intensität der Anbindung an eine Transplantationsambulanz mit dem zeitlichen Abstand der Transplantation – bei erfolgreichem Verlauf gehen im mittel- und langfristigen Verlauf Anteile der Nachsorge auf ausgewählte niedergelassene Partner über. Für Lebertransplantierte sind dies meist niedergelassene Gastroenterologen, Hepatologen, Nephrologen und Allgemeinmediziner. Diese dienen als erste regionale Ansprechpartner und sind häufig für Bestimmungen von Medikamentenspiegeln, basalen immunologischen Markern, Prävention und Behandlung von Komplikationen, wie z. B. Hypertonus, Diabetes, Niereninsuffizienz, sowie Impfungen nach Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) etc. in Absprache mit dem Transplantationszentrum zuständig. Damit existiert ein eng gewobenes regionales Versorgungsnetz. Eine persönliche Vorstellung des Patienten im Transplantationszentrum ist für diese Untersuchungen in der überwiegenden Anzahl nicht nötig. Die Messwerte werden im Regelfall unmittelbar mit der Transplantationsambulanz ausgetauscht. Je nach Ausbildung der Kooperation erfolgen dann telefonische Absprachen mit der Praxis oder den Patienten direkt. In regelhaften Abständen werden Patienten zu sog. Check-Untersuchungen einbestellt, während derer umfangreichere Erfassungen des Transplantationsverlaufes inklusive Organfunktionen, immunologische Spezialuntersuchungen, komplexe endoskopische Behandlungen (z.B. ERC, interventionelle Therapien, Operationen), etc. erfolgen. Hier ist die Involvierung des Transplantationszentrums unabdinglich. Wissenschaftliche Untersuchungen und Studiendurchführungen sind regelhaft ebenfalls an das Transplantationszentrum gebunden.

3.2.2 Abhängigkeit der Qualität des Behandlungsergebnisses von der erbrachten Leistungsmenge

Die Qualität des Behandlungsergebnisses ist von der Menge der in einem Krankenhaus durchgeführten Lebertransplantationen abhängig. Es besteht eine Studienlage, die auf einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Ergebnisqualität der

Leistung in Bezug auf die Mortalität der Patienten und die Rate des Transplantatversagens hinweist. Insofern lässt die Festlegung einer Mindestmenge unter Berücksichtigung des aktuellen Erkenntnisstandes für die in der Nummer 1 der Anlage der Mm-R aufgeführten Leistungen eine relevante Reduzierung von Behandlungsrisiken und eine Steigerung der Patientensicherheit erwarten.

Der G-BA hat gemäß 8. Kapitel 2. Abschnitt § 16 Absatz 5 Nummer 1 VerfO das IQWiG am 20. Dezember 2018 mit einer systematischen Literaturrecherche zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantationen (inklusive Teilleber-Lebendspende) beauftragt. Im Ergebnis zeigte die Studienlage anhand der systematischen Literaturrecherche und -analyse des Instituts eine nach wissenschaftlichen Maßstäben belegte Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses insbesondere in Bezug auf die Mortalität der Patienten bei Lebertransplantationen. So konnte das Institut in seinem Bericht Folgendes feststellen:

„Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergab sich bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Krankenhäuser mit höheren Fallzahlen.“ ([17]).

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses wurden vom IQWiG sechs retrospektive Beobachtungsstudien eingeschlossen ([1], [2], [16], [25], [27], [31]). Diese eingeschlossenen Studien haben teilweise Daten zur Zielgröße Mortalität, teilweise zur Zielgröße Transplantatversagen oder zu beiden Zielgrößen erhoben und mindestens zu einer Zielgröße verwertbare Ergebnisse berichtet.

In Bezug auf die Zielgröße Mortalität wurden in vier der vom IQWiG in seinem Bericht eingeschlossenen Arbeiten Daten untersucht und verwertbare Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet. Drei dieser vier Studien zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Ergebnisqualität im Hinblick auf die Mortalität zugunsten der Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge im Vergleich zu Krankenhäusern mit niedriger Leistungsmenge ([1], [16], [27]).

Die vierte Arbeit, zur Zielgröße der Krankenhaussterblichkeit, konnte zumindest hinsichtlich der „rohen“, d. h. nicht adjustierten, Mortalität einen Unterschied zeigen. ([25]). Die fehlende statistische Signifikanz des Unterschieds nach Risikoadjustierung könnte auf einer ungleichen Verteilung der Patienten mit kodierter Herzinsuffizienz bzw. Kardiomyopathie([17]), den Unterschieden bei der Indikationsstellung in den Kliniken und bei den Prioritäten der Organallokation (so die Autoren selbst, vgl. [25]) oder auf dem durch die Auswertung von Abrechnungsdaten der Krankenkassen bedingten kurzen Betrachtungszeitraum der Studie bis zur stationären Entlassung nach der initialen Transplantation basieren. Die Arbeit von Axelrod ([1]) zeigt für einen Betrachtungszeitraum von bis zu zwölf Monaten und die Studie von Ozhatil ([27]) von bis zu 60 Monaten nach Durchführung der Lebertransplantation anhand der Gesamtmortalität einen statistisch signifikanten Unterschied.

Die im Bericht des IQWiG beschriebene niedrige Aussagekraft der in den Studien berichteten Ergebnisse steht der Festlegung einer Mindestmenge aufgrund des festgestellten Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität in Bezug auf die Mortalität nicht entgegen. Studienübergreifend ist unter der Berücksichtigung der methodischen Limitationen in der Durchführungs- und Berichtsqualität der Studien ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge des Krankenhauses und der Zielgröße Gesamtmortalität ableitbar ([17]). Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser eingeschlossenen

Studien wurde anhand von „Qualitätskriterien, die speziell für Studien zur Bewertung von Mengen-Ergebnis-Beziehungen entwickelt worden waren, eingeschätzt“ ([17]). Es wurden unter anderem die Risikoadjustierung überprüft, die Qualität der verwendeten statistischen Modelle bewertet sowie die Berücksichtigung von Clustereffekten und die Vollständigkeit der Berichterstattung betrachtet. Als Ursache für die „niedrige Aussagekraft“ der Studien nennt das IQWiG vor allem eine unzureichende Berücksichtigung des Einflusses von Risikofaktoren auf Ebene des Krankenhauses (z. B. Bettenkapazität oder Standort) und der behandelnden Personen (Ärzte und Pflegekräfte) bei der Adjustierung der Ergebnisse. Zudem variierte die Auswahl der berücksichtigten Faktoren zwischen den verwertbaren Studien ([17]). Diese methodischen Limitationen in der Durchführungs- und Berichtsqualität der Studien verhindern nicht die Feststellung eines wahrscheinlichen Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Mortalität. Ein im naturwissenschaftlichen Sinne vollbeweisender Kausalzusammenhang ist ausdrücklich nicht erforderlich (vgl. BSG Urteil vom 17. November 2015; B1 KR 15/15 R, juris Rn. 29; vgl. auch BT-Drs. 18/5372, S. 85).

Auf Grundlage der eingeschlossenen Studien, die verwertbare Ergebnisse zur Zielgröße Transplantatversagen aufgezeigt haben, stellt das IQWiG darüber hinaus in seinem Bericht fest, dass für die Zielgröße Transplantatversagen bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses auf Krankenhausebene abgeleitet werden konnte. Zwei der drei eingeschlossenen Studien berichteten über eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Leistungsmenge pro Krankenhaus und der Qualität des Behandlungsergebnisses in Bezug auf die Zielgröße des Transplantatversagen ([27], [2]). Die in den Studien berichtete Art und Weise dieses Zusammenhangs spricht aus der Sicht des IQWiG jedoch gegen die Anwendung von Schwellenwerten allein auf Basis der Studienlage zur Zielgröße des Transplantatversagens ([17]).

Neben dem Transplantatversagen wurden keine weiteren Zielgrößen zur Morbidität in den Studien berichtet. Außerdem lagen für die Zielgrößen unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankenhausaufenthaltsdauer keine auswertbaren Daten vor ([17]).

Der IQWiG-Bericht steht im Ergebnis auch nicht der Einbeziehung der Teilleber-Lebendspende in die Mindestmenge entgegen. Zwar enthält eine der eingeschlossenen Studien spezifische Informationen zur Leistung der Teilleber-Lebendspende. Auf Basis dieser Studienlage kann daher keine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Teilleber-Lebendspende und der Qualität des Behandlungsergebnisses gemacht werden ([17]). Jedoch beziehen sich die Publikationen [1] und [25] auf gemischte Patientenpopulationen, die auch Daten zu Transplantationen von Teilleber-Lebendspenden enthalten. Andere Publikationen zu Mindestmengen bei Teilleber-Lebendspenden konnten nicht gefunden werden.

Der G-BA hat daher weitere ergänzende Informationen zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Behandlungsergebnis sowie zu qualitäts- und versorgungsrelevanten Aspekten aus anderen Quellen berücksichtigt, insbesondere die Bundesauswertungen des IQTIG zur externen stationären Qualitätssicherung [18,19] und die auf derselben Datenbasis beruhenden Berichte der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) [8].

Das IQTIG berichtet jährlich für verschiedene Leistungsbereiche Ergebnisse der Qualitätsindikatoren, die im Rahmen der bundesweit verpflichtenden externen stationären Qualitätssicherung erhoben werden. Sowohl Indikatoren zum Leistungsbereich Lebertransplantation als auch zur Leberlebendspende werden erfasst und getrennt berichtet [19] [18]. Die Qualitätsindikatoren im Leistungsbereich Lebertransplantation beziehen sich auf

die Ergebnisse bei der Empfängerin bzw. beim Empfänger. Unter anderem werden die Sterblichkeit im Krankenhaus, perioperative Todesfälle sowie die Überlebensraten bis zu drei Jahren nach der Transplantation berichtet [19]. Die Indikatoren im Leistungsbereich Leberlebendspende beziehen sich auf die Spenderin bzw. den Spender und fokussieren beispielsweise auf die Sterblichkeit im Krankenhaus, auf perioperative Komplikationen und auf Todesfälle bis zu drei Jahren nach dem Eingriff [18].

Die Bundesauswertungen beinhalten für jeden Indikator eine nach Leistungsmengen getrennte Auswertung. Dabei werden die Ergebnisse für Standorte mit mindestens 20 Fällen und für Standorte mit bis zu 19 Fällen getrennt dargestellt. Die getrennte Darstellung erfolgt, weil bei einer Leistungsmenge unter 20 die Fallzahlen zu klein sind, um statistisch belastbare Aussagen zur Versorgungsqualität treffen zu können. Trotzdem können die Ergebnisse dieser Krankenhäuser im Bericht Hinweise auf Qualitätsdefizite liefern und sollten daher nicht unberücksichtigt bleiben. Die Übereinstimmung dieser Trennung mit der Mindestmenge Lebertransplantation inkl. Leberlebendspende ist zufällig.

Die jährlichen Bundesauswertungen des IQTIG zur Lebertransplantation und zur Leberlebendspende ließen aus verschiedenen Gründen allerdings keine Rückschlüsse zum Mengen-Ergebnis-Zusammenhang bei diesen Leistungen zu. So fehlt insbesondere eine Risikoadjustierung der Ergebnisse, was einem adäquaten Vergleich der Behandlungsergebnisse der beiden Gruppen (1-19 Fälle vs. ≥ 20 Fälle) entgegensteht.

Die jährlichen „Ergänzungsberichte zum Tätigkeitsbericht – Lebertransplantation & Leberlebendspende“ der DSO stellen die Indikatorenergebnisse der externen stationären Qualitätssicherung in einer anderen Ansicht dar, wobei standortbezogen zusätzlich der Vertrauensbereich des Ergebnisses angegeben wird. Für diese Berichte gelten dieselben methodischen Limitationen wie zuvor beschrieben, insbesondere hinsichtlich der fehlenden Risikoadjustierung. Die Autoren des DSO-Berichts verweisen selbst auf diese Limitationen; zur Risikoadjustierung heißt es auf Seite 58 im Bericht zum Jahr 2017 beispielsweise: *„Um einen fairen Vergleich zu ermöglichen, der die tatsächliche Behandlungsqualität widerspiegelt, müssen mögliche Unterschiede in den Risikoprofilen der Patientengruppen ausgeglichen werden.“* [8].

Unter Gesamtwürdigung dieses ermittelten Erkenntnisstandes geht das Fehlen einer wissenschaftlichen Evidenz für die Korrelation zwischen Behandlungsmenge und Ergebnisqualität im Hinblick auf Teilleber-Lebendspenden im Wesentlichen auf die geringen Fallzahlen zurück. Im Jahr 2019 wurden insgesamt 54, im Jahr 2018 insgesamt 52, im Jahr 2017 insgesamt 61, im Jahr 2016 insgesamt 50 und im Jahr 2015 insgesamt 45 Teilleber-Lebendspenden durchgeführt ([7]). Die Einbeziehung der Teilleber-Lebendspende in die Mindestmenge ist zum Schutz und zur größtmöglichen Patientensicherheit von Lebendspendern durch eine zu erwartende relevante Reduzierung von Behandlungsrisiken erforderlich, da sie und die nachfolgende Teillebertransplantation in ihrer Komplexität einer Lebertransplantation nach postmortalen Organspende gleichzusetzen ist (vgl. auch Abschnitt 3.2.1.1).

Angesichts der mit einer Lebertransplantation nach postmortalen Organspende vergleichbaren Komplexität einer Teilleberentnahme bei einem Lebendspender und der nachfolgenden Teillebertransplantation bei dem Organempfänger sollen diese Eingriffe einheitlich nur an Standorten durchgeführt werden, an denen auch Lebertransplantationen stattfinden, um auf diese Weise für beide Leistungen gleichermaßen die erforderliche Erfahrung synergistisch zu nutzen. Die Durchführung von Lebendspenden baut auf einer profunden Erfahrung eines Transplantationszentrums mit der postmortalen Lebertransplantation und der komplexen

Leberchirurgie auf. Aus diesem Grund wird auch das Organ bei Transplantation einer Leber eines postmortalen Spenders meist nicht unmittelbar in dem Entnahmekrankenhaus geteilt, sondern in einem erfahrenen Transplantationszentrum, an welchem dann auch ein Teil der Leber implantiert wird.

3.2.3 Eignung des Leistungsbereichs

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

Hieran gemessen bedarf es für den Leistungsbereich Lebertransplantation inkl. Teilleber-Lebendspende der Festsetzung einer Mindestmenge als eine über das ärztliche Weiterbildungs-, Krankenhausplanungs- und Transplantationsrecht hinausgehende Qualitätsanforderung, um bundeseinheitlich in allen Krankenhäusern, die als Transplantationszentren zugelassen sind und mindestmengenrelevante Lebertransplantationen erbringen, eine Routine und Erfahrung zu erlangen und aufrechtzuerhalten, die eine hinreichende Ergebnisqualität gewährleistet.

Mit dem ärztlichen Weiterbildungsrecht wird zwar ein bestimmtes Maß an ärztlicher Erfahrung und Routine im Umgang von bestimmten medizinischen Vorgängen sichergestellt, dieser qualitätssichernde Aspekt basiert aber nicht auf einer kontinuierlichen Praxis und dem Zusammenwirken verschiedener Professionen bestehend aus u.a. Chirurgie, interventioneller Radiologie, Hepatologie, Anästhesie und internistischer Endoskopie, der sich in einer Fallzahl im Leistungsbereich Lebertransplantation inkl. Teilleber-Lebendspende widerspiegelt.

Dies gilt für das Krankenhausplanungsrecht der Länder entsprechend. Zwar erfordert gemäß § 9 Absatz 2 Satz 1 i. V. m. § 10 Absatz 1 TPG eine Übertragung von Organen verstorbener Spender sowie die Entnahme und Übertragung von Organen lebender Spender eine Zulassung als Transplantationszentrum. Gemäß § 10 Absatz 1 Satz 2 TPG sind bei der Zulassung nach § 108 SGB V insoweit Schwerpunkte für die Übertragung dieser Organe zu bilden, um eine bedarfsgerechte, leistungsfähige und wirtschaftliche Versorgung zu gewährleisten und die erforderliche Qualität der Organübertragung zu sichern. An die Zulassung als Transplantationszentrum bzw. die Schwerpunkte für einzelne Transplantationsprogramme werden jedoch bisher weder durch das TPG noch durch die Ausführungsgesetze bzw. -verordnungen zum TPG oder das Krankenhausplanungsrecht bundeseinheitliche Voraussetzungen geknüpft, die die gebotene Ergebnisqualität gewährleisten.

Auch im Hinblick auf die durch die Bundesärztekammer nach § 16 TPG erlassenen Richtlinien zum Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft bei Organen und die Kontrollen der auf Grundlage von § 12 Absatz 5 Satz 4 TPG eingerichtete Prüfungskommission gilt nichts Anderes. Die spezifisch für die Lebertransplantation gemäß § 16 Absatz 1 Satz 1 Nummern 2 und 5 TPG erlassene Richtlinie trifft allein Regelungen für die Aufnahme von Patienten in die Warteliste zur Lebertransplantation, die Wartelistenführung und die Vermittlung von postmortal gespendeten Lebern. Daran anknüpfend kontrolliert die Prüfungskommission, ob die Zuteilung von Organen nach Maßgabe der gesetzlichen und vertraglichen Bedingungen und unter Einhaltung der Allokationsrichtlinien nach § 16 TPG

sowie des TPG insgesamt ordnungsgemäß erfolgt ist. Auch die von der Bundesärztekammer im Jahr 2001 beschlossene Richtlinie gemäß § 16 Absatz 1 Satz 1 Nummer 6 TPG zu den Anforderungen an die im Zusammenhang mit einer Organentnahme und -übertragung erforderlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung regelt zwar insbesondere inhaltliche, medizinische und methodische Vorgaben für eine externe vergleichende Qualitätssicherung mithilfe von Qualitätsindikatoren sowie die Verpflichtung der Transplantationszentren zu internem Qualitätsmanagement, trifft allerdings keine Vorgaben, um in den Transplantationszentren eine Routine und Erfahrung zu erlangen und aufrechtzuerhalten, die eine hinreichende Ergebnisqualität gewährleisten.

3.3 Festlegung des Bezugspunkts der Mindestmenge

Nach Maßgabe des ermittelten Wissensstandes und der fachlichen Bewertung in seiner Gesamtheit wird im Ergebnis weiterhin der Standort eines Krankenhauses als Bezugspunkt der Mindestmengen festgelegt. Die interdisziplinäre Versorgung der Patientin oder des Patienten im Team, d.h. das Ineinandergreifen verschiedener Professionen, Qualifikationen und Fertigkeiten ist im Sinne des 8. Kapitel 2. Abschnitt § 17 Absatz 1 Satz 4 VerfO für die Qualität des Behandlungsergebnisses sowohl bei einer Lebertransplantation als auch bei einer Teileber-Lebendspende maßgeblich.

Die Festlegung auf den Standort eines Krankenhauses als Bezugspunkt basiert auf der aktuellen wissenschaftlichen Literatur und ergänzenden Informationsquellen gemäß 8. Kapitel 2. Abschnitt § 16 Absatz 5 VerfO. Das IQWiG konnte bei der Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantationen (inklusive Teileber-Lebendspende) „ausschließlich Daten zur Leistungsmenge auf Ebene des Krankenhauses identifizieren“ ([17]). „In allen 6 eingeschlossenen Studien wurde die Leistungsmenge als Anzahl der pro Krankenhaus durchgeführten Lebertransplantationen definiert“ ([17]). „Die Leistungsmenge der behandelnden Ärztinnen und Ärzte wurde in keiner der eingeschlossenen Studien als Risikofaktor in die Adjustierung einbezogen“ ([17]), weshalb auf Ebene der behandelnden Personen eine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses nicht möglich ist. Demgegenüber hat das IQWiG hinsichtlich der Gesamtmortalität und für die Zielgröße Transplantatversagen - bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse - einen positiven Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Krankenhäuser mit höheren Fallzahlen feststellen können ([17]).

Die Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantationen und Teileber-Lebendspenden ist ferner im besonderen Maße von der Erfahrung mehrerer ärztlicher Fachdisziplinen und anderer Berufsgruppen abhängig. Gerade bei effektiven interdisziplinären Zusammenwirken unter fortlaufender Übung des gesamten Behandlungsvorgangs einschließlich der Vor- und Nachsorge und der technisch anspruchsvollen chirurgischen Leistungen anhand der vorhandenen sachlichen und personellen Ausstattungen im Krankenhaus lässt sich eine Reduktion der Sterblichkeit von Patienten und des Transplantatversagens erreichen.

Die fachübergreifend notwendige Erfahrung und enge Zusammenarbeit auch im Rahmen der Vor- und Nachsorge umfasst sämtliche Maßnahmen zur Aufnahme eines Patienten in die Warteliste, die komplexe interdisziplinäre Evaluation und Vorbereitung des Patienten auf die Transplantation, die intensivmedizinische Behandlung, die postoperative interdisziplinäre

Nachsorge inklusive eines optimalen Komplikationsmanagements, das Monitoring der Immunreaktion sowie die komplexe Therapie der medikamentösen Immunsuppression. All diese Teilaspekte sind wesentliche Bestandteile der Behandlung und des Therapieerfolgs.

