

Aus dem Institut für  
Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und  
Epidemiologie

Direktor: Professor Dr. Ulrich Mansmann

**Generierung medizinischer Evidenz durch  
Integration und Analyse von Daten aus  
verschiedenen Quellen**

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. rer. biol. hum. Verena Sophia Hoffmann

Feststellung der Lehrbefähigung am 01. Februar 2023

# Inhalt

## Zusammenfassung des Habilitationsprojektes

Einleitung .....	3
Weitergehende Nutzung von Daten aus randomisierten klinischen Studien.....	7
Therapieoptimierung für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) .....	7
Rekrutierung von Kindern für eine randomisierte Präventionsstudie für Typ-1 Diabetes.....	10
Arbeiten mit Daten aus Registerstudien.....	12
Schätzung der CML Inzidenz in Europa.....	12
Behandlung und Outcome bei CML Patienten aus dem populationsbasierten EUTOS Register .....	13
Arbeiten mit Daten aus Kohortenstudien.....	15
Einfluss des Alters auf die Entwicklung von Typ 1 Diabetes .....	15
Nutzung von Daten aus mehr als einer Art von klinischer Studie .....	17
Der EUTOS score: Entwicklung und Validierung .....	17
Der EUTOS long-term survival score .....	20
Systematische Reviews und Meta-Analysen .....	24
Therapieoptimierung für CML-Patienten.....	25
CT-Angiographie zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse .....	28
Einsatz von m-TOR Inhibitoren in der Transplantationsmedizin .....	32
Abschluss und Ausblick .....	34
Literaturverzeichnis .....	36
Danksagung.....	40

## Verzeichnis der Publikationen der Habilitationsschrift

1. Kick K, Assfalg R, Aydin S, Bechtold-Dalla Pozza S, Böcker D, Braig S, Bunk M, Dunstheimer D, Durmashkina A, Ermer U, Gavazzeni A, Gerstl E-M, Heinrich M, Herbst M, Kriesen Y, Kuhnle-Krahl U, Müller H, Nellen-Hellmuth N, Ockert C, Ramminger C, Sindichakis M, Tretter S, Warncke K, Achenbach P, Ziegler A-G, **Hoffmann VS**. Recruiting young pre-symptomatic children for a clinical trial in type 1 diabetes: Insights from the Fr1da insulin intervention study. Contemporary Clinical Trials Communications. 2018;11:170-3.
2. **Hoffmann VS\***, Baccarani M\*, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, Costeas P, Mayer J, Indrak K, Everaus H, Koskenvesa P, Guilhot J, Schubert-Fritschle G, Castagnetti F, Di Raimondo F, Lejniece S, Griskevicius L, Thielen N, Sacha T, Hellmann A, Turkina AG, Zaritskey A, Bogdanovic A, Sninska Z, Zupan I, Steegmann JL, Simonsson B, Clark RE, Covelli A, Guidi G, Hehlmann R. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336-43.
3. **Hoffmann VS**, Baccarani M, Hasford J, Castagnetti F, Di Raimondo F, Casado LF, Turkina A, Zackova D, Ossenkoppele G, Zaritskey A, Høglund M, Simonsson B, Indrak K, Sninska Z, Sacha T, Clark R, Bogdanovic A, Hellmann A, Griskevicius L, Schubert-Fritschle G, Sertic D, Guilhot J, Lejniece S, Zupan I, Burgstaller S, Koskenvesa P, Everaus H, Costeas P, Lindoerfer D, Rosti G, Saussele S, Hochhaus A, Hehlmann R. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. Leukemia. 2017;31(3):593-601.
4. **Hoffmann VS**, Weiss A, Winkler C, Knopff A, Jolink M, Bonifacio E and Ziegler AG. Landmark models to define the age-adjusted risk of developing stage 1 type 1 diabetes across childhood and adolescence. BMC Med. 2019;17(1):125.
5. **Hoffmann VS**, Baccarani M, Lindoerfer D, Castagnetti F, Turkina A, Zaritsky A, Hellmann A, Prejzner W, Steegmann JL, Mayer J, Indrak K, Colita A, Rosti G, Pfirrmann M. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. Leukemia. 2013;27(10):2016-22.
6. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot F, Heibl S, Hehlmann R, Faber E, Turkina A, Ossenkoppele G, Höglund M, Zaritskey A, Griskevicius L, Olsson-Strömberg U, Everaus H, Koskenvesa P, Labar B, Sacha T, Zackova D, Cervantes F, Colita A, Zupan I, Bogdanovic A, Castagnetti F, Guilhot J, Hasford J, Hochhaus A, **Hoffmann VS**. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Aug;34(8):2138-2149.

7. **Hoffmann VS**, Hasford J, Deininger M, Cortes J, Baccarani M, Hehlmann R. Systematic review and meta-analysis of standard-dose imatinib vs. high-dose imatinib and second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017;143(7):1311-8.
8. Beller E, Meinel FG, Schoeppe F, Kunz WG, Thierfelder KM, Hausleiter J, Bamberg F, Schoepf UJ, **Hoffmann VS**. Predictive value of coronary computed tomography angiography in asymptomatic individuals with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(4):320-8.
9. Wolf S\*, **Hoffmann VS\***, Habicht A, Kauke T, Bucher J, Schoenberg M, Werner J, Guba M, Andrassy J. Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0194975.

\*Authors contributed equally to the work

## Einleitung

Diese kumulative Habilitationsarbeit zeigt, wie die gemeinsame und anderweitige Nutzung von Daten aus unterschiedlichen Quellen neue, zusätzliche Evidenz schaffen kann. Die dafür erforderlichen modernen Verfahren der Biostatistik werden beispielhaft in verschiedenen Datenquellen eingesetzt, ihre Leistungsfähigkeit wird dargestellt, kritisch gewürdigt und Verbesserungspotentiale werden aufgezeigt.

Eines der großen Projekte, an dem ich wesentlich beteiligt war und das Daten aus unterschiedlichen Quellen nutzte, war die European Treatment and Outcome Study for CML (EUTOS). Da mehrere meiner Arbeiten Daten aus den verschiedenen Teilprojekten von EUTOS verwenden, gebe ich zunächst einen Überblick über die Struktur dieser Studie:

Da die chronische myeloische Leukämie (CML) mit einer Häufigkeit von ungefähr 1/100.000 Erwachsener eine sehr seltene Erkrankung ist (Lauseker et al. 2016; Hoffmann et al. 2015), liegt es hier besonders nahe, Daten zu Diagnostik, Therapie und Verlauf in großen Forschungsnetzwerken zusammen zu tragen und auszuwerten. EUTOS for CML begründete ein europäisches Netzwerk zur weiteren Erforschung der CML. Dieses bestand aus drei Teilen:

- 1.) Im „In-Study“-Register wurden Daten aus den randomisierten klinischen Studien der teilnehmenden Studiengruppen zusammengeführt. Die Daten kamen aus Deutschland, Italien, Frankreich, den Niederlanden und der Nordic Study Group mit Mitgliedern aus Schweden, Finnland und Norwegen.
- 2.) Im „Out-study“ Register wurden Daten von CML-Patienten zusammengeführt, die nicht in eine prospektive Studie eingeschlossen waren, aber an für die Behandlung der CML spezialisierten Zentren der EUTOS-Gruppe in Spanien, Polen, Russland, der Tschechischen Republik und der Slowakei fortlaufend dokumentiert wurden.
- 3.) Als drittes Teilprojekt wurde ein populationsbasiertes Register eingeführt, das in den Jahren 2008 bis 2012 sämtliche CML-Neuerkrankungen in vorher definierten Regionen in 20 europäischen Ländern zu erfassen anstrebte.

Eine Besonderheit der CML lag in der Entwicklung eines neuen Behandlungsansatzes, der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Der erste zugelassene TKI – Imatinib – sorgte dafür, dass aus der CML, die bisher die Lebenserwartung der Patienten stark einschränkte, eine tatsächlich chronische Erkrankung wurde. Das 8-Jahres Überleben stieg von ca. 60% bis Ende der 90er

Jahre auf fast 90% seit der Einführung von Imatinib im Jahr 2001 (Kantarjian et al. 2012). Damit erreichen CML-Patienten annähernd die normale Lebenserwartung (Hehlmann et al. 2017).

Im Folgenden stelle ich meine wichtigsten Arbeiten der letzten Jahre, die Daten über den ursprünglichen Zweck hinaus nutzten, um durch Datenintegration und Analyse evidenzbasiertes Wissen zu schaffen. Dabei präsentiere ich zunächst die Nutzung von Daten aus randomisierten klinischen Studien, aus Register- und Kohortenstudien, sowie Projekte, die Daten aus mehr als einer Art von Studie weiter nutzten. Zuletzt präsentiere ich meine Arbeiten im klassischsten aller Gebiete der Evidenzsynthese – der Meta-Analyse aus publizierten aggregierten Schätzern.

## Weitergehende Nutzung von Daten aus randomisierten klinischen Studien

Die randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT) gilt als Goldstandard der Evidenzgenerierung in der Therapieforschung. Der prospektive Ansatz, die strukturierte Erhebungsweise, die zufällige Zuordnung von Patienten zu den Behandlungsgruppen und nach Möglichkeit sogar die verblindete Behandlung und Bewertung des Behandlungserfolgs, sorgen für hochqualitative Daten und verlässliche Ergebnisse. Allerdings verursachen RCTs einen hohen zeitlichen und finanziellen Aufwand. Daher sollten die Daten solcher Studien umfassend genutzt werden, um möglichst vielen Patienten innerhalb möglichst kurzer Zeit die für sie geeignetste Behandlung zur Verfügung stellen zu können.

