

Aus dem Institut für
Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie

Direktor: Professor Dr. Ulrich Mansmann

**Einsatz der Medizinischen Statistik in
Diagnose, Prognose, Therapie und
Versorgungsforschung am Beispiel
myeloischer Erkrankungen**

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. rer. biol. hum. Michael Lauseker

(2018)

Inhalt

Teil 1: Zusammenfassung des Habilitationsprojektes

Einleitung	5
Diagnose	5
Umrechnung von Anteilen Philadelphia-positiver Zellen in BCR-ABL-Level	6
Weitere Arbeit aus dem Bereich der Diagnose	8
Identifikation von Prognosefaktoren	9
Rauchen bei CML	9
Mehrstadienmodelle in der CML	12
Optimaler Zeitpunkt der Majoren molekularen Remission	16
Einfluss der Alters- und Geschlechterverteilung auf die Prognose verschiedener MDS-Subtypen	20
Weitere Arbeiten aus dem Bereich der Prognoseforschung	22
Therapie: Wirksamkeit und Verträglichkeit	29
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	29
Weitere Arbeiten aus dem Bereich der Therapie	31
Versorgungsforschung	32
Typen von Behandlungszentren	32
Prävalenz der CML	34
Abschluss	37
Literaturverzeichnis	39
Danksagung	42

Teil 2: Beigefügte Publikationen

1. **Lauseker M**, Hanfstein B, Haferlach C, Schnittger S, Pffirmann M, Fabarius A, Schlegelberger B, Saußebe S, Dietz CT, Erben P, Hehlmann R, Hasford J, Hochhaus A, Müller MC. Equivalence of BCR-ABL transcript levels with complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Nov;140(11):1965-9
2. **Lauseker M**, Hasford J, Saussele S, Kremers S, Kraemer D, Lindemann W, Hehlmann R, Pffirmann M; German CML Study Group. Smokers with chronic myeloid leukemia are at a higher risk of disease progression and premature death. *Cancer*. 2017 Jul 1;123(13):2467-2471.
3. **Lauseker M**, Hasford J, Hoffmann VS, Müller MC, Hehlmann R, Pffirmann M; German CML Study Group. A multi-state model approach for prediction in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2015 Jun;94(6):919-27.
4. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A, Jeromin S, Proetel U, Rinaldetti S, Kohlbrenner K, Einsele H, Falge C, Kanz L, Neubauer A, Kneba M, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Waller CF, Oppliger Leibundgut E, Heim D, Krause SW, Hofmann WK, Hasford J, Pffirmann M, Müller MC, Hochhaus A, **Lauseker M**. Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1222-1228
5. **Lauseker M**, Schemenau J, Strupp C, Kündgen A, Gattermann N, Hasford J, Germing U. In patients with myelodysplastic syndromes with del(5q), factors other than age and sex contribute to the prognostic advantage, which diminishes over time. *Br J Haematol*. 2015 Sep;170(5):687-93.
6. Kalmanti L, Saussele S, **Lauseker M**, Müller MC, Dietz CT, Heinrich L, Hanfstein B, Proetel U, Fabarius A, Krause SW, Rinaldetti S, Dengler J, Falge C, Oppliger-Leibundgut E, Burchert A, Neubauer A, Kanz L, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Spiekermann K, Scheid C, Pffirmann M, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*. 2015 May;29(5):1123-32.
7. **Lauseker M**, Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R; German CML Study Group. The impact of health care settings on survival time of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2014 Apr 17;123(16):2494-6.
8. **Lauseker M**, Gerlach R, Tauscher M, Hasford J. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Jul;142(7):1441-7.

Teil 1: Zusammenfassung des Habilitationsprojektes

Einleitung

Ziel der kumulativen Habilitationsarbeit ist es, den Beitrag der medizinischen Statistik in verschiedenen Bereichen der Hämatonkologie darzustellen. Dies soll exemplarisch an zwei Erkrankungen, der chronisch myeloischen Leukämie (CML) und den myelodysplastischen Syndromen (MDS) geschehen.

Beide Erkrankungen haben viele Gemeinsamkeiten: Den leukämischen Charakter, den potentiell letalen Verlauf und ihre Zugehörigkeit zu den seltenen Erkrankungen mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 1 bis 1,5 /100.000 bei der CML (Hoffmann et al. 2015; Lauseker et al. 2016) und etwa 4 / 100.000 bei den MDS (Neukirchen et al. 2011). Auch erfolgt die Diagnose bei beiden Krankheitsbildern in der Regel im Rahmen einer Routineuntersuchung. Allerdings ist die CML seit der Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren gut behandelbar und gilt mittlerweile als Modellerkrankung für den Einsatz sogenannter „Targeted Therapies“ (Hehlmann 2015). Dagegen ist die Prognose der MDS auch heute noch sehr schlecht, mit medianen Überlebenszeiten zwischen einem und mehr als zehn Jahren, je nach Subtyp (Neukirchen et al. 2014). Dies stellt die Statistik vor unterschiedliche Aufgaben. Während bei der CML heute meist die Seltenheit von Zielgrößen wie Tod oder Blastenkrise die größte Herausforderung der Prognose- und Therapieforschung darstellt hat man im Bereich der MDS eher mit dem Problem der großen Heterogenität der Erkrankungssubtypen zu kämpfen. Auch in anderen Bereichen stellen sich sehr unterschiedliche Probleme: Bei der CML steht aus ökonomischer Sicht der steigende Kostendruck und die durch die guten Überlebenschancen bedingte stark zunehmende Zahl an Patienten, die einer andauernden teuren Therapie bedürfen im Vordergrund. Die wichtigste Frage der Versorgungsforschung ist hier vor allem, inwiefern der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn der letzten Jahre bei den Patienten in der Routineversorgung ankommt. Bei den MDS ist das Fehlen einer wirksamen Therapie für viele Subtypen kennzeichnend sowie das hohe Alter der Patienten bei Diagnose. Hier steht bei der Therapie häufig die Verbesserung der Lebensqualität an erster Stelle.

In dieser Habilitationsarbeit möchte ich exemplarisch an einigen meiner wichtigsten Arbeiten der letzten Jahre zeigen, wie in verschiedenen Bereichen der Hämatonkologie medizinstatistische Verfahren zum Einsatz kommen können. Diese Verfahren lassen sich jedoch häufig mit wenigen Einschränkungen auch auf andere Krankheitsbereiche übertragen.

Diagnose

Die Diagnose stellt in aller Regel den Ausgangspunkt des weiteren medizinischen Wirkens dar. Sie ist die bewertende Zusammenfassung der Symptome und Befunde eines Patienten.

Da diese Symptome oder Befunde in vielen Fällen keine eindeutige Aussage ermöglichen, sind hierbei statistische Verfahren nicht wegzudenken. Häufig kommen in diesem Bereich Verfahren zum Einsatz, bei denen die Klassifikation von Patienten im Vordergrund steht.

Umrechnung von Anteilen Philadelphia-positiver Zellen in BCR-ABL-Level

Ein Teil der Arbeit aus dem Bereich CML beschäftigt sich mit der Umrechnung des aus zytogenetischen Untersuchungen gewonnenen Anteils Philadelphia-positiver Zellen in BCR-ABL-Transkriptlevel (Lauseker et al. 2014a). Dies ist für die Diagnose der kompletten zytogenetischen Remission wichtig, die gemäß den gängigen Leitlinien einen zentralen Punkt zur Bewertung des Therapieerfolgs darstellt. Nach den aktuellen Empfehlungen des ELN (Baccarani et al. 2013) sollte beispielsweise unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren nach 12 Monaten eine komplette zytogenetische Remission erreicht sein. Allerdings wurden in den letzten Jahren zytogenetische Untersuchungen zunehmend durch molekulargenetische Untersuchungen auf Basis von Polymerase Chain Reactions (PCRs) ersetzt.

Dies ist einerseits darin begründet, dass beide Untersuchungen zum Krankheitsmonitoring herangezogen werden können, die PCR aber in der Regel eine höhere Sensitivität aufweist. Da zytogenetische Untersuchungen in der Regel auf Basis von 20 Mitosen gemacht werden, reicht beispielsweise das 95%-Konfidenzintervall bei negativen Proben von 0 bis 14%. Mit einer PCR können dagegen, bei ausreichender Probenqualität und entsprechender Befähigung des Labors auch minimale Restmengen des BCR-ABL-Gens, sogenannte tiefe molekulare Remissionen erkannt werden (Cross et al. 2012).

Ferner gilt die Prozedur zur Gewinnung des Knochenmarks, welches für die Durchführung einer Zytogenetik benötigt wird, als für den Patienten vergleichsweise schmerzhaft und sollte damit schon aus ethischen Gründen möglichst vermieden werden. Die PCR hat hingegen den Vorteil, mit peripherem Blut durchgeführt werden zu können.

Es war zum damaligen Zeitpunkt jedoch unklar, wie sich der Philadelphia-Anteil aus der Zytogenetik in BCR-ABL-Level umrechnen lässt und vor allem, welchem BCR-ABL-Level eine komplette zytogenetische Remission entspricht. Dazu wurden Daten der CML-IV Studie verwendet, bei denen zeitgleich eine zytogenetische Untersuchung und eine PCR durchgeführt worden waren. Dies war bei 1332 Proben von 557 Patienten der Fall, es gab also unterschiedlich viele Proben je Patient. Die Schwierigkeit bestand im statistischen Bereich darin, mithilfe geeigneter Resampling-Verfahren die unterschiedlichen Beobachtungshäufigkeiten korrekt zu gewichten (Simon 1997). Der Datensatz wurde dazu in eine Lern- und eine Validierungsstichprobe aufgeteilt. Aus der Lernstichprobe wurden mittels Bootstrap 10000 Sub-Stichproben gezogen, wobei jede nur eine Beobachtung pro Patient

enthalten durfte. In jeder dieser Sub-Stichproben wurden Grenzwerte zwischen 0,1% und 5% mit dem Fisher-Test getestet und dabei p-Werte generiert. Mithilfe des sogenannten „minimal-p-Value“-Ansatzes wurde dann der beste Grenzwert bestimmt. Die Verteilung aller „besten Grenzwerte“ wurde dann mithilfe eines Kerndichteschätzers geglättet (Abbildung 1).

Abbildung urheberrechtlich geschützt, siehe (Lauseker et al. 2014a) Fig.1

Abbildung 1: Kerndichteschätzer der besten Grenzwerte der 10000 Substichproben. Die vertikalen Linien stellen den Modalwert (0,35 %) und den Median (0,7 %) dar. Die grau hinterlegte Fläche stellt den Bereich dar, in dem die besten Grenzwerte von 68 % der 10,000 Substichproben liegen (aus (Lauseker et al. 2014a)).

Es konnte in dieser Analyse in der Lernstichprobe ein Bereich von BCR-ABL-Werten identifiziert werden, der einer kompletten zytogenetischen Remission entsprechen sollte, dieser lag in etwa zwischen 0,2 und 1,1%. In diesen Daten befand sich die Mehrheit der Proben in kompletter zytogenetischer Remission. Aus klinischer Sicht erschien eine hohe Sensitivität wichtiger als eine hohe Spezifität, also möglichst viele Patienten korrekt zu identifizieren, die sich in kompletter zytogenetischer Remission befanden. Daher wurde der

1%-Grenzwert, also ein Wert vom oberen Ende des Bereichs, gewählt, der zudem den Vorteil hatte, einprägsam zu sein.

In der Validierungsstichprobe gelang es, mit diesem Grenzwert mehr als 90% der Stichproben korrekt zuzuordnen, wobei naturgemäß die häufigere Kategorie (Proben in zytogenetischer Remission) besser erkannt wurde. Allerdings wurden auch noch etwa zwei Drittel der Proben, die sich nicht in zytogenetischer Remission befanden, korrekt identifiziert.