Im Leistungsbereich der Lebertransplantation (inkl. Teilleber-Lebendspende) zeigt sich die Erforderlichkeit eines standortbezogenen Bezugspunktes für eine Mindestmenge in der verpflichtenden Etablierung einer interdisziplinären Transplantationskonferenz. Nach der derzeit geltenden Richtlinie der Bundesärztekammer für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Lebertransplantation gemäß § 16 Absatz 1 Satz 1 Nummern 2 und 5 des Transplantationsgesetzes gehören der interdisziplinären Transplantationskonferenz zwingend jeweils ein Transplantationschirurg, Internist/Gastroenterologe oder bei pädiatrischen Patienten ein Kinder- und Jugendarzt/pädiatrischer Gastroenterologe, ein Anästhesist oder Intensivmediziner und jeweils ein Vertreter einer weiteren von der ärztlichen Leitung des Klinikums benannten medizinischen Disziplin, die nicht unmittelbar in das Transplantationsgeschehen eingebunden ist, ein Facharzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie/Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie/Psychologischer Psychotherapeut (bei pädiatrischen Patienten nicht erforderlich) an. Abhängig vom Krankheitsbild des Patienten sind beratend Vertreter weiterer medizinischer Disziplinen, wie beispielsweise ein Nephrologe, ein Hämato-Onkologe, ein Radiologe hinzuzuziehen und können ein Vertreter der Pflege oder der Transplantationskoordination teilnehmen. In der richtlinienkonformen Umsetzung der Transplantation, v. a. der Indikations- und Allokationsentscheidungen wird dem Mehraugen-Prinzip damit ein hoher Stellenwert zugemessen. Diese interdisziplinäre Zusammensetzung der Transplantationskonferenzen, für die konkrete Vorgaben der Ständigen Kommission Organtransplantation der Bundesärztekammer existieren, gilt es zur Erzielung der gebotenen Qualität der Behandlungsergebnisse auch in den Teams abzubilden. Der gesamte Behandlungsverlauf, insbesondere das Komplikationsmanagement bedürfen der Erfahrung und fortlaufenden Übung aller beteiligten Fachdisziplinen.

In 15-25 % aller Lebertransplantationen kommt es zu einer akuten zellularen Abstoßung in der Regel innerhalb der ersten 5 bis 30 Tage. Die genaue Ermittlung der Ursache nebst Einleitung der spezifischen Therapie, ist entscheidend für die Abwendung des Implantatversagens. Dies kann nur interdisziplinär geleistet werden. Exemplarisch können die Arbeiten von Choudhary et al. [5], Duffy et al. [9], Kok et al. [21] und der European Association for the Study of the Liver (EASL) [12] genannt werden, die das Management solcher Krisensituationen beschreiben.

Auch die Teilleber-Lebendspende bedarf einer der Lebertransplantation vergleichbaren interdisziplinären Versorgung. Sie ist ein extrem belastender Eingriff für den Organspender. Der operationstechnische und anästhesiologische Aufwand aufgrund der technisch anspruchsvollen und risikobehafteten Teilung von Lebergewebe erfordert während der Operation besonderer Erfahrung im interdisziplinären Zusammenspiel. Auch die postoperative Nachsorge von Teilleber-Lebendspendern ist im fachlichen Anspruch und Schwierigkeitsgrad mit den Herausforderungen einer individuellen Immunsuppression und Transplantatfunktionsüberwachung bei den Organempfängern vergleichbar.

Alle beteiligten Fachdisziplinen sowie Berufsgruppen haben einen wesentlichen Anteil am Behandlungserfolg oder -misserfolg und müssen im Zusammenspiel als Team über ein großes Maß an Routine und Erfahrung verfügen, die nur bei kontinuierlicher und häufiger Durchführung der Behandlungen erworben werden kann. Die Mindestmenge „Lebertransplantation inkl. Teilleber-Lebendspende“ adressiert vor diesem Hintergrund den Standort eines Krankenhauses und soll ein hinreichendes, nicht zu unterschreitendes Maß an

Ausführungspraxis und Expertise für das Zusammenspiel des interdisziplinären Behandlungsteams sicherstellen.

3.4 Festlegung der Höhe der Mindestmenge

Unter Einbeziehung der aktuellen medizinisch wissenschaftlichen Erkenntnisse und nach Abwägung der von einer Mindestmenge der im Leistungsbereich Lebertransplantation inklusive Teilleber-Lebendspende betroffenen Belange 8. Kapitel 2. Abschnitt § 17 Absatz 2 VerfO wird die bisher festgelegte Höhe der Mindestmenge von 20 Leistungen pro Jahr und Krankenhausstandort aufrechterhalten.

Die genaue Festlegung der Mindestmenge innerhalb der Bandbreite geeigneter Mengen unterliegt dem normativen Gestaltungsspielraum des G-BA (vgl. BSG, Urteil vom 17. November 2015; B 1 KR 15/15 R, juris Rn. 16). Auf Grundlage der vom IQWiG eingeschlossenen Studien lässt sich im vorliegenden Leistungsbereich eine Bandbreite geeigneter Mengen von 12 bis 50 Leistungen pro Krankenhaus und Jahr bestimmen.

In den vom IQWiG identifizierten Studien, die einen Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses aufzeigen, wurden unterschiedliche Mengengruppen gebildet und betrachtet. Aus den gebildeten Volumengruppen der drei Studien ([1], [16], [27]), bei deren Vergleich sich mit steigender Leistungsmenge signifikante Verbesserungen der Gesamtmortalität zeigten, ergeben sich in der Zusammenschau verschiedene Mengen. Hollingsworth [16] definierte als Schwellenwert die Vorgaben durch Medicare von < 12 vs. ≥ 12 Lebertransplantationen pro Jahr. In den Studien von Axelrod [1] und Ozathil wurden die Werte zur Differenzierung von hohen, mittleren und niedrigen Leistungsmengen anhand der tatsächlich erbrachten Lebertransplantationen pro Krankenhaus über den gesamten Beobachtungszeitraum (Axelrod: 3 Jahre; Ozathil: 6 Jahre) festgelegt und mit einem 1-Jahresbezug als Median (Zentralwert) angegeben. Die Spannweite der untersuchten Leistungsmengen, die ein signifikantes Ergebnis zeigen, reicht von ≥ 12 Lebertransplantationen (Hollingsworth [16]) bis zu einem Median von 102 Lebertransplantationen im Jahr (Ozathil [27]). Bei der Studie von Hollingsworth [16] war die Chance, nach einer Lebertransplantation zu versterben, in einem Krankenhaus mit weniger als 12 Lebertransplantationen um 50 % (Odds Ratio von 1,50) erhöht gegenüber Krankenhäusern mit mehr als 12 Lebertransplantationen im Jahr. Bei Axelrod [1] steigt in Krankenhäusern, die im Median 21 Lebertransplantationen durchführten, die Chance, innerhalb von 12 Monaten nach einer Lebertransplantation zu versterben, um 30 % gegenüber Zentren mit im Median 93 Fällen im Jahr. Die Zentren mit mittlerer Leistungsmenge (Median von 48 Lebertransplantationen) zeigten keinen signifikanten Unterschied zu den Zentren mit hoher Leistungsmenge. Bei Ozathil [27] zeigte sich eine Hazard Ratio von 0,90 (10 % Reduktion) der Gesamtsterblichkeit nach bis zu 60 Monaten, wenn die Transplantation in einem Zentrum mit im Median 102 Lebertransplantationen im Vergleich zu Krankenhäusern mit im Median 31 oder 64 Transplantationen erfolgte. Auf Grundlage der beschriebenen Studien ([1], [16], [27]) lässt sich eine Verbesserung der Gesamtmortalität bei Zentren mit ≥ 12 , mit im Median 93 und mit im Median 102 Lebertransplantation im Jahr ableiten.

Im Hinblick auf die im Rahmen der Morbidität zu berücksichtigende Reduktion des Transplantatversagens zeigt unter anderem die Studie von Blok aus dem Jahr 2018 einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der kontinuierlich ausgewerteten Leistungsmenge pro Krankenhaus und der Qualität des Behandlungsergebnisses ([2]). Die

Studie wertete im Zeitraum von 2007 bis 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer 3,3 Jahre) Daten von 10 265 Patienten aus den Ländern der Stiftung Eurotransplant aus, die als Vermittlungsstelle sämtliche Organe postmortaler Spender in Deutschland alloziert (vgl. § 9 Absatz 2 Satz 3 i. V. m. § 12 TPG). Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums und der guten Übertragbarkeit auf Deutschland ist die Studie daher unter der Berücksichtigung der methodischen Limitationen von hoher Relevanz. Die gezeigte statistisch signifikante Korrelation zwischen der Leistungsmenge pro Krankenhaus und der Qualität des Behandlungsergebnisses verläuft in der gesamten untersuchten Spannweite jedoch nicht linear, da das Risiko (Hazard Ratio) des Transplantatversagens bis zu einer jährlichen Fallzahl von 50 Lebertransplantationen sinkt, dann wieder ansteigt und ab etwa 90 Lebertransplantationen pro Jahr erneut sinkt ([17]). Da sich bis zu einer Leistungsmenge von etwa 50 Lebertransplantationen pro Jahr und Krankenhaus allerdings eine stetige Verringerung des Risikos des Transplantatversagens zeigt, ist jedenfalls für diesen Bereich mit steigender Leistungsmenge eine Verbesserung der Ergebnisqualität in Bezug auf die Rate des Transplantatversagens zu erwarten.

Aus der Studienlage ergibt sich demnach eine geeignete Bandbreite von 12 Leistungen bis zu 50 Leistungen pro Krankenhaus und Jahr.

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

Nach Abwägung der gesamten für den Leistungsbereich konkret ermittelten abwägungsrelevanten Belange sichert die innerhalb der Bandbreite festgelegte Höhe von 20 Leistungen im Jahr pro Krankenhaus zugunsten der Individual- und Gemeinwohlinteressen im Ergebnis eine hinreichende Behandlungsroutine, die nach der aufgezeigten Studienlage mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit die Gesamtmortalität reduziert und unter angemessener Berücksichtigung der Leistungserbringerinteressen eine bundesweit ausreichende Anzahl an Krankenhausstandorten gewährleistet, die diese seltenen und hochkomplexen Leistungen mit der gebotenen Ergebnisqualität erbringen können.

Als maßgebliche Belange konnten die Gewährleistung einer hinreichenden Behandlungsroutine zur Verbesserung der Qualität der Behandlungsergebnisse, die schutzwürdige Patienteninteressen unter Berücksichtigung der Versorgungsvorteile bei Reduzierung von Behandlungsrisiken und der etwaigen Versorgungsnachteile bei Zugang zur und Kontinuität der Versorgung, die Interessen der Angehörigen sowie die schutzwürdigen Interessen der Leistungserbringer an der freien Berufsausübung und uneingeschränkten Patientenversorgung identifiziert werden.

In der Gesamtschau der in Bezug auf eine Mindestmenge für Lebertransplantationen zu berücksichtigenden Belange ist insbesondere zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der hohen Komplexität der Leistungen und der geringen Fallzahlen (831 Lebertransplantationen im Jahr 2019, davon 54 nach Teilleber-Lebendspenden) eine hinreichende Behandlungsroutine nur durch eine gewisse Zentralisierung und Sicherung ausreichender Fallzahlen zur fortlaufenden Übung und der notwendigen Erfahrung der Leistungserbringer erreichen lässt. Dabei ist zudem von erheblichem Gewicht, dass bei steigender Leistungsmenge - jedenfalls innerhalb der aufgezeigten Bandbreite - mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit eine weitere Verbesserung der Qualität der Behandlungsergebnisse zu erwarten ist. Neben den daraus resultierenden Interessen der Patienten und Angehörigen, das

Risiko nach einer Lebertransplantation zu versterben oder ein Transplantatversagen zu erleiden weitestgehend zu minimieren, sind auf Seiten der Patienten und Angehörigen die mit zunehmender Zentralisierung etwaig steigenden Versorgungsnachteile durch zusätzliche Transport- und Verlegungsrisiken und Wegstreckenverlängerungen zur Durchführung der Transplantation im ggf. entfernter gelegenen Transplantationszentrum, für die Vor- und Nachsorge sowie Angehörigenbesuche einzubeziehen. Im Rahmen der schutzwürdigen Interessen der Leistungserbringer an der freien Berufsausübung und uneingeschränkter Patientenversorgung ist in besonderem Maße zu berücksichtigen, dass mit höheren Mindestmengen ein zunehmender Ausschluss von Leistungserbringern von der Versorgung im betreffenden Leistungsbereich und damit eine erhebliche Einschränkung der Leistungserbringerinteressen einhergeht. Insoweit ist bei einem Wegfall von Zentren auch die mögliche Verminderung der Attraktivität und Verfügbarkeit der Transplantationsmedizin als Arbeitgeber und Ausbilder für den medizinischen Nachwuchs zu berücksichtigen. Zudem kann sich durch die Umverteilung von Behandlungsfällen auf die verbleibenden Leistungserbringer ein zusätzlicher Bedarf an sachlichen und personellen Ausstattungen ergeben, auf die sich die Leistungserbringer mit gewisser Vorlaufzeit einstellen müssen.

Zur Bewertung und Abwägung der Belange wurden auf Grundlage der Datenanalyse zu den Transport- und Verlegungsrisiken und den Auswirkungen der Mindestmenge (vgl. auch Abschnitt 3.2.1.1) die Effekte verschiedener Mindestmengenhöhen für die Versorgung unter Berücksichtigung der Patientenumverteilung modelliert. Bei einer Mindestmenge im oberen Bereich der Bandbreite würden auf Basis der im Jahr 2020 veröffentlichten Qualitätsberichtsdaten der Krankenhäuser (zum Erfassungsjahr 2018) voraussichtlich 9 bis 12 Kliniken der derzeit an der Versorgung im Leistungsbereich teilnehmenden 21 Krankenhäuser entfallen. Durch den (fast) hälftigen Ausschluss von Zentren wäre bei einer solchen Mindestmenge von 40 bis 50 Leistungen pro Jahr und Krankenhaus derzeit eine unverhältnismäßige Beeinträchtigung von Leistungserbringerinteressen und eine mögliche Patientengefährdung durch Versorgungsgengpässe nicht ausschließen.

Die im unteren Bereich der Bandbreite angesiedelte Mindestmengenhöhe berücksichtigt hingegen bei einem Vorrang der Qualitätssicherung zugunsten der Individual- und Gemeinwohlinteressen in angemessener Weise die Leistungserbringerinteressen und die potentiellen Nachteile für Patienten und Angehörige durch Transport- und Verlegungsrisiken und längere Anfahrtswege. Insoweit erwachsen den Patienten durch die fest etablierte Infrastruktur mit der DSO zur Koordination der Organentnahme und -allokation sowie die flächendeckende sektorenübergreifende Kooperation zwischen Transplantationszentren bzw. Transplantationsambulanzen, peripheren Schwerpunktkliniken und dem niedergelassenem Bereich bei Vor- und Nachsorge bei einer Mindestmengenhöhe von 20 keine wesentlichen zusätzlichen Risiken, welche den mit der Mindestmenge erreichbaren Zugewinn an Qualität und Patientensicherheit wieder aufwiegen. Die potentielle Verlängerung von Anfahrtswegen im berechneten Umfang von bis zu zwei Stunden ist insoweit vertretbar. Zudem ist bei derart hochspezialisierten und komplexen Leistungen zu erwägen, dass sich Patienten ohnehin nicht nur an das nächstgelegene Zentrum wenden, sondern auch im bundesweiten Vergleich die Zentren auswählen. Etwaig denkbare Fehlanreize bei den Leistungserbringern zur Steigerung der Fallzahlen, beispielsweise durch nicht richtlinienkonforme Höherstufung von Patienten auf der Warteliste oder eines Drängens zur Lebendspende, die eine mögliche Patientengefährdung bedeuten könnten, wird durch die im TPG vorgesehenen Schutz- und Kontrollmechanismen entgegengewirkt. Auch eine etwaige Verringerung der Attraktivität der Transplantationsmedizin als Arbeitgeber für den

medizinischen Nachwuchs durch den möglichen Wegfall von Zentren ist aufgrund der umfassenden und effizienten Infrastruktur in Deutschland von geringem Gewicht.

In die Gesamtabwägung ist ganz entscheidend auch die Vorgabe des 8. Kapitel 2. Abschnitt § 17 Absatz 3 VerfO eingeflossen, wonach bei Hinweisen auf eine Reduzierung von Behandlungsrisiken und Steigerung der Patientensicherheit der G-BA bei der Festlegung der Höhe der Mindestmenge zumindest eine Gelegenheitsversorgung ausschließen soll. Bei mehr als 20 Eingriffen pro Jahr, das bedeutet zirka 1,7 Eingriffe pro Monat, kann von mehr als nur einer gelegentlichen Versorgung ausgegangen werden. Bei der Durchführung von Lebertransplantationen in dieser Regelmäßigkeit wird sich bei dem beteiligten Klinikteam ein ausreichendes Maß an Behandlungsroutine einstellen, das mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit zu verbesserten Behandlungsergebnissen führen wird. Eine Mindestmenge von 20 für den hier betreffenden Leistungsbereich ist einerseits hoch genug, um angesichts des besonderen Schwierigkeitsgrads von Lebertransplantationen eine Gelegenheitsversorgung auszuschließen und andererseits niedrig genug, um eine flächendeckende Versorgung der Bevölkerung zu gewährleisten. Die mit der Mindestmenge verbundenen Vorteile, nämlich die nach wissenschaftlichen Maßstäben wahrscheinliche Verbesserung der medizinischen Versorgung im beschriebenen Leistungsbereich, überwiegen gegenüber den Nachteilen, die für die betroffenen Leistungserbringer oder für die Patienten und Angehörigen zum Beispiel aufgrund der damit verbundenen verlängerten Transport- und Anfahrtswege entstehen.

3.5 Verhältnismäßigkeit der konkreten Mindestmenge

Die Festsetzung der Mindestmenge für die unter der Nummer 1 der Anlage der Mm-R einbezogenen Prozeduren ist auch verhältnismäßig. Die Mindestmenge verfolgt einen legitimen Zweck. Sie ist zur Abwehr nachweisbarer oder höchstwahrscheinlicher schwerer Gefahren für ein überragend wichtiges Gemeinschaftsgut geeignet, erforderlich und angemessen.

Durch die Festlegung einer Mindestmenge für den genannten Leistungsbereich kann die Qualität von Behandlungsergebnissen in Krankenhäusern gefördert werden, da insoweit insbesondere das Risiko an den mindestmengenrelevanten Leistungen zu versterben mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit reduziert wird.

Die tatbestandlichen Voraussetzungen zur Festlegung einer Mindestmenge im Leistungsbereich der Lebertransplantationen inklusive Teilleber-Lebendspenden sind erfüllt, mildere aber – mit Blick auf den Sinn und Zweck der Mindestmengenregelungen - gleich geeignete Qualitätssicherungsmaßnahmen oder sonstige Regelungen zur Leistungserbringung bestehen nicht. Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sind unter diesen Voraussetzungen festgesetzte Mindestmengen nicht durch andere Qualitätssicherungsmaßnahmen substituierbar. Vielmehr ist das Mindestmengenkonzept Ausdruck der vom Gesetzgeber im Rahmen seines Beurteilungs- und Prognosespielraums rechtmäßig zugrunde gelegten Annahme, dass selbst bei bestmöglichen sächlichen und personellen Voraussetzungen sowie prozeduralen Qualitätssicherungen ein effektives Zusammenwirken einzelner Teile eines Behandlungsvorgangs zusätzlich in spezifischer Weise von dessen Ein- und fortlaufender Beübung durch eine hinreichende Zahl von realen Behandlungsfällen abhängen kann, um die Ergebnisqualität zu steigern (vgl. BSG, Urteil vom 17. November 2015, B 1 KR 15/15 R, juris Rn. 41 f. m.w.N.).

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

3.6 Erforderlichkeit von Übergangsregelungen und Ausnahmetatbeständen

Der G-BA hat in seine Gesamtwürdigung auch die Frage der Erforderlichkeit von Ausnahmetatbeständen oder Übergangsregelungen mit dem Ergebnis einbezogen, dass im Kalenderjahr 2021 neben den für den Leistungsbereich Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende) aufgeführten OPS-Kodes auch die OPS-Kodes 5-503.1, 5-503.x, 5-503.y, 5-504.x und 5-504.y bei der Berechnung der Leistungsmenge gemäß § 3 Absatz 2 angerechnet werden können. Begründete Anhaltspunkte für eine über diese Übergangsregelung hinausgehende Notwendigkeit von Ausnahmetatbeständen, etwa um etwaigen Folgen einer regionalen Qualitätsminderung entgegenzuwirken, sind indessen nicht zu erkennen.