### Therapieoptimierung für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

Ein gutes Beispiel für die effiziente Nutzung von RCTs bietet die AML Intergroup Studie. Zum Zeitpunkt der Studienplanung waren bereits etliche der zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) zur Verfügung stehenden Therapien im Rahmen von RCTs miteinander verglichen worden. Allerdings setzten diese Studien sehr unterschiedlich getaktete Therapieschemata ein, hatten differierende Regelungen zur Transplantation und rekrutierten die Teilnehmer zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf. Dies erschwerte eine individualisierte Empfehlung zur Therapieauswahl erheblich. Daher einigten sich deutsche AML-Studiengruppen auf ein neuartiges Studienschema. Sie führten einen gemeinsamer Standardarm für ihre RCTs ein, um eine Möglichkeit für Vergleiche über alle Behandlungsarme hinweg zu schaffen. Somit wurde der Randomisierung in die jeweilige zentrumseigene Studie eine weitere Randomisierung vorgeschaltet, die 10% aller Patienten dem Standardarm zuwies (Abbildung 1).

Bei der AML handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Alters. Das mediane Alter bei Diagnose liegt in Deutschland bei 65 Jahren (Nagel et al. 2017). Da älteren Patienten aufgrund von Komorbiditäten aber oft keine intensive Chemotherapie zugemutet werden kann, wurden für Patienten ab 60 Jahren bzw. unter 60 Jahren verschiedene Standardarme festgelegt. An der Studie für Patienten ab 60 Jahre beteiligten sich zwei Studiengruppen, an der Studie für Patienten unter 60 Jahren fünf Studiengruppen.

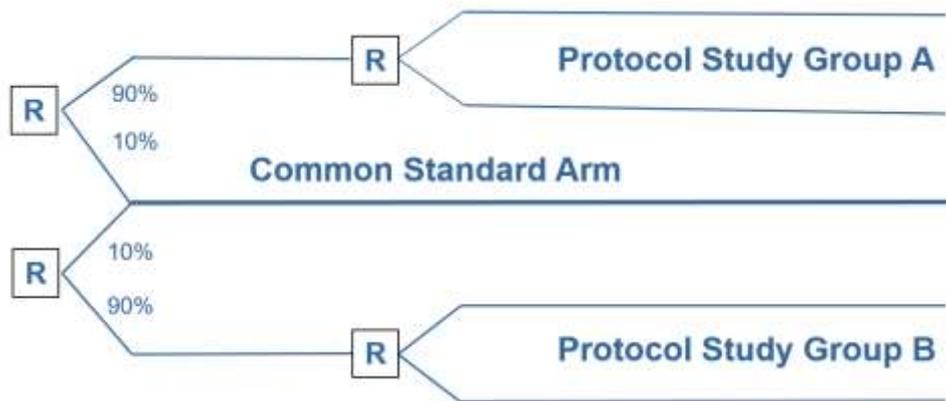


Abbildung 1: Randomisierungsschema für die AML Intergroup Studie mit gemeinsamem Standardarm

Sowohl in der Studie für Patienten ab 60 Jahre (eingereicht bei Lancet Oncology) als auch in der Studie für Patienten bis 60 Jahren (Buchner et al. 2012) wurden multiple Cox-Regressionsmodelle angewendet und direkt adjustierte Überlebenskurven berechnet, um für Unterschiede bei den Ausgangsfaktoren der Patienten zu adjustieren. Der Wald-Test wurde verwendet, um Unterschiede bezüglich ereignisfreiem und Gesamtüberleben zu bewerten - unter Berücksichtigung von Abweichungen in den Baseline-Charakteristika zwischen den studieninternen Armen und dem Standardarm.

In beiden Studien konnten weder adjustiert noch unadjustiert signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Standardarmen und den studieninternen Armen im ereignisfreien oder Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

Es war also keines der neueren Therapieschemata mit zum Teil stark intensivierten Behandlungen dem langjährigen Therapiestandard überlegen (Abbildung 2 und Abbildung 3).

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Buchner et al. 2012)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Therapiebeginn bei AML Patienten bis 60 Jahre. Bei 24, 36, und 60 Monaten indizieren die senkrechten Linien das 95% Konfidenzintervall für den Standardarm. Das 95% KI für jede Studie ist in Klammern angegeben.

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Niederwieser, D., et al. Different treatment strategies versus a common standard arm (CSA) in patients with newly diagnosed AML over the age of 60 years: a randomized German inter-group study. *Ann Hematol* (2023))

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Therapiebeginn bei AML-Patienten über 60 Jahren

## Rekrutierung von Kindern für eine randomisierte Präventionsstudie für Typ-1 Diabetes

Eine besondere Herausforderung in der Durchführung von RCTs ist die Rekrutierung der Teilnehmer. Im Speziellen bei Präventionsstudien, in denen die Teilnehmer nicht bereits erkrankt sind, sondern lediglich ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung tragen, kann es schwierig sein, die in Frage kommenden Personen von einer Studienteilnahme zu überzeugen. Dies trifft besonders auf klinische Studien bei Kindern und Jugendlichen zu, obwohl bekannt ist, dass die Teilnahme an einem RCT sogar bei einer Randomisierung in den Placebo-Arm zu besseren Outcomes führt (Caldwell et al. 2004).

Die Fr1da Studie ist eine Screening-Studie zur Identifikation von Kindern mit einem genetisch erhöhten Risiko für Typ-1 Diabetes. Die auf der Screening-Studie aufbauende Fr1da Insulin Intervention Study prüfte, ob oral verabreichtes Insulinpulver die Entstehung von Typ-1 Diabetes verhindern kann. Dabei wurden die Teilnehmer der Fr1da Studie, die ein erhöhtes genetisches Risiko aufwiesen, eingeladen, an der Interventionsstudie teilzunehmen. bis Januar 2018 nahmen 72.192 Kinder am Screening teil. 146 von ihnen erfüllten die Einschlusskriterien der Interventionsstudie und wurden zur Teilnahme eingeladen. 77 (53%) der Familien willigten in die Studienteilnahme ein.

Die Daten aller Familien, welche die Einschlusskriterien für die Interventionsstudie erfüllten, wurden über das eigentliche Ziel der Studien hinaus dazu genutzt, herauszufinden welche Faktoren die Teilnahmebereitschaft von Familien beeinflussen (Kick et al. 2018). Dazu wurden einerseits der Einfluss des Alters, des Geschlechts, der Entfernung des Wohnortes der Familie zum Studienzentrum in München und der Erkrankung eines Familienmitgliedes ersten Grades an Typ-1 Diabetes mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse geprüft. Keiner der geprüften Faktoren hatte einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung zur Studienteilnahme. Allerdings lebten nicht-teilnehmende Familien im Median 20 km weiter vom Studienzentrum entfernt (68 km vs. 88 km).

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Kick et al. 2018)

Abbildung 4: Flussdiagramm des Übergangs von Kindern von der Fr1da Screening Studie zum Fr1da Insulin Intervention Trial.

Darüber hinaus wurden Familien, die der Teilnahme nicht zugestimmt haben, telefonisch kontaktiert und nach den Gründen befragt (n=61, Abbildung 4). Als häufigsten Grund, gaben die Eltern Zeitmangel an (36%). Dies galt vor allem für Familien mit mehreren Kindern. Entsprechend gaben auch nur 19% der Familien aus München Zeitmangel als Hauptgrund für die Ablehnung an, während es bei den Familien von außerhalb 42% waren. Der am zweithäufigsten genannte Grund waren die im Studienprotokoll regelmäßig vorgesehenen Blutabnahmen aus der Vene (30%). Nur 7% der Eltern gaben an, nicht vom Präventionsansatz überzeugt zu sein und daher nicht teilzunehmen. Auch die Möglichkeit, dem Placebo-Arm zugewiesen zu werden, wurde nur von 7% der Familien als Grund für die Nicht-Teilnahme genannt.

In dieser Arbeit konnten durch die weitergehende Nutzung von Daten aus klinischen Studien wichtige Faktoren identifiziert werden, die dazu führten, dass geeignete Kinder nicht an der Interventionsstudie teilnahmen. Diese Faktoren können in zukünftigen Studiendesigns adressiert werden, beispielsweise durch mobile Studienteams, die die Familien zu Hause aufsuchen oder den Ersatz der venösen durch eine kapillare Blutabnahme.

## Arbeiten mit Daten aus Registerstudien

Registerstudien erheben in strukturierter Weise krankheits- oder therapiebezogene Daten, um vorab definierte wissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten. Register können prospektiv oder retrospektiv angelegt sein, mit dem Ziel, epidemiologische sowie klinische Fragestellungen und Fragen der Versorgungsforschung zu beantworten. Am belastbarsten sind Ergebnisse aus populations-basierten Registern mit nur wenigen fehlenden Angaben. Die Datensammlung erfolgt mit dem Anspruch auf eine zeitliche und räumliche Vollerhebung in einem definierten geographischen Gebiet und Zeitraum. Die bekanntesten Beispiele sind die Krebsregister, die klinische und epidemiologische Daten zu Tumorerkrankungen zusammentragen.

### Schätzung der CML Inzidenz in Europa

Im Rahmen des EUTOS Projektes wurde auch ein populations-basiertes Register geschaffen, das eine Schätzung der Inzidenzen und einen Überblick über die Charakteristika neudiagnostizierter CML Patienten ermöglicht (Hoffmann et al. 2015). Dazu wurden in den Jahren 2008 bis 2012 sämtliche CML-Neuerkrankungen in vorher definierten Regionen mit insgesamt 92,5 Millionen Einwohnern in 20 europäischen Ländern erfasst. Insgesamt wurden 2904 neu diagnostizierte Patienten im Studienzeitraum erfasst. 94,3% der registrierten CML Patienten wurden in chronischer Phase diagnostiziert, 53,7% waren Männer und das mediane Alter lag bei 55 Jahren.