Weitere Arbeit aus dem Bereich der Diagnose

CML bei jungen Patienten

Die chronisch myeloische Leukämie gehört zu den Leukämien, die vor allem im Erwachsenenalter auftritt, im Gegensatz beispielsweise zur akuten lymphatischen Leukämie. Das mediane Alter bei Diagnose von CML liegt im Allgemeinen bei etwa 64 Jahren, in klinischen Studien bei etwa 54 Jahren (Rohrbacher et al. 2009). Dennoch gibt es auch Jugendliche und junge Erwachsene die an CML erkranken. Diese Gruppe war Thema einer Arbeit aus den Daten der CML IV-Studie (Kalmanti et al. 2014). In dieser Studie waren 129 Patienten zwischen 16 und 29 Jahren enthalten.

Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit tendenziell ungünstigeren Werten diagnostiziert wird. Die Milz ist häufig stärker vergrößert als bei älteren Patienten, höheren Blastenanteilen und Leukozytenzahlen und niedrigeren Hämoglobinwerten. Dies schlägt sich natürlich auch in den Prognosescores nieder, mit 18% Hochrisikopatienten nach dem EUTOS-Score hat diese Gruppe ein deutlich schlechteres Risikoprofil als alle anderen Altersgruppen.

Es konnte allerdings in dieser Arbeit auch gezeigt werden, dass diese Patienten keine Nachteile beim Therapieansprechen hatten. Die kumulativen Inzidenzen verschiedener molekularer und zytogenetischer Remissionen waren vergleichbar mit älteren Patienten. Auch konnte keine erhöhte Progressionswahrscheinlichkeit gefunden werden.

Ähnliche Phänomene sind jedenfalls auch von anderen Krebserkrankungen bekannt. Die Ursache für die schlechteren Werte bei Diagnose könnte einerseits darin begründet sein, dass diese Gruppe im Allgemeinen seltener einen Arzt aufsucht und daher in einem späteren Stadium diagnostiziert wird als andere Altersgruppen. Dafür spricht auch das anschließend normale Ansprechen auf die Imatinibtherapie.

Identifikation von Prognosefaktoren

Die Prognoseforschung stellt einen weiteren wichtigen Einsatzbereich der medizinischen Statistik dar. Aus medizinstatistischer Sicht kommen im Bereich der beiden Diagnosen CML und MDS in der Prognoseforschung vor allem Methoden der Ereigniszeitanalyse zum Einsatz. Neben der klassischen Überlebenszeitanalyse, die u.a. auf Methoden wie dem Kaplan-Meier-Schätzer, dem Log-Rank-Test oder dem Cox-Modell basiert, finden in der Hämatonkologie auch immer häufiger komplexere Modelle wie Competing-Risk-Ansätze und Mehrstadienmodelle Verwendung.

Rauchen bei CML

Im Rahmen dieses Papers (Lauseker et al. 2017) wurde untersucht, wie sich Rauchen auf die Überlebens- und Progressionswahrscheinlichkeit bei CML-Patienten auswirkt. Es konnte gezeigt werden, dass auch nach Stratifizierung für die Therapie und nach Adjustierung für wichtige Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Behandlungszentrum und den Einzelvariablen des ELTS-Scores (Pfirrmann et al. 2016) Rauchen weiterhin einen signifikanten Einfluss auf Gesamtüberlebens- und Progressionswahrscheinlichkeit hat. Interessanterweise konnte auch eine Interaktion zwischen Rauchen und Alter gezeigt werden: Mit steigendem Alter verringerte sich der Nachteil der Raucher zunehmend, bei Patienten über 60 Jahren konnte gar kein signifikanter Unterschied mehr gezeigt werden (siehe Abbildung 2). Es konnten jedoch keine Unterschiede im Ansprechen, beispielsweise auf molekularer Ebene zwischen Rauchern und Nichtrauchern gezeigt werden.

Abbildung urheberrechtlich geschützt, siehe (Lauseker et al. 2017), Figure 2

Abbildung 2: Altersabhängige Hazard Ratio für den Vergleich von Rauchern mit Nichtrauchern (mit 95%-Konfidenzintervall) aus dem proportional Hazards-Modell für das Gesamtüberleben. Auf der y-Achse ist die Hazard Ratio auf einer logarithmierten Skala abgetragen (aus (Lauseker et al. 2017)).

Eine Einschränkung dieser Arbeit bestand darin, dass der Raucherstatus nur zu Diagnose erhoben worden war. Erschwerend kam hinzu, dass für eine größere Anzahl Patienten der Raucherstatus nicht bekannt war. Die Statistik unterscheidet bekanntermaßen drei verschiedene Mechanismen bei zufälligen Werten: „Missing completely at random“ (MCAR), „missing at random“ (MAR) und „missing not at random“ (MNAR). Es kann davon ausgegangen werden, dass in diesem Fall die Werte zumindest nicht unter MCAR fallen. Dem wurde Rechnung getragen, indem im Rahmen einer Multiple-Imputation-Prozedur Werte generiert und eingesetzt wurden.

Konkret wurde der sogenannte „Substantive model compatible fully conditional specification multiple implementation“ (SMC-FCS MI)-Ansatz gewählt. Bei diesem Bayesianischen Ansatz wird nach folgendem Algorithmus vorgegangen:

1. Schätze Parameter des Imputationsmodells
2. Ziehe aus der posteriori-Verteilung der Parameter des Imputationsmodells
3. Schätze Parameter des Modells für die eigentliche Analyse
4. Ziehe diese Parameter
5. Ziehe fehlende Werte von X unter Anwendung von Rejection Sampling

6. Wiederhole Schritte 1-5

7. Analysiere Datensätze und kombiniere die Ergebnisse gemäß „Rubin’s rules“

Der Vorteil dieses Ansatzes liegt darin, dass dieses Verfahren in der Lage ist, Interaktionseffekte in den Daten zu erhalten während bei anderen Verfahren diese durch die Imputation häufig verloren gehen. Dieser Ansatz kann auch mit konkurrierenden Ereignissen umgehen, was ihn für dieses Problem geradezu prädestiniert. Jedoch ist er relativ neu, daher war nicht bekannt, wie sich eine Stratifizierung im Cox-Modell für die eigentliche Analyse auf das Imputationsmodell auswirkt. Im Rahmen von Simulationen konnte gezeigt werden, dass es einen verhältnismäßig geringen Unterschied macht, ob die Stratifikationsvariable als Kovariable ins Imputationsmodell aufgenommen wird oder je ein Imputationsmodell pro Stratum verwendet wird. Lediglich die Variante, bei welcher bei der Imputation die Stratifikationsvariable völlig ignoriert wurde, lieferte etwas schlechtere Ergebnisse. Generell zeigte SMC-FCS gute Ergebnisse im Hinblick auf Bias und Coverage in den Simulationen, in denen die fehlenden Werte MCAR bzw. MAR waren, jedoch gab es einen deutlichen Bias im Falle von MNAR. Dies ist allerdings ein generelleres Problem und wird mit keinem Imputationsverfahren ohne zusätzliche, nicht verifizierbare Annahmen oder externe Informationen zu lösen sein.

Auch bei den Raucherdaten zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen den drei überprüften Imputationsmodellen. Nachdem hier die Ergebnisse auch nicht sehr von der Analyse der vollständigen Fälle (Complete-Cases) abwichen, wurde entschieden, in der Publikation letztere darzustellen. Ein Überblick über die verwendeten Ansätze findet sich in Abbildung 3.

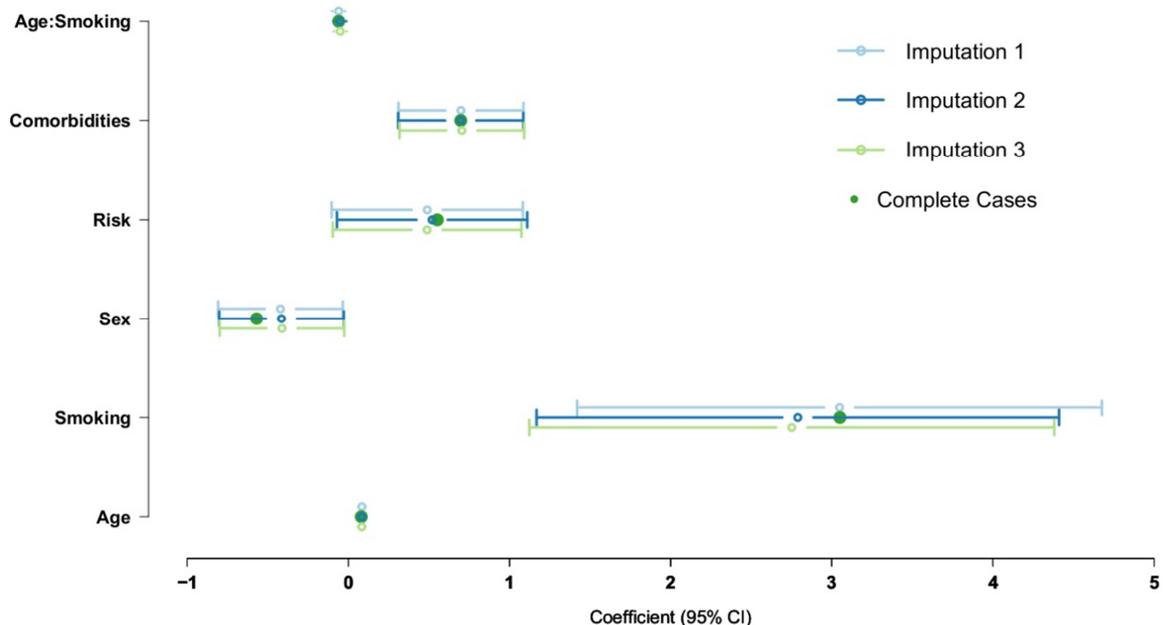


Abbildung 3: Geschätzte Koeffizienten für den Tod ohne Progression nach verschiedenen Imputationsprozeduren und Vergleich mit der „Complete Cases“-Analyse

Diese Arbeit zeigt, wie wichtig in der CML mittlerweile krankheitsunspezifische Faktoren geworden sind. Wie auch am Beispiel des Charlson-Scores (Saussele et al. 2015) gezeigt werden konnte, wird das Überleben der CML-Patienten heute zu nicht unbeträchtlichen Teilen vom Lebensstil oder den Begleiterkrankungen bestimmt. Dies macht auch deutlich, warum mit den klassischen (Hasford et al. 1998; Sokal et al. 1984) oder auch neuen CML-Scores (Hasford et al. 2011; Pfirrmann et al. 2016) ein immer kleinerer Anteil der Mortalität erklärt werden kann. In weiteren Arbeiten (Hehlmann et al. 2017) konnte gezeigt werden, dass heute – zumindest in klinischen Studien - die Mehrheit der CML-Patienten an CML-unabhängigen Ursachen verstirbt. Im Falle des ELTS-Scores wurde dem bereits dadurch Rechnung getragen, dass als Zielgröße nicht mehr das Gesamtüberleben sondern der CML-bedingte Tod verwendet wurde.

Dies hat jedoch weitreichende Folgen: Das Potential zur Therapieoptimierung im klassischen Sinne dürfte in der CML bald ausgeschöpft sein. Ebenso wichtig wie die Wahl der konkreten Therapie dürfte hingegen das Management der krankheitsunspezifischen Faktoren werden. Dabei spielt auch das Rauchverhalten der Patienten eine wichtige Rolle.

Mehrstadienmodelle in der CML

Die Bedeutung der majoren molekularen Remission für die Prädiktion des zukünftigen Verlaufs konnte im Rahmen eines Mehrstadienmodells, des sogenannten Illness-Death-Modells, gezeigt werden (Lauseker et al. 2015a). Dieses Modell hat drei verschiedene

Zustände in denen sich ein Patient befinden kann (siehe Abbildung 4). Jeder Patient startet in einen initialem Status, in dem er sich in chronischer Phase befindet, allerdings noch keine Remission vorliegt. Von diesem Status aus kann der Patient entweder eine Remission erreichen (2. Status) oder eine Progression erleiden (3. Status). Patienten, die den Status „Remission“ – in diesem Fall die majore molekulare Remission (MMR) - erreichen, können danach ebenfalls progredient werden. Im vorliegenden Fall wurde der Tod nicht als separater Status, sondern ebenfalls als Progression betrachtet.