Auf Grundlage der Datenanalyse zu den Transport- und Verlegungsrisiken und den Auswirkungen der Mindestmenge ist angesichts der beschriebenen guten Infrastruktur und der sektorenübergreifenden Kooperationen bei Vor- und Nachsorge durch diesen Änderungsbeschluss keine Gefahr für eine flächendeckende Versorgung zu erwarten.

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

Im Hinblick auf die mit diesem Änderungsbeschluss potentiell beeinträchtigten Interessen der Leistungserbringer, besteht in Bezug auf die mit diesem Beschluss festgelegten mindestmengenrelevanten Prozeduren gemäß Nummer 1 der Anlage der Mm-R für die Krankenhäuser gemäß § 8 Satz 1 Mm-R eine Übergangsfrist von 12 Monaten. Obwohl die Mindestmenge für den Leistungsbereich Lebertransplantation (inkl. Teilleber-Lebendspende) nominal unverändert bei 20 Eingriffen pro Jahr und Krankenhausstandort bleibt, handelt es sich um eine implizite Erhöhung einer bereits bestehenden Mindestmenge.

Die zwölfmonatige Übergangsregelung ermöglicht es den Krankenhäusern, sich auf die geänderten Anforderungen einzustellen und die erforderlichen krankenhauses internen Prozesse zu organisieren und zu planen.

Vor diesem Hintergrund sind für die Prognosedarlegung in 2021 bzw. 2022 für das jeweils folgende Kalenderjahr (2022 bzw. 2023) bei der Berechnung der Leistungsmenge gemäß § 3 Abs. 2 Mm-R für die Kalenderjahre 2020 und 2021 neben den unter Abschnitt 3.1 aufgeführten

OPS-Kodes (5-503.2, 5-503.3, 5-503.4, 5-503.5, 5-503.6, 5-504.0, 5-504.1, 5-504.2, 5-504.3, 5-504.4, 5-504.5) übergangsweise auch die nachfolgenden OPS-Kodes anrechenbar:

5-503.1 Entfernung der Transplantatleber als selbständiger Eingriff

5-503.x Leberteileresektion und Hepatektomie (zur Transplantation), sonstige

5-503.y Leberteileresektion und Hepatektomie (zur Transplantation), N. n. bez.

5-504.x Lebertransplantation, sonstige

5-504.y Lebertransplantation, N. n. bez.

Ab dem 1. Januar 2022 zählen die genannten Kodes nicht mehr unter die Mindestmengenregelungen, d.h. bei der Prognosedarlegung in 2023 sind die OPS-Kodes 5-503.1, 5-503.x, 5-503.y, 5-504.x und 5-504.y bei der Berechnung der Leistungsmenge nicht mehr anrechenbar.

Zur Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass gemäß dem Beschluss des G-BA vom 22. November 2019 der OPS-Kode

5-503.0 postmortale Hepatektomie

für Krankenhausstandorte, die im Leistungsbereich Lebertransplantation (inkl. Teilleber-Lebendspende) über die Leistung mit dem OPS-Kode 5-503.0 hinausgehend weitere mindestmengenrelevante Leistungen erbringen, letztmalig bei der Prognosedarlegung in 2021 für das folgende Kalenderjahr (2022) bzw. bei der Berechnung der Leistungsmenge gemäß § 3 Abs. 2 Mm-R für das Kalenderjahr 2020 berücksichtigt werden kann. Ab dem 1. Januar 2021 zählt die postmortale Hepatektomie nicht mehr zu den mindestmengenrelevanten Leistungen, d.h. ab der Prognosedarlegung in 2022 ist der OPS-Kode 5-503.0 bei der Berechnung der Leistungsmenge nicht mehr anrechenbar.

4. Zu den Änderungen in § 7 Absatz 5 Mm-R

Mit dem vorliegenden Beschluss beschließt der G-BA zudem eine Änderung in § 7 Absatz 5 Mm-R.

Hintergrund für diese Änderung ist der Beschluss des G-BA vom 16. April 2020 (BAnz AT 19.05.2020 B3), mit dem die Frist für die jährliche Darlegung der Prognose durch die Krankenhausträger gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen in § 5 Absatz 1 Mm-R verändert wurde. Das Fristende wurde vom 15. Juli eines jeden Jahres auf den 7. August eines jeden Jahres verschoben. § 7 Absatz 5 Mm-R verweist ebenfalls auf diese Frist und wird mit diesem Beschluss entsprechend angepasst.

5. Bürokratiekostenermittlung

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

6. Verfahrensablauf

Am 20. Juni 2018 begann die AG Mindestmengen mit der Beratung zur Erstellung des Beschlussentwurfes. In 16 Sitzungen wurde der Beschlussentwurf erarbeitet und im Unterausschuss Qualitätssicherung beraten (s. untenstehende Tabelle).

Datum	Beratungsgremium	Inhalt/Beratungsgegenstand
17. Mai 2018	Plenum	Beschluss zur Wiederaufnahme der Beratungen zu bestehenden Mindestmengenregelungen
20. Juni 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1, 2 und 4 Anlage Mm-R (Lebertransplantation, Nierentransplantation und komplexe Eingriffe am Organsystem Pankreas)
10. Juli 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1, 2 und 4 Anlage Mm-R (Lebertransplantation, Nierentransplantation und komplexe Eingriffe am Organsystem Pankreas)
21. August 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1, 2 und 4 Anlage Mm-R (Lebertransplantation, Nierentransplantation und komplexe Eingriffe am Organsystem Pankreas)
18. September 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1, 2 und 4 Anlage Mm-R (Lebertransplantation, Nierentransplantation und komplexe Eingriffe am Organsystem Pankreas)
16. Oktober 2018	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
23. Oktober 2018	AG-Sitzung	Beratung über IQWiG-Beauftragung Lebertransplantation
5. Dezember 2018	UA QS	Beschlussempfehlung IQWiG-Beauftragung: Literaturrecherche zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität bei Lebertransplantation
20. Dezember 2018	Plenum	Beschluss IQWiG-Beauftragung: Literaturrecherche zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität bei Lebertransplantation
12. März 2019	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
4. September 2019		Fertigstellung des IQWiG-Berichtes
11. Oktober 2019	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
18. Oktober 2019	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)

6. November 2019	UA QS	Beschlussempfehlung zur Änderung der Nr. 1 der Anlage der Mm-R (Lebertransplantation) (Übergangsregelung)
22. November 2019	Plenum	Beschluss zur Änderung der Nr. 1 der Anlage der Mm-R (Lebertransplantation) (Übergangsregelung)
18. Dezember 2019	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
22. Januar 2020	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
19. Februar 2020	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
24. März 2020	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
3. April 2020	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
15. Mai 2020	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
3. Juni 2020	Unterausschuss QS	Beschlussempfehlung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
4. Juni 2020	AG-Sitzung	Beratung über eine Änderung der Nr. 1 der Anlage Mm-R (Lebertransplantation)
16. Juli 2020	Plenum	Beschlussfassung

(Tabelle Verfahrensablauf)

Stellungnahmeverfahren

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

7. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 beschlossen, die Mm-R zu ändern.

Die Patientenvertretung und die Ländervertretung tragen den Beschluss mit.

8. Literaturverzeichnis

1. **Axelrod DA, Guidinger MK, McCullough KP, Leichtman AB, Punch JD, Merion RM.** Association of center volume with outcome after liver and kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(6):920-927.
2. **Blok JJ, de Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP, et al.** The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. *Transpl Int* 2018;31(6):610-619.

3. **Buchholz BM, Gerlach UA, Chandrabalan VV, Hodson J, Gunson BK, Mergental H, et al.** Revascularization Time in Liver Transplantation: Independent Prediction of Inferior Short- and Long-term Outcomes by Prolonged Graft Implantation. *Transplantation* 2018;102(12):2038-2055.
4. **Bundesärztekammer (BÄK).** Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG: Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation [online]. Berlin (GER): BÄK; 2019. [Zugriff: 30.04.2020]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20190924.pdf.
5. **Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS.** Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7(4):358-366.
6. **Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO).** Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2018; Lebertransplantation [online]. Frankfurt am Main (GER): DSO; 2019. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202018%20Leber.pdf>.
7. **Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO).** Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019 [online]. Frankfurt am Main (GER): DSO; 2020. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf>.
8. **Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO).** Lebertransplantation & Leberlebenspende 2017: Ergänzungsbericht zum Tätigkeitsbericht 2017 über die Ergebnisse der externen vergleichenden Qualitätssicherung nach § 11 Abs. 5 TPG [online]. Frankfurt am Main (GER): DSO; 2019. [Zugriff: 18.02.2020]. URL: <https://dso.de/BerichteTransplantationszentren/QS%20Bericht%202017%20Leber%20Ofinal.pdf>.
9. **Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, et al.** Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):896-903; discussion 903-895.
10. **Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, Blanchet MC, Boucaud C, Henry L, et al.** Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transplant* 2002;2(10):934-938.
11. **Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD, et al.** Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16(1):83-90.
12. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64(2):433-485.
13. **Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al.** Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54(5):691-697.
14. **Gayowski TJ, Marino IR, Doyle HR, Echeverri L, Mieles L, Todo S, et al.** A high incidence of native portal vein thrombosis in veterans undergoing liver transplantation. *J Surg Res* 1996;60(2):333-338.
15. **Hibi T, Nishida S, Levi DM, Selvaggi G, Tekin A, Fan J, et al.** When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann Surg* 2014;259(4):760-766.

16. **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.
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende): Rapid Report; Auftrag V18-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2019. [Zugriff: 17.10.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 813). URL: https://www.iqwig.de/download/V18-04_Zusammenhang-Leistungsmenge-und-Qualitaet-bei-Lebertransplantation_Rapid-Report_V1-0.pdf.
18. **Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG).** Leberlebendspende: Qualitätsindikatoren und Kennzahlen [online]. Berlin (GER): IQTIG; 23.07.2019. [Zugriff: 18.02.2020]. (Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2018). URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2018/lls/QSKH_LLS_2018_BUAW_V02_2019-07-23.pdf.
19. **Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG).** Lebertransplantation: Qualitätsindikatoren und Kennzahlen [online]. Berlin (GER): IQTIG; 23.07.2019. [Zugriff: 18.02.2020]. (Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2018). URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2018/ltx/QSKH_LTX_2018_BUAW_V02_2019-07-23.pdf.
20. **Jagannath S, Kalloo AN.** Biliary Complications After Liver Transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5(2):101-112.
21. **Kok B, Dong V, Karvellas CJ.** Graft Dysfunction and Management in Liver Transplantation. *Crit Care Clin* 2019;35(1):117-133.
22. **Makowka L, Stieber AC, Sher L, Kahn D, Miesles L, Bowman J, et al.** Surgical technique of orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17(1):33-51.
23. **Molmenti EP, Roodhouse TW, Molmenti H, Jaiswal K, Jung G, Marubashi S, et al.** Thrombendvenectomy for organized portal vein thrombosis at the time of liver transplantation. *Ann Surg* 2002;235(2):292-296.
24. **National Health Service (NHS).** Liver transplant : Assessment [online]. London (GBR): NHS UK. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/liver-transplant/who-can-have-it/>.
25. **Nimptsch U, Peschke D, Mansky T.** Mindestmengen und Krankenhaussterblichkeit: Beobachtungsstudie mit deutschlandweiten Krankenhausabrechnungsdaten von 2006 bis 2013. *Gesundheitswesen* 2017;79(10):823-834.
26. **Ostroff JW.** Post-transplant biliary problems. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11(1):163-183.
27. **Ozhathil DK, Li YF, Smith JK, Tseng JF, Saidi RF, Bozorgzadeh A, et al.** Impact of center volume on outcomes of increased-risk liver transplants. *Liver Transpl* 2011;17(10):1191-1199.
28. **Pascher A, Gerlach U, Neuhaus P.** Bile duct strictures after liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30(3):320-325.
29. **Ravaioli M, Zanello M, Grazi GL, Ercolani G, Cescon M, Del Gaudio M, et al.** Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. *Ann Surg* 2011;253(2):378-384.

30. **Schmitz V, Schoening W, Jelkmann I, Globke B, Pascher A, Bahra M, et al.** Different cava reconstruction techniques in liver transplantation: piggyback versus cava resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13(3):242-249.
31. **Taioli E, Venettoni 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.
32. **Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al.** Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006;12(5):726-735.
33. **Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalcin K, Olliff S, Buckels J, et al.** Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000;69(9):1873-1881.

9. Zusammenfassende Dokumentation

- Anlage 1: Beschluss vom 17.05.2018 über eine Wiederaufnahme der Beratungen zu bestehenden Mindestmengenregelungen
- Anlage 2: Beschluss vom 20.12.2018 über eine Beauftragung des IQWiG mit einer Literaturrecherche zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inkl. Teilleber-Lebendspende)
- Anlage 3: Bericht des IQWiG zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende)

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Wiederaufnahme der Beratungen zu bestehenden Mindestmengenregelungen

Vom 17. Mai 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 gemäß 8. Kapitel § 21 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA in der Fassung vom 17. November 2017 (BAnz AT 11.04.2018 B2) beschlossen, die Beratungen zu Kodestreichungen und -ergänzungen in den Ziffern 1-4 sowie zu Kodestreichungen in Ziffer 5 der Anlage der bestehenden Regelungen gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Mindestmengenregelungen, Mm-R) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz S. 5389), zuletzt geändert am 17. November 2017 (BAnz AT 28.12.2017 B5), wieder aufzunehmen.

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

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des IQWiG mit einer Literaturrecherche zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Leber- transplantation (inkl. Teilleber-Lebendspende)

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß 8. Kapitel § 16 Abs. 5 Verfahrensordnung (VerfO) wie folgt zu beauftragen:

I. Auftragsgegenstand

1. Das IQWiG wird beauftragt, eine umfassende systematische Literaturrecherche mit Evidenzbewertung zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität bei
 - Lebertransplantation (inkl. Teilleber-Lebendspende)durchzuführen.

2. Dabei sind folgende Fragestellungen zu bearbeiten:

Untersuchung und Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inkl. Teilleber-Lebendspende).

3. Dabei sind insbesondere folgende Hinweise zu beachten:

- Es sind nationale und internationale Publikationen ab dem Jahr 2000 einzuschließen.
- Ebenso sind Studien zur Untersuchung der Effekte konkret in die Versorgung eingeführter Mindestfallzahlen auf die Qualität einzubeziehen und gesondert dazustellen.
- Detaillierte Beschreibung der in die Studien ein- und ausgeschlossenen betrachteten Leistungen (inkl. Leberteilresektion bei Lebendspende), falls vorhanden mit OPS-Kodes.
- gesonderte Darstellung von Leistungen zur Leberteilresektion bei Malignomen.

II. Hintergrund der Beauftragung

Diese Beauftragung erfolgt im Rahmen der regelmäßigen Überprüfung bestehender Mindestmengenregelungen gemäß 8. Kapitel § 21 Abs. 1 VerfO.

III. Weitere Verpflichtungen

Mit dem Auftrag wird das IQWiG verpflichtet,

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

Über die Auftragsleistung ist ein wissenschaftlicher Bericht als Rapid Report mit externem Review zu erstellen und bei Abschluss dem G-BA vorzulegen.

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

IV. Abgabetermin

Der Bericht ist bis zum 31. August 2019 vorzulegen.

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

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

IQWiG-Berichte – Nr. 813

**Zusammenhang zwischen
Leistungsmenge und Qualität
des Behandlungsergebnisses
bei Lebertransplantation
(inklusive Teilleber-
Lebendspende)**

Auftrag: V18-04
Version: 1.0
Stand: 04.09.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.12.2018

Interne Auftragsnummer:

V18-04

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 Rapid Report wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Der Rapid Report wurde einem externen Review unterzogen.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem externen Reviewer 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 des externen 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.

Externes Review des Rapid Reports

- Prof. Dr. Jürgen Treckmann, Universitätsklinikum Essen – Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie, Essen

Das IQWiG dankt dem extern Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

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

Schlagwörter: Mindestmenge, Lebertransplantation, Systematische Übersicht

Keywords: Minimum Volume, Liver Transplantation, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Leistungsmenge	6
4.1.3 Zielgrößen	6
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Adjustierung	7
4.1.6 Studiendauer	7
4.1.7 Publikationszeitraum	7
4.1.8 Übertragbarkeit.....	8
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	8
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.2 Umfassende Informationsbeschaffung	9
4.2.1 Informationsquellen.....	9
4.2.2 Selektion relevanter Studien.....	10
4.3 Informationsbewertung und Synthese	10
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	10
4.3.2 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse (Fragestellung 1)	11
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials (Fragestellung 2).....	11
4.3.4 Zusammenfassende Bewertung der Informationen	11
5 Ergebnisse	13
5.1 Umfassende Informationsbeschaffung	13
5.1.1 Primäre Informationsquellen	13
5.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	14
5.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken	15

5.1.2.2	Autorenanfragen	15
5.2	Resultierender Studienpool.....	15
5.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	15
5.3.1	Datenquelle und Studiendesign	19
5.3.2	Definition der Leistungsmenge	19
5.3.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
5.3.4	Studienpopulation.....	21
5.3.5	Relevante Zielgrößen	24
5.4	Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse	24
5.5	Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen	29
5.5.1	Ergebnisse zur Mortalität	29
5.5.2	Ergebnisse zur Morbidität	31
5.5.3	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	32
5.5.4	Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer	32
5.5.5	Metaanalysen.....	33
5.5.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	33
5.6	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	33
6	Gesonderte Darstellung von Leistungen zur Leberteilresektion bei Malignomen....	36
7	Diskussion.....	42
8	Fazit.....	45
9	Literatur	46
10	Studienlisten	50
10.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	50
10.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	50
10.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	50
Anhang A – Suchstrategien		57
Anhang B – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....		61
B.1	– Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Reviewer	61

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Fragestellung 1	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Fragestellung 2	9
Tabelle 3: Studienpool für die Fragestellung 1	15
Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen Studien	16
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	21
Tabelle 6: Charakterisierung der Transplantatempfängerinnen und Transplantatempfänger ..	22
Tabelle 7: Matrix der relevanten Zielgrößen.....	24
Tabelle 8: Aussagekraft der Ergebnisse	26
Tabelle 9: Matrix der bei der Adjustierung berücksichtigten Risikofaktoren (Patientenebene).....	27
Tabelle 10: Matrix der bei der Adjustierung berücksichtigten Risikofaktoren (Transplantations-, Krankenhaus- und Behandelndenebene).....	28
Tabelle 11: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach Lebertransplantation.....	30
Tabelle 12: Ergebnisse – Transplantatversagen nach Lebertransplantation	32
Tabelle 13: Übersicht über die beobachteten Ergebnisse der Zielgrößen und den Zusammenhang von Leistungsmenge und Zielgrößen.....	35
Tabelle 14: Charakteristika der Studie zur Leberteilesektion bei Malignomen	37
Tabelle 15: Charakterisierung der Patientinnen und Patienten mit Leberteilesektion bei Malignomen	37
Tabelle 16: Aussagekraft der Ergebnisse zur Leberteilesektion bei Malignomen	38
Tabelle 17: Matrix der relevanten Risikofaktoren, die bei der Adjustierung der Ergebnisse zur Leberteilesektion bei Malignomen berücksichtigt wurden.....	39
Tabelle 18: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach Leberteilesektion bei Malignomen	40
Tabelle 19: Ergebnisse – unerwünschte Wirkungen der Therapie nach Leberteilesektion bei Malignomen.....	40

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HLA	Human Leukocyte-Antigen
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LTx	Lebertransplantation
MELD	Model for End-stage Liver Disease
OE	Organempfängerin und -empfänger
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Organspenderin und -spender
SGB	Sozialgesetzbuch

Kurzfassung

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

Sollten hierbei Daten zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Leberteilektomie bei Malignomen der Leber identifiziert werden, so werden diese ergänzend dargestellt.

Fazit

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende) konnten insgesamt 6 Beobachtungsstudien eingeschlossen werden. Spezifische Ergebnisse zur Teilleber-Lebendspende fanden sich dabei nicht.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergab sich bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Krankenhäuser mit höheren Fallzahlen. Für die intra- oder perioperative Mortalität lagen keine Daten vor.

Für die Zielgröße Transplantatversagen konnte bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses auf Krankenhausebene abgeleitet werden. Die Art und Weise dieses Zusammenhangs in dieser Zielgröße spricht jedoch gegen die Anwendung von Schwellenwerten (z. B. einer Mindestmenge). Weitere Zielgrößen zur Morbidität wurden nicht berichtet. Für die Zielgrößen unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankenhausaufenthaltsdauer konnte aufgrund fehlender verwertbarer Daten kein Zusammenhang auf Krankenhausebene abgeleitet werden. Da keine der eingeschlossenen Studien die Leistungsmenge der behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte oder Pflegekräfte) einbezogen hatte, war auf Ebene der behandelnden Personen keine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses möglich.