Ich berechnete rohe und auf Alter und Geschlecht standardisierte Inzidenzen (pro 100.000 Einwohner / Jahr), sowohl für die einzelnen Länder bzw. Regionen, als auch für alle Regionen zusammen als Schätzer für Gesamteuropa.

Die rohen Inzidenzen reichten von 0,69 in Polen bis zu 1,39 in Italien. Die standardisierten Inzidenzen reichten von 0,7 in Polen, Großbritannien und Österreich bis 1,28 in Italien. Eine regionale Häufung besonders hoher oder niedriger Inzidenzen konnte nicht beobachtet werden. Die rohe Gesamtinzidenz lag bei 0,99, die standardisierte Gesamtinzidenz bei 0,96. Durch die Analyse der Patientencharakteristika im EUTOS Register konnte ich zeigen, dass das prognostische Profil der Patienten, die zuvor in die großen RCTs zu TKIs eingeschlossen worden waren, sich nicht wesentlich von der Grundgesamtheit der CML Patienten

unterschied – vor allem also keine starke positive Selektion vorlag. Lediglich etwas jünger waren die Patienten in den RCTs (Tabelle 1).

Tabelle urheberrechtlich geschützt siehe (Hoffmann et al. 2015)

Tabelle 1: Vergleich der Patientencharakteristika von Patienten aus den großen klinischen Studien zu TKIs mit dem Populationsbasierten EUTOS Register

### Behandlung und Outcome bei CML Patienten aus dem populationsbasierten EUTOS Register

Auch für ein Versorgungsforschungsprojekt konnten die Daten des populationsbasierten EUTOS Register verwendet werden. Hier untersuchte ich die Behandlung und das Outcome der Patienten und prüfte, ob diese ungefähr den Ergebnissen der Zulassungsstudien entsprachen (Hoffmann, Bacarani, et al. 2017).

Zur Schätzung der progressionsfreien und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit berechnete ich Kaplan Meier Kurven und zur Detektion von Gruppenunterscheiden den Log-Rank Test. Um die Wahrscheinlichkeiten für das Erreichen der ersten Therapieziele (komplette cytogenetische Remission (CCgR) und majore molekulare Remission (MMR)) auch in Anbetracht konkurrierender Ereignisse (Tod, Progression) valide schätzen zu können, berechnete ich kumulative Inzidenzkurven über den Aahlen-Johansson Schätzer und nutzte den Gray Test für Gruppenvergleiche.

Im Median wurden die Patienten 29 Monate beobachtet. Lange genug, um einen Überblick über die initialen Behandlungsstrategien und –erfolge zu geben. 80% der Patienten wurden

initial mit Imatinib behandelt, 17% mit einem TKI der zweiten Generation. Im Wesentlichen folgte die Erstlinienbehandlung den Empfehlungen des European LeukemiaNet, die eine Erstlinientherapie mit einem TKI empfiehlt.

Die Ergebnisse bezüglich der Remissionen aus dem EUTOS Register ähneln denen der großen randomisierten Studien (Tabelle 2), im Speziellen, wenn man die mit Imatinib 400 behandelten Patienten vergleicht und dabei berücksichtigt, dass die Zahlen aus den Studien zum Teil mit anderen Analysemethoden ermittelt wurden (z.B. ohne Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse oder indem eine fehlende Erhebung des Remissionsstatus als „Remission nicht erreicht“ gewertet wurde).

Tabelle urheberrechtlich geschützt siehe (Hoffmann, Bacarani, et al. 2017)

Tabelle 2: Vergleich der Remissions- und Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den Patienten aus dem populationsbasierten EUTOS Register und großen Randomisierten klinischen Studien zu TKIs

Das progressionsfreie Überleben der Patienten im EUTOS Register lag leicht unter dem der Patienten aus den Studien. Dies könnte auf eine spezielle Selektion von Patienten durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen sein, sowie die geringere Wahrscheinlichkeit von Patienten, die weit von einem spezialisierten Behandlungszentrum entfernt leben, an einer Studie teilzunehmen.

# Arbeiten mit Daten aus Kohortenstudien

## Einfluss des Alters auf die Entwicklung von Typ 1 Diabetes

Ein weiteres Beispiel für die sinnvolle Mehrfachnutzung von Studiendaten sind die Babydiab und Babydiet Kohortenstudien zur Erforschung der Entstehung von Typ 1 Diabetes. An den beiden Kohorten von Kindern, die mindestens einen Verwandten ersten Grades mit Typ 1 Diabetes hatten, wurden im Laufe von fast 30 Jahren bereits diverse Forschungsfragen beantwortet.

Meine Arbeit untersuchte den Einfluss des Alters des Kindes auf die spätere Krankheitsentwicklung mit Hilfe von Landmark-Modellen (Hoffmann et al. 2019). Über die Betrachtung des kumulativen Risikos für die Entwicklung von Autoantikörpern, welche als Risikofaktor für die spätere Entwicklung von Typ 1 Diabetes gelten, und die Entwicklung von Typ 1 Diabetes ab Geburt beziehungsweise den verschiedenen Alterslandmarken (3,5 Jahre, 6,5 Jahre und 12,5 Jahre) konnte ich einen exponentiellen Abfall des Risikos für die Entwicklung von einzelnen und multiplen Autoantikörpern mit steigendem Kindesalter zeigen (Abbildung 5, A und C). Für die Entwicklung von Autoantikörpern bei Kindern mit erhöhtem genetischen Risiko kann der exponentielle Abfall des Risikos bis zum 20. Lebensjahr an Typ 1 Diabetes zu erkranken als Funktion dargestellt werden:

$$\text{Risiko} = 29,8 * \exp(-0,202 * \text{Alter des Kindes})$$

Ich entwickelte dynamische 6-Jahres-Prädiktionsmodelle mit LOESS-basierter Glättung, welche das Risiko eines Kindes quantifizieren, nach dem Autoantikörper-freien Erreichen eines gewissen Alters im Verlauf der nächsten sechs Lebensjahre doch noch Autoantikörper zu entwickeln (Abbildung 5, B und C).

Während mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit sank im Verlauf Autoantikörper zu entwickeln, galt dies nicht für die Entwicklung des Typ 1 Diabetes. Einmal Autoantikörper-positiv bleibt das Risiko Typ 1 Diabetes zu entwickeln unabhängig vom Alter an dem diese auftraten annähernd konstant.

Beide Ergebnisse haben konkrete Folgen für die Klinik: Familien mit erhöhtem genetischen Risiko können mit steigendem Alter des Kindes zunehmend beruhigt sein, falls das Kind keine

Autoantikörper entwickelt hat. Zu Beginn des Teenageralters hat sich das Risiko für Typ 1 Diabetes nahezu dem der Gesamtbevölkerung angeglichen.

Dass bei Kindern, die Autoantikörper entwickelt haben, das Risiko für Typ 1 Diabetes konstant bleibt, impliziert ein enges Monitoring dieser Kinder.

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Hoffmann et al. 2019)

Abbildung 5: Landmark-Modelle und dynamische Prädiktionsmodelle für die Entwicklung von singulären bzw. multiplen Autoantikörpern

# Nutzung von Daten aus mehr als einer Art von klinischer Studie

## Der EUTOS score: Entwicklung und Validierung

Zur Optimierung von Therapieentscheidungen und weiterer Forschung war im Bereich der CML ein neues Prognoseinstrument nötig geworden. Es existierten zwar zwei ältere Prognoseinstrumente, diese waren aber an Daten von Patienten entwickelt worden, die mit zwischenzeitlich veralteten Therapien behandelt worden waren. Die Einführung von Imatinib hatte die Therapie der CML revolutioniert, von einem 10-Jahres Überleben von 61% unter der allogenen Stammzell-Transplantation und Interferon  $\alpha$  zu 84% unter Imatinib (Hehlmann 2015).

Der „In-Study“-Teil des EUTOS Projekts ermöglichte die Entwicklung eines neuen Prognosescores mit ausreichend großer Fallzahl. Dazu wurden alle Patienten aus RCTs der beteiligten Studiengruppen zusammengeführt, die mit einer Imatinib-basierten Therapie behandelt wurden. Auf dieser breiten Datenbasis entwickelte ich einen neuen prognostischen Score zur Vorhersage der zytogenetischen Remission (Hasford et al. 2011).

Die vollständige zytogenetische Remission (complete cytogenetic remission, CCgR) nach 18 Monaten Therapie konnte durch Landmark-Analysen als robuster Surrogatparameter für das progressionsfreie Überleben identifiziert werden. Nach 18 Monaten Therapie mit Imatinib hatten 85% der 1261 Patienten eine CCgR erreicht. Das Risiko einer Progression der CML stieg mit der Krankheitsdauer stetig an, wenn durch die Therapie keine CCgR erreicht werden konnte. Bei Patienten, die 6 Monate nach Therapiebeginn noch keine CCgR erreicht hatten, lag das Risiko einer späteren Progression bei 8%. Dieses Risiko stieg nach 12 Monaten auf 14% und nach 18 Monaten auf 23%.

Zur Entwicklung des Scores kamen klassische Regressions- und Überlebenszeitverfahren unter Berücksichtigung neuerer Ansätze wie der Competing Risk-Methode zum Einsatz. Die Competing-Risk-Methode berücksichtigt im Gegensatz zum Standard-Modell, dass bei der Analyse eines Zielparameters wie der CCgR andere Ereignisse wie der Tod des Patienten dem Zielparameter zuvorkommen können. Im Standard-Modell würde das Ereignis Tod

(konkurrierendes Ereignis) lediglich zensiert. Dieses Vorgehen berücksichtigt allerdings nicht, dass eine CCgR nach dem Tod nicht mehr möglich ist. Das Standard-Modell würde daher die Remissionswahrscheinlichkeit überschätzen, denn die Wahrscheinlichkeitsspanne reicht nicht von 0% bis 100%, wenn konkurrierende Ereignisse auftreten, sondern nur über eine „subdistribution“ von beispielsweise 0% bis 90%, wenn 10% konkurrierende Ereignisse beobachtet werden. Daher wurden kumulative Inzidenzwahrscheinlichkeiten mit dem Ahlen-Johansen Schätzer mit dem Fine-Gray Modell berechnet (Kalbfleisch and Prentice 2011; Choudhury 2002; Fine and Gray 1999).