Abbildung urheberrechtlich geschützt, siehe (*Lauseker et al. 2015a*), *Fig. 1a*

Abbildung 4: Schematische Darstellung des Modells (aus (Lauseker et al. 2015a))

Dieses Modell bietet mehrere Vorteile: So bietet es die Möglichkeit, Aussagen über die Prävalenz der drei verschiedenen Status im Zeitverlauf zu machen. Im Gegensatz zur Analyse konkurrierender Ereignisse – die im Übrigen einen Spezialfall der Mehrstadienmodelle darstellen - ist es hierbei möglich, auch die Zeit nach dem Auftreten eines (Zwischen-)Ereignisses zu betrachten. Dies ist häufig von Interesse, wenn nicht nur die Zeit bis zum ersten Auftreten von Interesse ist, sondern auch die Wahrscheinlichkeit, dauerhaft z.B. in Remission zu verbleiben. Dazu gibt es die Möglichkeit den Einfluss des Erreichens der MMR auf die Wahrscheinlichkeit einer Progression zu untersuchen, um damit Fragen beantworten zu können wie: „Um das wievielfache sinkt die Hazard für eine Progression, wenn der Patient eine MMR erreicht?“. Der Vorteil im Vergleich zu Landmarkansätzen ist es dabei, dass man nicht auf einen bestimmten Zeitpunkt festgelegt ist.

Der Modellierung der Übergangshazard sind dabei theoretisch keine Grenzen gesetzt (Putter et al. 2007). Außer dem im Paper angewandten Cox-Modell könnten beispielsweise auch das additive Modell von Aalen oder eine Kombination aus beiden verwendet werden. Neben diesen semiparametrischen Ansätzen existieren jedoch auch parametrische Modelle, die

sogenannten Accelerated Failure Time-Modelle. In der Praxis dürfte im medizinischen Bereich jedoch das Cox-Modell in der Regel das Modell der Wahl sein. In diesem Fall fiel die Entscheidung für das Cox-Modell zuvorderst aus Überlegungen zur vermuteten Form der Effekte. Dazu kam, dass dieses Projekt auch als Anstoß für eine weitere Verbreitung dieser Modelle im Bereich der Leukämien sorgen sollte und mit dem Cox-Modell eine größere Vertrautheit und damit bessere Interpretierbarkeit der Ergebnisse innerhalb der wissenschaftlichen Community bestand.

Ein weiterer Punkt, der bei der Modellierung bedacht werden muss, ist die Frage, ob die Hazards der Übergänge zur Progression separat oder gemeinsam modelliert werden sollen. In diesem Fall wurde entschieden, dass eine gemeinsame Modellierung sinnvoll ist, da dies nach Visualisierung derselben möglich erschien, die Anzahl der zu schätzenden Parameter dadurch verkleinert wurde und dies vor allem ermöglichte, den Effekt einer Remission auf den Übergang zur Progression zu untersuchen. Man spricht dabei vom sogenannten „proportional baseline hazards Modell“. Die Baselinehazards sind in Abbildung 5 dargestellt. Ihre Schätzung erfolgt über den Breslow-Schätzer.

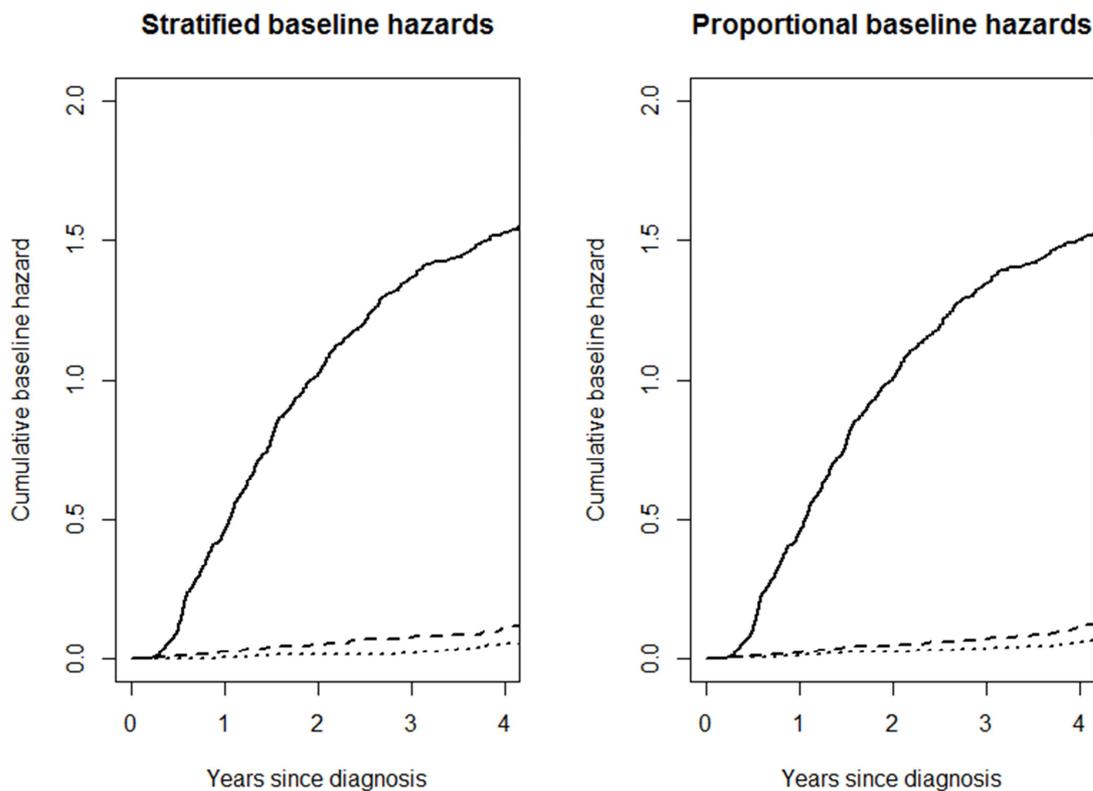


Abbildung 5: Geschätzte Baseline-Hazards bei separater Modellierung (links) und gemeinsamer Modellierung für die Übergänge zur Progression (rechts)

Ein insbesondere für die Prädiktion zentraler Punkt ist die Frage nach der Markov-Eigenschaft. Diese besagt, dass die Hazard für den absorbierenden Status - hier die

Progression – lediglich davon abhängen darf, in welchem Status der Patient sich gerade befindet. Dies impliziert, dass die Hazard für die Progression bei Patienten in Remission nur von der Zeit seit Diagnose abhängen darf, nicht von der Zeit, die seit Erreichen des transienten Status – hier der Remission – vergangen ist. Dies wurde getestet, indem die Zeit in Remission als Kovariable mit ins Modell aufgenommen wurde. Dabei wurden keine Hinweise gefunden, dass hier die Markov-Eigenschaft verletzt sein könnte.

Die eigentliche Prädiktion erfolgt im Falle der Erfüllung der Markov-Eigenschaft über die bekannten Schätzer von Aalen und Johansen. Ist diese nicht erfüllt, ist keine exakte Schätzung möglich, stattdessen wird eine Simulation durchgeführt (de Wreede et al. 2010; Fiocco et al. 2008). Die Schätzer für die Übergangswahrscheinlichkeiten funktionieren unabhängig von der An- oder Abwesenheit von Kovariablen.

In die Analyse gingen 1271 Patienten aus den Imatinib-basierten Armen der CML-IV Studie ein. Es wurden als Kovariablen der EUTOS Score (Hasford et al. 2011), das Alter und der Therapiearm betrachtet. Als Projektionszeitraum wurden 5 Jahre gewählt, es wurde also eine sogenannte „fixed horizon“-Prädiktion durchgeführt. Die Auswahl des Prädiktionszeitraumes fand in enger Abstimmung mit den klinischen Kollegen statt; dieser Zeitraum gilt als besonders relevant für die Entwicklung einer Progression.

Es konnte wiederum der Einfluss des EUTOS Scores auf das Erreichen einer MMR bestätigt werden, jedoch konnten keine einheitlichen Therapieeffekte gezeigt werden. Patienten, die einmal eine MMR erreicht hatten, hatten nur ein halb so hohes Risiko eine Progression zu erleiden. Die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten, sich im Prädiktionszeitraum in einem der drei Stadien zu befinden, sind in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung urheberrechtlich geschützt, siehe (Lauseker et al. 2015a), Fig.2

Abbildung 6: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten, sich in den drei verschiedenen Stadien zu befinden, unter der Bedingung, dass der zu Diagnose (a), ein halbes Jahr nach Diagnose (b), ein Jahr nach Diagnose (c) und eineinhalb Jahre nach Diagnose (d) noch im initialen Status befindet (aus (Lauseker et al. 2015a)).

Dieses Projekt diene ferner der Illustration des Einsatzes von Mehrstadienmodellen in der Hämatonkologie. Diese Modelle bieten einen tieferen Einblick in den Krankheitsverlauf und haben noch zahlreiche weitere Einsatzmöglichkeiten in der Hämatonkologie. Beispielsweise ist der Einsatz eines sehr ähnlichen Modells, des sogenannten „Progressive Illness-Death Modells“ im Bereich der Todesursachen der CML denkbar. Diese werden häufig als CML-bedingt definiert, wenn zuvor eine Progression stattgefunden hat und als CML-unabhängig, wenn keine Progression beobachtet wurde. Eine andere Einsatzmöglichkeit des klassischen Illness-Death-Modells bietet sich im Bereich der myelodysplastischen Syndrome, wo sich die Frage nach dem AML-Übergang stellt. Patienten können teilweise zunächst in eine AML übergehen, und danach versterben, die Mehrheit der Patienten verstirbt jedoch ohne AML-Übergang.

Optimaler Zeitpunkt der Majoren molekularen Remission

In einer weiteren Arbeit wurde untersucht, bis zu welchem Zeitpunkt ein CML-Patient eine majore molekulare Remission (MMR) erreicht haben sollte (Saussele et al. 2018). Ziel war es, einen Zeitpunkt zu finden, ab dem eine Therapieumstellung in Erwägung gezogen werden sollte, da durch das erwartete Nichterreichen dieser Remission die Prognose des

Patienten schlechter wird. Weitere Bedeutung bekommt der Zeitpunkt der MMR durch die Diskussionen um Absetzstudien: Auch hier interessiert man sich dafür, bis zu welchem Zeitpunkt eine MMR erreicht worden sein sollte, damit anschließend der Patient eine realistische Chance auf das Erreichen einer tiefen molekularen Remission hat.

Die Bestimmung dieses Zeitpunktes erfolgt dabei durch die sogenannte „dynamic prediction by landmarking“ (Van Houwelingen and Putter 2008). Die Grundidee des Landmarkansatzes ist es, zu einem Zeitpunkt, der üblicherweise nach dem klassischen Startzeitpunkt liegt, die Patienten hinsichtlich des bisherigen Zustandes einer zeitabhängigen Variablen einzuteilen. Bei diesem Ansatz geht es darum, die Vorhersagen von Landmarkmodellen zu vielen verschiedenen Zeitpunkten zu kombinieren. Im Vergleich zu Mehrstadienmodellen, wie beispielsweise dem „Illness-Death Modell“, hat dieses Verfahren aus statistischer Sicht den Vorteil, dass weniger strenge Annahmen getroffen werden müssen, so spielt die Markov-Eigenschaft keine große Rolle. Allerdings erfordert die Schätzung der Modellparameter und insbesondere die in der Regel notwendige Glättung einige Erfahrung im Umgang mit der Software. Daher sollte mit dieser Arbeit auch die Verbreitung dieses Ansatzes gefördert werden. Ein weiterer Nachteil ist, dass beispielsweise keine Effekte von Kovariablen auf das intermediäre Ereignis berücksichtigt werden können.