Für die Untersuchung der Auswirkungen von konkret für die Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende) in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses konnten keine relevanten Interventionsstudien 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 / 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]. Es gelten allerdings einige Ausnahmeregelungen. So bleiben zum Beispiel Notfälle grundsätzlich von der Mindestmengenregelung unberührt. Oder die für die Krankenhausplanung zuständigen Landesbehörden können Ausnahmeregelungen für solche Leistungen bestimmen, bei denen die Anwendung der Mindestmengenregelung die Sicherstellung einer flächendeckenden Versorgung der Bevölkerung gefährden könnte.

Die derzeit gültige jährliche Mindestmenge für die Lebertransplantation (LTx) inklusive Teilleber-Lebendspenden liegt bei 20 Behandlungen pro Standort eines Krankenhauses [8]. Anders als bei den Vorgaben zur jährlichen Mindestmenge bei Nierentransplantationen werden bei der LTx auch die Organentnahmen (u. a. Leberteileresektionen und Hepatektomien) zur Anzahl der für die Erreichung der Mindestmenge maßgeblichen Interventionen mitgezählt [8].

Lebertransplantation

Bei einer LTx wird der Spenderin oder dem Spender ein Teil des Organs bzw. die vollständige Leber entnommen und der Empfängerin oder dem Empfänger anstelle des erkrankten Organs eingesetzt. Die LTx stellt eine der am häufigsten durchgeführten Organtransplantationen in Deutschland dar. Im Jahr 2017 wurden (inklusive Teilleber-Lebendspenden) insgesamt 795 Lebertransplantationen (Operationen- und Prozedurenschlüssel [OPS] 5-504) sowie 79 Leberteileresektionen beziehungsweise Hepatektomien zur Transplantation (OPS 5-503) durchgeführt [9].

Als häufigste Indikation für eine LTx bei Erwachsenen ist das chronische Leberversagen aufgrund einer Leberzirrhose (z. B. infolge einer Virushepatitis oder eines dauerhaften Alkoholabusus) zu nennen [10-12]. Darüber hinaus ist die LTx insbesondere bei einem akuten Leberversagen (z. B. durch eine Vergiftung) oder bei bestimmten Ausprägungen von malignen Tumoren der Leber (z. B. einem hepatozellulären Karzinom [HCC]) indiziert [11]. Die Krankheitsschwere einer potenziellen Organempfängerin oder eines potenziellen Organempfängers (OE) und Dringlichkeit einer notwendigen LTx werden zumeist mithilfe des sogenannten Model-for-End-stage-Liver-Disease(MELD)-Scores ermittelt. Zur Berechnung dieses Scores werden die 3 Laborparameter Gesamtbilirubin, Serumkreatinin und die International Normalized Ratio (INR) herangezogen [10,13,14]. Der MELD-Score wird unter anderem von Eurotransplant, das die Organvergabe für insgesamt 8 europäische Länder organisiert, für Patientinnen und Patienten aus Deutschland als wesentliches Zuteilungskriterium in der Priorisierung der Empfängerinnen und Empfänger von postmortalen Spenderorganen herangezogen [11].

Bei der häufigsten Form der LTx wird den OEs ein postmortal gespendetes Organ übertragen [15]. Dabei besteht die Option, nach der operativen Entfernung der Spenderleber (Hepatektomie) entweder die gesamte Leber zu transplantieren oder das Spenderorgan im Rahmen einer sogenannten Split-LTx auf 2 OEs aufzuteilen [11]. Aufgrund der notwendigen Organgröße wird beim Teilen der Spenderleber der größere rechte Leberlappen zumeist für erwachsene Empfängerinnen und Empfänger und der kleinere linke Leberlappen für Kinder oder Erwachsene mit geringem Körpergewicht herangezogen [11,15]. Im Jahr 2016 lag der Anteil dieser Split-LTx in Deutschland bei etwa 9 % aller postmortal gespendeten Organe [15]. Im Gegensatz zur postmortalen Spende wird den Organspenderinnen und -spendern (OS) bei der Leber-Lebendspende nur ein Teil der Leber entnommen (Leber[teil]resektion) und den OEs transplantiert. Analog zur Split-LTx hängt die Wahl des zu transplantierenden Leberlappens vom Alter sowie von der Körpergröße und dem Körpergewicht der OEs ab [11,13]. Der bei der Lebendspende verbliebene Anteil der Spenderleber wächst in der Regel innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Transplantation auf etwa 90 % der ursprünglichen Größe an [16,17]. Hinsichtlich der Überlebensraten der OEs zeigen sich zwischen den 3 genannten Transplantationsverfahren nach bis zu 5 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede [18]. Der wesentliche Vorteil der Leber-Lebendspende und der Split-LTx gegenüber der Transplantation des gesamten Organs besteht in der höheren Anzahl an verfügbaren Spenderorganen. Hierdurch kann dem Mangel an Spenderorganen entgegengewirkt werden [11,13,15].

Bei der Zuteilung von Spenderlebern erfolgt vorrangig ein Abgleich der Blutgruppen von OS und OEs. Ein Abgleich von Gewebemerkmale wie dem Human-Leukocyte-Antigen (HLA) wäre im Hinblick auf eine Reduktion möglicher Abstoßungsreaktionen ebenfalls sinnvoll, kann aufgrund des klinisch notwendigen Zeitdrucks jedoch nur für einen Teil der Transplantationen durchgeführt werden [14,19]. Um die Gefahr einer Abstoßungsreaktion und einer nachhaltigen Schädigung des transplantierten Organs zu verringern, erfolgt im Anschluss an die Transplantation regelhaft eine medikamentöse Immunsuppression der OEs [11,14]. Dennoch

kommt es insbesondere innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation bei bis zu 30 % der OEs zu mindestens 1 Episode einer akuten zellulären Abstoßungsreaktion [11,20,21]. Spätere chronische Abstoßungsreaktionen werden bei 3 bis 17 % der Patientinnen und Patienten beobachtet [21]. Postoperativ treten neben Wundinfektionen bei bis zu 5 % der OEs Thrombosen der Leberarterie oder der Pfortader auf [22]. Neben diesen schwerwiegenden vaskulären Ereignissen können auch Gallengangkomplikationen (z. B. intrahepatische Gallenstauung) zu einer bedeutsamen Beeinträchtigung der Organfunktion bis hin zum vollständigen Organversagen mit einer notwendigen Retransplantation führen [22-24].

2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

Sollten hierbei Daten zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Leberteilektomie bei Malignomen der Leber identifiziert werden, so werden diese ergänzend dargestellt.

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 20.12.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer systematischen Literaturrecherche mit Evidenzbewertung zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende) beauftragt.

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

4 Methoden

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

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer LTx (inklusive Teilleber-Lebendspenden) ein Spenderorgan erhielten, aufgenommen.

4.1.2 Leistungsmenge

Die Leistungsmenge wurde definiert als die Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen (inklusive Teilleber-Lebendspenden) pro Krankenhaus, pro Ärztin / Arzt oder pro Kombination Krankenhaus und Ärztin / Arzt innerhalb eines definierten Zeitraums.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden sowohl für die OEs als auch für Lebendspenderinnen und -spender folgende Zielgrößen betrachtet:

- Mortalität, wie z. B.
 - Gesamtmortalität oder
 - intra- oder perioperative Mortalität
- Morbidität, wie z. B.
 - Transplantatversagen
 - Notwendigkeit einer Retransplantation sowie
 - unerwünschte Wirkungen der Therapie, wie z. B.
 - postoperative Wundinfektionen,
 - Thrombose der Leberarterie
 - Gallengangkomplikationen
 - tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombosen sowie Lungenembolien
 - gegebenenfalls weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen
- Krankenhausaufenthaltsdauer

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

4.1.4 Studientypen

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

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

4.1.5 Adjustierung

Die Qualität des Behandlungsergebnisses einer LTx wird von individuellen Risikofaktoren (zum Beispiel Patientenalter oder Begleiterkrankungen) sowie der Durchführung der Transplantation entscheidend beeinflusst. Darüber hinaus kann die Grunderkrankung der Leber und somit die Indikation der LTx maßgeblich auf das Behandlungsergebnis der OEs einwirken. Indikationsspezifisch konnten darüber hinaus noch andere Risikofaktoren möglich 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 worden war.

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

Es 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 USA, Kanada, Australien und Neuseeland berücksichtigt.

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

4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien für die Fragestellung 1

Ein- und Ausschlusskriterien	
E1.1	Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer LTx (inklusive Teilleber-Lebendspende) eine Spenderleber erhielten (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E1.2	Untersuchung zum Zusammenhang von Leistungsmenge Zeitraum und Qualität des Behandlungsergebnisses (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E1.3	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E1.4	Beobachtungsstudie wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E1.5	Adjustierung wie in Abschnitt 4.1.5 formuliert
E1.6	Publikationsdatum ab Januar 2000
E1.7	Vollpublikation verfügbar ^a
E1.8	Studien, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind (siehe auch Abschnitt 4.1.8)
A1.1	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
<p>a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [25] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STROBE-Statements [26] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich waren.</p> <p>ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; LTx: Lebertransplantation; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

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

Ein- und Ausschlusskriterien	
E2.1	Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer LTx (inklusive Teilleber-Lebendspende) eine Spenderleber erhielten (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2.2	Prüfintervention: Anwendung einer Mindestfallzahl (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E2.3	Vergleichsintervention: Anwendung einer anderen oder keiner Mindestfallzahl (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E2.4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E2.5	Kontrollierte Interventionsstudie wie in Abschnitt 4.1.4 und 4.1.5 formuliert
E2.6	Publikationsdatum ab Januar 2000
E2.7	Vollpublikation verfügbar ^a
E2.8	Studien, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind (siehe auch Abschnitt 4.1.8)
A2.1	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
<p>a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [25] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des TREND-Statements [27] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich waren.</p> <p>ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; LTx: Lebertransplantation; 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 5.0 des IQWiG Kapitel 9 [28] reichte es für die Einschlusskriterien E1.1 / E2.1 (Population) und E1.2 (Leistungsmenge) beziehungsweise E2.2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E2.3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) sowie E1.8 / E2.8 (Übertragbarkeit) aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1.1 / E2.1, E1.2 / E2.2 und E2.3 sowie E1.8 / E2.8 bei weniger als 80 % erfüllt waren, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

4.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wurde entsprechend den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG Kapitel 8 [28] eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

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

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

4.2.2 Selektion relevanter Studien

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person 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.

4.3 Informationsbewertung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

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

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

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

Hatten die Autorinnen und Autoren der Studien mehrere statistische Modelle angewandt und die Wahl einer bevorzugten Modellierung für ihre zugrunde liegenden Daten begründet, so wurde das von dem Autorenteam bevorzugte statistische Modell übernommen, 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 verwendet.

4.3.2 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse (Fragestellung 1)

Für die Fragestellung 1 wurde die Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Beobachtungsstudien auf Basis von Qualitätskriterien, die speziell für Studien zur Bewertung von Mengen-Ergebnis-Beziehungen entwickelt worden waren, eingeschätzt [29-32]. Bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse wurde u. a. geprüft, wie die Risikoadjustierung durchgeführt worden war, d. h. welche Risikofaktoren berücksichtigt und welche Quellen verwendet worden waren (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 [33]. Die Vollständigkeit der Berichterstattung (z. B. Beschreibung der ausgewerteten Daten, Angabe von Punktschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten) wurde ebenfalls als Aspekt der Aussagekraft der Ergebnisse betrachtet. Basierend auf der Gesamtheit dieser Qualitätskriterien wurde eine Qualitätseinstufung der Beobachtungsstudien in Studien mit hoher und niedriger Aussagekraft vorgenommen.

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials (Fragestellung 2)

Für die Fragestellung 2 sollte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der eingeschlossenen kontrollierten Interventionsstudien entsprechend den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG Kapitel 9 [28] bewertet werden.

4.3.4 Zusammenfassende Bewertung der Informationen

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

Da eine kategorielle Auswertung mit einem Informationsverlust einhergeht (beispielsweise ist die Linearitätsannahme innerhalb der einzelnen Kategorien verletzt) und im Vergleich zur kontinuierlichen Auswertung weniger zuverlässige Ergebnisse liefern kann [32], wurden die Ergebnisse der kontinuierlichen Modellierung denen einer kategoriellen Modellierung vorgezogen und in den Bericht aufgenommen. 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.

Wenn möglich sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus geeignete metaanalytische Verfahren eingesetzt werden [28]. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall. Sofern möglich, sollten berichtete Ergebnisse zu Subgruppen (z. B. Transplantationen nach Teilleber-Lebendspenden) separat dargestellt und zusammengefasst werden.

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 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 19.03.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 10.3.

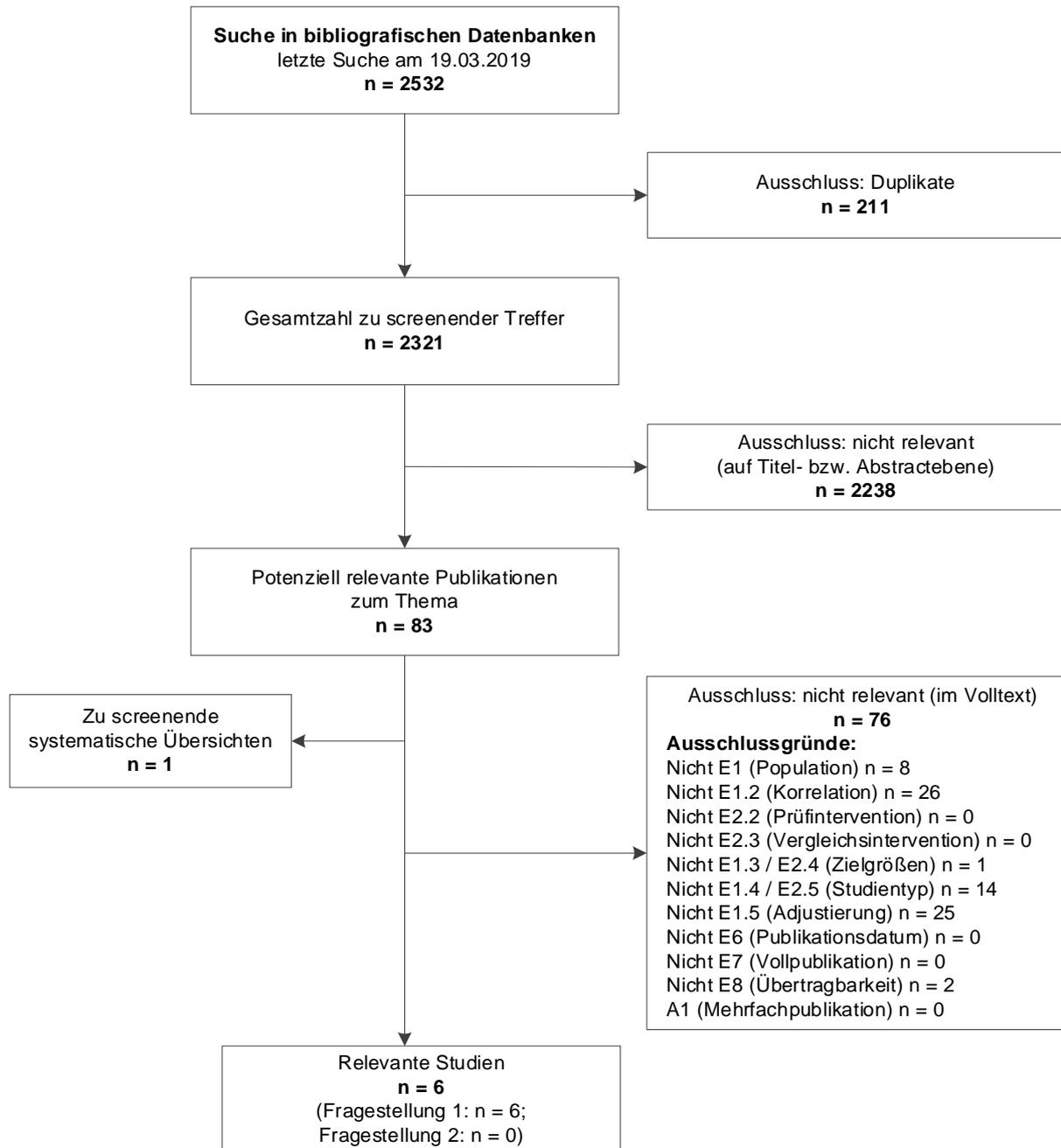


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

5.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

5.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 systematische Übersicht identifiziert – die entsprechende Referenz findet sich in Abschnitt 10.2. Die Referenzliste dieser systematischen Übersicht wurde gesichtet.

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

5.1.2.2 Autorenanfragen

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

5.2 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 6 relevante Studien (6 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 3), die sich allesamt auf Fragestellung 1 bezogen. Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt 10.1.

Tabelle 3: Studienpool für die Fragestellung 1

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Relevant für
Axelrod 2004	ja [34]	Fragestellung 1
Blok 2018	ja [35]	Fragestellung 1
Hollingsworth 2007	ja [36]	Fragestellung 1
Nimptsch 2017	ja [37]	Fragestellung 1
Ozhathil 2011	ja [38]	Fragestellung 1
Taioli 2005	ja [39]	Fragestellung 1

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 wurden keine kontrollierten Interventionsstudien identifiziert.

5.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die berichtsrelevanten Charakteristika der eingeschlossenen Studien zu Fragestellung 1 werden in Tabelle 4 bis Tabelle 6 dargestellt und im Folgenden zusammenfassend erläutert.

Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie / Studientyp ^a	Rekrutierungsland / Beobachtungsdauer ^b / Ziel der Studie	Transplantationsform	N	Definition oder Auswertung der Leistungsmenge / Anzahl der LTx pro Leistungsmengenkategorie
Axelrod 2004 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten des SRTR)	USA / 1996–2000 / Untersuchung des Zusammenhangs von KKH-LM und Gesamtmortalität nach (NTx oder) LTx	k. A. ^c	19 084 ^d	Spannweite der Anzahl an LTx pro KKH und Jahr (Einteilung in Terzile anhand der tatsächlichen LM im Beobachtungszeitraum): niedrige LM: 1–37 (74 KKHs) mittlere LM: 39–66 (25 KKHs) hohe LM: 66–176 (12 KKHs)
Blok 2018 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten des Eurotransplant Network Information System und des Eurotransplant Liver Registry und des European Liver Transplant Registry)	8 Länder der Eurotransplant-Region (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Slowenien, Ungarn) / 2007–2013 / Untersuchung des Zusammenhangs von KKH-LM und Transplantatversagen nach LTx	postmortale Organspende ^e	10 265	Schwellenwerte für die Anzahl an LTx pro KKH und Jahr (Einteilung in Terzile anhand der tatsächlichen LM in den jeweiligen Jahren des Beobachtungszeitraums) ^f : niedrige LM: ≤ 36 (20 KKHs) mittlere LM: > 36 –69 (15 KKHs) hohe LM: ≥ 70 (4 KKHs) Die berichtete Analyse erfolgte mit der LM als kontinuierliche Variable in insgesamt 39 KKHs (Spannweite der LM: 21–768)
Hollingsworth 2007 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten des HCUPNIS)	USA / 1993–2003 / Untersuchung des Zusammenhangs von Einhaltung der LM-Vorgaben durch Medicare bei Leber-, Nieren-, Herz- und Lungentransplantationen und operativer Mortalität bis zur Entlassung aus dem KKH	k. A.	7988 ^d	LM-Vorgaben durch bestehende MMR von Medicare bei LTx (pro KKH und Jahr): nicht erreichte MM: $< 12^g$ erreichte MM: $\geq 12^g$

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie / Studientyp ^a	Rekrutierungsland / Beobachtungsdauer ^b / Ziel der Studie	Transplantationsform	N	Definition oder Auswertung der Leistungsmenge / Anzahl der LTx pro Leistungsmengenkategorie
Nimptsch 2017 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik [DRG-Statistik])	Deutschland / 2006–2013 / Untersuchung der Unterschiede von Krankenhäusern mit Erreichen versus ohne Erreichen der vorgegebenen MM bei Leber- und Nierentransplantationen, bei komplexen Ösophagus- und Pankreaseingriffen, Stammzelltransplantationen und Knie-TEP hinsichtlich der Gesamtmortalität bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus	k. A.	7984 ^{d, h}	LM-Vorgaben durch bestehende Mindestmengenregelung bei LTx (pro KKH und Jahr) ⁱ : nicht erreichte MM: < 20 ^j erreichte MM: ≥ 20 ^j
Ozhathil 2011 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten des SRTR)	USA / 2002–2008 / Untersuchung des Zusammenhangs von KKH-LM und Gesamtmortalität bzw. Transplantatversagen nach LTx	postmortale Spende mit LTx des Vollorgans	31 576 ^k	Spannweite der Anzahl an LTx pro KKH und Jahr (Einteilung in Terzile anhand der tatsächlichen LM in den jeweiligen Jahren des Beobachtungszeitraums): niedrige LM: 5–48 (39–67 ^l KKHs) mittlere LM: 49–77 (18–33 ^l KKHs) hohe LM: 78–215 (7–24 ^l KKHs)
Taioli 2005 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten der nationalen italienischen Datenbank für solide Organtransplantationen)	Italien / 2000–2002 / Untersuchung des Zusammenhangs von KKH-LM und Gesamtmortalität bzw. Transplantatversagen bei Leber-, Nieren- und Herztransplantationen ^m	k. A.	2161 ^d	LM als kontinuierliche Variable ohne Angabe eines Schwellenwerts in insgesamt 18 KKHs (Spannweite der LM: 12–376)