Das beste Modell bezüglich Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktivem Wert beinhaltet lediglich den Anteil der Basophilen in % und die Milzgröße in cm unter dem Rippenbogen und berechnet sich als:

$$\text{EUTOS score} = (7 * \text{Basophile}) + (4 * \text{Milzgröße})$$

Durch eine monotone Transformation des logistischen Regressionsmodells ist es auch möglich, das Risiko eines einzelnen Patienten, nach 18 Monaten keine CCgR erreicht zu haben, direkt zu berechnen:

$$P(\text{keine CCgR}) = \frac{\exp(-2.1007 + 0.0700 * \text{Basophile} + 0.0402 \text{ Milzgröße})}{1 + \exp(-2.1007 + 0.0700 * \text{Basophile} + 0.0402 \text{ Milzgröße})}$$

Die Grenze mit der besten Trennschärfe wurde mit dem minimal p-value approach ermittelt und betrug für den EUTOS score 87, wobei Werte über 87 ein hohes Risiko und Werte unter oder gleich 87 ein niedriges Risiko indizieren. Der Grenzwert für die Wahrscheinlichkeit liegt bei 22.7%.

Teilt man die Patienten in die jeweiligen Risikogruppen ein, ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der kumulativen Inzidenzwahrscheinlichkeit für eine CCgR (Abbildung 6 A). Dieser Unterschied bleibt auch bei der Anwendung des EUTOS Scores auf den unabhängigen Validierungsdatensatz bestehen (Abbildung 6 B).

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Hasford et al. 2011)

Abbildung 6: Kumulative Wahrscheinlichkeit eine CCgR zu erreichen getrennt nach EUTOS score (A) Trainingsdatensatz (Gray-Test  $p < 0.0001$ ) (B) Validierungsdatensatz (Gray-Test  $p < 0.0001$ ).

Der neu entwickelte Score konnte auch an den Daten des „Out-Study“-Registers validiert werden (Hoffmann et al. 2013). Der EUTOS Score trennt die Patienten sowohl bezüglich des Erreichens einer CCgR (Abbildung 7, A) als auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens (Abbildung 7, B). Der Score wurde somit in einer sehr heterogenen, zeitlich und örtlich unabhängigen Patientenpopulation geprüft und erwies sich als valide und somit brauchbar für den flächendeckenden Einsatz in der Routineversorgung.

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Hoffmann et al. 2013)

Abbildung 7: (A) Kumulative Wahrscheinlichkeit eine CCgR zu erreichen getrennt nach EUTOS score (Gray-Test  $p < 0.0001$ , mediane Zeit bis zur CCgR: 20,7 Monate (low risk), 30.1 Monate (high risk) (B) Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben nach EUTOS score

Zudem wurde der EUTOS score in den zwei Jahren seit der Veröffentlichung bis zur Validierung im Jahr 2013 in den „Out-Study“-Daten von anderen CML-Arbeitsgruppen in acht Studien aus sechs Ländern geprüft. Bezogen auf die kumulative Inzidenz für die CCgR wurden in fünf von sechs Studien signifikante Unterschiede zwischen den EUTOS-Risikogruppen gefunden. Für das progressionsfreie Überleben fanden vier von sechs Studien einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Da der EUTOS score nicht mehr wie die vorangegangenen Prognosescores überproportional viele Patienten in die Hochrisikogruppe klassifiziert, wird er zwischenzeitlich zur klinischen Prognose und zur Stratifikation in klinischen Studien verwendet.

### Der EUTOS long-term survival score

In ähnlicher Weise wurde mit den 2205 Patienten mit entsprechenden Daten aus den EUTOS „In-Study“-Register ein Score zur Vorhersage der CML-bezogenen Mortalität eines Patienten modelliert: der EUTOS long-term survival score (Pfirschmann et al. 2016), der sogleich mit den 1120 Datensätzen der EUTOS „Out-Study“-Patienten validiert werden konnte. Ein solcher Score wurde relevant, da die CML mit Imatinib inzwischen so gut behandelt werden kann, dass ungefähr die Hälfte aller Todesfälle in Studien auf andere Ursachen als die CML-Erkrankung zurückzuführen sind (Abbildung 8, A). Damit stellt sich die Frage, in welchem Umfang das Überleben der Patienten überhaupt noch von der CML abhängig ist und welche Patienten unter besonders hohem Risiko stehen, auf Grund der CML zu sterben. Der EUTOS long-term survival score (ELTS) gruppiert die Patienten in drei Gruppen mit unterschiedlichen Risiken, an der CML-Erkrankung zu versterben, statt das allgemeine Sterberisiko zu betrachten. Bedingung für die Klassifikation als CML-bedingter Sterbefall war das Auftreten einer Progression bevor der Patient verstarb. Der ELTS score berechnet sich durch:

$$\text{ELTS score} = 0.0025 \times (\text{age}/10)^3 + 0.0615 \times \text{spleen size below costal margin} + \\ 0.1052 \times \text{blasts in peripheral blood} + 0.4104 \times (\text{platelet count}/1000)^{-0.5}$$

Mit Hilfe eines Bootstrap-Verfahrens wurden zwei Cut-offs definiert, die die Patienten in drei Risikogruppen einteilen, deren subdistribution hazard ratios sich sowohl in den „In-Study“-Daten als auch in den zur Validierung herangezogenen „Out-Study“-Daten (Abbildung 8, B) jeweils signifikant voneinander unterscheiden.

Der Hochrisikogruppe kann in der Folge mehr Aufmerksamkeit zu Teil werden. Dies gilt für die individuelle Behandlung genauso wie für zukünftige klinische Studien, in denen eine Risiko-Stratifikation mit dem EUTOS oder EUTOS long-term-survival score stattfinden sollte.

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Pfirrmann et al. 2016)

Abbildung 8: Kumulative Inzidenzwahrscheinlichkeiten (A) für Todesursachen im Zusammenhang mit bzw. unabhängig von der CML-Erkrankung und (B) für den Tod durch CML stratifiziert nach den ELTS-Risikogruppen in der Validierungstichprobe.

Mit der Publikation des ELTS scores im Jahr 2016 standen im Bereich CML vier mögliche Prognosescores zur Verfügung: Sokal, Euro, EUTOS und ELTS score. Obwohl diese Scores an unterschiedlich behandelten Patientengruppen (Chemotherapie, Interferon- $\alpha$ , TKIs) für unterschiedliche Prädiktionsziele entwickelt wurden (z.B. Progressionsfreies Überleben vs. CML-bedingte Sterblichkeit) wurden alle Scores weiterhin für die Prognosestellung neu diagnostizierter Patienten verwendet. In einer weiteren auf den Daten des EUTOS-Registers basierenden Arbeit haben wir die prognostische Güte aller Scores bezüglich der CML-bedingten Sterblichkeit verglichen, da diese das für die Patienten relevanteste Outcome ist (Pfirrmann et al. 2020).

Um diesen Vergleich anstellen zu können, wurden 2949 Patientendatensätze aus dem EUTOS Out-study Register (n=1118) und dem populationsbasierten Register (n=1831) genutzt.

Todesfälle mit vorangegangener Progression wurden als CML-bedingt definiert (n=89 von 236). Andere Todesfälle wurden als nicht durch CML bedingt eingestuft (n=147) und stellen somit ein konkurrierendes Ereignis zum eigentlich interessierenden CML-bedingten Todesfall dar. Daher wurden wiederum kumulative Inzidenzwahrscheinlichkeiten mit dem Ahlen-Johansen Schätzer sowie subdistribution hazard ratios (SHR) mit dem Fine-Gray Modell berechnet (Kalbfleisch and Prentice 2011; Choudhury 2002; Fine and Gray 1999).

Um die Stärke der Abgrenzung zwischen den jeweiligen Risikogruppen der Scores zu quantifizieren, wurde der Konkordanz-Index für trunkierte Daten von Wolbers verwendet. Werte größer 50 weisen bei diesem Index auf eine klinisch relevante Abgrenzung der Gruppen hin. Je mehr sich der Wert an 100 annähert, desto verschiedener sind die Risikogruppen. Der Index wurde für die Zeitpunkte 1, 5 und 10 Jahre berechnet, um die Güte der Abgrenzung auch über die Zeit zu beschreiben (Wolbers et al. 2014).

Für die Prognose der CML-bedingten Sterblichkeit konnte der ELTS score die besten Ergebnisse liefern (Tabelle 3: Vergleich der Subdistribution Hazards sowie der Konkordanz Indices der vier Prognosescores für die kumulative Inzidenzwahrscheinlichkeit des Ereignisses CML-bedingter Tod.).

	ELTS score	EUTOS score	Euro score	Sokal score
<b>Subdistribution Hazard Ratios (95% KI)</b>				
Niedrigrisikogruppe vs. Hochrisikogruppe	5,646 (3,397-9.387)	1,582 (0,921-2,716)	4,368 (2,430-7,852)	3,559 (2,030–6,240)
Niedrigrisikogruppe vs. intermediäre Gruppe	2,203 (1,306-3,718)	n.a.	1,670 (0,993–2,808).	1,668 (0,934–2,978)
<b>Konkordanz Index</b>				
1 Jahr	68,0	52,7	60,6	59,7
5 Jahre	66,0	52,4	60,5	62,4
10 Jahre	68,1	52,4	62,4	63,3

Tabelle 3: Vergleich der Subdistribution Hazards sowie der Konkordanz Indices der vier Prognosescores für die kumulative Inzidenzwahrscheinlichkeit des Ereignisses CML-bedingter Tod.