Die Idee hinter diesem Ansatz ist, dass zu verschiedenen Landmarkzeitpunkten die Patienten gemäß ihres Remissionszustandes zu diesem Zeitpunkt eingeteilt werden. Patienten, die bereits das absorbierende Ereignis erreicht haben, werden naturgemäß ab diesem Zeitpunkt nicht mehr berücksichtigt. Danach werden für jeden Landmark-Zeitpunkt Cox-Modelle angepasst, die allerdings in Zusammenhang stehen sollten; es erscheint nicht plausibel, dass sich z.B. das Modell für den Landmark-Zeitpunkt „12 Monate“ wesentlich von dem für den Landmark-Zeitpunkt „13 Monate“ unterscheidet. Dazu werden die Regressionskoeffizienten über eine Glättungsfunktion des Landmark-Zeitpunktes miteinander verbunden. Dies geschieht nach folgendem Schema:

In der Lernstichprobe werden zu jedem Landmarkzeitpunkt die Patienten gemäß der tiefsten bereits erreichten Remission eingeteilt. Daraus wird ein gemeinsamer Datensatz erzeugt, der die Informationen zu den erreichten Remissionen zu allen Landmarkzeitpunkten enthält. Es wurde ein Modell für die Hazard λ angenommen, bei dem der Regressionskoeffizient zu einem Zeitpunkt von den benachbarten Regressionskoeffizienten abhängt.

$$\lambda(t|s) = \lambda_0(t|s) \exp(X(s)' \beta(s) + Z' \delta)$$

Dabei steht s für die Zeit in Bezug auf die Landmarks, $X(s)$ für die Matrix der Remissionszustände und Z für die Matrix der zeitunveränderlichen Kovariablen wie z.B. den

EUTOS Score bei Diagnose. Für die Baselinehazard wird dann folgender Zusammenhang angenommen:

$$\lambda_0(t|s) = \lambda_0(t)\exp(\gamma(s))$$

wobei

$$\gamma(s) = \gamma_1s + \gamma_2s^2 + \gamma_3s^3$$

In ähnlicher Weise wird eine kubische Funktion verwendet um die Regressionskoeffizienten der Remissionsstatus zu modellieren:

$$\beta(s) = \beta_0 + \beta_1s + \beta_2s^2 + \beta_3s^3$$

Dieses Vorgehen wurde mit einem Bootstrap verknüpft, dabei wurden 10000 mal Substichproben (mit Zurücklegen) aus der Lernstichprobe gezogen. Aus diesen 10000 Schätzwerten für die Regressionskoeffizienten wurden für jede Landmark der Median und das 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Das Minimum dieser medianen Regressionskoeffizientenfunktion wurde als bester Trennwert angesehen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls untersucht, wie sich die Anzahl der Landmarkzeitpunkte auswirkt, allerdings konnten die Resultate aus Platzmangel keinen Eingang in die Publikation finden. Dabei wurden zwischen 16 und 96 Zeitpunkte untersucht. Als Minimum und Maximum wurden 12 und 60 Monate gewählt, da dies den nach der Erfahrung der klinischen Kollegen relevanten Bereich gut umfasste. Dabei stellten monatliche Landmarks einen guten Kompromiss zwischen Anpassung und Modellkomplexität dar.

Ebenfalls von Interesse ist die Wahl der Glättungsfunktion. Hier wurden prinzipiell lineare, quadratische und kubische Glättungsfunktionen in Betracht gezogen. Bei einer Modellwahl über das Akaike Information Criterion wurden mittels kubischer Glättungsfunktion die besten Ergebnisse erzielt, allerdings waren die quadratischen Glättungsfunktionen kaum schlechter.

Es konnte gezeigt werden, dass eine majore molekulare Remission bis etwa 2,5 Jahre nach Diagnose erreicht werden sollte, anderenfalls steigt die Progressionswahrscheinlichkeit an (siehe Abbildung 7). Dieser Zeitpunkt ließ sich gut validieren und sollte in die nächsten Leitlinien aufgenommen werden. Eine Aufteilung für verschiedene Therapien erbrachte keine weitergehenden Ergebnisse. Es ist aber zu vermuten, dass mit den Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation, mit denen in aller Regel schneller eine molekulare Remission erreicht wird, dieser Zeitpunkt etwas früher liegen dürfte.

Ferner wurde mit diesem Verfahren für die molekulare Remission um 2 log-Stufen (die einer kompletten zytogenetischen Remission entsprechen sollte) ein Zeitpunkt im Bereich von

etwa 15 Monaten gefunden. Dies ist gut in Einklang zu bringen mit den Leitlinien, beispielsweise des Europäischen Leukämienetzes (ELN), die einen Zeitpunkt von 12 Monaten vorsehen.

Abbildung urheberrechtlich geschützt, siehe (Saussele et al. 2018), Supplementary Figure 1

Abbildung 7: Hazard Ratio-Funktionen für das progressionsfreie Überleben aus 200 (der Übersichtlichkeit halber zufällig ausgewählten von 10000) Bootstrap-Stichproben für den Vergleich der Patienten, die zum jeweiligen Landmark-Zeitpunkt bereits eine MMR, zu denen, die keine Remission erreicht hatten. Dabei sind die 200 Einzelwerte grau dargestellt, der Median (aller 10000 Bootstrap-Stichproben) und das dazugehörige 95%-Bootstrap-Konfidenzintervall in schwarz. Die Hazard Ratio auf der y-Achse ist dabei auf einer logarithmischen Skala aufgetragen. Auf der x-Achse finden sich die Landmark-Zeitpunkte, nicht die Ereigniszeiten (abgewandelt aus (Saussele et al. 2018)).

Dagegen war es nicht möglich, einen optimalen Vorhersagezeitpunkt für die majore molekulare Remission in Bezug auf das Erreichen einer tiefen molekularen Remission

festzulegen. Hier galt stattdessen der Zusammenhang: Je früher eine majore molekulare Remission erreicht wird, desto höher auch die Chance später eine tiefe molekulare Remission zu erreichen.

Einfluss der Alters- und Geschlechterverteilung auf die Prognose verschiedener MDS-Subtypen

Die Prognose der MDS ist zwischen verschiedenen Subtypen sehr unterschiedlich. Beispielsweise gilt der Subtyp MDS del(5q), der sich neben dem Vorhandensein der namensgebenden chromosomalen Aberration durch einen geringen Blastenanteil im Blut und Knochenmark auszeichnet, als prognostisch besonders günstig, trotz eines leicht überdurchschnittlichen Risikos für die Progression zur akuten myeloischen Leukämie (AML). Allerdings sind die Patienten mit MDS del(5q) im Mittel häufig jünger, außerdem ist der Frauenanteil hier besonders hoch. Ziel dieser Arbeit (Lauseker et al. 2015b) war es, eine klassische Frage der Prognoseforschung zu beantworten, nämlich, ob das Vorhandensein des Subtyps selber oder die damit korrelierten Alters- und Geschlechtseffekte für die günstige Prognose verantwortlich sind.

Dazu wurden 1912 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS Register untersucht, die vier verschiedenen Subtypen gemäß der WHO Klassifikation von 2008 (Vardiman et al. 2009) angehörten: MDS del(5q), Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie (RCUD), Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) und Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD) mit oder ohne Ringsideroblasten. Erwartungsgemäß unterschieden sich diese Subtypen in der Alters- und Geschlechtsverteilung.

Als Zielgrößen wurden sowohl das Gesamtüberleben als auch die Progression zur AML betrachtet, für letzteres war die Berücksichtigung des Todes ohne Progression als konkurrierendes Ereignis notwendig. Beim Überleben zeigt sich im multiplen Modell, dass neben den Effekten von Alter und Geschlecht, sowie dem Blastenanteil und dem MDS-Typen (primär oder sekundär) auch weiterhin ein günstiger Einfluss des Subtypen MDS del(5q) zu erkennen ist. Dieser Effekt musste allerdings zeitabhängig modelliert werden. Es lässt sich erkennen, dass sich der Vorteil der MDS del(5q) nach einiger Zeit verliert. In der Konsequenz sollte diese Zeitabhängigkeit beispielsweise in den bekannten WPSS (WHO adapted prognostic scoring system) (Malcovati et al. 2007) mit aufgenommen werden. Da insbesondere der WPSS auch im Verlauf als anwendbar gilt, spiegeln die bisherigen zeitkonstanten Effekte in diesem Score die Realität nur unzureichend wieder.

Allerdings dauert es mehr als 9 Jahre bis nach diesem Modell die geschätzte Kurve der RCUD-Patienten die Kurve der MDS del(5q)-Patienten schneidet und somit der Vorteil im Überleben vollständig verloren ist (siehe Abbildung 8). Bei den anderen Subtypen hält der Vorteil der MDS del(5q)-Patienten sogar noch deutlich länger an, so dass im Hinblick auf die

zu erwartenden Überlebenszeiten von MDS-Patienten der MDS del(5q)-Subtyp weiterhin als prognostisch günstig eingestuft werden sollte, unabhängig von Alter oder Geschlecht.

Abbildung urheberrechtlich geschützt, siehe (Lauseker et al. 2015b), Fig.2

Abbildung 8: Geschätztes Überleben für einen 60-jährigen Mann (oben) und eine 75-jährige Frau (unten) in Abhängigkeit der verschiedenen MDS-Subtypen (aus (Lauseker et al. 2015b)).

Bei der Progression zur AML ließ sich im multiplen Modell hingegen keine Zeitabhängigkeit mehr feststellen. Es konnte lediglich gezeigt werden, dass Patienten mit höheren Blastenanteilen und sekundären MDS eine signifikant erhöhte Cause-specific Hazard haben, jedoch nicht der MDS Subtyp.

Die Hintergründe für das prognostisch gute Abschneiden der MDS del(5q)-Patienten sind noch immer nicht vollständig geklärt. Neben biologischen Ursachen kommen auch weitere Erklärungsmöglichkeiten in Frage: Einerseits lässt sich die Gruppe – im Gegensatz zu anderen Subtypen – mit Lenalidomid behandeln, wodurch möglicherweise ein Überlebensvorteil entstehen könnte.

Andererseits ist diese Gruppe durch das Vorhandensein der typischen Aberration verhältnismäßig leicht zu diagnostizieren, während anderen MDS Subtypen ein solches typisches Merkmal fehlt. Es ist daher nicht auszuschließen, dass der vermeintliche Überlebensvorteil zumindest teilweise auf eine frühere Diagnose zurückzuführen ist.

Die gesamte Fragestellung ließe sich auch im Rahmen eines illness-death-Modells untersuchen, mit den drei Übergängen MDS → AML, MDS → Tod und AML → Tod.

Letztendlich zeigte sich allerdings, dass der Übergang AML → Tod im Wesentlichen vom Alter des Patienten beeinflusst wurde und die anderen interessierenden Kovariablen und insbesondere der WHO Subtyp keinen relevanten Beitrag dazu lieferten. Daher wurde in der endgültigen Publikation dieses Modell nicht verwendet.

Weitere Arbeiten aus dem Bereich der Prognoseforschung

Charlson Comorbidity Index

Einen weiteren wichtigen Faktor für das Überleben von CML-Patienten stellen Komorbiditäten dar. Wie bereits bei der Arbeit zum Rauchen konnte auch in dieser Veröffentlichung (Saussele et al. 2015) gezeigt werden, dass heutzutage die Prognose der CML-Patienten (zumindest in klinischen Studien) in nicht unerheblichem Maß von krankheitsunabhängigen Faktoren bestimmt wird. Dazu wurden 1519 Patienten aus der CML-IV Studie im Hinblick auf ihre Komorbiditäten im Rahmen des Charlson Comorbidity Index (CCI) (Charlson et al. 1994; Charlson et al. 1987) untersucht. Dieser Index vergibt Punktwerte für bestimmte, als schwerwiegend eingestufte Begleiterkrankungen sowie für das Alter des Patienten. Je höher dieser Wert, desto schlechter das Komorbiditätsprofil des Patienten.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der CCI ein stärkerer Prädiktor für das Überleben als die bekannten CML-Prognosescores oder auch der Karnofsky-Index ist. Selbst bei einer Aufteilung in Komorbiditäts- und Altersanteil ist ersterer weiterhin ein wichtiger Parameter. Keinen Einfluss hatte der CCI dagegen auf das Auftreten einer akzelerierten Phase oder Blastenkrise.

Dies hat verschiedene Konsequenzen: Einerseits unterstreicht diese Arbeit, wie wichtig es ist, beim Vergleich verschiedener Patientenkollektive, beispielsweise im Rahmen eines systematischen Reviews, neben den Prognosescores auch die Komorbiditäten zu betrachten.

