

Aus dem Center for Cardiovascular Research (CCR)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Risikostratifizierung als Voraussetzung für Biomarker-gesteuerte
Therapieentscheidung: Komplexe Beispiele aus observatorischen Studien
und Planung einer ersten Interventionsstudie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Oliver Hartmann
aus Bad Kreuznach

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Abstract – Deutsch	4
Abstract – English.....	5
Einleitung, Zielstellung.....	6
Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 1.....	7
Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 2.....	9
Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 3.....	10
Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 4.....	11
Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 5.....	12
Diskussion	14
Dissertations-Veröffentlichungen.....	17
Zitierte Literatur	18
Eidesstattliche Versicherung	21
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	22
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	24
Lebenslauf	86
Publikationen	91

„Risikostratifizierung als Voraussetzung für Biomarker-gesteuerte
Therapieentscheidung: Komplexe Beispiele aus observatorischen Studien
und Planung einer ersten Interventionsstudie“

Zusammenfassung

Dipl. Math. Oliver Hartmann

Abstract – Deutsch

Der wissenschaftliche Nachweis der Überlegenheit einer Biomarker-gesteuerten Risikostratifizierung oder gar Therapieentscheidung, die letztendlich zur Verbesserung des Patientenmanagements beitragen sollen, umfasst mehrere Forschungsschritte. Drei spezifische Arbeitsschritte bilden dabei die Basis der klinischen Biomarkerforschung.

1. Erste Observationsstudien zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Biomarker und Überlebenswahrscheinlichkeit,
2. die Untersuchung der spezifischen Charakteristika des Biomarkers im Vergleich zu anderen Biomarkern und
3. erste Interventionsstudien, die den Vorteil eines Biomarker-gesteuerten Ansatzes letztendlich erst belegen können.

Die vorliegende Arbeit beruht auf insgesamt sechs Publikationen welche jeweils einzelne dieser Schritte umfassen. Die darin enthaltenen statistischen Fragestellungen können wie folgt zusammengefasst werden: in Schritt (1) wurde ein U-förmiger Zusammenhang zwischen Messwert und Überlebensprognose mit Hilfe einer Spline-Transformation in einem allgemeinen Regressionsmodell modelliert. In Schritt (2) wurde zum einen der Nachweis des Mehrwertes eines Biomarkers gegenüber bereits vorhandenen klinischen Variablen über eingebettete Regressionsmodelle und den „Net Reclassification Index“ geführt, die Kurz- und Langzeitprognose beschrieben, und schließlich der Nachweis eines Mehrwertes von seriellen Biomarkermessungen gegenüber der Messung zu Studienbeginn geführt. Zu Schritt (3) wurde Design und Planung einer Interventionsstudie aufgestellt, welche das Ziel hat, einen Vorteil der Biomarker-gesteuerten Therapieentscheidung zu belegen.

Das Ziel der Arbeit ist es, geeignete statistische Methoden für die komplexen Aufgabenstellungen zu erarbeiten bzw. anzuwenden und die Ergebnisse entsprechend darzustellen. Zur Anwendung kamen dabei dem State of the Art entsprechende Methoden der Biostatistik. Für die Auswertung von seriellen Biomarkern wurden bereits bestehende Methoden weiterentwickelt.

Die gezeigten klinischen Ergebnisse, insbesondere für Mid-regionales pro-Adrenomedullin und Procalcitonin, sind von hoher klinischer und kommerzieller Relevanz und wesentliche Meilensteine auf dem Weg zur klinischen Anwendung. Beide Biomarker werden von Thermo Fisher Scientific vertrieben.

Abstract – English: Risk stratification as prerequisite for Biomarker-guided therapy decision: Complex examples from observational studies and design of an interventional trial

Scientific proof of the superiority of a biomarker-guided risk stratification or even treatment decisions that will ultimately contribute to the improvement of patient management includes several research steps. Three specific stages are the basis for clinical biomarker research.

1. First observational studies describing the association between biomarkers and survival,
2. studies of specific characteristics of the biomarker in comparison to other biomarkers, and
3. first intervention studies that may ultimately prove the advantage of a biomarker-driven approach.

The presented thesis is based on six publications, which cover individual stages. The specific statistical problems may be summarized as follows: in stage (1) a U-shaped relationship between biomarker and survival prognosis using spline transformation was modelled in a general regression model. Stage (2) demonstrated independence and added value of a biomarker compared to existing clinical variables using nested regression models and the *net reclassification index*, evaluated short- versus long-term survival prediction, and showed added value of serial biomarker measurements on top of a single measurement at baseline. Finally, (3) covered the design and planning of an interventional study to demonstrate superiority of a biomarker-guided therapy decision.

The aim of this thesis was to develop and/or apply appropriate statistical methods and to present the results accordingly. State of the art methods in biostatistics were applied. For the evaluation of serial biomarkers, existing methods have been extended.

The clinical results shown in the publications, particularly for mid-regional pro-adrenomedullin and procalcitonin, are of great clinical and commercial relevance and represent major milestones on the path to clinical application and acceptance. Thermo Fisher Scientific sells both biomarkers.