Durch die Hinzunahme weiterer Daten aus dem EUTOS In-Study Register konnte gezeigt werden, dass der beliebte Sokal score im Vergleich zum ELTS score einen zu großen Anteil der Patienten in die Hochrisikogruppe klassifiziert. Von 3037 Patienten, die der ELTS score in die Niedrigrisikogruppe klassifiziert, waren gemäß Sokal score 1200 (40%) nicht in der Niedrigrisikogruppe. Diese 1200 Patienten hatten allerdings im Vergleich zu den Patienten der Niedrigrisikogruppe ein kaum erhöhtes Risiko, CML-bedingt zu versterben (SHR: 1.129 (95% KI 0,653-1,951)). Umgekehrt hatten die Patienten, die durch den Sokal score aber nicht den ELTS score der Hochrisikogruppe zugeordnet wurden, eine signifikant niedrigere kumulative Inzidenzwahrscheinlichkeit für einen CML-bedingten Tod, als Patienten, die durch beide Scores der Hochrisikogruppe zugeteilt wurden (SHR: 0,415 (95% KI 0,256-0,671)).

Eine unangemessene Prognose kann die Auswahl einer für den Patienten optimalen Therapie gefährden. Daher sollte der für den Zweck am besten geeignete Score zur Stratifikation der Patienten verwendet werden. Die notwendige Power für die Analysen zum EUTOS und ELTS score war nur durch die hohe Fallzahl möglich, die durch die Zusammenführung der verschiedenen Register mit Daten aus unterschiedlichen Quellen der klinischen Forschung erreicht wurde.

Insgesamt ist EUTOS for CML ein exzellentes Beispiel für die mannigfaltige Nutzbarkeit von qualitativ hochwertigen, international erhobenen Daten zur Generierung neuer Evidenz mit hoher externer Validität.

## Systematische Reviews und Meta-Analysen

Ein klassisches Instrument der Evidenzsynthese ist das systematische Review, dem bei geeigneter Qualität der Daten eine Meta-Analyse folgen kann. Hierfür werden nach vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien alle relevanten Quellen nach Ergebnissen von Studien zu einem Thema durchsucht. Neben den eigentlich interessierenden Ergebnissen berücksichtigt der Prozess auch die Qualität der Studie. Im besten Fall ermöglicht die Meta-Analyse die gemeinsame Betrachtung aller Evidenz zu einem Thema und liefert als Ergebnis einen gemeinsamen Schätzer der Effektgröße, der aufgrund der größeren Stichprobe und der einheitlichen statistischen Analyse verlässlicher und aufgrund der verschiedenen Quellen sogar robuster ist, als das Ergebnis einer einzelnen Studie.

Dabei ist die Heterogenität der Daten gleichsam Stärke und Problem der Meta-Analyse. Die Validität des gemeinsamen Schätzers hängt davon ab, wie qualitativ hochwertig die Daten sind und wie viel der Heterogenität zwischen den einzelnen Studien aus anderen Faktoren erklärt werden kann. Faktoren, die Heterogenität erklären, können wiederum Hinweise für die weitere Erforschung prognostischer Faktoren liefern. Allerdings ist bei großer, vor allem unerklärter Heterogenität von der Berechnung eines gemeinsamen Schätzers abzusehen. Der Biostatistik stehen verschiedene Möglichkeiten zur Erfassung, Bewertung und Berücksichtigung der Heterogenität sowie der Berechnung des gemeinsamen Effekt-Schätzers zur Verfügung. Diese kamen in meinen Arbeiten in verschiedenen Bereichen der Medizin wie Onkologie, Kardiologie und Transplantationsmedizin zur Anwendung.

Um die Heterogenität zu quantifizieren, verwendete ich Forest Plots zur Visualisierung, sowie die Heterogenitäts-Maße  $Q$  nach Cochran und  $I^2$  nach Higgins und Thompson.  $Q$  schätzt dabei die gewichtete Variabilität der Einzelstudien, um den gemeinsamen Effekt-Schätzer. Ob diese signifikant ist, kann mit einem auf der  $\chi^2$ -Verteilung beruhenden Testverfahren ermittelt werden. Die Berechnung von  $I^2$  erlaubt die Ermittlung des prozentualen Anteils der Heterogenität der Meta-Analyse an der gesamten Zufallsstreuung innerhalb der einzelnen Studien, ergibt also höhere Anteile, je größer die Streuung zwischen den einzelnen Schätzern im Vergleich zur Streuung innerhalb der Einzelstudien ist. Sehr unterschiedliche Einzelschätzer mit sehr kleiner Varianz weisen also auf ein großes Ausmaß an Heterogenität hin. Da in allen Arbeiten Heterogenität vorlag, entschied ich mich jeweils für die Modellierung

mit zufälligen Effekten in Form eines restricted-maximum likelihood Schätzers. Dieser balanciert Unverzerrtheit und Effizienz gut aus (Viechtbauer 2005). Diese Modelle berücksichtigen, dass nicht die gesamte vorhandene Streuung nur auf die zufällige Variation in den Einzelstudien zurückgeführt werden kann, sondern die Therapieeffekte zwischen den Studien einer eigenen festen Verteilung folgen. Um die Ursachen vorliegender Heterogenität weiter zu untersuchen, führte ich Subgruppen-Analysen durch und passte zusätzlich Meta-Regressionsmodelle an, die den Einfluss verschiedener möglicher Auslöser für Heterogenität simultan quantifizieren.

### Therapieoptimierung für CML-Patienten

In der initialen Studie zur Behandlung der CML mit Imatinib wurden mit einer Dosierung von 400 mg täglich (IM 400) große Therapieerfolge erzielt (Druker et al. 2001). So etablierte sich zunächst IM 400 zur Standarddosierung für neu diagnostizierte CML-Patienten in chronischer Phase (Baccarani et al. 2013), ohne dass die optimale Dosis formal untersucht worden wäre. Somit wurde IM 400 auch zur Standardvergleich für die Entwicklung und Zulassung der zweiten Generation der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Dasatinib (Kantarjian et al. 2010), Bosutinib (Cortes et al. 2012) und Nilotinib (Saglio et al. 2010). Zwischenzeitlich wurden allerdings auch höhere Dosierungen von Imatinib (600 mg/Tag (IM 600) und 800mg/Tag (IM 800)) mit IM 400 verglichen. Diese Studien zeigten, dass höhere Dosierungen von Imatinib zu besseren Therapieergebnissen führten. Daraus leitete sich die Frage ab, ob nicht eigentlich höhere Dosierungen von Imatinib der angemessene Vergleich für weitere Studien mit neuen TKIs wären.

Für ein systematisches Review und eine Meta-Analyse entsprechender Evidenz konnte ich acht geeignete Studien identifizieren (Abbildung 9). Dabei benutzte ich den Anteil von Patienten mit majorer molekularer Remission (MMR) nach 12 Monaten Therapie als Surrogatparameter für den Therapieerfolg.

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Hoffmann, Hasford, et al. 2017)

Abbildung 9: Flowchart von der Publikationssuche zu den eingeschlossenen Manuskripten (Suchbegriffe: imatinib, chronic myeloid leukemia und randomized, Clinical Trial als Article Type)

Um die Studienergebnisse zusammenzufassen, logarithmierte ich die relativen Risiken für das Erreichen einer MMR nach 12 Monaten und fasste sie mit einem random-effects Modell unter Verwendung des restricted maximum-likelihood Schätzers zusammen. Das random-effects Modell kam zum Einsatz, da trotz aller Bemühungen um Standardisierung in klinischen Studien zur CML dennoch nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Studien derselben hypothetischen Population entstammen. Die Varianz der studienspezifischen Effektschätzer ist also größer als die Varianz, die sich ergeben würde, wenn die gleiche Anzahl von Patienten aus ein und derselben Population gezogen worden wären, demnach also Heterogenität vorliegt. Das random-effects Modell geht also nicht davon aus, dass die Effektschätzer der einzelnen Studien ausschließlich durch den Stichprobenfehler vom wahren Effekt abweichen, sondern berücksichtigt, dass die Stichproben aus unterschiedlichen Populationen gezogen wurden und damit eine weitere Varianzquelle existiert. Damit gibt es eine Verteilung der wahren Effekte, deren Mittelwert geschätzt werden soll.

Alle durchgeführten Analysen ergaben nur eine geringe Heterogenität, auf Grund der geringen Anzahl von Studien, die deren Schätzung erschweren, blieb ich aber dennoch beim zunächst gewählten random-effects Modell. Von weiteren Analysen zur Abklärung eventueller Heterogenität wurde auf Grund dieses Ergebnisses allerdings abgesehen.

Publication bias wurde nur in einem sehr geringen Ausmaß durch eine leichte Assymetrie im Funnel Plot angedeutet, ist allerdings auch durch die geringe Zahl an Studien schwer zu ermitteln.

Die Ergebnisse getrennt nach den Verschiedenen Therapievergleichen konnten als Forest Plots visualisiert werden (Abbildung 10) und zeigen deutlich, dass Imatinib zur Behandlung von CML in chronischer Phase in einer höheren Dosierung genutzt werden sollte, als in der Zulassung vorgesehen, da die in Studien verabreichte Hochdosis-Therapie zu schnelleren und tieferen Remissionen führt. Daher sollte auch die Hochdosis-Therapie als Vergleichsstandard für neu entwickelte Medikamente herangezogen werden (Hoffmann, Hasford, et al. 2017).