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

<p>a: Sofern bei einer Studie, wie z. B. Sekundärdatenanalysen / Registerstudien, eine Datenquelle angegeben wurde, wird die Datenquelle entsprechend hier eingetragen.</p> <p>b: Bei z. B. Sekundärdatenanalysen / Registerstudien ist unter Beobachtungsdauer der Zeitraum der Datenerhebung zu verstehen.</p> <p>c: Es findet sich lediglich der Hinweis, dass es sich bei 2,1 % (KKHs mit hoher LM) bzw. 2,4 % (KKHs mit niedriger beziehungsweise mittlerer LM) der Transplantationen um Leber-Lebendspenden handelte.</p> <p>d: Angaben zu Patientinnen und Patienten mit LTx</p> <p>e: Bei 3,0 % der LTx wurden Split-LTx transplantiert (KKHs mit niedriger LM: 2,2 % / KKHs mit mittlerer LM: 3,6 % / KKHs mit hoher LM: 2,5 %).</p> <p>f: Für die LM als kategorielle Variable wurden keine Ergebnisse berichtet. Darüber hinaus wurde mithilfe von Fragebogen auch die LM der behandelnden Ärztinnen und Ärzte abgefragt. Angaben zur Größe dieser LM oder zum Zusammenhang von LM und Qualität des Behandlungsergebnisses wurden ebenfalls nicht berichtet.</p> <p>g: 59 KKH erfüllten die Vorgabe und 29 KKH erfüllten die Vorgabe nicht.</p> <p>h: ohne Leberteileresektionen, Hepatektomien oder postmortale Organentnahmen</p> <p>i: Leistungen zur Entnahme der Spenderorgane und der erkrankten Organe der Organempfängerinnen und Organempfänger blieben in der Analyse explizit unberücksichtigt.</p> <p>j: Im Mittel erfüllten 17 KKH die Vorgabe und 7 KKH erfüllten die Vorgabe nicht.</p> <p>k: Ergebnisse werden nur zu 11 783 von 15 668 Patientinnen und Patienten mit einem Donor Risk Index > 1,9 berichtet.</p> <p>l: Die jährliche Anzahl an Kliniken in den jeweiligen Leistungsmengenkategorien variierte über den Beobachtungszeitraum.</p> <p>m: 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.</p> <p>DRG: Diagnosis Related Groups; k. A.: keine Angabe; KKH: Krankenhaus; HCUPNIS: Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample; LM: Leistungsmenge; LTx: Lebertransplantation; MM(R): Mindestmenge(nregelung); N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NTx: Nierentransplantation; OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network; SRTR: Scientific Registry of Transplants Recipients; TEP: Totalendoprothese</p>
--

5.3.1 Datenquelle und Studiendesign

Es wurden 6 retrospektive Beobachtungsstudien eingeschlossen, deren Analysen auf Daten klinischer Register beziehungsweise auf Entlassungs- / Abrechnungsdaten beruhen. 2 Studien (Axelrod 2004 und Ozhatil 2011) nutzten die Daten des US-amerikanischen Scientific Registry of Transplants Recipients, das sich im Wesentlichen aus den Eingaben des Organ Procurement and Transplantation Network speist [40]. In Hollingsworth 2007 hingegen wurde auf Entlassungsdaten des Nationwide Inpatient Sample (des Healthcare Cost and Utilization Project) zurückgegriffen. Diese stratifizierte Stichprobe umfasste standardisierte Daten von etwa 20 % aller stationär behandelten Patientinnen und Patienten in den USA [36]. Die verbleibenden 3 Studien zogen ausschließlich europäische Daten heran: Während für Nimptsch 2017 die Abrechnungsdaten aller deutschen Krankenhäuser (fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik) ausgewertet wurden, stützte sich Taioli 2005 alleinig auf eine nationale Datenbank für solide Organtransplantationen. Diese bezog zum Studienzeitpunkt LTx-Behandlungsdaten von insgesamt 18 italienischen Krankenhäusern ein. Die Analysen in Blok 2018 basierten auf Daten des Europäischen Lebertransplantationsregisters, das sämtliche Informationen aus den Eurotransplant-Zentren in Belgien, Deutschland, Kroatien, Niederlande, Österreich, Slowenien und Ungarn heranzog. Lediglich Luxemburg als 8. Eurotransplant-Mitgliedsland steuerte zu dieser Erhebung keine Daten bei, da zum Zeitpunkt der Studierendurchführung kein LTx-Zentrum existierte.

In 5 der 6 eingeschlossenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses als primäres Studienziel untersucht. Nur in Taioli 2005 lag der Fokus vorrangig auf der 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. Der Zeitraum der Datenerhebung variierte je nach Studie zwischen 3 (Taioli 2005) und 11 Jahren (Hollingsworth 2007). Auch die Stichprobengröße war sehr unterschiedlich: Während Taioli 2005 insgesamt 2161 Patientinnen und Patienten mit LTx einschließen konnte, war die Stichprobe bei Ozhatil 2011 mit 31 576 deutlich größer. Allerdings wurde hiervon in der Auswertung nur eine Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit einem Donor Risk Index > 1,9 ausgewertet (N = 11 783).

5.3.2 Definition der Leistungsmenge

In allen 6 eingeschlossenen Studien wurde die Leistungsmenge als Anzahl der pro Krankenhaus durchgeführten LTx definiert. Dabei wurden – sofern Angaben zur Transplantationsform vorlagen – nahezu ausschließlich Transplantationen nach postmortalen Spende des Vollorgans betrachtet. Spezifische Daten zur Teilleber-Lebendspende fanden sich in keiner der Studien.

Eine explizite Differenzierung der Interventionen in die operative Entnahme der Spenderorgane und die Implantation bei den OEs erfolgte nur in Nimptsch 2017. Da in dieser Studie alleinig das Behandlungsergebnis für die OEs bewertet werden sollte, blieben alle Interventionen zur Organentnahme in der Analyse unberücksichtigt.

Lediglich in 2 Studien (Blok 2018 und Taioli 2005) erfolgte die Analyse des Zusammenhangs anhand von kontinuierlichen Daten zur Leistungsmenge der Krankenhäuser. In 3 der 6 eingeschlossenen Studien (Axelrod 2004, Blok 2018 und Ozhathil 2011) wurden die Schwellenwerte zur Differenzierung von hohen, mittleren und niedrigen LTx-Leistungsmengen mithilfe der tatsächlichen Leistungsmengen pro Krankenhaus und Jahr beziehungsweise über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg festgelegt (siehe Tabelle 4). Dies führte dazu, dass die Stichproben in den jeweiligen Kategorien eine gewünschte Größe erreichten (z. B. 1/3 aller ausgewerteten Patientinnen und Patienten), und die Kategorien somit vergleichbar waren. In Blok 2018 wurde die kategoriellen Daten jedoch nicht zur Analyse herangezogen.

In 2 der 6 Studien (Hollingsworth 2007, Nimptsch 2017) wurde hingegen der national vorgegebene Schwellenwert der zum Studienzeitpunkt gültigen Mindestmengenregelung herangezogen. Dieser lag für Hollingsworth 2007 bei mindestens 12 LTx pro Krankenhaus und Jahr (Medicare / USA) und für Nimptsch 2017 bei mindestens 20 LTx pro Krankenhaus und Jahr (Deutschland).

Angaben zu definierten (Schwellenwerten von) Leistungsmengen von behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte) fanden sich nicht. In keiner der Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge auf Ebene der behandelnden Personen und der Qualität des Behandlungsergebnisses untersucht.

5.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien aller 6 Studien waren nahezu identisch (siehe Tabelle 5). Lediglich in Nimptsch 2017 wurde auf eine Eingrenzung auf erwachsene LTx-Patientinnen und -Patienten verzichtet. Die Nichtberücksichtigung von Krankenhäusern mit weniger als 5 LTx pro Jahr und der Ausschluss von Teil- oder Mehrfachlebertransplantationen in Ozhathil 2011 wurden seitens des Autorenteam nicht näher begründet.

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Axelrod 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchführung einer LTx ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ Patientinnen und Patienten mit einer Nachbeobachtungsdauer von \geq 1 Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Blok 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchführung einer LTx ▪ Alter \geq 18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Hollingsworth 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchführung einer LTx ▪ Alter \geq 18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Nimptsch 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchführung einer LTx 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Ozhathil 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchführung einer LTx ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ KKH mit \geq 5 LTx/Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teillebertransplantationen (z. B. LTx nach Lebendspende oder Split-LTx) ▪ Mehrfachlebertransplantationen
Taioli 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchführung einer LTx ▪ Alter \geq 18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
k. A.: keine Angabe; KKH: Krankenhaus; LTx: Lebertransplantation		

5.3.4 Studienpopulation

Hinsichtlich des Alters und der Anteile an eingeschlossenen Frauen und Männern waren die Studienpopulationen der Studien vergleichbar. Sofern angegeben, lag das mittlere Alter zwischen 46 und 55 Jahren und die Studienteilnehmer waren zu etwa 2/3 männlichen Geschlechts (siehe Tabelle 6). Hinsichtlich der Angaben zu Erkrankungen, der Dringlichkeit eines Spenderorgans oder zu vorangegangenen LTx zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Studien. Es wurde in keiner der Studien adäquat beschrieben, inwieweit berichtete Erkrankungen ursächlich für die LTx-Indikation anzusehen sind oder lediglich als Begleiterkrankung aufgeführt werden. Unspezifische Angaben wie bösartige Neubildungen ohne jegliche Beschreibung der betroffenen Organe oder Körperregionen erschweren die Interpretation der Relevanz dieser Informationen. Zudem variierte die Häufigkeit berichteter Erkrankungen erheblich zwischen den Studien: Während in Axelrod 2004 der Anteil an Patientinnen und Patienten mit maligner Erkrankung zwischen 2,1 und 4,6 % lag, wurde dieser in Nimptsch 2017 mit rund 30 % beziffert. Ähnliche Unterschiede fanden sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Nimptsch 2017: 21,0 bis 23,1 %) beziehungsweise mit Hämodialysepflicht (Ozhathil 2011: 1,79 bis 2,35 %). Der MELD-Score als etabliertes Instrument zur Bewertung der Dringlichkeit einer LTx und zur Allokation von Spenderorganen wurde nur in 2 der 6 Studien berichtet (Blok 2018, Ozhathil 2011). Dabei variierte der Wert zwischen 17 und 20 Punkten. Ebenso fanden sich nur in 3 Studien (Axelrod 2004, Blok 2018, Ozhathil 2011) Informationen zur beobachteten mittleren kalten Ischämiezeit, die genau wie die kaum berichteten Transplantationsformen (siehe Tabelle 4) als potenziell relevanter Effektmodifikator maßgeblichen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse nehmen könnte.

Tabelle 6: Charakterisierung der Transplantatempfängerinnen und Transplantatempfänger

Studie Leistungsmengen- kategorie ^a	N	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m], %	Grund- und Nebenerkrankungen, % ^b	MELD-Score, MW (SD) / Anteil Patientinnen und Patienten mit früherer LTx, %	Kalte Ischämiezeit [Stunden], MW (SD)
Axelrod 2004	19 084 ^c	Anteil der Patientinnen und Patienten 18–34 / 35–49 / 50–64 / > 64 Jahre, % ^c		cholestatische Lebererkrankung / akute hepatische Nekrose / metabolische Erkrankung / maligne Erkrankung ^c		
niedrige LM: ≤ 37 LTx	6258 ^c	7,5 / 43,9 / 42,7 / 6,0	k. A.	13,3 / 8,2 / 3,2 / 2,1	k. A. / 7,5 ^c	8,6 (k. A.) ^c
mittlere LM: 39–66 LTx	6270 ^c	7,6 / 42,0 / 43,2 / 7,2	k. A.	13,6 / 9,2 / 3,0 / 2,5	k. A. / 8,8 ^c	8,3 (k. A.) ^c
hohe LM: ≥ 66 LTx	6556 ^c	7,8 / 37,7 / 44,1 / 10,4	k. A.	14,0 / 6,5 / 3,1 / 4,6	k. A. / 11,4 ^c	8,8 (k. A.) ^c
Blok 2018	10 265	Median (IQR)		akutes Leberversagen / choles- tatische Erkrankung / chronische Hepatitis-C-Erkrankung, %		8,8 ^e (7,0; 10,7) ^e
niedrige LM: ≤ 36 LTx	2602	55 (48; 62)	31 ^d / 69	10 / 9 / 8	18 ^e (11; 31) ^e / 13 ^f	
mittlere LM: > 36–69 LTx	5084	55 (47; 61)	33 ^d / 67	11 / 13 / 9	18 ^e (11; 30) ^e / 13 ^f	
hohe LM: ≥ 70 LTx	2579	54 (48; 60)	34 ^d / 66	5,9 / 13 / 14	17 ^e (12; 28) ^e / 13 ^f	
Hollingsworth 2007	7988 ^c	MW (SD)				
niedrige LM: < 12 LTx		46,3 (14,1) ^c	38 ^c / 62 ^{c, d}	k. A.	k. A. / k. A.	k. A.
hohe LM: ≥ 12 LTx		49,4 (2,2) ^c	38 ^c / 62 ^{c, d}	k. A.	k. A. / k. A.	k. A.
Nimptsch 2017	7984 ^{c, g}	MW (SD)		akutes Leberversagen / Gerinnungsstörung / maligne Erkrankung / Hypertonie / Diabetes mellitus / chronische Niereninsuffizienz ^h	k. A. / k. A.	k. A.
niedrige LM: < 20 LTx		52,8 (k. A.) ^c	34,3 ^c / 65,7 ^{c, d}	24,6 / 73,0 / 31,0 / 24,8 / 25,8 / 21,0		
hohe LM: ≥ 20 LTx		47,9 (k. A.) ^c	35,3 ^c / 64,7 ^{c, d}	14,2 / 73,2 / 29,9 / 30,3 / 30,7 / 23,1		

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Transplantatempfängerinnen und Transplantatempfänger (Fortsetzung)

Studie Leistungsmengenkategorie ^a	N	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m], %	Grund- und Nebenerkrankungen, % ^b	MELD-Score, MW (SD) / Anteil Patientinnen und Patienten mit früherer LTx, %	Kalte Ischämiezeit [Stunden], MW (SD)
Ozhathil 2011	15 668 ⁱ	Median (IQR)		hämodialysepflichtige Patientinnen und Patienten (vor LTx)		
niedrige LM: ≤ 48 LTx	4593	54,0 (k. A.)	33,20 / 66,8 ^d	2,35	20,1 (9,0) / k. A.	7,5 ^e (k. A.) ^e
mittlere LM: 49–77 LTx	5364	54,8 (k. A.)	33,84 / 66,2 ^d	1,79	20,0 (8,7) / k. A.	7,9 ^e (k. A.) ^e
hohe LM: > 77 LTx	5711	54,9 (k. A.)	34,09 / 65,9 ^d	2,14	18,6 (8,5) / k. A.	7,4 ^e (k. A.) ^e
Taioli 2005 k. A. (LM als kontinuierliche Variable)	2161 ^c	k. A. ^j	k. A.	k. A.	k. A. / k. A.	k. A.

a: Angabe der jährlichen Fälle
b: Eine eindeutige Trennung von Grund- und Nebenerkrankungen ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.
c: Angaben zu Patientinnen und Patienten mit LTx
d: eigene Berechnung
e: Median (IQR)
f: übergreifend über alle LM-Kategorien
g: Anzahl an LTx ohne Leberteilresektionen, Hepatektomien oder postmortalen Organentnahmen
h: Auszug der am häufigsten berichteten Grund- und Nebenerkrankungen der Patientinnen und Patienten mit LTx
i: Insgesamt wurden 31 576 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In der Analyse wurden jedoch nur die 15 668 Patientinnen und Patienten mit einem DRI > 1,9 (als medianer DRI aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) herangezogen. Ergebnisse werden nur für 11 783 Patientinnen und Patienten mit einem DRI > 1,9 berichtet.
j: Es findet sich lediglich die Angabe, dass die Hälfte der Organempfängerinnen und -empfänger älter als 50 Jahre war.
DRI: Donor Risk Index; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; LM: Leistungsmenge; LTx: Lebertransplantation; m: männlich; MELD: Model for End-stage Liver Disease; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich

5.3.5 Relevante Zielgrößen

Alle 6 eingeschlossenen Studien berichteten Daten zu relevanten Zielgrößen (siehe Tabelle 7). Dabei wurden in 4 Studien verwertbare Ergebnisse zur Gesamtmortalität berichtet. Daten zur intra- oder perioperativen Mortalität wurden in keiner der Studien erhoben. Zur Zielgrößenkategorie Morbidität fanden sich nur in 3 der 6 Studien verwertbare Daten zum Transplantatversagen. Zu den Zielgrößen Notwendigkeit einer Retransplantation, unerwünschte Wirkungen der Therapie, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen) oder Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in keiner der Studien (verwertbare) Ergebnisse berichtet.

Tabelle 7: Matrix der relevanten Zielgrößen

Studie	Zielgrößen						
	Mortalität		Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankenhausaufenthaltsdauer
	Gesamtmortalität	Intra- oder perioperative Mortalität	Transplantatversagen	Notwendigkeit einer Retransplantation	Unerwünschte Wirkungen der Therapie		
Axelrod 2004	●	-	-	-	-	-	-
Blok 2018	-	-	●	-	-	-	-
Hollingsworth 2007	●	-	-	-	-	-	-
Nimptsch 2017	●	-	-	-	-	-	○
Ozhathil 2011	●	-	●	-	-	-	-
Taioli 2005	○	-	●	-	-	-	-

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
○: Daten wurden berichtet, waren für die Untersuchung jedoch nicht verwertbar.
-: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Die Zielgröße wurde nicht erhoben.

5.4 Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse

Die Aussagekraft der Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien wurde mit niedrig bewertet (siehe Tabelle 8). Ursächlich hierfür war vor allem die häufig fehlende Berücksichtigung von Risikofaktoren auf Ebene der Krankenhäuser (z. B. Bettenkapazität oder Standort) und der behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte) in der Adjustierung der Studienergebnisse. Auch im Hinblick auf weitere relevante Risikofaktoren variierte die Auswahl der berücksichtigten Faktoren zwischen den verwertbaren Studien (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10). Während in fast allen Studien Daten zum Alter und Geschlecht der analysierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung einbezogen wurden, berücksichtigten nur ein Teil der Studien wesentliche Grund- und / oder Begleiterkrankungen

der OEs, das Alter und (bei postmortalen Spenden) die Todesursache der OS sowie die Verfahren zur Organallokation oder Transplantation (z. B Anteil an Split-LTx). Potenziell relevante Faktoren wie beispielsweise bestehende Hepatitis-Infektionen, die Übereinstimmung der Blutgruppen von OS und OE sowie die Art der Organspende (postmortale oder Lebendspende) oder kombinierte Transplantationen wurden jeweils nur in 1 Studie herangezogen.

Clustereffekte, die in der Analyse auf möglichen Abhängigkeiten von Patientinnen und Patienten aus demselben Krankenhaus beruhen, wurden in allen eingeschlossenen Studien adäquat berücksichtigt. Hierfür wurden verallgemeinernde Schätzgleichungen (Generalized-Estimating-Equations-Modelle) (Axelrod 2004, Hollingsworth 2007, Nimptsch 2017), Random-Effect-Modelle (Blok 2018, Taioli 2005) oder ein Frailty-Modell (Ozhathil 2011) verwendet.

Darüber hinaus wurde nur in 1 (Blok 2018) der 6 Studien beschrieben, ob die der Analyse zugrunde liegenden Datensätze vollständig auswertbar waren oder einzelne Patientinnen und Patienten (beispielsweise aufgrund widersprüchlicher oder fehlender Angaben in der Datenbank) nicht in die Analyse eingingen. Zudem fanden sich in keiner der Studien Informationen zur Überprüfung der Modellgüte oder zu einer möglichen Validierung des Analysemodells. In 1 Studie (Ozhathil 2011) wurden überdies nur Ergebnisse für einen Teil einer vorab nicht definierten Subgruppe (Donor Risk Index > 1,9) berichtet. Ergebnisse zu allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden nicht dargestellt.