Andererseits zeigt sich auch hier wiederum, dass beim Therapievergleich eine reine Auswertung des Gesamtüberlebens nicht mehr zielführend ist, da dieses eben durch eine ganze Reihe von Faktoren bestimmt wird, die von der Therapie nicht beeinflussbar sind. Es erscheint dennoch nicht sinnvoll, sich vollständig auf Surrogatparameter wie das Erreichen von Remissionen, zu verlegen. Stattdessen bietet die umfangreiche Methodik zum relativen Überleben eine gute Möglichkeit, mit diesem Problem umzugehen. Wenn eine sichere Einteilung möglich ist, kann auch die Untersuchung von krankheitsbedingten und nicht-krankheitsbedingten Todesfällen im Rahmen einer Competing-Risk-Analyse eine gute Ergänzung sein.

Zweitneoplasien

Eine weitere Arbeit beschäftigte sich mit der Rolle der Zweitneoplasien bei Vorhandensein einer CML (Miranda et al. 2016). Für verschiedene andere Krebserkrankungen war gezeigt worden, dass diese einen Risikofaktor für das Auftreten weiterer Neoplasien darstellen. Als mögliche Gründe gelten die Strahlenexposition, die Chemotherapie oder die Immunsuppression. Für die CML gab es bislang recht widersprüchliche Daten aus verschiedenen Ländern (Gunnarsson et al. 2015; Verma et al. 2011).

In dieser Analyse, die wiederum auf Daten der CML-IV Studie beruhte, konnte keine erhöhte Prävalenz weiterer Neoplasien bei Vorhandensein einer CML gezeigt werden, wenn alle Neoplasien betrachtet wurden. Die altersstandardisierte Inzidenzrate im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung betrug 0,88 bei Männern und 1,06 bei Frauen, und waren nicht signifikant von 1, also gleichen Raten wie in der Gesamtbevölkerung, verschieden.

Lediglich die Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen war signifikant erhöht. Es sollte allerdings in Betracht gezogen werden, dass die Patienten im Rahmen der Studie ärztlich besonders gut überwacht wurden, so dass hierbei möglicherweise auch Lymphome gefunden wurden, die sonst übersehen worden wären.

Interessanterweise war die Prävalenz von weiteren Neoplasien bei Diagnose der CML mit etwa 6% vergleichsweise hoch. Es konnte gezeigt werden, dass erwartungsgemäß die Überlebenswahrscheinlichkeit beim Vorhandensein weiterer Neoplasien sinkt.

In vielen anderen Studien ist das Vorhandensein von Zweitneoplasien bei Diagnose ein Ausschlussgrund. Dies bewirkt natürlich, dass sich die Studienpatientenkollektive nur schwer auf die Gesamtbevölkerung und damit auf das „wahre Leben“ übertragen lassen und eine Überschätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten eher die Regel als die Ausnahme ist. Es sollte daher kritisch hinterfragt werden, ob nicht in vielen Studien die Ein- und Ausschlusskriterien gelockert werden könnten und zumindest alle Patienten aufgenommen werden sollten, die in der Lage sind, ihre Therapie verordnungsgemäß einzunehmen.

Für die weitere Therapie einer CML ist das Erreichen bestimmter molekularer Remissionen im Zeitverlauf ein wichtiger Marker für die zukünftige Prognose des Patienten. Das Erreichen des molekularen Ansprechens war daher Thema verschiedener Arbeiten.

Frühe Therapie-Meilensteine

Mit der Einführung der ELN-Leitlinien gibt es für den behandelnden Arzt zahlreiche Hinweise, zu welchem Zeitpunkt im Therapieverlauf welche Form der Remission erreicht werden sollte. Das Problem war dabei jedoch, dass zunächst keine Angaben über die ersten Monate gemacht worden waren. Gerade diese Zeit ist jedoch häufig wichtig, um vorherzusagen, wie ein Patient auf die Therapie reagiert.

In einer Arbeit (Hanfstein et al. 2012) wurde an 692 Patienten der CML-IV Studie untersucht, ob bereits der BCR-ABL-Wert nach 3 Monaten eine Aussagekraft für die zukünftige Prognose hat. Es konnte mit Hilfe von Landmarkanalysen gezeigt werden, dass der Grenzwert von 10% BCR-ABL nach dem internationalen Standard eine gute Diskriminierung erlaubt. Die Patienten, die diesen Wert nicht erreicht hatten, zeigten ein 2,7-faches Progressionshazard im Vergleich zu denen, die unter 10% BCR-ABL lagen. Zu 6 Monaten hingegen sollten die Patienten für einen optimalen Therapieerfolg bereits unter 1% BCR-ABL haben, die Hazard Ratio betrug hier 3,5.

Auf zytogenetischer Basis sollte zu 3 Monaten wenigstens eine majore zytogenetische Remission, zu 6 Monaten dagegen eine komplette zytogenetische Remission erreicht worden sein.

Eine weitere Arbeit (Hanfstein et al. 2014b) untersuchte hingegen die Geschwindigkeit des BCR-ABL-Rückgangs an 301 Patienten, wiederum aus der CML IV-Studie. Die Idee ist, dass weniger der absolute Wert als vielmehr die relative Reduktion des BCR-ABL entscheidend für den weiteren Fortgang der Therapie ist. Dazu musste GUS statt ABL als Referenzgen verwendet werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion auf weniger als 35% des Ausgangs-BCR-ABL-Wertes mit einer Hazard Ratio für das Gesamtüberleben von etwa 0.16 einherging im Vergleich zu Patienten, die eine weniger deutliche Reduktion erreicht hatten.

Bei beiden Arbeiten wurden nur Patienten berücksichtigt, die jeweils eine verwertbare Probe zum Ausgangszeitpunkt sowie zum 3-Monatszeitpunkt vorliegen hatten und die ohne Vortherapie waren, auch wenn dies eigentlich in der Studie selbst kein Problem darstellte. Dies schränkt natürlich das Patientenkollektiv ein, insbesondere werden die Fälle mit höchstem Risiko, die bereits in den ersten 3 Monaten versterben, nicht berücksichtigt.

Beide Arbeiten zeigten, dass es heutzutage möglich ist, bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Therapieverlauf eine erste Einschätzung des Therapieerfolgs zu machen, vor allem in Bezug auf die Identifikation einer Gruppe mit deutlich erhöhtem Risiko. Es bleibt abzuwarten, ob mit neueren Therapieansätzen noch frühere Zeitpunkte herangezogen werden können.

Ein Vergleich beider Kriterien war leider nicht möglich, da keine unabhängige Vergleichsgruppe zur Verfügung stand.

Erreichen einer tiefen molekularen Remission

Durch die Weiterentwicklung der diagnostischen Prozeduren in den letzten Jahren ist es mittlerweile möglich, selbst geringste Mengen des BCR-ABL-Gens festzustellen und zu quantifizieren. Patienten in sogenannter tiefer molekularer Remission, also mit einer Reduktion des BCR-ABL-Gens um mehr als 4 oder 4,5 log-Stufen (MR⁴ bzw. MR^{4.5}) gelten häufig als Kandidaten für Absetzstudien. Daher war es von großer Bedeutung, zu evaluieren, welcher Anteil der Patienten unter einer geeigneten Therapie eine derartige Remission erreicht. Dies wurde an 1524 Patienten der CML-Studie IV untersucht (Hehlmann et al. 2014).

Die mediane Zeit bis zur MR^{4.5} betrug 4,9 Jahre. Als günstige Einflussfaktoren für das Erreichen einer MR^{4.5} konnten unter anderem ein niedriges Risiko nach dem EUTOS-Score und ein Alter von weniger als 65 Jahren identifiziert werden. Ferner konnte gezeigt werden, dass mit einer Imatinib-Hochdosistherapie (800 mg/Tag) ein schnelleres Erreichen tiefer Remissionen möglich ist.

Daneben zeigte sich auch, dass eine weitere Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch Erreichen noch tieferer molekularer Remissionen kaum noch möglich ist. Zwar konnte im Rahmen einer Landmarkanalyse zum Zeitpunkt 48 Monate nach Diagnose formal ein signifikanter Unterschied zur MR² festgestellt werden. Allerdings sind bereits mit einer majoren molekularen Remission ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten feststellbar. Die Bedeutung der tiefen molekularen Remissionen dürfte daher einerseits in den bereits erwähnten Absetzversuchen liegen, andererseits können Sie wichtige Erkenntnisse zum Verständnis der Biologie der Erkrankung liefern (Horn et al. 2013).

CML bei älteren Menschen

In der Gruppe der älteren Menschen ab 65 Jahren ist die Inzidenz der CML am höchsten. Dennoch ist diese Gruppe häufig in klinischen Studien unterrepräsentiert. Dies ist teils in restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien begründet, die beispielsweise Patienten mit bestimmten Komorbiditäten von vornherein nicht zur Studie zulassen. Andererseits ist die Bereitschaft zur Studienteilnahme im höheren Alter eher geringer ausgeprägt als in anderen Lebensabschnitten (Rohrbacher et al. 2009). Dies führt jedoch dazu, dass diese Gruppe in

weiten Bereichen nicht adäquat wissenschaftlich untersucht werden kann. Ziel eines Projekts, das im Bereich zwischen Prognose- und Therapieforschung angesiedelt ist, war es daher, zu untersuchen, ob ältere CML-Patienten genauso gut auf eine Imatinibtherapie ansprechen wie jüngere Patienten und wie sich das Alter auf die Prognose der CML-Patienten auswirkt (Proetel et al. 2014).

In Bezug auf das Erreichen von zytogenetischen und molekularen Remissionen waren die Ergebnisse dieser Untersuchung, die an 784 Patienten aus der CML-IV Studie durchgeführt wurde, nicht eindeutig. Während mit der dosisadaptierten Imatinib-800mg-Therapie bei älteren Patienten ähnlich gute Resultate wie bei jüngeren Patienten erzielt werden konnten, zeigten sich bei einer Imatinib-400mg-Therapie doch deutliche Unterschiede. Es bleibt auch festzuhalten, dass bei den älteren Patienten die Therapiedosis häufiger und stärker reduziert werden musste. Dies könnte in der höheren Anzahl von Komorbiditäten begründet sein. Dennoch zeigte diese Arbeit, dass älteren Patienten eine Imatinib-Therapie keinesfalls vorenthalten werden sollte, wenn nicht medizinische Kontraindikationen bestehen.

Aus statistischer Sicht bestand außerdem die Frage, inwiefern das Alter in der CML in Zeiten der Imatinib-Therapie ein wichtiger Prognosefaktor über die allgemeine Sterblichkeit hinaus bleibt. Dazu kann das Überleben der CML-Patienten zu einer virtuellen Kohorte aus der deutschen Gesamtbevölkerung mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung ins Verhältnis gesetzt und damit das relative Überleben bestimmt werden. Das relative Überleben war bei älteren Patienten im Imatinib 400mg-Arm mit 90,7% nach 5 Jahren kaum schlechter als bei jüngeren Patienten und im Imatinib 800mg-Arm mit 100,8% sogar ähnlich gut wie in der Gesamtbevölkerung. Letzteres dürfte auf einen sogenannten „healthy patient effect“ zurückzuführen sein. Studienpatienten sind häufig eine Positivselektion im Hinblick auf ihre Fitness (bis auf die CML), ebenso vermutlich bezüglich ihrer Therapieadhärenz, und stehen zudem unter besonders enger ärztlicher Beobachtung.

Es ist daher auch kritisch zu hinterfragen, inwiefern diese Studienergebnisse auf die tägliche Routine übertragbar sind.

Transkriptvarianten

Bei der großen Mehrheit der CML-Patienten tritt das BCR-ABL1-Gen auf, dabei werden drei Typen unterschieden, p190, p210 und p230. Am häufigsten tritt p210 auf und von diesem wiederum existieren verschiedene Transkriptvarianten, wobei e13a2 und e14a2 die beiden häufigsten sind. Diese treten etwa gleich häufig auf, die Kombination aus beiden deutlich seltener. Es stellte sich daher die Frage, ob die beiden Transkriptvarianten mit unterschiedlichem Phänotyp und unterschiedlicher Prognose einhergehen (Hanfstein et al. 2014a).