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Hoffmann, Hasford, et al. 2017)

Abbildung 10: Forest Plots über die relativen Risiken für eine MMR nach 12 Monaten Therapie für die Vergleiche von (A) IM400 vs. IM800/IM600 (B) IM400 vs. Nilotinib / Dasatinib / Bosutinib. Ein höheres relatives Risiko impliziert, dass die MMR häufiger erreicht wurde.

## CT-Angiographie zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse

In Kooperation mit der Radiologie des Klinikums der LMU evaluierte ich die Vorhersagekraft der computertomografischen Angiographie (CTA) für kardiovaskulärer Ereignisse. Ausgangspunkt war die Prüfung der prädiktiven Güte der CTA für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit akuten Symptomen wie Brustschmerzen. Die CTA ist ein valide, nicht-invasive Möglichkeit, Koronarstenosen aufzufinden (Hamon et al. 2006). Bis zum Zeitpunkt der Analyse gab es zwar etliche Studien, die darauf hinwiesen, dass die CTA auch nicht-obstruktive Erkrankungen der Koronararterien (CAD) erkennen kann, und auch dafür, dass das Auffinden und die Bestimmung des Schweregrades über die CTA ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse sein kann. Durch die geringe Zahl an Ereignissen und die Unterschiedlichkeit der Populationen war die Evidenz der Einzelstudien allerdings begrenzt. Daher fassten wir mit einem systematischen Review und einer Meta-Analyse die vorhandene Evidenz zusammen. Dazu wurden die jeweils am stärksten bezüglich bekannter Risikofaktoren adjustierten Hazard Ratios (HRs) der einzelnen Studien erfasst.

Ich analysierte mittels eines random-effects Modells der logarithmierten HRs primär der Zusammenhang zwischen einer signifikanten Koronarstenose (>50% Lumenverengung) und dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses wie Reinfarkt und Revaskularisierung. Der gemeinsame Schätzer zeigte mit einer HR von 10,74 den hohen Prädiktionswert von in der CTA entdeckten signifikanten Koronarstenosen für kardiovaskuläre Ereignisse (Bamberg et al. 2011). Das Ergebnis wurde mit einem Forest Plot visualisiert (Abbildung 11).

Abbildung urheberrechtlich geschützt (Bamberg et al. 2011)

Abbildung 11: Forest Plot der HRs für Patienten mit und ohne signifikante Koronarstenose bezogen auf kardiovaskuläre Ereignisse.

Allerdings ist der Schätzer durch eine hohe Heterogenität belastet ( $I^2=71,8\%$ ), deren Ursprung mit Hilfe von Subgruppenanalysen und einer Metaregression mit bekannten Risikofaktoren ermittelt wurde. Wesentliche Ursachen für den hohen Grad der Heterogenität zwischen den Studien waren der Einschluss der Revaskularisierung (definiert als perkutane Koronarintervention oder Bypass) in den kombinierten Endpunkt der Studie (Revaskularisierung nicht enthalten: HR 6,15 (95% KI 3,22-11,74) vs. Revaskularisierung enthalten: HR 15,41 (95% KI 8,92-26,62),  $p=0,03$ ), das mediane Alter der Patienten (>58 Jahre: HR 19,83 (95% KI 10,04-39,16) vs.  $\leq 58$  Jahre: HR 7,17 (95% KI 4,23-12,15),  $p=0,02$ ) sowie die Qualität der Studie (hohe Qualität: HR 16,83 (95% KI 10,08-28,11) vs. Niedrigere Qualität HR 5,86 (95% KI 3,34-10,29),  $p=0,001$ ).

Durch diese Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine durch eine CTA nachgewiesene CAD ein starker, unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist. Dieser Befund bleibt auch unter Berücksichtigung der großen Heterogenität der Endpunkte und Studienpopulationen bestehen.

In einer weiteren Analyse konnten wir die prädiktive Güte der CTA für asymptomatische Patienten mit Diabetes mellitus zeigen. Da solche Patienten eine besonders hohe Prävalenz für koronare Herzerkrankungen aufweisen, die häufig bis zu einem Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod unentdeckt bleiben, ist eine frühzeitige Diagnose und Therapie der Erkrankung in dieser größer werdenden Gruppe von Patienten von besonderer Bedeutung (Beller et al. 2018).

Nach einer PubMed- und EMBASE-Suche mit prospektiv definierten Ein- und Ausschlusskriterien und Suchbegriffen extrahierten wir die HRs für verschiedene Kategorien von Koronarstenosen aus zehn eingeschlossenen Studien mit insgesamt 5.012 Patienten.

Die Studienqualität wurde, wie im Cochrane Handbook empfohlen, gemäß der Newcastle-Ottawa-Scale bewertet (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 2011*).

Wir konnten zeigen, dass eine obstruktive CAD (>50% Lumenverengung), die mit einer CTA entdeckt wird, das Risiko für ein unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis erheblich erhöht (HR: 4.65 (95% KI 2,08-10,38), Abbildung 12 B) und sogar eine nicht-obstruktive CAD das Risiko im Vergleich zu Diabetikern ohne CAD signifikant erhöht (HR: 2.17 (95% KI 1,11-4,25), Abbildung 12 A). In beiden Analysen lag keine Heterogenität vor ( $I^2=0\%$ ).

Beiden Meta-Analysen ist gemeinsam, dass Studien mit sehr variabel zusammengesetzten Endpunkten zusammengefasst werden, darunter so unterschiedliche Einzelendpunkte wie ursachenunabhängiger Tod, Herztod/kardiovaskulärer Tod und späte Revaskularisation, die für den Patienten sehr unterschiedlich schwere Ereignisse darstellen. Durch den sehr hohen prädiktiven Wert der CTA fallen diese Unterschiede kaum ins Gewicht, dennoch wäre eine einheitlichere Berichterstattung wünschenswert. Ein Vorteil der Meta-Analyse von HRs ist, dass diese zumeist durch eine multiple Cox-Regression berechnet werden, die für wesentliche Confounder adjustiert. Somit sind wesentliche Quellen für Heterogenität schon im Voraus berücksichtigt.

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Beller et al. 2018)

Abbildung 12: Forest Plots der einzelnen und gemeinsamen HRs für (A) Patienten ohne CAD und mit nicht-obstruktiver CAD beziehungsweise (B) Patienten ohne CAD und mit obstruktiver CAD bezogen auf kardiovaskuläre Ereignisse.

## Einsatz von m-TOR Inhibitoren in der Transplantationsmedizin

Zwei weitere Meta-Analysen führte ich in Zusammenarbeit mit der Transplantationsmedizin des Klinikums durch. In der ersten Analyse konnten wir zeigen, dass die Immunsuppression nach einer Organtransplantation mit einem mTOR Inhibitor die Notwendigkeit einer Prophylaxe gegen eine Cytomegaloviren-Infektion (CMV) beeinflussen kann. Dazu führten wir Informationen aus 25 randomisierten klinischen Studien mit 10.200 Teilnehmern zusammen, die bei nieren-, herz- oder lebertransplantierten Patienten die Wirksamkeit einer mTOR-Inhibitoren-basierten Behandlung mit der Wirksamkeit einer Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von CMV-Infektionen verglichen. Im Vergleich zu einer Therapie ausschließlich mit einem mTOR-Inhibitor war das Risiko für eine CMV-Infektion unter einer CNI-Therapie mehr als doppelt so hoch (HR: 2,27(95% KI 1,72-3,01)). Fällt die Therapieentscheidung ohnehin zu Gunsten einer mTOR Inhibitor- basierten Therapie, kann dies den Ausschlag geben, statt einer CMV-Prophylaxe eine präemptive Therapie anzuwenden (Andrassy et al. 2012).

Die zweite Analyse beleuchtet den Einfluss von mTOR-Inhibitoren nach Nierentransplantationen auf das Auftreten von Tumoren und den folgenden Krankheitsverlauf, sowie den Einfluss auf das Patientenüberleben. Die Datenlage hierzu war bisher widersprüchlich. In unserer Meta-Analyse konnten wir zeigen, dass der Einsatz von mTOR-Inhibitoren das Risiko für die Entstehung maligner Tumoren signifikant reduziert. Im Vergleich zu einer Behandlung mit CNI konnten mTOR-Inhibitoren das Risiko für einen Tumor nach Transplantation um 30% reduzieren (RR: 0,7, 95% KI 0,49-0,99,  $p=0,046$ , Abbildung 13 A). Durch die Kombination von mTOR-Inhibitoren mit CNI konnte das Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit CNI allein sogar noch weiter gesenkt werden (RR: 0,58, 95% KI 0,34–1,00,  $p = 0.05$ , Abbildung 14 A), wobei das Ergebnis mit etwas mehr Heterogenität behaftet war ( $I^2=47,2\%$ , Q-Test  $p=0,12$ ) als der Vergleich zu von CNI zu mTOR-Inhibitoren allein ( $I^2 = 0\%$ , Q-Test  $p = 0,62$ ). Für beide Analysen wiesen die Funnel Plots auf einen leichten Publication Bias zu Gunsten der mTOR-Inhibitoren hin (Abbildung 13 B und Abbildung 14 B)). Bezüglich des Transplantat- und Patientenüberlebens konnten keine Unterschiede zwischen den CNI vs. mTOR-Inhibitoren allein oder CNI vs. mTOR-Inhibitoren in Kombination mit CNI festgestellt werden (Wolf et al. 2018).