Tabelle 8: Aussagekraft der Ergebnisse

Studie	Gute Qualität der individuellen Daten	Patientenfluss adäquat	Analyse der Menge	Plausibles Verfahren zur Bestimmung der Mengengrenze	Geeignete Modellklasse	Adäquate Berücksichtigung von Clustereffekten	Adäquate Risikoadjustierung	Adäquater Umgang mit fehlenden Daten	Angaben zur Überprüfung der Modelgüte	Validierung des Modells	Angabe zur Punktschätzung inklusive Präzisionsangabe	Adäquate Berichterstattung relevanter Aspekte	Sonstige Aspekte	Aussagekraft der Ergebnisse
Axelrod 2004	nein	unklar	kategoriiell	ja	ja	ja	nein ^a	unklar	nein	unklar	ja	unklar	nein	niedrig
Blok 2018	nein	ja	kontinuierlich ^b	ja	ja	ja	nein ^a	nein	nein	unklar	teilweise ^c	ja	nein	niedrig
Hollingsworth 2007	nein	unklar	kategoriiell	ja	ja	ja	nein ^a	unklar	nein	unklar	teilweise ^d	ja	nein	niedrig
Nimptsch 2017	ja	unklar	kategoriiell	ja	ja	ja	nein ^a	unklar	nein	unklar	teilweise ^d	unklar	keine Angaben zu den in der Analyse berücksichtigten Transplantationsvarianten	niedrig
Ozhathil 2011	ja	unklar	kategoriiell	ja	ja	ja	nein ^a	unklar	nein	unklar	ja	nein ^e	nein	niedrig
Taioli 2005	ja	unklar	kontinuierlich	ja	ja	ja	nein ^a	unklar	nein	unklar	nein ^f	nein ^g	keine verwertbaren Ergebnisse zur Mortalität. Ungeplante Auswertung zur Rehabilitation	niedrig
<p>a: keine Risikoadjustierung auf Krankenhausebene und auf Ebene der behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte)</p> <p>b: Es erfolgte ebenfalls eine kategorielle Auswertung der Daten. Ergebnisse wurden jedoch ausschließlich für die kontinuierliche Analyse berichtet.</p> <p>c: Die Ergebnisse werden ausschließlich anhand eines p-Werts und einer zugehörigen Grafik berichtet.</p> <p>d: keine Angabe von p-Werten</p> <p>e: Es werden keine Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit $DRI \leq 1,9$ aus der Hauptanalyse berichtet. Zudem fehlt ein hoher Anteil der Werte für Patientinnen und Patienten mit $DRI > 1,9$.</p> <p>f: Es finden sich lediglich ein Korrelationskoeffizient und der zugehörige p-Wert für die Zielgröße Transplantatversagen.</p> <p>g: Teils finden sich widersprüchliche Angaben im Fließtext der Publikation sowie unklare Grafiken.</p> <p>DRI: Donor Risk Index</p>														

Tabelle 9: Matrix der bei der Adjustierung berücksichtigten Risikofaktoren (Patientenebene)

Studie	Risikofaktoren: Patientinnen und Patienten (Organempfängerinnen und -empfänger)															
	Alter	Geschlecht	Ethnie	Grunderkrankung(en)	Begleiterkrankungen	Nachgewiesene Hepatitis-B-Infektion	Nachgewiesene Hepatitis-C-Infektion	Funktionaler Status vor LTx	Hämodialysepflicht vor LTx	MELD-Score / UNOS-Status vor LTx	Vorangegangene Organtransplantation(en)	Präoperative Aufnahme in Krankenhaus oder Intensivstation	(Erhöhte) Serumkreatininwerte	Art der Krankenversicherung	Regionale Unterschiede zwischen OS und OEs	Blutgruppenübereinstimmung von OS und OEs
Axelrod 2004	●	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	●	●	-	-	-
Blok 2018	● ^a	● ^a	-	● ^a	-	-	-	-	-	● ^a	● ^a	-	-	-	-	-
Hollingsworth 2007	●	●	●	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-
Nimptsch 2017	●	●	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozhathil 2011	●	-	●	-	-	-	-	●	●	●	-	-	-	-	● ^b	-
Taioli 2005	●	●	-	-	●	●	●	-	-	●	●	-	-	-	-	●

●: Risikofaktor wurde bei der Adjustierung berücksichtigt.
 -: Es wurde keine Adjustierung nach diesem Risikofaktor durchgeführt.
 a: Die Risikofaktoren wurden anhand des Simplified Recipient Risk Index in der Adjustierung berücksichtigt.
 b: Dieser Risikofaktor wurde über den DRI im Modell berücksichtigt.
 DRI: Donor Risk Index; LTx: Lebertransplantation; MELD: Model for End-stage Liver Disease; OE: Organempfängerin und Organempfänger; OS: Organ-spende-rinnen und Organspende-r; UNOS: United Network for Organ Sharing

Tabelle 10: Matrix der bei der Adjustierung berücksichtigten Risikofaktoren (Transplantations-, Krankenhaus- und Behandelndenebene)

Studie	Risikofaktoren																		
	Transplantation (inklusive Organspenderinnen und -spender)													Krankenhaus			Behandelnde Personen		
	Alter der OS	Geschlecht der OS	Ethnie der OS	Gewicht der OS	Größe der OS	Todesursache der OS	Zustand der Spenderleber	Spende nach Herztod	Transplantationsverfahren (z. B. Split-LTx)	Postmortale Organspende oder Lebendspende	Kalte Ischämiezeit	Jahr der Transplantation	Kombinierte Transplantation	Verfahren zur Zuteilung des Spenderorgans	Anbindung an medizinischen Lehrbetrieb	Bettenkapazität	Standort des Krankenhauses	Trägerschaft / Gewinnorientierung	Leistungsmenge
Axelrod 2004	●	●	●	-	-	●	-	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-
Blok 2018	● ^a	-	-	-	-	● ^a	● ^{a, b}	● ^a	● ^a	-	● ^a	-	-	● ^{a, c}	-	-	-	-	-
Hollingsworth 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-
Nimptsch 2017	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-
Ozhathil 2011	● ^d	-	● ^d	-	● ^d	● ^{d, e}	-	●	-	-	● ^d	-	-	-	-	-	-	-	-
Taioli 2005	●	-	-	-	-	●	-	-	●	-	●	-	●	●	-	-	-	-	-

●: Risikofaktor wurde bei der Adjustierung berücksichtigt.
 -: Es wurden keine Adjustierung nach diesem Risikofaktor durchgeführt.
 a: Die Risikofaktoren wurden anhand des Eurotransplant Donor Risk Index in der Adjustierung berücksichtigt.
 b: berücksichtigt anhand der aktuellen Serumwerte der Gamma-Glutamyltransferase
 c: Dieser Risikofaktor berücksichtigte auch die Zuteilung eines mehrfach abgelehnten Spenderorgans mithilfe eines beschleunigten Vermittlungsverfahrens (Rescue Allocation).
 d: Dieser Risikofaktor wurde über den DRI im Modell berücksichtigt.
 e: Neben der Todesursache wurde über den DRI als weiterer Risikofaktor berücksichtigt, ob die Organentnahme nach dem Herztod der Spenderin oder des Spenders erfolgte.
 DRI: Donor Risk Index; LTx: Lebertransplantation; OS: Organspenderin und -spender

5.5 Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den für den Bericht relevanten Zielgrößen dargestellt. Wie in Abschnitt 5.4 beschrieben weisen die Ergebnisse aller verwertbaren Studien eine niedrige Aussagekraft auf. Ergebnisse zur Teilleber-Lebendspende fanden sich nicht.

5.5.1 Ergebnisse zur Mortalität

In 5 der 6 eingeschlossenen Studien werden Ergebnisse zur Zielgrößenkategorie Mortalität berichtet. Zur Gesamtmortalität zeigte sich in 2 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (Hollingsworth 2007) beziehungsweise 12 Monate nach Durchführung der LTx (Axelrod 2004) zugunsten der Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge im Vergleich zu den Krankenhäusern mit niedriger Leistungsmenge (siehe Tabelle 11). Darüber hinaus zeigte sich auch nach bis zu 60 Monaten nach Durchführung der LTx anhand der Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge im Vergleich zu den Krankenhäusern mit niedriger und mittlerer Leistungsmenge (Ozhathil 2011). Hierbei gingen jedoch ausschließlich Daten von 11 783 der 15 668 Patientinnen und Patienten mit einem Donor Risk Index von $> 1,9$ in die Analyse ein. Die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation ($N = 31\,576$) wurden nicht berichtet.

In einer 4. Studie (Nimptsch 2017) fand sich für die Daten bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kliniken, die die Mindestmengenvorgaben in Deutschland (jährlich ≥ 20 LTx pro Standort eines Krankenhauses) unterschritten beziehungsweise einhielten. Die Ergebnisse aus Taioli 2005 waren nicht verwertbar, da lediglich die jeweiligen Überlebensraten aller einbezogenen Krankenhäuser, jedoch kein Punktschätzer oder Korrelationsmaß berichtet wurden.

Zur Operationalisierung intra- oder perioperative Mortalität wurden keine Daten berichtet.

Tabelle 11: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach Lebertransplantation

Studie	Definition der Zielgröße	N	Angabe zur Leistungsmenge ^a	Mortalität roh, %	Adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Axelrod 2004	Gesamtmortalität 12 Monate nach LTx	19 084	niedrige LM: 21 ^b mittlere LM: 48 ^b hohe LM: 93 ^b	16,9 14,7 15,9	1,30 [1,09; 1,56]; 0,004 1,05 [0,84; 1,30]; 0,68 Referenz
Hollingsworth 2007	Gesamtmortalität bis zur Entlassung aus dem KKH	7988	niedrige LM: < 12 hohe LM: ≥ 12	k. A. ^c k. A. ^c	1,50 [1,12; 2,02]; p < 0,05 Referenz
Nimptsch 2017	Gesamtmortalität bis zur Entlassung aus dem KKH	7984	niedrige LM: < 20 hohe LM: ≥ 20	19,6 ^d 15,3 ^d	Referenz 0,97 [0,69; 1,37]; n. s.
Ozhathil 2011	Gesamtmortalität ^e nach bis zu 60 Monaten	11 783 ^f	niedrige LM: 31 ^b mittlere LM: 64 ^b hohe LM: 102 ^b	16,4 ^g / 27,2 ^g / 35,3 ^g 15,5 ^g / 26,4 ^g / 33,2 ^g 13,1 ^g / 22,8 ^g / 31,7 ^g	Referenz 0,90 ^h [0,83; 0,97]; 0,004
Taioli 2005	Gesamtmortalität ^e nach 12 Monaten	2161	89 ⁱ	16,3 ^{g, j} / k. A. ^g / k. A. ^g	keine verwertbaren Daten

a: pro Krankenhaus und Jahr

b: mediane LM

c: Die Mortalitätsrate bis zur Entlassung aus dem KKH lag übergreifend über alle KKH mit niedriger und hoher LM bei 9 %.

d: Die adjustierten Mortalitätsraten lagen bei 15,9 %, 95 %-KI: [12,9 %; 19,3 %] (niedrige LM) beziehungsweise 15,5 %, 95 %-KI: [14,7 %; 16,5 %] (hohe LM). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

e: Die Zielgröße wurde in der Publikation abwechselnd als Gesamtüberleben (Fließtext) bzw. Gesamtmortalität (Abstract, Methodik) angegeben.

f: Es werden ausschließlich Ergebnisse von 11 783 der 15 668 Patientinnen und Patienten mit einem Donor Risk Index > 1,9 berichtet. Die gesamte Studienpopulation umfasste 31 576 Patientinnen und Patienten.

g: eigene Berechnung; nach 12 / 36 / 60 Monaten

h: adjustiertes Hazard Ratio

i: eigene Berechnung (Die LM pro KKH variierte im Beobachtungszeitraum zwischen 12 und 376 Lebertransplantationen pro Jahr.)

j: Im Fließtext wird die Überlebensrate abweichend mit 84,1 % angegeben. Die adjustierte Gesamtüberlebensrate aller Patientinnen und Patienten wird mit 85,8 % angegeben.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KKH: Krankenhaus; LM: Leistungsmenge; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n. s.: nicht signifikant

5.5.2 Ergebnisse zur Morbidität

Insgesamt 3 der 6 eingeschlossenen Studien berichteten Ergebnisse zur Zielgrößenkategorie Morbidität. Hierbei zeigte sich hinsichtlich des Transplantatversagens in 1 Studie (Ozhathil 2011) ein statistisch signifikanter Unterschied nach bis zu 60 Monaten zugunsten der Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge im Vergleich zu Krankenhäusern mit niedriger und mittlerer LTx-Leistungsmenge (siehe Tabelle 12). Hierbei gingen jedoch ausschließlich Daten von 11 783 der 15 668 Patientinnen und Patienten mit einem Donor Risk Index von $> 1,9$ in die Analyse ein. Die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation ($N = 31\,576$) wurden nicht berichtet. Die Studie Taioli 2005 konnte für die Zielgröße Transplantatversagen keine statistisch signifikante Korrelation von Leistungsmenge und Behandlungsergebnis feststellen (siehe Tabelle 12). In einer 3. Studie (Blok 2018) zeigte sich anhand kontinuierlich ausgewerteter Daten bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,3 Jahren eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Leistungsmenge pro Krankenhaus und der Qualität des Behandlungsergebnisses. Diese Korrelation verlief jedoch nicht linear (Nichtlinearitätstest: $p < 0,001$ [P-Splines mit 4 Freiheitsgraden]). Vielmehr sank die Transplantatversagensrate gemäß grafischer Darstellung zwischen 0 und etwa 50 LTx pro Jahr und Krankenhaus mit steigender Leistungsmenge. Bei höherer jährlicher Leistungsmenge stieg die Transplantatversagensrate jedoch wieder deutlich an, ehe sich der Trend ab etwa 90 LTx pro Jahr und Krankenhaus wieder umkehrte und die Transplantatversagensrate wieder zurückging.

Zu den Zielgrößen Notwendigkeit einer Retransplantation oder zu unerwünschten Wirkungen der Therapie (inklusive schwerwiegender unerwünschter Ereignisse) wurden in den eingeschlossenen Studien keine Ergebnisse berichtet.

Tabelle 12: Ergebnisse – Transplantatversagen nach Lebertransplantation

Studie	Definition der Zielgröße	N	Angabe zur Leistungsmenge ^a	Transplantatversagen roh, % ^{b, c}	Adjustiertes Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Blok 2018	Transplantatversagen ^d nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,3 Jahren	10 265	– ^e	k. A. / k. A. / k. A.	k. A.; 0,015 ^f
Ozhathil 2011^g	Transplantatversagen ^h nach bis zu 60 Monaten	11 783 ^g	niedrige LM: 31 mittlere LM: 64 hohe LM: 102	20,6 / 31,6 / 39,7 21,4 / 32,8 / 39,4 17,9 / 28,6 / 37,4	Referenz 0,93 ^g [0,89; 0,98] ^g ; p = 0,002 ^g
Taioli 2005	Transplantatversagen nach 12 Monaten	2161	89 ^{b, i}	22,7 ^j / k. A. / k. A.	0,4 ^{k, l} ; 0,09

a: mediane LM pro KKH und Jahr
b: eigene Berechnung
c: nach 12 / 36 / 60 Monaten
d: Die Zielgröße wurde als Wahrscheinlichkeit für ein vermindertes Transplantatüberleben erhoben.
e: Die Auswertung erfolgte anhand kontinuierlicher Daten. Die LM pro KKH variierte im Beobachtungszeitraum zwischen 21 und 768 Lebertransplantationen pro Jahr.
f: Es wurde kein Punktschätzer oder Korrelationsmaß berichtet. Die statistisch signifikante Korrelation zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses war gemäß grafischer Ergebnisdarstellung nicht linear (Nichtlinearitätstest: $p < 0,001$ [P-Splines mit 4 Freiheitsgraden]).
g: Es werden ausschließlich Ergebnisse von 11 783 der 15 668 Patientinnen und Patienten mit einem Donor Risk Index $> 1,9$ berichtet. Die gesamte Studienpopulation umfasste 31 576 Patientinnen und Patienten.
h: Die Zielgröße wurde in der Publikation abwechselnd als Transplantatüberleben (Fließtext) bzw. Transplantatversagen (Abstract, Methodik) angegeben.
i: Die LM pro KKH variierte im Beobachtungszeitraum zwischen 12 und 376 Lebertransplantationen pro Jahr und KKH.
j: Anhand der Angaben im Fließtext ergibt sich durch die eigene Berechnung für alle Patientinnen und Patienten eine Rate von 22,2 %. Die adjustierte Transplantatversagensrate beträgt gemäß eigenen Berechnungen 19,9 %.
k: Korrelationsmaß r; inverse Korrelation der kontinuierlichen LM aller KKHs versus adjustierte Transplantatversagensrate nach 12 Monaten
l: Eine höhere LM ging mit einer geringeren Transplantatversagensrate einher.
KI: Konfidenzintervall; KKH: Krankenhaus; LM: Leistungsmenge; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten

5.5.3 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In den eingeschlossenen Studien wurden keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

5.5.4 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Daten zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden ausschließlich in Nimptsch 2017 erhoben. Da keine risikoadjustierten Ergebnisse berichtet wurden, waren sie für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.

5.5.5 Metaanalysen

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde für keine der berichteten Zielgrößen durchgeführt. Neben der variierenden Dauer der Nachbeobachtungszeiten wichen insbesondere die Schwellenwerte zur Unterscheidung der Leistungsmengenkategorien sowie die zur Adjustierung herangezogenen Risikofaktoren zwischen den Studien deutlich voneinander ab.

5.5.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die eingeschlossenen Studien berichten allesamt Ergebnisse zu erwachsenen Patientinnen und Patienten nach Durchführung einer LTx. In der einzigen Studie ohne Altersbeschränkung (Nimptsch 2017) bleibt unklar, welcher Anteil der analysierten Patientinnen und Patienten jünger als 18 Jahre war. Separate Ergebnisse für spezifische Altersgruppen, getrennt nach Grunderkrankung, Geschlecht oder Ethnie, beziehungsweise für spezifische Transplantationsverfahren (z. B. Teilleber-Lebendspende oder Split-LTx) wurden in keiner der Studien berichtet. Daher war für keine der Zielgrößen eine gesonderte Analyse von Subgruppen oder Effektmodifikatoren möglich.

5.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Studienübergreifend zeigte sich hinsichtlich der Mortalität für die Gesamtmortalität zumindest in einem Teil der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge (siehe Tabelle 13). Insgesamt ist für diese Zielgröße bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge des Krankenhauses und der Qualität des Behandlungsergebnisses ableitbar. Zur intra- oder perioperativen Mortalität wurden keine Ergebnisse berichtet.

Im Hinblick auf die Morbidität zeigten die mittelfristigen Ergebnisse nach bis zu 60 Monaten aus Ozthathil 2011 zum Transplantatversagen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Krankenhäuser mit hoher Leistungsmenge im Vergleich zu den Krankenhäusern mit niedriger und mittlerer Leistungsmenge (siehe Tabelle 13). Da diese Ergebnisse auf einem Teil einer vorab nicht definierten Subgruppe basierten, die zudem unvollständig berichtet wird, kann daraus kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge des Krankenhauses und der Qualität des Behandlungsergebnisses abgeleitet werden. Die in Blok 2018 gezeigte Korrelation zwischen der Leistungsmenge pro Krankenhaus und der Transplantationsversagensrate ist statistisch signifikant, verläuft jedoch nicht linear. Daher kann zwar grundsätzlich ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge des Krankenhauses und der Qualität des Behandlungsergebnisses abgeleitet werden. Die Art und Weise dieses Zusammenhangs spricht in dieser Zielgröße jedoch gegen die Anwendung von Schwellenwerten (z. B. einer Mindestmenge).

Daten für weitere relevante Zielgrößen zur Morbidität (z. B. Notwendigkeit einer Retransplantation) lagen nicht vor.

Für unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden keine (verwertbaren) Daten berichtet, sodass für diese Zielgrößen keine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge der Krankenhäuser und der Qualität des Behandlungsergebnisses getroffen werden kann.

Eine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge der behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte) und der Qualität des Behandlungsergebnisses ist aufgrund fehlender Daten für keine der betrachteten Zielgrößen möglich.

Eine Aussage zu den Auswirkungen von für die LTx in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses konnte nicht getroffen werden, da keine relevanten Interventionsstudien identifiziert wurden.