Anhand von 1105 mit Imatinib behandelten CML-Patienten aus der CML-IV Studie konnten Unterschiede in verschiedenen Blutwerten bei Diagnose gezeigt werden. Patienten mit dem Transkripttyp e13a2 hatten signifikant höhere Leukozyten- und signifikant niedrigere Thrombozytenwerte als Patienten mit dem Transkripttyp e14a2. Die Patienten mit beiden Transkripten lagen jeweils, wie zu erwarten, dazwischen.

Ferner konnte gezeigt werden, dass Patienten mit der e14a2-Variante eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein molekulares Ansprechen haben als Patienten mit e13a2. Die kumulative Inzidenz einer MR⁴ betrug nach 5 Jahren 76% bei e14a2 und lediglich 58% bei e13a2.

Dies übertrug sich jedoch nicht auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben. Daher ist die Transkriptvariante nicht als prognostischer Faktor anzusehen. Eine mögliche Konsequenz könnte aber in einer unterschiedlichen Bewertung der BCR-ABL-Werte bestehen, je nachdem, welche Transkriptvariante vorliegt.

Prognose bei MDS mit der del(5q) Aberration

In einer weiteren Arbeit stand die Gruppe der MDS-Patienten mit der 5q-Deletion im Fokus. In diesem Projekt wurden 381 Patienten aus verschiedenen internationalen MDS-Registern untersucht, die alle diese chromosomale Aberration aufwiesen (Germing et al. 2012). In der Regel sind bei MDS-Patienten zwei Endpunkte relevant, der Tod und die Progression zur akuten myeloischen Leukämie (AML): Während sich ersterer mittels klassischer Verfahren zur Überlebenszeitanalyse analysieren lässt, wird für letzteren der Tod ohne vorherige Progression als konkurrierendes Ereignis betrachtet. Im Hinblick auf das Überleben konnten wichtige Risikofaktoren bestimmt werden: Transfusionsabhängigkeit bei Diagnose, Anämie und Thrombozytopenie, sowie das Vorhandensein eines komplexen Karyotyps. Dagegen konnte kein erhöhtes Risiko für Patienten mit der del(5q)-Aberration und lediglich einer Zusatzaberration festgestellt werden. Der Effekt des Alters musste zeitabhängig modelliert werden.

Die Bedeutung der Transfusionsabhängigkeit wird auch dadurch deutlich, dass eine Vorhersage der Prognose dieser Patienten – wenn überhaupt - deutlich besser mit dem WPSS (Malcovati et al. 2007) als mit dem IPSS (international prognostic scoring system) (Greenberg et al. 1997) möglich war, da erster die Transfusionsabhängigkeit enthält, letzterer nicht.

Bei der Progression zur AML zeigte sich eine erhöhte Cause-specific Hazard bei Patienten mit ohnehin schon erhöhtem Blastenanteil im Knochenmark. Interessant war der Effekt der

Transfusionsabhängigkeit, hier konnte in den ersten drei Jahren nach Diagnose ein stark erhöhtes Risiko gezeigt werden. Danach sank das Risiko jedoch deutlich ab, so dass ab drei Jahren nach Diagnose Patienten mit initialer Transfusionsabhängigkeit sogar ein geringeres Risiko für eine Progression hatten als initial transfusionsunabhängige Patienten. Da es sich um ein Cause-specific hazards Modell handelt, kommt die erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit nicht als Erklärung in Frage. Allerdings erhält erfahrungsgemäß auch die Mehrheit der initial transfusionsunabhängigen Patienten im Verlauf Transfusionen. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt wäre dann, dass in der Gruppe der initial transfundierten nur noch eine Positivselektion übrig ist, während in der initial transfusionsunabhängigen Gruppe jetzt auch fast alle Patienten transfundiert werden.

Aus statistischer Sicht zeigte sich, dass es schwierig ist, Scores auf eine Subgruppe zu übertragen, wenn diese Subgruppe anhand von Kriterien ausgewählt wurde die mit dem Score zumindest in Verbindung stehen. Wenn eine weitere Aufteilung der heterogenen Gruppe der MDS das Ziel sein soll, so empfiehlt es sich für diese Subgruppe einen separaten Score zu erstellen.

Validierung des IPSS-R

Der IPSS-R (revised international prognostic scoring system) ist ein Prognosescore für myelodysplastische Syndrome, der eine Weiterentwicklung des bereits bekannten IPSS darstellt (Greenberg et al. 2012). Wie bei allen prognostischen Scores war jedoch auch hier eine externe Validierung anzustreben. Dies geschah mit den Daten des Düsseldorfer MDS-Registers, hierzu wurden 1314 Patienten im Hinblick auf die beiden Endpunkte Tod und Progression zur AML betrachtet (Neukirchen et al. 2014).

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit Vergleiche mit anderen Scores durchgeführt, nämlich dem ursprünglichen IPSS (Greenberg et al. 1997), dem WPSS (WHO prognostic scoring system) (Malcovati et al. 2007) und dem Düsseldorf Score (Aul et al. 1992). Für den Vergleich dieser Scores wurde die Rangkorrelation D_{xy} berechnet, die auch für den Einsatz bei zensierten Daten in Frage kommt. Daneben wurden auch Cox-Modelle betrachtet, in denen weitere Kovariablen, die nicht in den verschiedenen Scores enthalten waren, beispielsweise Alter oder Geschlecht, hinzugezogen wurden. Die Beurteilung dieser Modelle erfolgte über das Bayesian Information Criterion.

Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Tod schnitt der neue Score besser ab als alle anderen Scores, einerseits, was den Rangkorrelationskoeffizienten betraf, andererseits auch in Bezug auf das multiple Modell unter Einbeziehung von Kovariablen.

Therapie: Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Quantifizierung der Risiken einer Therapie und der Vergleich mit therapeutischen Alternativen zählen ebenfalls zu den wichtigen Einsatzgebieten einer an klinischen Fragestellungen orientierten medizinischen Statistik. Üblicherweise ist das Design der Wahl dabei die randomisierte klinische Studie.

In drei Arbeiten wurden verschiedene Aspekte der Imatinib-Therapie untersucht. Dabei standen die Daten der CML IV-Studie zur Verfügung, einer fünfarmigen, randomisierten Therapieoptimierungsstudie mit einer medianen Beobachtungszeit von mittlerweile fast 10 Jahren und mehr als 1500 eingeschlossenen Patienten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In einer Arbeit wurden dabei die unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Imatinib untersucht (Kalmanti et al. 2015). Aufgrund der guten Überlebensraten, die mit Tyrosinkinaseinhibitoren erzielt werden, kommt den unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei der Wahl einer geeigneten Therapie eine zunehmende Bedeutung zu. Es wurden dabei zwar häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Imatinib gefunden, meist jedoch nur von niedrigen Schweregraden.

Die Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen bereitet allerdings aus methodischer Sicht einige Schwierigkeiten: Im Gegensatz zur Analyse unerwünschter Ereignisse ist die Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen schon definitionsgemäß immer auf die Therapie bezogen. Daher sind auch Ansätze wie die von Proctor und Schumacher (Proctor and Schumacher 2016), die bei unerwünschten Ereignissen eine intention-to-treat-Analyse analog zur Analyse der Wirksamkeit vorschlagen hier nicht sinnvoll. Dies führt jedoch häufig dazu, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Publikationen als Raten (Ereignisse pro Patientenjahre) berichtet werden, wobei völlig ignoriert wird, dass die meisten dieser Effekte zu Beginn der Therapie gehäuft auftreten.

In dieser Arbeit wurde versucht, einen Kompromiss zwischen den Schulen zu finden. Daher wurde die Analyse der Zeit bis zur ersten unerwünschten Arzneimittelwirkung mittels Kaplan-Meier-Schätzern durchgeführt und bei Beendigung der Therapie die Beobachtungszeit zensiert. Diese Entscheidung mag durchaus kritisch gesehen werden. Insbesondere war intensiv darüber nachgedacht worden, Todesfälle ohne vorherige unerwünschte Arzneimittelwirkungen als konkurrierendes Ereignis aufzufassen. Es zeigte sich jedoch, dass eine vernachlässigbar kleine Anzahl an Patienten zum Todeszeitpunkt noch unter Therapie stand und zuvor keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen erlebt hatte, so dass dies keine sichtbare Auswirkung auf die Ergebnisse gehabt hätte. Die Wahrscheinlichkeiten,

mindestens einmal bestimmte unerwünschte Arzneimittelwirkung erlebt zu haben findet sich in Abbildung 9.

Abbildung urheberrechtlich geschützt, siehe (*Kalmanti et al. 2015*), *Figure 3*

*Abbildung 9: Wahrscheinlichkeiten des ersten Auftretens bestimmter unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Imatinib-Therapie im Zeitverlauf (aus (*Kalmanti et al. 2015*))*

Ein weiteres Problem der Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen konnte leider auch in dieser Arbeit nicht gelöst werden: Üblicherweise ist nicht nur die Zeit bis zum ersten Auftreten eines solchen Ereignisses (im statistischen Sinne), sondern auch die Dauer und

gegebenenfalls die Gesamtanzahl (inklusive möglicher wiederkehrender Ereignisse) von Interesse. Hier böte sich dann wiederum ein ähnliches Modell an, wie es Pavlik (Pavlik et al. 2013) für die Zeit in Remission vorschlägt. Allerdings scheitern derartige Analysen häufig an der Dokumentation der fraglichen Ereignisse, so auch hier. Dies verwundert kaum, ist mit Visiten im Abstand von 3 bis 6 Monaten oftmals schwer zu erfassen, ob es sich um ein fortbestehendes oder erneut aufgetretenes Ereignis handelt. Dazu sind häufig die unerwünschten Ereignisse (und damit auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen) in aller Regel ein sekundärer Endpunkt klinischer Studien und nehmen nicht Wertigkeit von Fragen zur Wirksamkeit ein.

Weitere Arbeiten aus dem Bereich der Therapie

Therapieoptimierung bei Imatinib

In zwei Analysen wurden die protokollgemäßen Zielgrößen der CML IV-Studie untersucht: Die molekulare Remissionsrate zu 12 Monaten und die Zeit bis zum Tod. Während für die Imatinib-Hochdosistherapie signifikant erhöhte Remissionsraten zum 12-Monatszeitpunkt gezeigt werden konnten, fanden sich bei der Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

Allogene Stammzelltransplantation in der CML

Eine weitere Arbeit beschäftigte sich mit der Rolle der allogenen Stammzelltransplantation in der Ära der Tyrosinkinaseinhibitoren. Dazu wurden transplantierte Patienten mit vergleichbaren, mit Imatinib behandelten Patienten zeitabhängig gematcht. Dieses zeitabhängige Matching war notwendig, um den sogenannten „Immortal-Time Bias“ zu vermeiden. Es konnte gezeigt werden, dass eine Gruppe von Patienten mit besonders günstiger Prognose existiert, deren Überleben nach Transplantation vergleichbar mit dem der gematchten Imatinib-Patienten ist.

Lenalidomid bei transfusionsabhängigen MDS-Patienten

Im Bereich der MDS ist eine Arbeit zur Lenalidomidtherapie bei transfusionsunabhängigen Patienten zu nennen, mit der untersucht werden sollte, ob Lenalidomid nicht nur bei initial transfusionsabhängigen, sondern auch bei transfusionsunabhängigen Patienten eine Therapieoption ist (Oliva et al. 2015). Dabei wurden zunächst transfusionsabhängige und transfusionsunabhängige MDS-Patienten hinsichtlich Ihrer Überlebens- und

Progressionswahrscheinlichkeiten verglichen. Ferner wurde untersucht, wie sich die Verabreichung von Lenalidomid auf die Lebensqualität der MDS-Patienten auswirkt. Es konnte gezeigt werden, dass auch transfusionsunabhängige Patienten von einer Lenalidomidtherapie profitieren könnten.

Versorgungsforschung

Die Versorgungsforschung stellt schließlich den Abschluss dieser Arbeit dar. Ihr Forschungsgegenstand ist im Allgemeinen die Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf die konkrete Umsetzung. Sie untersucht mit wissenschaftlichen Methoden unter Alltagsbedingungen die Versorgung des Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen. Dabei kommen natürlicherweise häufig Routinedaten zum Einsatz.