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Wolf et al. 2018)

Abbildung 13: A) Forest Plot der RRs für die Behandlung mit mTOR-Inhibitoren vs. CNI (B) Funnel Plot zur Überprüfung von Publication Bias

Abbildung urheberrechtlich geschützt siehe (Wolf et al. 2018)

Abbildung 14: A) Forest Plot der RRs für die Behandlung mit mTOR-Inhibitoren in Kombination mit CNI vs. CNI allein (B) Funnel Plot zur Überprüfung von Publication Bias

## Abschluss und Ausblick

Die vorliegende Habilitationsschrift zeigt die Möglichkeiten der Nutzung von Patientendaten aus verschiedenen Arten von klinischen Studien auch über den Zweck hinaus, für den sie ursprünglich erhoben wurden. Unter der Voraussetzung, dass sie sorgfältig gepflegt, dokumentiert und mit angemessenen Mitteln analysiert und interpretiert werden, können solche Daten auch in anderen Kontexten zur Schaffung von Evidenz dienen.

Durch die Teils riesigen Fortschritte in der Ursachen- und Therapieforschung hat sich die Erkenntnis verbreitet, dass durch begrenzte Ressourcen und immer feiner aufgegliederte Diagnosen in Zukunft nicht mehr für jede Fragestellung eine eigener RCT mit separater Datenerfassung möglich sein wird.

Dies führt einerseits zur Entwicklung und Weiterentwicklung moderner Studiendesigns wie Basket- und Umbrella-Trials, die wiederum mit ihren eigenen Problemen und Herausforderungen behaftet sind (Cummings et al. 2022; Strzebonska et al. 2022) und andererseits zur vermehrten Bestreben, auch Routinedaten für Forschung zu verwenden bzw. diese direkt in klinische Studien einzubinden, statt sie zusätzlich zur Routinedokumentation auch noch in eigenen Dokumentationsbögen zur Studie zu erfassen.

Da die Qualität von Daten, die in der Klinik erhoben werden, häufig für Forschung unzureichend ist, streben große Konsortien wie z.B. DIFUTURE (Prasser et al. 2018) danach, Routinedaten schon in der Erfassung zu standardisieren und zu harmonisieren, um die Daten so auch für die Forschung nutzbar zu machen.

Um derart strukturierte und harmonisierte Daten auch unter den strengen deutschen Datenschutzrichtlinien über mehrere Standorte hinweg nutzbar zu machen, werden zurzeit viele gängige Verfahren der Biometrie für die Umsetzung als verteilte Analyse angepasst.

Verteilt bedeutet hierbei, dass nicht die Daten zusammengeführt und analysiert werden, sondern dass der Analysecode an den jeweiligen Standort geschickt und nur aggregierte Ergebnisse zurückgegeben werden, die wiederum zu einem gemeinsamen Ergebnis zusammengeführt werden.

Um den Analysecode an die Standorte zu senden und auf den dort vorliegenden Daten anzuwenden, wurde die Software-Lösungen DataSHIELD (Jones et al. 2012; Wolfson et al.

2010) entwickelt. Biometrische Methoden für diese Form der Analyse zur Verfügung zu stellen, wird eine Aufgabe der nächsten Jahre sein.

## Literaturverzeichnis

- Andrassy, J., V. S. Hoffmann, M. Rentsch, M. Stangl, A. Habicht, B. Meiser, M. Fischereder, K. W. Jauch, and M. Guba. 2012. 'Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis', *Transplantation*, 94: 1208-17.
- Baccarani, Michele, Michael W. Deininger, Gianantonio Rosti, Andreas Hochhaus, Simona Soverini, Jane F. Apperley, Francisco Cervantes, Richard E. Clark, Jorge E. Cortes, François Guilhot, Henrik Hjorth-Hansen, Timothy P. Hughes, Hagop M. Kantarjian, Dong-Wook Kim, Richard A. Larson, Jeffrey H. Lipton, François-Xavier Mahon, Giovanni Martinelli, Jiri Mayer, Martin C. Müller, Dietger Niederwieser, Fabrizio Pane, Jerald P. Radich, Philippe Rouselot, Giuseppe Saglio, Susanne Saußebe, Charles Schiffer, Richard Silver, Bengt Simonsson, Juan-Luis Steegmann, John M. Goldman, and Rüdiger Hehlmann. 2013. 'European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013', *Blood*, 122: 872-84.
- Bamberg, Fabian, Wieland H. Sommer, Verena Hoffmann, Stephan Achenbach, Konstantin Nikolaou, David Conen, Maximilian F. Reiser, Udo Hoffmann, and Christoph R. Becker. 2011. 'Meta-Analysis and Systematic Review of the Long-Term Predictive Value of Assessment of Coronary Atherosclerosis by Contrast-Enhanced Coronary Computed Tomography Angiography', *Journal of the American College of Cardiology*, 57: 2426-36.
- Beller, E., F. G. Meinel, F. Schoeppe, W. G. Kunz, K. M. Thierfelder, J. Hausleiter, F. Bamberg, U. J. Schoepf, and V. S. Hoffmann. 2018. 'Predictive value of coronary computed tomography angiography in asymptomatic individuals with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis', *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 12: 320-28.
- Buchner, T., R. F. Schlenk, M. Schaich, K. Dohner, R. Krahl, J. Krauter, G. Heil, U. Krug, M. C. Sauerland, A. Heinecke, D. Spath, M. Kramer, S. Scholl, W. E. Berdel, W. Hiddemann, D. Hoelzer, R. Hehlmann, J. Hasford, V. S. Hoffmann, H. Dohner, G. Ehninger, A. Ganser, D. W. Niederwieser, and M. Pfirrmann. 2012. 'Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup', *J Clin Oncol*, 30: 3604-10.
- Caldwell, Patrina H. Y., Sharon B. Murphy, Phyllis N. Butow, and Jonathan C. Craig. 2004. 'Clinical trials in children', *The Lancet*, 364: 803-11.
- Choudhury, J. B. 2002. 'Non-parametric confidence interval estimation for competing risks analysis: application to contraceptive data', *Stat Med*, 21: 1129-44.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. 2011. (The Cochrane Collaboration).
- Cortes, Jorge E., Dong-Wook Kim, Hagop M. Kantarjian, Tim H. Brümmendorf, Irina Dyagil, Laimonas Griskevicius, Hemant Malhotra, Christine Powell, Karin Gogat, Athena M. Countouriotis, and Carlo Gambacorti-Passerini. 2012. 'Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial', *Journal of Clinical Oncology*, 30: 3486-92.
- Cummings, J., A. Montes, S. Kamboj, and J. F. Cacho. 2022. 'The role of basket trials in drug development for neurodegenerative disorders', *Alzheimers Res Ther*, 14: 73.
- Druker, Brian J., Moshe Talpaz, Debra J. Resta, Bin Peng, Elisabeth Buchdunger, John M. Ford, Nicholas B. Lydon, Hagop Kantarjian, Renaud Capdeville, Sayuri Ohno-Jones, and Charles L. Sawyers. 2001. 'Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia', *New England Journal of Medicine*, 344: 1031-37.
- Fine, Jason P., and Robert J. Gray. 1999. 'A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk', *Journal of the American Statistical Association*, 94: 496-509.

- Hamon, M., G. G. Biondi-Zoccai, P. Malagutti, P. Agostoni, R. Morello, M. Valgimigli, and M. Hamon. 2006. 'Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis', *J Am Coll Cardiol*, 48: 1896-910.
- Hasford, Joerg, Michele Bacarani, Verena Hoffmann, Joelle Guilhot, Susanne Saussele, Gianantonio Rosti, François Guilhot, Kimmo Porkka, Gert Ossenkoppele, Doris Lindoerfer, Bengt Simonsson, Markus Pfirrmann, and Rudiger Hehlmann. 2011. 'Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score', *Blood*, 118: 686-92.
- Hehlmann, R., M. Lauseker, S. Saußebe, M. Pfirrmann, S. Krause, H. J. Kolb, A. Neubauer, D. K. Hossfeld, C. Nerl, A. Gratwohl, G. M. Baerlocher, D. Heim, T. H. Brümmendorf, A. Fabarius, C. Haferlach, B. Schlegelberger, M. C. Müller, S. Jeromin, U. Proetel, K. Kohlbrenner, A. Voskanyan, S. Rinaldetti, W. Seifarth, B. Spieß, L. Balleisen, M. C. Goebeler, M. Hänel, A. Ho, J. Dengler, C. Falge, L. Kanz, S. Kremers, A. Burchert, M. Kneba, F. Stegelmann, C. A. Köhne, H. W. Lindemann, C. F. Waller, M. Pfreundschuh, K. Spiekermann, W. E. Berdel, L. Müller, M. Edinger, J. Mayer, D. W. Beelen, M. Bentz, H. Link, B. Hertenstein, R. Fuchs, M. Wernli, F. Schlegel, R. Schlag, M. de Wit, L. Trümper, H. Hebart, M. Hahn, J. Thomalla, C. Scheid, P. Schafhausen, W. Verbeek, M. J. Eckart, W. Gassmann, A. Pezzutto, M. Schenk, P. Brossart, T. Geer, S. Bildat, E. Schäfer, A. Hochhaus, J. Hasford, Sakk for the, and C. M. L. Study Group the German. 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*, 31: 2398-406.
- Hehlmann, Rüdiger. 2015. 'CML—where do we stand in 2015?', *Ann Hematol*, 94: 103-05.
- Hoffmann, V. S., M. Bacarani, J. Hasford, F. Castagnetti, F. Di Raimondo, L. F. Casado, A. Turkina, D. Zackova, G. Ossenkoppele, A. Zaritskey, M. Hoglund, B. Simonsson, K. Indrak, Z. Sninska, T. Sacha, R. Clark, A. Bogdanovic, A. Hellmann, L. Griskevicius, G. Schubert-Fritschle, D. Sertic, J. Guilhot, S. Lejniece, I. Zupan, S. Burgstaller, P. Koskenvesa, H. Everaus, P. Costeas, D. Lindoerfer, G. Rosti, S. Saussele, A. Hochhaus, and R. Hehlmann. 2017. 'Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry', *Leukemia*, 31: 593-601.
- Hoffmann, V. S., M. Bacarani, J. Hasford, D. Lindoerfer, S. Burgstaller, D. Sertic, P. Costeas, J. Mayer, K. Indrak, H. Everaus, P. Koskenvesa, J. Guilhot, G. Schubert-Fritschle, F. Castagnetti, F. Di Raimondo, S. Lejniece, L. Griskevicius, N. Thielen, T. Sacha, A. Hellmann, A. G. Turkina, A. Zaritskey, A. Bogdanovic, Z. Sninska, I. Zupan, J. L. Steegmann, B. Simonsson, R. E. Clark, A. Covelli, G. Guidi, and R. Hehlmann. 2015. 'The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries', *Leukemia*, 29: 1336-43.
- Hoffmann, V. S., M. Bacarani, D. Lindoerfer, F. Castagnetti, A. Turkina, A. Zaritsky, A. Hellmann, W. Prejzner, J. L. Steegmann, J. Mayer, K. Indrak, A. Colita, G. Rosti, and M. Pfirrmann. 2013. 'The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib', *Leukemia*, 27: 2016-22.
- Hoffmann, V. S., J. Hasford, M. Deininger, J. Cortes, M. Bacarani, and R. Hehlmann. 2017. 'Systematic review and meta-analysis of standard-dose imatinib vs. high-dose imatinib and second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia', *J Cancer Res Clin Oncol*, 143: 1311-18.
- Hoffmann, V. S., A. Weiss, C. Winkler, A. Knopff, M. Jolink, E. Bonifacio, and A. G. Ziegler. 2019. 'Landmark models to define the age-adjusted risk of developing stage 1 type 1 diabetes across childhood and adolescence', *BMC Med*, 17: 125.
- Jones, Elinor, Nuala Sheehan, N. Masca, Susan Wallace, Madeleine Murtagh, and P. Burton. 2012. 'DataSHIELD - shared individual-level analysis without sharing the data: A biostatistical perspective', *Norsk epidemiologi*, 21.