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

	Mortalität		Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankenhausaufenthaltsdauer
	Gesamtmortalität	Intra- oder perioperative Mortalität	Transplantatversagen	Notwendigkeit einer Retransplantation	Unerwünschte Wirkungen der Therapie		
Ergebnisse der Zielgrößen nach LTx im Vergleich niedriger versus hoher LM	(↑) ^a	–	(↑↓) ^{a, b}	–	–	–	–
Zusammenhang von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses	positiver Zusammenhang zwischen der LM und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Krankenhäuser mit hoher LM		nicht linearer Zusammenhang zwischen der LM und der Qualität des Behandlungsergebnisses – die Richtung des Zusammenhangs ist abhängig von der jeweiligen LM			keine Aussage möglich	keine Aussage möglich
<p>(↑): Es liegt 1 oder mehrere Studien mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied hinsichtlich der Zielgröße vor. Die Unterschiede zwischen den Leistungsmengenkategorien zeigen sich über alle Studien hinweg zugunsten der Krankenhäuser mit hoher LM.</p> <p>(↑↓): Es liegt 1 Studie mit niedriger Aussagekraft der Ergebnisse mit statistisch signifikantem Ergebnis auf Basis kontinuierlicher Daten vor. Die dabei gezeigte Korrelation zwischen der LM und der Qualität des Behandlungsergebnisses verläuft jedoch nicht linear.</p> <p>–: In den eingeschlossenen Studien werden keine (verwertbaren) Ergebnisse zu dieser Zielgröße berichtet.</p> <p>a: Die LM wurde ausschließlich auf Ebene des Krankenhauses bestimmt.</p> <p>b: Für diese Zielgröße lagen weitere statistisch signifikante Ergebnisse aus einer kategoriellen Analyse vor. Diese basierten auf einem Teil einer vorab nicht definierten Subgruppe, die zudem unvollständig berichtet wurde. Daher konnte daraus kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge des Krankenhauses und der Qualität des Behandlungsergebnisses abgeleitet werden.</p> <p>LM: Leistungsmenge; LTx: Lebertransplantation</p>							

6 Gesonderte Darstellung von Leistungen zur Leberteilresektion bei Malignomen

Im Zuge der bibliografischen Recherche zur LTx wurde 1 zusätzliche Studie (Nguyen 2009 [41]) identifiziert, die Ergebnisse zum Zusammenhang von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei Leberteilresektion bei Malignomen berichtet. Ziel dieser retrospektiven Registerstudie war, anhand der Krankenhausentlassdaten (Nationwide Inpatient Sample) von 1858 US-amerikanischen Patientinnen und Patienten mit HCC zu untersuchen, inwieweit innerhalb des Beobachtungszeitraums (1998 bis 2005) ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge an Leberteilresektionen und der Krankenhausmortalität sowie unerwünschten Wirkungen der Therapie bestand (siehe Tabelle 14 und Tabelle 15). Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie wurde insgesamt als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 16), da in die Adjustierung keine Risikofaktoren auf Ebene der behandelnden Personen einbezogen wurden (siehe Tabelle 17) und einzelne Zielgrößen nicht adjustiert berichtet wurden.

Tabelle 14: Charakteristika der Studie zur Leberteilresektion bei Malignomen

Studie / Studientyp ^a	Rekrutierungsland / Beobachtungsdauer ^b / Ziel der Studie	Ein- und Ausschlusskriterien	Chirurgische Intervention	N	Leistungsmenge
Nguyen 2009 / retrospektive Beobachtungsstudie (Daten des NIS)	USA / 1998–2005 / Untersuchung des Zusammenhangs von KKH-Leistungsmenge bei Leberresektionen / -lobektomien und postoperativer Mortalität bzw. unerwünschten Wirkungen der Therapie bis zur Entlassung aus dem KKH	Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom	Leberresektion oder -lobektomie	1858	Schwellenwerte für die Anzahl an Leberresektionen und -lobektomien pro KKH und Jahr (Einteilung in Quartile anhand der tatsächlichen LM im Beobachtungszeitraum): niedrige LM: Quartile 1–3 ^c : ≤ 5 (k. A. zur Anzahl an KKHs) hohe LM: Quartil 4: > 5 (k. A. zur Anzahl an KKHs)
<p>a: Sofern bei einer Studie, wie 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: Die Daten der Krankenhäuser aus den LM-Quartilen 1 bis 3 wurden zusammengefasst. k. A.: keine Angabe; KKH: Krankenhaus; LM: Leistungsmenge; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NIS: Nationwide Inpatient Sample</p>					

Tabelle 15: Charakterisierung der Patientinnen und Patienten mit Leberteilresektion bei Malignomen

Studie Leistungsmengenkategorie ^a	N	Alter [Jahre], MW (SE)	Geschlecht [w / m], %	Indikation zur Leberresektion bzw. Lobektomie	Charlson Index, MW (SD)	Anteil Patientinnen und Patienten mit portalener Hypertension, %
Nguyen 2009	1858	57,2 (0,6)	36 / 64 ^c	hepatozelluläres Karzinom	3,9 (k. A.)	10
sehr niedrige, niedrige oder mittlere LM ^b : ≤ 5 LTR	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.
hohe LM: > 5 LTR	k. A.	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.
<p>a: Angabe der jährlichen Fälle b: Die Quartile 1 bis 3 der tatsächlichen Leistungsmenge wurden zusammengefasst. c: eigene Berechnung k. A.: keine Angabe; LM: Leistungsmenge; LTR: Leberteilresektionen; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; w: weiblich</p>						

Tabelle 16: Aussagekraft der Ergebnisse zur Leberteilresektion bei Malignomen

	Gute Qualität der individuellen Daten	Patientenfluss adäquat	Analyse der Menge	Plausibles Verfahren zur Bestimmung der Mengengrenze	Geeignete Modellklasse	Adäquate 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
Nguyen 2009	nein	unklar	kate- goriell	ja	ja	ja	nein ^a	unklar	ja	unklar	teil- weise ^b	nein ^c	nein	niedrig
<p>a: keine Risikoadjustierung auf Ebene der behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte)</p> <p>b: keine Angabe von p-Werten</p> <p>c: Für die Leberteilresektion wird nur ein Teil der Zielgrößen adjustiert berichtet.</p>														

Tabelle 17: Matrix der relevanten Risikofaktoren, die bei der Adjustierung der Ergebnisse zur Leberteilresektion bei Malignomen berücksichtigt wurden

Studie	Risikofaktoren							
	Patientin oder Patient					Krankenhaus		Behandelnde Personen
	Alter	Geschlecht	Begleiterkrankungen	Portale Hypertension	Art der Krankenversicherung	Leistungsmenge an Leberteilresektionen	Geografische Lage	Leistungsmenge
Nguyen 2009	●	●	●	●	●	●	●	-
●: Risikofaktor wurde bei der Adjustierung berücksichtigt. -: Es wurde keine Adjustierung nach diesem Risikofaktor durchgeführt.								

Hinsichtlich der Zielgröße Krankenhausmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Odds Ratio = 0,54; 95 %-KI: [0,32; 0,92]) zugunsten der Krankenhäuser, die jährlich mehr als 5 Leberteilresektionen durchgeführt hatten (siehe Tabelle 18). Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie fand sich bei diesem Schwellenwert jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Krankenhäusern mit hoher oder niedriger Leistungsmenge (siehe Tabelle 19).

Ergebnisse abhängig von der Leistungsmenge der behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte) wurden nicht berichtet.

Tabelle 18: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach Leberteilresektion bei Malignomen

Studie	Definition der Zielgröße	N	Angabe zur Leistungsmenge ^a	Mortalität roh, %	Adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Nguyen 2009	Gesamtmortalität bis zur Entlassung aus dem KKH	1858	niedrige LM ^b : ≤ 5 hohe LM ^b : > 5	k. A. k. A.	Referenz ^b 0,54 [0,32; 0,92] ^b ; k. A.
<p>a: Anzahl an Leberteilresektionen pro KKH und Jahr b: Die Ergebnisse der Krankenhäuser der LM-Quartile 1 bis 3 wurden zusammengefasst und den Ergebnissen der Krankenhäuser mit hoher LM (LM-Quartil 4) gegenübergestellt. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KKH: Krankenhaus; LM: Leistungsmenge; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten</p>					

Tabelle 19: Ergebnisse – unerwünschte Wirkungen der Therapie nach Leberteilresektion bei Malignomen

Studie	Definition der Zielgröße	N	Angabe zur Leistungsmenge ^a	Rate an unerwünschten Wirkungen roh, %	Adjustiertes Odds Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Nguyen 2009	postoperative Komplikationen nach 12 Monaten	1858	niedrige LM ^b : ≤ 5 hohe LM ^b : > 5	k. A. k. A.	Referenz ^b 0,98 [0,71; 1,34] ^b ; k. A.
<p>a: Anzahl an Leberteilresektionen pro KKH und Jahr b: Die Ergebnisse der Krankenhäuser der LM-Quartile 1 bis 3 wurden zusammengefasst und den Ergebnissen der Krankenhäuser mit hoher LM (LM-Quartil 4) gegenübergestellt. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KKH: Krankenhaus; LM: Leistungsmenge; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten</p>					

Darüber hinaus wurde in Nguyen 2009 untersucht, inwieweit ein Zusammenhang zwischen den oben genannten Zielgrößen nach Teilresektion bei hepatozellulärem Karzinom und der Leistungsmenge an Lebertransplantationen bestand (Schwellenwert für eine hohe Leistungsmenge: > 12 LTx/Jahr). Für diesen Vergleich nahm das Studienautorenteam an, dass Krankenhäuser, die regelmäßig Lebertransplantationen durchführen, eine umfassendere Erfahrung in der Behandlung von chronischen Lebererkrankungen und Komplikationen bei portaler Hypertension aufweisen und somit ein positiver Einfluss auf die Behandlungsergebnisse nach Leberteileresektion möglich sei. Da jedoch aus einem möglichen Zusammenhang dieser beiden unterschiedlichen Interventionen keine Rückschlüsse auf eine Korrelation oder einen geeigneten Schwellenwert für eine mögliche Mindestmengenregelung zu Leberteileresektionen abgeleitet werden können, blieben diese Ergebnisse für den vorliegenden Bericht unberücksichtigt.

Da es sich bei der Fragestellung zu Leberteileresektionen bei Malignomen um eine separate Fragestellung handelt, für die keine systematische Recherche erfolgte und die lediglich ergänzend dargestellt wird, entfällt eine Fazitaussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge von Leberteileresektionen bei Malignomen und der Qualität des Behandlungsergebnisses.

7 Diskussion

Ziele des vorliegenden Rapid Reports waren die Darstellung und Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende) sowie der Auswirkungen von konkret in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses. Hintergrund der Beauftragung durch den G-BA waren die Beratungen zu der Mindestmengenregelung, die für die Prozeduren und Leistungen zur LTx gelten. Verwertbare Daten fanden sich jedoch ausschließlich zur erstgenannten Fragestellung. Daher konnte keine Aussage zu den Auswirkungen von für die LTx in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses getroffen werden.

Für diese Bewertung konnten ausschließlich Daten zur Leistungsmenge auf Ebene des Krankenhauses identifiziert werden. Inwieweit die Ergebnisse vorrangig auf die individuelle Erfahrung und Qualifikation der behandelnden Personen, auf die institutionellen Strukturen und Prozesse der beteiligten Krankenhäuser (z. B. Personalausstattung, bauliche Gegebenheiten) und Organisationen (z. B. Allokationskriterien) oder teilweise auch auf Unterschiede zwischen den jeweiligen Patientengruppen zurückzuführen sind, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. So wurde in keiner der eingeschlossenen Studien die Leistungsmenge der behandelnden Ärztinnen und Ärzte oder Pflegekräfte als Risikofaktor in die Adjustierung einbezogen. Auch die Blutgruppenübereinstimmung der organspendenden und -empfangenden Personen, die durchgeführten Transplantationsverfahren sowie bestehende Grund- und Begleiterkrankungen der Transplantatempfängerinnen und Transplantatempfänger blieben als potenziell relevante Effektmodifikatoren zumeist unklar und in der Analyse unberücksichtigt. Welchen Einfluss einzelne Faktoren auf die Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientengruppen haben können, zeigte sich unter anderem in Nimptsch 2017: Hier fand sich für Patientinnen und Patienten mit codierter Herzinsuffizienz / Kardiomyopathie ein sehr viel höheres Mortalitätsrisiko nach LTx als bei den Patientinnen und Patienten ohne diese Begleiterkrankung (adjustiertes Odds Ratio: 3,9; 95 %-Konfidenzintervall: [3,0; 5,0]). Sollten die Anteile dieser Patientinnen und Patienten deutlich zwischen den zu vergleichenden Leistungsmengenkategorien variieren, so könnte dies Einfluss auf den Zusammenhang von Leistungsmenge und Mortalität nehmen.

Inwieweit die Systematik und Kriterien zur Allokation der Spenderorgane Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses nehmen können (beispielsweise durch unbekannte Effekte oder eine mögliche Patienten- oder Organselektion), bleibt unklar. Für Deutschland erfolgt die Allokation der Spenderlebern über Eurotransplant seit Dezember 2012 mehrheitlich anhand des MELD-Scores. Nur etwa 30 % der Organe werden unabhängig von diesem Score an Patientinnen und Patienten mit akut lebensbedrohlichen Gesundheitszuständen (z. B. akute Leberinsuffizienz) und einer damit einhergehenden sehr hohen Dringlichkeit zugeteilt [42]. In den Jahren nach flächendeckender Einführung dieses Allokationssystems wurde in Deutschland ein Anstieg des mittleren MELD-Score der Patientinnen und Patienten mit zugeteilter Spenderleber von 25 (Januar 2007) auf

nunmehr 34 MELD-Punkte (September 2010) beobachtet [42]. Ob und in welchem Umfang ein solcher Wechsel der Zuteilungskriterien die Behandlungsergebnisse einzelner Krankenhäuser oder Leistungsmengenkategorien beeinflussen könnte, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

In den eingeschlossenen Studien erfolgte die Auswertung vorrangig anhand von definierten Leistungsmengenkategorien. Diese basierten auf den tatsächlichen Fallzahlen im Jahr der LTx-Durchführung beziehungsweise im gesamten Beobachtungszeitraum oder auf gesetzlich vorgeschriebenen Mindestmengen. Lediglich 2 Studien (Blok 2018 und Taioli 2005) führten kontinuierliche Analysen durch und vermieden damit die Nachteile kategorialer Analysen wie beispielsweise die Nichtlinearität innerhalb der einzelnen Kategorien oder der eher zufälligen oder willkürlichen Festlegung der Kategoriegrenzen. Dass die Behandlungsergebnisse auch innerhalb einer einzelnen Leistungsmengenkategorie stark schwanken können, zeigte sich sehr anschaulich in der Studie Blok 2018. Darin wurde berichtet, dass die Wahrscheinlichkeit eines Transplantatversagens mit steigender Leistungsmenge deutlich reduziert wird. Allerdings verlief die Korrelation zwischen der Leistungsmenge pro Jahr und Krankenhaus und der Qualität des Behandlungsergebnisses nicht linear. Vielmehr zeigte sich eine Korrelation von steigender Leistungsmenge und sinkender Transplantatversagensrate nur bis zu einer jährlichen Fallzahl von etwa 50 LTx pro Krankenhaus. Ab dieser Leistungsmenge stieg die Wahrscheinlichkeit eines Transplantatversagens wieder an, ehe sich der Trend ab etwa 90 bis 100 LTx pro Jahr erneut umkehrte. Dies verdeutlicht, dass ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses nicht zwingend linear verläuft und neben zu erfüllenden Mindestmengen auch jährliche Höchstgrenzen denkbar sind. Dieser Aspekt wurde in den übrigen 5 Studien nicht betrachtet.

Im Hinblick auf die berichteten Zielgrößen fiel insbesondere auf, dass trotz der Komplexität der Intervention und der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankungen keine der eingeschlossenen Studien Aussagen zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität traf. Auch die Dauer der berichteten Nachbeobachtungszeiten war zumeist auf 12 Monate oder teils gar auf die Krankenhausaufenthaltsdauer begrenzt. Dies mag vorrangig dem retrospektiven Studiendesign und – wie die Autorenteam teils selbst anführen – dem eingeschränkten Umfang und den Analyseoptionen der genutzten Datenquellen geschuldet sein. Um die Qualität der LTx-Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit der Leistungsmenge umfassend beantworten zu können, bedarf es jedoch der vollständigen Bewertung aller patientenrelevanter Zielgrößen über einen mittel- bis langfristigen Zeitraum. Zum Nachweis eines kausalen Zusammenhangs von Leistungsmenge und Behandlungsqualität wären adäquat kontrollierte Interventionsstudien wünschenswert.

Die aktuellen Regelungen des G-BA sehen für die Prozeduren und Leistungen zur Lebertransplantation explizit vor, dass die vorgeschriebene jährliche Mindestmenge sowohl durch die operative Entnahme der Spenderorgane beziehungsweise der erkrankten Organe der Transplantatempfängerin oder des Transplantatempfängers als auch durch die Implantation der Spenderorgane erreicht werden kann [8]. Diese erweiterte Definition der Leistungsmenge

wurde in keiner der eingeschlossenen Studien herangezogen, um den Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses zu bewerten. Hierdurch entfielen Daten aller Kliniken, die Organentnahmen als Vorbereitung zur Transplantation durchgeführt hatten, und somit auch die Behandlungsergebnisse der OS bei einer Teilleber-Lebendspende. Deshalb kann keine Aussage getroffen werden, inwieweit die Interventionen zur Organentnahme Einfluss auf das spätere Behandlungsergebnis für die OEs haben könnten. So wurde beispielsweise in keiner der Studien auf die Güte und Funktionsfähigkeit des Transplantats nach Explantation eingegangen und in der Analyse zu einem möglichen Zusammenhang mit der Leistungsmenge berücksichtigt. Sollte sich in weiteren Studien hingegen zeigen, dass das Behandlungsergebnis der Interventionen zur Organentnahme in keinem Zusammenhang zur Leistungsmenge steht, so wäre die Berücksichtigung dieser Prozeduren in der Mindestmengenregelung zu überdenken.

Im Zuge der Studienselektion wurden für den vorliegenden Rapid Report 2 potenziell relevante Studien identifiziert [43,44], die Behandlungsergebnisse nach erstmaliger Durchführung von Lebertransplantationen in den ausgewerteten Krankenhäusern berichteten und späteren Ergebnissen (z. B. nach 15 oder 20 LTx) unabhängig vom jeweiligen Beobachtungszeitraum gegenüberstellten. Aus der damit beschriebenen Lernkurve der einzelnen Krankenhäuser und/oder behandelnden Personen konnten keine Aussagen zum Zusammenhang von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei etablierten Verfahren abgeleitet werden. Vielmehr kann sie als mögliche Störgröße Einfluss auf die Korrelation nehmen und damit den Zusammenhang verzerren. Daher wurden beide Studien aus der Analyse ausgeschlossen.

8 Fazit

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende) konnten insgesamt 6 Beobachtungsstudien eingeschlossen werden. Spezifische Ergebnisse zur Teilleber-Lebendspende fanden sich dabei nicht.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergab sich bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse ein positiver Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Krankenhäuser mit höheren Fallzahlen. Für die intra- oder perioperative Mortalität lagen keine Daten vor.

Für die Zielgröße Transplantatversagen konnte bei niedriger Aussagekraft der Ergebnisse ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses auf Krankenhausebene abgeleitet werden. Die Art und Weise dieses Zusammenhangs in dieser Zielgröße spricht jedoch gegen die Anwendung von Schwellenwerten (z. B. einer Mindestmenge). Weitere Zielgrößen zur Morbidität wurden nicht berichtet. Für die Zielgrößen unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankenhausaufenthaltsdauer konnte aufgrund fehlender verwertbarer Daten kein Zusammenhang auf Krankenhausebene abgeleitet werden. Da keine der eingeschlossenen Studien die Leistungsmenge der behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte oder Pflegekräfte) einbezogen hatte, war auf Ebene der behandelnden Personen keine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses möglich.

Für die Untersuchung der Auswirkungen von konkret für die Lebertransplantation (inklusive Teilleber-Lebendspende) in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses konnten keine relevanten Interventionsstudien identifiziert werden.

9 Literatur

1. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? *N Engl J Med* 1979; 301(25): 1364-1369.
2. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg* 2007; 94(2): 145-161.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Matthias K, Gruber S, Pietsch B. Evidenz von Volume-Outcome-Beziehungen und Mindestmengen: Diskussion in der aktuellen Literatur. *Gesundheits- und Sozialpolitik* 2014; 68(3): 23-30.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Mindestmengenregelungen, Mm-R) [online]. 05.12.2018 [Zugriff: 28.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1740/Mm-R_2018-12-05_iK-2019-01-01.pdf.
9. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik); Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller); 2017 [online]. 08.10.2018 [Zugriff: 12.07.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401177014.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
10. Graziadei I, Zoller H, Fickert P, Schneeberger S, Finkenstedt A, Peck-Radosavljevic M et al. Indications for liver transplantation in adults : recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX). *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128(19-20): 679-690.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64(2): 433-485.
12. Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Mullhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology* 2015; 148(2): 307-323.