Typen von Behandlungszentren

Im Rahmen der Versorgungsforschung spielt das behandelnde Zentrum eine große Rolle (Lauseker et al. 2014b). Bei der CML wurden die Patienten früher in der Regel in spezialisierten Einrichtungen - häufig Universitätskliniken - behandelt. Mit der Einführung der TKI-Therapie allerdings konnte eine Verschiebung der Behandlung hin zu außeruniversitären Kliniken und insbesondere zu niedergelassenen Hämatologen und Onkologen beobachtet werden. Dies hängt vor allem mit der einfacheren Durchführung der Therapie zusammen, zumindest wenn man die chronische Phase der CML betrachtet. Eine Frage war allerdings, ob sich der Typ des Behandlungszentrums auf den Therapieerfolg auswirkt (Papanikolaou et al. 2006). Ferner ist aus anderen Entitäten bekannt, dass Erfahrungsunterschiede zwischen verschiedenen Einrichtungen sich ebenfalls auf die Behandlung auswirken können (Klimm et al. 2012). Auch dieser Punkt sollte in diesem Projekt untersucht werden.

Datenbasis war wiederum die CML-IV Studie mit zu diesem Zeitpunkt 1491 verfügbaren Patienten. Es wurde ein Cox-Modell für das Überleben gerechnet, adjustiert für verschiedene Kovariablen wie Alter, EUTOS Score, Karnofsky Index und Jahr der Diagnose. Die Hazard Ratio für den Vergleich von Universitätskliniken mit anderen Kliniken bzw. mit niedergelassenen Ärzten lag jeweils nur bei etwa 0,6. Bei der Erfahrung konnten dagegen keine Unterschiede gezeigt werden.

Die Unterschiede zwischen den Behandlungszentren dürften eine Reihe von Ursachen haben. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere die Behandlung der fortgeschrittenen

Phasen der CML besser verläuft, wenn der Patient aus einer Universitätsklinik stammt (siehe Abbildung 10). Auch standen den Universitätskliniken möglicherweise früher Zweitgenerations-TKI zur Verfügung. Andererseits gibt es möglicherweise auch Unterschiede im Patientenkollektiv. Zwar wurde für den EUTOS Score adjustiert, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Patienten, die sich in Universitätskliniken behandeln lassen, ihre Krankheit ernster nehmen und deshalb zu einer höheren Adhärenz neigen.

Abbildung urheberrechtlich geschützt, siehe (*Lauseker et al. 2014b*), *Figure 1*

Abbildung 10: Überleben ab Diagnose (oben) und ab Beginn einer Blastenkrise (unten) nach Typ des behandelnden Zentrums (aus (Lauseker et al. 2014b))

Die hier gefundenen Unterschiede erstaunen umso mehr, als dass es sich dabei ja um Studienpatienten handelt. Es ist davon auszugehen, dass die Ärzte, die sich an einer klinischen Studie beteiligen, tendenziell eine Positivselektion aller behandelnden Ärzte darstellen. Dies betrifft weniger die Universitätskliniken, die nahezu vollständig in der CML IV-Studie vertreten sind, sondern vielmehr die niedergelassenen Hämatologen und Onkologen. Daher dürften die Unterschiede noch größer sein, wenn auch die außerhalb der Studien behandelten CML-Patienten in Deutschland betrachtet werden. Die Beschränkung auf Studienpatienten kann auch ein Grund dafür sein, dass keine Unterschiede in der Erfahrung gefunden wurden, da davon auszugehen ist, dass alle Teilnehmer über zumindest eine gewisse Erfahrung verfügen.

Insgesamt war die Rolle der universitären Medizin in den letzten Jahren Gegenstand umfangreicher Diskussionen (Clark and Tugwell 2006). Einerseits wird sie als Speerspitze des medizinischen Fortschritts gesehen, andererseits als wenig praxisrelevant und ineffizient kritisiert. Ob die Behandlung in einer Universitätsklinik dem individuellen Patienten Vorteile bringt, ist ebenfalls umstritten. Diese Studie konnte zumindest für die Hämatookologie zeigen, dass es Teilbereiche gibt, in denen die Behandlung in Universitätskliniken durchaus noch Vorteile hat.

Prävalenz der CML

In einem eher epidemiologisch ausgerichteten Projekt wurde auf Basis von Routinedaten der kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (KVB) die aktuelle Inzidenz der CML geschätzt und eine Projektion der CML-Prävalenz von 2013 bis 2035 erstellt (Lauseker et al. 2016). Ausgangslage war die Erkenntnis, dass durch das verlängerte Überleben der CML-Patienten unter der Tyrosinkinaseinhibitoren-Therapie die Anzahl der Patienten in den letzten Jahren deutlich angestiegen sein sollte. Dieser Anstieg war noch nicht quantifiziert worden, hat jedoch enorme Konsequenzen in vielerlei Hinsicht.

Zunächst ist dabei die offensichtliche ökonomische Komponente zu nennen. Die Therapie der CML ist mit mindestens 40.000 Euro pro Jahr alleine für Imatinib und bis zu 70.000 Euro für Zweitgenerations-TKI derzeit sehr teuer. Zwar sind mittlerweile Generika auf dem Markt, die endgültige Preisentwicklung ist jedoch noch nicht abzusehen. Da im Regelfall die Therapie zudem lebenslang eingenommen werden muss, stellt die adäquate Versorgung der CML-Patienten eine erhebliche Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.

Der zweite Aspekt ist die bessere Lebensqualität der CML-Patienten, die in diesem Fall mit der Verlängerung der Überlebenszeit einhergeht. Während früher die Therapie der CML in der Regel in der bloßen Linderung der Leiden bestand, so können CML-Patienten

heutzutage vielfach ein relativ normales Leben führen. Dies beinhaltet beispielsweise auch die Teilhabe am Arbeitsleben. Auch nimmt die Bedeutung von Patientenorganisationen zu.

Ein weiterer Aspekt ist die größere verfügbare Zahl von CML-Patienten für die Teilnahme an klinischen Studien. Derzeit läuft in Deutschland eine Reihe von Studien, die sich mit Patienten in Zweit-, Dritt- oder sogar Viertlinientherapie beschäftigen. Auch dafür ist es wichtig, zu wissen, wie viele CML-Patienten überhaupt existieren.

Aus den vorhandenen Daten konnte die Inzidenz der CML in Bayern geschätzt und mit vorhandenen Quellen verglichen werden. Die rohe Inzidenz betrug in diesen Daten etwa 2,2 bei Männern und 1,9 bei Frauen, jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner. Wurde nach der sogenannten alten Europabevölkerung standardisiert, ergab sich insgesamt eine Inzidenz von 1,5 pro 100.000 Einwohner und Jahr, wobei auch hier der Wert bei Männern mit 1,8 höher war als bei Frauen mit 1,3. Diese Werte liegen deutlich über denen anderer Publikationen, beispielsweise des EUTOS-Registers (Hoffmann et al. 2015). Es ist zu vermuten, dass in den bayerischen Daten eine leichte Überschätzung stattfindet, beispielsweise durch Fälle, die aus anderen Bundesländern nach Bayern ziehen. Aufgrund der beträchtlichen Kosten für die Therapie dürfte hingegen keine Untererfassung der CML-Patienten stattfinden. Andererseits dürfte in vielen bisherigen Publikationen die tatsächliche Inzidenz wiederum unterschätzt worden sein.

Die Anzahl der vorhandenen Patienten in Bayern ließ sich mit den vorliegenden Daten ebenfalls relativ präzise schätzen, hier war ein Anstieg von 902 auf 1175 Patienten zwischen 2009 und 2012 zu beobachten. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der CML-Patienten ließen sich hingegen aus den vorhandenen Daten nicht ermitteln. Hierzu wurde auf die publizierten Ergebnisse (Nennecke et al. 2014; Smith et al. 2014) zurückgegriffen.

Eine weitere wichtige Komponente dieser Arbeit war die Einbeziehung von Bevölkerungsmodellen für die Projektion der Patientenzahlen. Dabei wurde auf Daten des statistischen Bundesamtes zurückgegriffen, die verschiedene Szenarien durchspielen (Pötzsch and Rößger 2015). Es zeigte sich jedoch, dass der Einfluss der Bevölkerungsszenarien einen verhältnismäßig geringen Einfluss auf die projizierten Patientenzahlen hat (siehe Abbildung 11).

Abbildung urheberrechtlich geschützt, siehe (Lauseker et al. 2016), Fig. 2

Abbildung 11: Geschätzte Patientenzahlen für die CML von 2012 bis 2035 in Anbetracht verschiedener Überlebenswahrscheinlichkeiten und Bevölkerungsszenarien. Die Schätzungen basieren auf einer standardisierten Inzidenz von 1,21 (aus (Lauseker et al. 2016)).

Nach diesen Ergebnissen wird erwartet, dass sich die Anzahl der CML-Patienten bis 2035 auf über 20.000 Patienten gegenüber dem Ausgangswert von 2013 mehr als verdoppelt. In der fernen Zukunft ist bis etwa 2050 mit dem Erreichen eines Plateaus zu rechnen, wenn keine weitere Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mehr erreicht werden kann. Diese Annahme kann diskutiert werden: Einerseits wird bereits heutzutage in vielen klinischen Studien eine Lebenserwartung erreicht, die beinahe identisch mit der der Gesamtbevölkerung ist, andererseits zeigen Studien mit Versorgungsdaten (Hoglund et al. 2013; Rohrbacher and Hasford 2018), dass sich diese Werte häufig doch nicht ganz auf die Routineversorgung übertragen lassen. Ein Grund hierfür ist sicherlich die Selektion der Studienpatienten infolge von Ein- und Ausschlusskriterien. Daneben dürften auch die an Studien beteiligten Zentren eine Positivselektion aller behandelnden Ärzte darstellen. Daher

erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass die Überlebenswahrscheinlichkeiten der CML-Patienten auch in Zukunft noch etwas steigen könnten.

Abschluss

Die vorliegende schriftliche Zusammenfassung der kumulativen Habilitationsarbeit zeigt wichtige Beiträge zum sinnvollen Einsatz der medizinischen Statistik bei zwei hämatologischen Erkrankungen, der CML und den MDS. Die medizinische Statistik spielt dabei in allen Bereichen, von der Diagnose der Erkrankung über die Therapie und die Identifikation von Prognosefaktoren bis hin zur Umsetzung der gewonnenen Ergebnisse eine wichtige Rolle. In den letzten Jahren hat dieses Feld einen gewaltigen Sprung gemacht. Gerade Verfahren wie die multiplen Imputation oder der Bootstrap, wurden erst durch den Zugewinn an Rechnerleistung ermöglicht. In anderen Bereichen, wie bei den konkurrierenden Ereignissen oder den Mehrstadienmodellen wurden bestehende theoretische Ansätze erweitert. Diesen stetigen Wandel gilt es für den Biostatistiker in die medizinische Anwendung hineinzubringen.

In Zukunft sind weitere Forschungsprojekte in dem Feld geplant. Im Bereich der CML ist derzeit die Einrichtung eines Blastenkrisenregisters in Arbeit. Mit den dabei erhaltenen Daten könnten einerseits Beiträge zu verschiedenen Aspekten geleistet werden. Aufgrund der relativen Seltenheit heutzutage – etwa 5% der CML-Patienten kommen in diese Phase - existiert jedoch weder eine biologische Charakterisierung dieser Patienten noch gibt es verlässliche Untersuchungen zu Prognosefaktoren in diesem Krankheitsstadium. Auch die Therapie der Blastenkrise ist hoch umstritten, es existieren derzeit keine etablierten Therapiekonzepte, die z.B. im Rahmen einer klinischen Studie untersucht werden könnten. Daher ist in diesem Bereich das Ziel, einen Überblick über die derzeit verwendeten Therapiestrategien zu bekommen.