- Kalbfleisch, John D, and Ross L Prentice. 2011. *The statistical analysis of failure time data* (John Wiley & Sons).
- Kantarjian, H., S. O'Brien, E. Jabbour, G. Garcia-Manero, A. Quintas-Cardama, J. Shan, M. B. Rios, F. Ravandi, S. Faderl, T. Kadia, G. Borthakur, X. Huang, R. Champlin, M. Talpaz, and J. Cortes. 2012. 'Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience', *Blood*, 119: 1981-7.
- Kantarjian, Hagop, Neil P. Shah, Andreas Hochhaus, Jorge Cortes, Sandip Shah, Manuel Ayala, Beatriz Moiraghi, Zhixiang Shen, Jiri Mayer, Ricardo Pasquini, Hirohisa Nakamae, Françoise Huguet, Concepción Boqué, Charles Chuah, Eric Bleickardt, M. Brigid Bradley-Garelik, Chao Zhu, Ted Sztatowski, David Shapiro, and Michele Baccarani. 2010. 'Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia', *New England Journal of Medicine*, 362: 2260-70.
- Kick, Kerstin, Robin Assfalg, Susanne Aydin, Susanne Bechtold-Dalla Pozza, Dominik Böcker, Sonja Braig, Melanie Bunk, Desiree Dunstheimer, Alevtina Durmashkina, Uwe Ermer, Antonia Gavazzeni, Eva-Maria Gerstl, Melanie Heinrich, Melanie Herbst, Yvonne Kriesen, Ursula Kuhnle-Krahl, Herbert Müller, Nicole Nellen-Hellmuth, Christian Ockert, Claudia Ramminger, Marina Sindichakis, Stefanie Tretter, Katharina Warncke, Peter Achenbach, Anette- G. Ziegler, and Verena S. Hoffmann. 2018. 'Recruiting young pre-symptomatic children for a clinical trial in type 1 diabetes: Insights from the Fr1da insulin intervention study', *Contemporary Clinical Trials Communications*, 11: 170-73.
- Lauseker, M., R. Gerlach, M. Tauscher, and J. Hasford. 2016. 'Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study', *J Cancer Res Clin Oncol*, 142: 1441-7.
- Nagel, G., D. Weber, E. Fromm, S. Erhardt, M. Lübbert, W. Fiedler, T. Kindler, J. Krauter, P. Brossart, A. Kündgen, H. R. Salih, J. Westermann, G. Wulf, B. Hertenstein, M. Wattad, K. Götze, D. Kraemer, T. Heinicke, M. Girschikofsky, H. G. Derigs, H. A. Horst, C. Rudolph, M. Heuser, G. Göhring, V. Teleanu, L. Bullinger, F. Thol, V. I. Gaidzik, P. Paschka, K. Döhner, A. Ganser, H. Döhner, and R. F. Schlenk. 2017. 'Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO)', *Ann Hematol*, 96: 1993-2003.
- Pfirschmann, M., M. Baccarani, S. Saussele, J. Guilhot, F. Cervantes, G. Ossenkoppele, V. S. Hoffmann, F. Castagnetti, J. Hasford, R. Hehlmann, and B. Simonsson. 2016. 'Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia', *Leukemia*, 30: 48-56.
- Pfirschmann, Markus, Richard E. Clark, Witold Prejzner, Michael Lauseker, Michele Baccarani, Susanne Saussele, François Guilhot, Sonja Heibl, Rüdiger Hehlmann, Edgar Faber, Anna Turkina, Gert Ossenkoppele, Martin Höglund, Andrey Zaritskey, Laimonas Griskevicius, Ulla Olsson-Strömberg, Hele Everaus, Perttu Koskenvesa, Boris Labar, Tomasz Sacha, Daniela Zackova, Francisco Cervantes, Adriana Colita, Irena Zupan, Andrija Bogdanovic, Fausto Castagnetti, Joëlle Guilhot, Joerg Hasford, Andreas Hochhaus, and Verena S. Hoffmann. 2020. 'The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia', *Leukemia*, 34: 2138-49.
- Prasser, F., O. Kohlbacher, U. Mansmann, B. Bauer, and K. A. Kuhn. 2018. 'Data Integration for Future Medicine (DIFUTURE)', *Methods of information in medicine*, 57: e57-e65.
- Saglio, Giuseppe, Dong-Wook Kim, Surapol Issaragrisil, Philipp le Coutre, Gabriel Etienne, Clarisse Lobo, Ricardo Pasquini, Richard E. Clark, Andreas Hochhaus, Timothy P. Hughes, Neil Gallagher, Albert Hoenekopp, Mei Dong, Ariful Haque, Richard A. Larson, and Hagop M. Kantarjian. 2010. 'Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia', *New England Journal of Medicine*, 362: 2251-59.

- Strzebonska, K., M. Blukacz, M. T. Wasylewski, M. Polak, B. Gyawali, and M. Waligora. 2022. 'Risk and benefit for umbrella trials in oncology: a systematic review and meta-analysis', *BMC Med*, 20: 219.
- Viechtbauer, Wolfgang. 2005. 'Bias and Efficiency of Meta-Analytic Variance Estimators in the Random-Effects Model', *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 30: 261-93.
- Wolbers, M., P. Blanche, M. T. Koller, J. C. Witteman, and T. A. Gerds. 2014. 'Concordance for prognostic models with competing risks', *Biostatistics*, 15: 526-39.
- Wolf, S., V. S. Hoffmann, A. Habicht, T. Kauke, J. Bucher, M. Schoenberg, J. Werner, M. Guba, and J. Andrassy. 2018. 'Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months', *PLoS One*, 13: e0194975.
- Wolfson, Michael, Susan E Wallace, Nicholas Masca, Geoff Rowe, Nuala A Sheehan, Vincent Ferretti, Philippe LaFlamme, Martin D Tobin, John Macleod, Julian Little, Isabel Fortier, Bartha M Knoppers, and Paul R Burton. 2010. 'DataSHIELD: resolving a conflict in contemporary bioscience—performing a pooled analysis of individual-level data without sharing the data', *International Journal of Epidemiology*, 39: 1372-82.

## Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Professor Dr. Ulrich Mansmann für die Förderung meiner wissenschaftlichen Laufbahn und besonders für die Übernahme des Vorsitzes in meinem Fachmentorat.

Leider kann ich mich nicht mehr bei meinem langjährigen Mentor Professor Dr. Jorg Hasford bedanken. Vor seinem Tod 2021 stand er mir über viele Jahre mit steter Unterstützung, wertvollem Rat und Motivation zur Seite.

PD Dr. Markus Pfirrmann gebührt mein Dank nicht nur für seine Bereitschaft, in meinem Fachmentorat mitzuwirken, sondern auch für die jahrelange Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit und freundschaftliche Verbundenheit.

Professor Dr. Maximilian Reiser danke ich für sein Vertrauen in meine statistische Expertise und seine Bereitschaft in meinem Fachmentorat mitzuwirken.

Ein herzlicher Dank auch an alle Kooperationspartner und Kollegen mit denen die Arbeiten entstanden sind, die in dieser Habilitationsschrift angeführt werden. Besonders hervorheben möchte ich hier PD Dr. Michael Lauseker, dessen Expertise und Freundschaft ich besonders schätze, sowie Professor Dr. Fabian Bamberg, der mich für die Möglichkeiten der Meta-Analyse begeistert hat.

Ebenfalls danke ich meiner Familie für ihren immerwährenden Rückhalt und ihre Motivation, besonders meinem Mann Frank Hoffmann, dessen Unterstützung stets von Herzen kommt.

Und zu guter Letzt danke ich all jenen, die oft genug gefragt haben, wann meine Habilitationsschrift denn nun endlich fertig wird und damit wesentlich dazu beigetragen haben, dass dies nun der Fall ist.