13. Dogan S, Gurakar A. Liver transplantation update: 2014. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2015; 5(2): 98-106.
14. Rodriguez-Peralvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3): CD011639.
15. Hackl C, Schmidt KM, Susal C, Dohler B, Zidek M, Schlitt HJ. Split liver transplantation: current developments. *World J Gastroenterol* 2018; 24(47): 5312-5321.
16. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Regeneration and function of hemiliver graft: right versus left. *Surgery* 2006; 139(6): 765-772.
17. Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Kawachi S, Fuchimoto Y et al. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14(12): 1718-1724.
18. Gavriilidis P, Tobias A, Sutcliffe RP, Roberts KJ. Survival following right lobe split graft, living- and deceased-donor liver transplantation in adult patients: a systematic review and network meta-analysis. *Transpl Int* 2018; 31(10): 1071-1082.
19. Brüning A, Homann N, Preuss R, Wellhöner P. Leber, Galle, Pankreas. In: Braun J, Müller-Wieland D (Ed). *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: Elsevier; 2018. S. 577-671.
20. Fenkel JM, Halegoua-DeMarzio DL. Management of the liver transplant recipient: approach to allograft dysfunction. *Med Clin North Am* 2016; 100(3): 477-486.
21. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and chronic rejection after liver transplantation: what a clinician needs to know. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7(4): 358-366.
22. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208(5): 896-903.
23. Kok B, Dong V, Karvellas CJ. Graft dysfunction and management in liver transplantation. *Crit Care Clin* 2019; 35(1): 117-133.
24. Ma L, Lu Q, Luo Y. Vascular complications after adult living donor liver transplantation: evaluation with ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2016; 22(4): 1617-1626.
25. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. Bender R, Grouven U. Möglichkeiten und Grenzen statistischer Regressionsmodelle zur Berechnung von Schwellenwerten für Mindestmengen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2006; 100(2): 93-98.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zusammenhang zwischen Menge der erbrachten Leistungen und der Ergebnisqualität für die „Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie (PTCA)“: Abschlussbericht; Auftrag Q05-01B [online]. 06.06.2006 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 8). URL: https://www.iqwig.de/download/Q05-01B_Abschlussbericht_Zusammenhang_Menge_erbrachter_Leistung_und_Ergebnisqualitaet_bei_PTCA..pdf.
31. 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: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 7). URL: http://www.iqwig.de/download/Q05-01A_Abschlussbericht_Menge_erbrachter_Leistungen_und_Qualitaet_der_Behandlung_des_BAA..pdf.
32. 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.
33. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: Wiley; 2000.
34. Axelrod DA, Guidinger MK, McCullough KP, Leichtman AB, Punch JD, Merion RM. Association of center volume with outcome after liver and kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(6): 920-927.
35. Blok JJ, De Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP et al. The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. *Transpl Int* 2018; 31(6): 610-619.
36. 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.

37. Nimptsch U, Peschke D, Mansky T. Mindestmengen und Krankenhaussterblichkeit: Beobachtungsstudie mit deutschlandweiten Krankenhausabrechnungsdaten von 2006 bis 2013. *Gesundheitswesen* 2017; 79(10): 823-834.
38. Ozhathil DK, Li YF, Smith JK, Tseng JF, Saidi RF, Bozorgzadeh A et al. Impact of center volume on outcomes of increased-risk liver transplants. *Liver Transpl* 2011; 17(10): 1191-1199.
39. Taioli E, Venettoni 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.
40. Scientific Registry of Transplants Recipient. Data that drives development: the SRTR database [online]. [Zugriff: 15.05.2019]. URL: <https://www.srtr.org/about-the-data/the-srtr-database/>.
41. Nguyen GC, Thuluvath NP, Segev DL, Thuluvath PJ. Volumes of liver transplant and partial hepatectomy procedures are independently associated with lower postoperative mortality following resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2009; 15(7): 776-781.
42. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B et al. Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland: MELD-basierte Organallokation und „incentives“ für Transplantationszentren. *Z Gastroenterol* 2011; 49(1): 30-38.
43. Olthoff KM, Abecassis MM, Emond JC, Kam I, Merion RM, Gillespie BW et al. Outcomes of adult living donor liver transplantation: comparison of the Adult-to-adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study and the national experience. *Liver Transpl* 2011; 17(7): 789-797.
44. Stith SS. Organizational learning-by-doing in liver transplantation. *Int J Health Econ Manag* 2018; 18(1): 25-45.

10 Studienlisten

10.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Axelrod DA, Guidinger MK, McCullough KP, Leichtman AB, Punch JD, Merion RM. Association of center volume with outcome after liver and kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(6): 920-927.

Blok JJ, De Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP et al. The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. *Transpl Int* 2018; 31(6): 610-619.

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.

Nimptsch U, Peschke D, Mansky T. Mindestmengen und Krankenhaussterblichkeit: Beobachtungsstudie mit deutschlandweiten Krankenhausabrechnungsdaten von 2006 bis 2013. *Gesundheitswesen* 2017; 79(10): 823-834.

Ozhathil DK, Li YF, Smith JK, Tseng JF, Saidi RF, Bozorgzadeh A et al. Impact of center volume on outcomes of increased-risk liver transplants. *Liver Transpl* 2011; 17(10): 1191-1199.

Taioli E, Venettoni 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.

10.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

McAteer JP, LaRiviere CA, Drugas GT, Abdullah F, Oldham KT, Goldin AB. Influence of surgeon experience, hospital volume, and specialty designation on outcomes in pediatric surgery. *JAMA Pediatrics* 2013; 167(5): 468-475.

10.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1.1 / E2.1

1. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Effect of hospital volume and teaching status on outcomes of acute liver failure. *Liver Transpl* 2008; 14(9): 1347-1356.

2. Dixon E, Schneeweiss S, Pasieka JL, Bathe OF, Sutherland F, Doig C. Mortality following liver resection in US medicare patients: does the presence of a liver transplant program affect outcome? *J Surg Oncol* 2007; 95(3): 194-200.

3. Holliday EB, Allen PK, Elhalawani H, Abdel-Rahman O. Treatment at a high-volume centre is associated with improved survival among patients with non-metastatic hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2018; 38(4): 665-675.

4. Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, Koivusalo A, Rintala R, Jalanko H et al. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(1): 99-107.
5. Mokdad AA, Zhu H, Marrero JA, Mansour JC, Singal AG, Yopp AC. Hospital volume and survival after hepatocellular carcinoma diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(7): 967-975.
6. Nguyen GC, Thuluvath NP, Segev DL, Thuluvath PJ. Volumes of liver transplant and partial hepatectomy procedures are independently associated with lower postoperative mortality following resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2009; 15(7): 776-781.
7. Pakarinen MP, Johansen LS, Svensson JF, Bjornland K, Gatzinsky V, Stenstrom P et al. Outcomes of biliary atresia in the Nordic countries: a multicenter study of 158 patients during 2005-2016. *J Pediatr Surg* 2018; 53(8): 1509-1515.
8. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR. Biliary atresia in Canada: the effect of centre caseload experience on outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51(1): 61-65.

Nicht E1.2

1. Adam R, Karam V, Cailliez V, JG OG, Mirza D, Cherqui D et al. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR): 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* 2018; 31(12): 1293-1317.
2. Adler JT, Bababekov YJ, Markmann JF, Chang DC, Yeh H. Distance is associated with mortality on the waitlist in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2017; 21(2): e12842.
3. Adler JT, Yeh H, Markmann JF, Nguyen LL. Market competition and density in liver transplantation: relationship to volume and outcomes. *J Am Coll Surg* 2015; 221(2): 524-531.
4. Ahmad J, Bryce CL, Cacciarelli T, Roberts MS. Differences in access to liver transplantation: disease severity, waiting time, and transplantation center volume. *Ann Intern Med* 2007; 146(10): 707-713.
5. Berg CL, Gillespie BW, Merion RM, Brown RS Jr, Abecassis MM, Trotter JF et al. Improvement in survival associated with adult-to-adult living donor liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 133(6): 1806-1813.
6. Bittermann T, Hubbard RA, Serper M, Lewis JD, Hohmann SF, VanWagner LB et al. Healthcare utilization after liver transplantation is highly variable among both centers and recipients. *Am J Transplant* 2018; 18(5): 1197-1205.
7. Broering DC, Berardi G, El Sheikh Y, Spagnoli A, Troisi RI. Learning curve under proctorship of pure laparoscopic living donor left lateral sectionectomy for pediatric transplantation. *Ann Surg* 10.07.2018 [Epub ahead of print].

8. Carbone M, Nardi A, Marianelli T, Martin K, Hudson A, Collett D et al. International comparison of liver transplant programmes: differences in indications, donor and recipient selection and outcome between Italy and UK. *Liver Int* 2016; 36(10): 1481-1489.
9. Ge J, Roberts JP, Lai JC. Race/ethnicity is associated with ABO-nonidentical liver transplantation in the United States. *Clin Transplant* 2017; 31(8): e13011.
10. Goldberg DS, Levine M, Karp S, Gilroy R, Abt PL. Share 35 changes in center-level liver acceptance practices. *Liver Transpl* 2017; 23(5): 604-613.
11. Hashimoto K, Fujiki M, Quintini C, Aucejo FN, Uso TD, Kelly DM et al. Split liver transplantation in adults. *World J Gastroenterol* 2016; 22(33): 7500-7506.
12. Hoehn RS, Wilson GC, Wima K, Hohmann SF, Midura EF, Woodle ES et al. Comparing living donor and deceased donor liver transplantation: a matched national analysis from 2007 to 2012. *Liver Transpl* 2014; 20(11): 1347-1355.
13. Irwin FD, Wu C, Bannister WM, Bonagura AF, Laihin B, Axelrod DA et al. A commercial transplant network's perspective of value in solid organ transplantation: strategizing for value in transplant care. *Transplant Rev* 2016; 30(2): 71-76.
14. Kohaut J, Guerin F, Fouquet V, Gonzales E, De Lambert G, Martelli H et al. First liver transplantation for biliary atresia in children: the hidden effects of non-centralization. *Pediatr Transplant* 2018; 22(6): e13232.
15. Mathur AK, Chakrabarti AK, Mellinger JL, Volk ML, Day R, Singer AL et al. Hospital resource intensity and cirrhosis mortality in United States. *World J Gastroenterol* 2017; 23(10): 1857-1865.
16. McDiarmid SV, Anand R, Martz K, Millis MJ, Mazariegos G. A multivariate analysis of pre-, peri-, and post-transplant factors affecting outcome after pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 2011; 254(1): 145-154.
17. Murken DR, Peng AW, Aufhauser DD Jr, Abt PL, Goldberg DS, Levine MH. Same policy, different impact: center-level effects of share 35 liver allocation. *Liver Transpl* 2017; 23(6): 741-750.
18. Olthoff KM, Abecassis MM, Emond JC, Kam I, Merion RM, Gillespie BW et al. Outcomes of adult living donor liver transplantation: comparison of the Adult-to-adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study and the national experience. *Liver Transpl* 2011; 17(7): 789-797.
19. Paterno F, Wima K, Hoehn RS, Cuffy MC, Diwan TS, Woodle SE et al. Use of elderly allografts in liver transplantation. *Transplantation* 2016; 100(1): 153-158.
20. Ross MW, Cescon M, Angelico R, Andorno E, Rossi G, Pinna A et al. A matched pair analysis of multicenter longterm follow-up after split-liver transplantation with extended right grafts. *Liver Transpl* 2017; 23(11): 1384-1395.

21. Schold JD, Buccini LD, Goldfarb DA, Flechner SM, Hsich E, Mason D et al. Patient participation in research among solid organ transplant recipients in the United States. *Transplantation* 2011; 91(12): 1424-1435.
22. Steib A, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth* 2001; 48(11): 1075-1079.
23. Stith SS. Organizational learning-by-doing in liver transplantation. *Int J Health Econ Manag* 2018; 18(1): 25-45.
24. Su YL, Woodman RJ, Silva MF, Muller K, Libby J, Chen JW et al. Good outcomes of liver transplantation for hepatitis C at a low volume centre. *Ann Hepatol* 2016; 15(2): 207-214.
25. Torzilli G, Vigano L, Giuliani F, Pinna AD. Liver surgery in Italy: criteria to identify the hospital units and the tertiary referral centers entitled to perform it. *Updates Surg* 2016; 68(2): 135-142.
26. Wagenaar AE, Tashiro J, Sola JE, Ekwenna O, Tekin A, Perez EA. Pediatric liver transplantation: predictors of survival and resource utilization. *Pediatr Surg Int* 2016; 32(5): 439-449.

Nicht E1.3 / E2.4

1. Volk ML, Reichert HA, Lok AS, Hayward RA. Variation in organ quality between liver transplant centers. *Am J Transplant* 2011; 11(5): 958-964.

Nicht E1.4 / E2.5

1. Bekker J, Ploem S, De Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 2009; 9(4): 746-757.
2. Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, Shiffman ML, Richardson MC, Everhart JE et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348(9): 818-825.
3. Czigany Z, Scherer MN, Pratschke J, Guba M, Nadalin S, Mehrabi A et al. Technical aspects of orthotopic liver transplantation-a survey-based study within the Eurotransplant, Swisstransplant, Scandiatransplant, and British Transplantation Society Networks. *J Gastrointest Surg* 2019; 23(3): 529-537.
4. De Cruppe W, Ohmann C, Blum K, Geraedts M. Auswirkung der Mindestmengenvereinbarung auf die stationäre Versorgungsstruktur. *Gesundheitswesen* 2008; 70(1): 9-17.
5. Gandjour A, Günster C, Klauber J, Lauterbach KW. Leistungsmengen von Krankenhäusern: eine bundesweite Analyse ausgewählter Interventionen. *Gesundh Ökon Qual Manag* 2003; 8(2): 102-104.

6. Gandjour A, Lauterbach KW. Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Letalität: Leistungszahlen deutscher „Centres of excellence“. *Z Kardiol* 2001; 90(9): 613-620.
7. Geraedts M, De Cruppe W, Blum K, Ohmann C. Implementation and effects of Germany's minimum volume regulations: results of the accompanying research. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(51-52): 890-896.
8. Geraedts M, Kuhnen C, Cruppe W, Blum K, Ohmann C. Unterschreitungen der Mindestmengen 2004: Begründungen und Konsequenzen. *Gesundheitswesen* 2008; 70(2): 63-67.
9. Guba M. Center volume, competition, and outcome in German liver transplant centers. *Transplantation Research* 2014; 3: 6.
10. Johnson SR, Karp SJ, Curry MP, Barugel M, Rodrigue JR, Mandelbrot DA et al. Liver transplant center risk tolerance. *Clin Transplant* 2012; 26(3): E269-E276.
11. Peschke D, Nimptsch U, Mansky T. Achieving minimum caseload requirements: an analysis of hospital discharge data from 2005-2011. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(33-34): 556-563.
12. Roeder N, Wenke A, Heumann M, Franz D. Mindestmengen: Konsequenzen der Festlegung von Schwellenwerten für chirurgische Leistungen. *Chirurg* 2007; 78(11): 1018-1027.
13. Superina R. Biliary atresia and liver transplantation: results and thoughts for primary liver transplantation in select patients. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(12): 1297-1304.
14. Walia A, Mandell MS, Mercaldo N, Michaels D, Robertson A, Banerjee A et al. Anesthesia for liver transplantation in US academic centers: institutional structure and perioperative care. *Liver Transpl* 2012; 18(6): 737-743.

Nicht E1.5

1. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000; 356(9230): 621-627.
2. Asrani SK, Kim WR, Edwards EB, Larson JJ, Thabut G, Kremers WK et al. Impact of the center on graft failure after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19(9): 957-964.
3. Avolio AW, Cillo U, Salizzoni M, De Carlis L, Colledan M, Gerunda GE et al. Balancing donor and recipient risk factors in liver transplantation: the value of D-MELD with particular reference to HCV recipients. *Am J Transplant* 2011; 11(12): 2724-2736.
4. Beal EW, Black SM, Mumtaz K, Hayes D Jr, El-Hinnawi A, Washburn K et al. High center volume does not mitigate risk associated with using high donor risk organs in liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2017; 62(9): 2578-2585.

5. Buccini LD, Segev DL, Fung J, Miller C, Kelly D, Quintini C et al. Association between liver transplant center performance evaluations and transplant volume. *Am J Transplant* 2014; 14(9): 2097-2105.
6. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006; 367(9506): 225-232.
7. Ertel AE, Wima K, Hoehn RS, Abbott DE, Shah SA. Hospital utilization of nationally shared liver allografts from 2007 to 2012. *World J Surg* 2016; 40(4): 958-966.
8. Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, Lok AS, Pruett TL, Emond JC et al. Recipient morbidity after living and deceased donor liver transplantation: findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant* 2008; 8(12): 2569-2579.
9. Grat M, Lewandowski Z, Patkowski W, Grat K, Wronka KM, Krasnodebski M et al. Individual surgeon experience yields bimodal effects on patient outcomes after deceased-donor liver transplant: results of a quantile regression for survival data. *Exp Clin Transplant* 2018; 16(4): 425-433.
10. Kettelhut VV, Nayar P. Liver transplant center performance profiling: 2005-2011 reports of the Scientific Registry for Transplant Recipients. *Prog Transplant* 2013; 23(2): 165-172.
11. Kling CE, Perkins JD, Reyes JD, Montenovio MI. Living donation versus donation after circulatory death liver transplantation for low model for end-stage liver disease recipients. *Liver Transpl* 2018; 25(4): 580-587.
12. Lai KM, Millan M, Razavi M, Keeffe EB, Prapong W, Fisher GA et al. Center experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2): 1490-1491.
13. Macomber CW, Shaw JJ, Santry H, Saidi RF, Jabbour N, Tseng JF et al. Centre volume and resource consumption in liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2012; 14(8): 554-559.
14. Nijboer A, Ulrich F, Bechstein WO, Schnitzbauer AA. Volume and outcome relation in German liver transplant centers: what lessons can be learned? *Transplantation Research* 2014; 3(1): 5.
15. Northup PG, Pruett TL, Stukenborg GJ, Berg CL. Survival after adult liver transplantation does not correlate with transplant center case volume in the MELD era. *Am J Transplant* 2006; 6(10): 2455-2462.
16. Onur A, Akbulut S, Dirican A, Isik B, Yilmaz S. Life-threatening or nearly life-threatening complications in living liver donors. *Clin Transplant* 2018; 32(6): e13262.
17. Ozhathil DK, Li Y, Smith JK, Tseng JF, Saidi RF, Bozorgzadeh A et al. Effect of centre volume and high donor risk index on liver allograft survival. *HPB (Oxford)* 2011; 13(7): 447-453.

18. Rana A, Kueht M, Desai M, Lam F, Miloh T, Moffett J et al. No child left behind: liver transplantation in critically ill children. *J Am Coll Surg* 2017; 224(4): 671-677.
19. Rana A, Pallister Z, Halazun K, Cotton R, Guiteau J, Nalty CC et al. Pediatric liver transplant center volume and the likelihood of transplantation. *Pediatrics* 2015; 136(1): e99-e107.
20. Reese PP, Yeh H, Thomasson AM, Shults J, Markmann JF. Transplant center volume and outcomes after liver retransplantation. *Am J Transplant* 2009; 9(2): 309-317.
21. Salvalaggio PR, Modanlou KA, Edwards EB, Harper AM, Abecassis MM. Hepatic artery thrombosis after adult living donor liver transplantation: the effect of center volume. *Transplantation* 2007; 84(7): 926-928.
22. Scarborough JE, Pietrobon R, Tuttle-Newhall JE, Marroquin CE, Collins BH, Desai DM et al. Relationship between provider volume and outcomes for orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(9): 1527-1533.
23. Tracy ET, Bennett KM, Aviki EM, Pappas TN, Collins BH, Tuttle-Newhall JE et al. Temporal trends in liver transplant centre volume in the USA. *HPB (Oxford)* 2009; 11(5): 414-421.
24. Tracy ET, Bennett KM, Danko ME, Diesen DL, Westmoreland TJ, Kuo PC et al. Low volume is associated with worse patient outcomes for pediatric liver transplant centers. *J Pediatr Surg* 2010; 45(1): 108-113.
25. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20(11): 1306-1316.

Nicht E1.8 / 2.8

1. Chan SC, Liu CL, Lo CM, Lam CM, Poon RT, Yuen WK et al. Value of live donor liver transplantation experience in major hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2003; 138(3): 265-271.
2. Cheng CW, Liu FC, Lin JR, Tsai YF, Chen HP, Yu HP. The impact of hospital/surgeon volume on acute renal failure and mortality in liver transplantation: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2016; 11(10): e0162992.

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

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 18, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 18, 2019

#	Searches
1	Liver Transplantation/
2	(liver* adj3 transplant*).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 (exp animals/ not humans.sh.)
14	13 not (comment or editorial).pt.
15	..l/ 14 yr=2000-Current

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 18, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 18, 2019

#	Searches
1	(liver* and transplant*).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.
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	10 not (exp animals/ not humans.sh.)
12	11 not (comment or editorial).pt.
13	..1/ 12 yr=2000-Current

2. Embase***Suchoberfläche: Ovid***

- Embase 1974 to 2019 March 18

#	Searches
1	exp liver transplantation/
2	(liver* adj3 transplant*).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	..1/ 15 yr=2000-Current

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 3 of 12, March 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2019

ID	Search
#1	[mh ^"Liver Transplantation"]
#2	(liver* NEAR/3 transplant*):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 with Cochrane Library publication date Between Jan 2000 and Dec 2019, in Cochrane Reviews
#13	#3 and #11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2000 and Dec 2019, in Trials

Anhang B – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte**B.1 – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Reviewer**

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

Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Treckmann, Jürgen ¹	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte Version 11/2016

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

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

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

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

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

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

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

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