In einem weiteren, eher statistischen Projekt wurde zuletzt die Modellierung der Todesursachen in der CML untersucht. Nach der derzeit verwendeten Definition werden Todesfälle in CML-abhängig oder CML-unabhängig eingeteilt, je nachdem, ob sie vorher eine Progression erlebt hatten. Die Auswertung erfolgt dann häufig als konkurrierende Ereignisse. Es konnte gezeigt werden, dass dies zu unverzerrten Schätzungen führt, wenn der Zensierungsprozess vom Status des Patienten unabhängig ist. Wenn jedoch der Zensierungsprozess vom Status des Patienten abhängt, sollte ein sogenanntes progressives Illness-Death-Modell gewählt werden, um eine unverzerrte Schätzung der Wahrscheinlichkeiten für die verschiedenen Status zu erhalten. Letzteres ist häufig bei Registerdaten der Fall. Diese Arbeit steht derzeit zur Veröffentlichung an. Es ist geplant in einer ähnlichen Arbeit bei den MDS zu untersuchen, welche Rolle der

Zensierungsprozess bei der Unterscheidung von Tod und AML als konkurrierende Ereignisse spielt.

Aus dem Bereich der Versorgungsforschung wird derzeit untersucht, wie sich die Versorgungssituation der CML-Patienten in Bayern darstellt. Für den Erfolg einer CML-Therapie ist die regelmäßige Einnahme von Tyrosinkinaseinhibitoren gemäß den vorhandenen Richtlinien wichtig. Damit der Patient dazu in der Lage ist, ist selbstverständlich die entsprechende Verordnung seiner Medikamente vonnöten. Dazu werden in diesem Projekt die Daten aus der gesetzlichen Krankenversicherung betrachtet, die einen Aufschluss darüber geben sollten, wie sich die derzeitige Verschreibungssituation in Bayern darstellt.

Literaturverzeichnis

- Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W (1992) Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system *Leukemia* 6:52-59
- Baccarani M et al. (2013) European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 *Blood* 122:872-884 doi:10.1182/blood-2013-05-501569
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J (1994) Validation of a combined comorbidity index *J Clin Epidemiol* 47:1245-1251
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation *J Chronic Dis* 40:373-383
- Clark J, Tugwell P (2006) Does Academic Medicine Matter? *PLoS Med* 3:e340
- Cross NCP, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A (2012) Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia *Leukemia* 26:2172-2175
- de Wreede LC, Fiocco M, Putter H (2010) The mstate package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state and competing risks models *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 99:261-274
- Fiocco M, Putter H, van Houwelingen HC (2008) Reduced-rank proportional hazards regression and simulation-based prediction for multi-state models *Statistics in Medicine* 27:4340-4358 doi:10.1002/sim.3305
- Germing U et al. (2012) Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study *Leukemia* 26:1286-1292 doi:10.1038/leu.2011.391
- Greenberg P et al. (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes *Blood* 89:2079-2088
- Greenberg PL et al. (2012) Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes *Blood* 120:2454-2465
- Gunnarsson N et al. (2015) Second malignancies following treatment of chronic myeloid leukaemia in the tyrosine kinase inhibitor era *Br J Haematol* 169:683-688 doi:10.1111/bjh.13346
- Hanfstein B et al. (2014a) Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib *Haematologica* 99:1441-1447 doi:10.3324/haematol.2013.096537
- Hanfstein B et al. (2012) Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML) *Leukemia* 26:2096-2102 doi:10.1038/leu.2012.85
- Hanfstein B et al. (2014b) Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib *Leukemia* 28:1988-1992 doi:10.1038/leu.2014.153
- Hasford J et al. (2011) Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score *Blood* 118:686-692
- Hasford J et al. (1998) A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group *J Natl Cancer Inst* 90:850-858
- Hehlmann R (2015) CML—where do we stand in 2015? *Annals of Hematology* 94:103-105 doi:10.1007/s00277-015-2331-1
- Hehlmann R et al. (2017) Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants *Leukemia* doi:10.1038/leu.2017.253
- Hehlmann R et al. (2014) Deep Molecular Response Is Reached by the Majority of Patients Treated With Imatinib, Predicts Survival, and Is Achieved More Quickly by Optimized

- High-Dose Imatinib: Results From the Randomized CML-Study IV *J Clin Oncol* 32:415-423 doi:10.1200/jco.2013.49.9020
- Hoffmann VS et al. (2015) The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries *Leukemia* 29:1336-1343 doi:10.1038/leu.2015.73
- Hoglund M et al. (2013) Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry *Blood* 122:1284-1292 doi:10.1182/blood-2013-04-495598
- Horn M, Glauche I, Muller MC, Hehlmann R, Hochhaus A, Loeffler M, Roeder I (2013) Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia *Blood* 121:378-384 doi:10.1182/blood-2012-07-441956
- Kalmanti L et al. (2015) Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV *Leukemia* 29:1123-1132 doi:10.1038/leu.2015.36
- Kalmanti L et al. (2014) Younger patients with chronic myeloid leukemia do well in spite of poor prognostic indicators: results from the randomized CML study IV *Annals of hematology* 93:71-80 doi:10.1007/s00277-013-1937-4
- Klimm B, Brillant C, Skoetz N, Mueller H, Engert A, Borchmann P (2012) The effect of specialized cancer treatment centers on treatment efficacy in Hodgkin's lymphoma *Dtsch Arztebl Int* 109:893-899 doi:10.3238/arztebl.2012.0893
- Lauseker M, Gerlach R, Tauscher M, Hasford J (2016) Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study *Journal of cancer research and clinical oncology* 142:1441-1447 doi:10.1007/s00432-016-2155-y
- Lauseker M et al. (2014a) Equivalence of BCR-ABL transcript levels with complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase *Journal of cancer research and clinical oncology* 140:1965-1969 doi:10.1007/s00432-014-1746-8
- Lauseker M, Hasford J, Hoffmann VS, Muller MC, Hehlmann R, Pfirrmann M (2015a) A multi-state model approach for prediction in chronic myeloid leukaemia *Annals of hematology* 94:919-927 doi:10.1007/s00277-014-2246-2
- Lauseker M, Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R (2014b) The impact of health care settings on survival time of patients with chronic myeloid leukemia *Blood* 123:2494-2496 doi:10.1182/blood-2013-11-539742
- Lauseker M et al. (2017) Smokers with chronic myeloid leukemia are at a higher risk of disease progression and premature death *Cancer* 123:2467-2471 doi:10.1002/cncr.30636
- Lauseker M, Schemenau J, Strupp C, Kundgen A, Gattermann N, Hasford J, Germing U (2015b) In patients with myelodysplastic syndromes with del(5q), factors other than age and sex contribute to the prognostic advantage, which diminishes over time *British journal of haematology* 170:687-693 doi:10.1111/bjh.13496
- Malcovati L et al. (2007) Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes *Journal of Clinical Oncology* 25:3503-3510 doi:10.1200/jco.2006.08.5696
- Miranda MB et al. (2016) Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: long-term observation in CML Study IV *Leukemia* 30:1255-1262 doi:10.1038/leu.2016.20
- Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K (2014) Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57:93-102 doi:10.1007/s00103-013-1869-0
- Neukirchen J et al. (2014) Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study *Leukemia research* 38:57-64 doi:10.1016/j.leukres.2013.10.013

- Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U (2011) Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry *Leukemia research* 35:1591-1596 doi:10.1016/j.leukres.2011.06.001
- Oliva EN et al. (2015) Early lenalidomide treatment for low and intermediate-1 International Prognostic Scoring System risk myelodysplastic syndromes with del(5q) before transfusion dependence *Cancer medicine* 4:1789-1797 doi:10.1002/cam4.523
- Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JPA (2006) Patient Outcomes with Teaching Versus Nonteaching Healthcare: A Systematic Review *PLoS Med* 3:e341
- Pavlik T et al. (2013) Current survival measures reliably reflect modern sequential treatment in CML: correlation with prognostic stratifications *American journal of hematology* 88:790-797 doi:10.1002/ajh.23508
- Pfirschmann M et al. (2016) Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia *Leukemia* 30:48-56 doi:10.1038/leu.2015.261
- Pöttsch O, Rößger F (2015) Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt, Weisbaden,
- Proctor T, Schumacher M (2016) Analysing adverse events by time-to-event models: the CLEOPATRA study *Pharmaceutical statistics* 15:306-314 doi:10.1002/pst.1758
- Proetel U et al. (2014) Older patients with chronic myeloid leukemia (≥ 65 years) profit more from higher imatinib doses than younger patients: a subanalysis of the randomized CML-Study IV *Annals of hematology* 93:1167-1176 doi:10.1007/s00277-014-2041-0
- Putter H, Fiocco M, Geskus RB (2007) Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models *Statistics in Medicine* 26:2389-2430
- Rohrbacher M et al. (2009) Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany *Leukemia* 23:602-604 doi:leu2008245 [pii] 10.1038/leu.2008.245
- Rohrbacher M, Hasford J (2018) Epidemiology and Etiology of Chronic Myeloid Leukemia. In: Wiernik PH, Dutcher JP, Gertz MA (eds) *Neoplastic Diseases of the Blood*. Springer International Publishing, Cham, pp 9-17. doi:10.1007/978-3-319-64263-5_2
- Saussele S et al. (2018) Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV *Leukemia* doi:10.1038/s41375-018-0055-7
- Saussele S et al. (2015) Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: Results of the randomized CML-Study IV *Blood* doi:10.1182/blood-2015-01-617993
- Simon J (1997) *Resampling: The New Statistics*, 2nd edition. Wadsworth Boston
- Smith AG et al. (2014) Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the new era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort *BMJ Open* 4:e004266 doi:10.1136/bmjopen-2013-004266
- Sokal J et al. (1984) Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia *Blood* 63:789-799
- Van Houwelingen HC, Putter H (2008) Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: an application to acute lymphoid leukemia data *Lifetime Data Analysis* 14:447-463-463 doi:10.1007/s10985-008-9099-8
- Vardiman JW et al. (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes *Blood* 114:937-951 doi:10.1182/blood-2009-03-209262
- Verma D et al. (2011) Malignancies occurring during therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) and other hematologic malignancies *Blood* 118:4353-4358 doi:10.1182/blood-2011-06-362889

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bedanken möchte ich mich bei Professor Dr. Ulrich Mansmann für die Unterstützung meiner Arbeit und Förderung meiner wissenschaftlichen Laufbahn sowie die Übernahme des Vorsitzes in meinem Habilitationsmentorat.

Meinem langjährigen Mentor Professor Dr. Joerg Hasford möchte ich für seine stete Unterstützung und seinen wertvollen Rat in vielen Fragen danken, nicht nur im Rahmen dieser Habilitationsarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Professor Dr. Martin Dreyling für die Bereitschaft, an meinem Habilitationsmentorat mitzuwirken.

Einen großen Teil zum Gelingen beigetragen hat auch PD Dr. Markus Pfirrmann, der mir seit Jahren freundschaftlich verbunden bei allen Problemen zur Seite stand und meine wissenschaftliche Arbeit immer nach Kräften unterstützte.

Großer Dank gebührt auch den vielen Kooperationspartnern außerhalb des IBE, ohne die meine Forschungsarbeit nicht möglich gewesen wäre und mit denen mich mittlerweile eine mehrjährige, stets sehr angenehme Zusammenarbeit verbindet. Hervorzuheben sind dabei in Düsseldorf Professor Dr. Ulrich Germing, PD Dr. Judith Strapatsas und PD Dr. Andrea Kuendgen, in Mannheim Professor Dr. Susanne Saussele, Professor Dr. Rüdiger Hehlmann und Professor Dr. Martin Müller und bei der kassenärztlichen Vereinigung Bayerns Dr. Roman Gerlach.

Ebenfalls danken möchte ich meinen Kollegen am IBE für viele hilfreiche Tipps, Ratschläge und spannende Diskussionen. Insbesondere möchte ich hier meine langjährige Kollegin und gute Freundin Dr. Verena Hoffmann hervorheben.

Danken möchte ich aber auch meiner Familie. Meiner Schwester Claudia Richter und meinem Schwager Michael Richter möchte ich danken für die Bereitschaft, meine Arbeiten kritisch durchzusehen, sowohl hinsichtlich Sprache als auch Design.

Meinen Eltern, Barbara und Ferdinand Lauseker möchte ich danken für Ihre stetige Ermunterung, meinen Interessen nachzugehen sowie ihre Unterstützung auf meinem gesamten wissenschaftlichen Weg.

Und nicht zuletzt möchte ich meiner Partnerin Yi Hao dafür danken, dass Sie stets an meiner Seite stand und mir Rückhalt und Motivation für diese Arbeit gegeben hat.