Einleitung, Zielstellung

Biomarker zur Risikostratifizierung sind erst dann wirklich hilfreich, wenn sie die folgende Therapie verändern und damit das Patientenmanagement verbessern. Der wissenschaftliche Nachweis der Überlegenheit einer Biomarker-gesteuerten Risikostratifizierung oder gar Therapieentscheidung, die letztendlich zur Verbesserung des Patientenmanagements beitragen sollen, umfasst mehrere Forschungsschritte. Drei spezifische Arbeitsschritte bilden dabei die Basis der klinischen Biomarkerforschung.

1. Erste Observationsstudien zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Biomarker und Endpunkt (in der Regel die Überlebenswahrscheinlichkeit),
2. die Untersuchung der spezifischen Charakteristika des Biomarkers im Vergleich zu anderen Biomarkern und
3. erste Interventionsstudien, die den Vorteil eines Biomarker-gesteuerten Ansatzes letztendlich erst belegen können.

Die Untersuchung der spezifischen Charakteristika des Biomarkers umfasst hierbei unter anderem den Nachweis der Unabhängigkeit bzw. Überlegenheit im Vergleich zu bekannten klinischen Variablen und anderen Biomarkern, sowie die Untersuchung der Relevanz des Nachbeobachtungszeitraum (Kurz- versus Langzeit-Prognose) oder die Eignung zum Therapiemonitoring.

Diese Arbeit umfasst folgende Teilprojekte aus dem Gebiet der komplexen Risikostratifizierung und Therapiesteuerung mit Hilfe von Biomarkern, die in insgesamt sechs Publikationen resultierten:

- Teilprojekt 1: Überlebens-Prognose für Männern mit systolischer chronischer Herzinsuffizienz durch zirkulierendes Estradiol.
- Teilprojekt 2: Prospektive Validierung von Mid-regionalem pro-Adrenomedullin zur Risikostratifizierung in Patienten mit akuter Herzinsuffizienz.
- Teilprojekt 3: Monitoring von Biomarkern zur Verbesserung der Prognose.
- Teilprojekt 4: Entwicklung eines Prognose-Scores zur Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz.
- Teilprojekt 5: Prognose und therapeutische Intervention zur Verbesserung des funktionellen Outcomes bei Schlaganfall-Patienten mittels Biomarkern.

Die Teilprojekte befassen sich mit unterschiedlichen Biomarkern und Indikationen, bilden in

ihrer Gesamtheit jedoch die ersten drei Forschungsphasen eines prognostischen Biomarkers von der ersten Beobachtungsstudie (Schritt (1) – Teilprojekt 1), über die Validierung, dem Nachweis der Unabhängigkeit, der klinischen Relevanz (Schritt (2) – Teilprojekte 2-4), bis hin zur ersten Interventionsstudie (Schritt (3) – Teilprojekt 5) ab. Der Schwerpunkt der Arbeiten liegt dabei auf dem Nachweis der Eignung eines Biomarkers zur Risikostratifizierung und seiner Charakterisierung. In jedem Teilprojekt ergeben sich spezifische Herausforderungen an die statistische Datenauswertung.

Ziel der Arbeit ist es, geeignete statistische Methoden für die vorliegenden Aufgabenstellungen zu erarbeiten bzw. anzuwenden und die Ergebnisse entsprechend darzustellen. Methodik und Ergebnisse werden nachfolgend für jedes Teilprojekt beschrieben.

Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 1: Überlebens-Prognose in Männern mit systolischer chronischer Herzinsuffizienz mittels zirkulierendem Estradiol.

Hintergrund: Es gab Hinweise, dass sowohl ein zu niedriges (Arnlöv et al.) als auch ein zu hohes Niveau von Östrogenen (Angstwurm et al.) einen negativen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko bzw. die Überlebensprognose ausüben könnte. Daraufhin wurde in Jankowska et al. [1] bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht, inwieweit sich die Überlebensprognose bei niedrigen und hohen Biomarkerwerten im Vergleich zu mittleren Niveaus unterscheidet.

Ziel: Die Patientenrekrutierung zu dieser Studie fand von Januar 2002 bis Mai 2006 in zwei tertiären Krankenhäusern statt (Wroclaw und Zabrze, Polen). Eine Genehmigung der örtlichen Ethikkommission lag vor. Es wurden n=501 Patienten eingeschlossen. Alle klinischen Parameter sowie Serum Estradiol waren bereits vermessen. Das für diese Dissertation relevante Arbeitsprogramm beinhaltet die Datenauswertung, die Interpretation der Ergebnisse, sowie die Erstellung des Methoden- und Ergebnisteils der Publikation.

Methode: Da erwartet wurde, dass sowohl niedrige als auch hohe Estradiol-Werte Indikatoren für eine schlechte Prognose sein könnten, konnte keine Cox Regression verwendet werden, in der der Biomarker nicht oder nur monoton-transformiert (z.B. log-transformiert) eingeht (da hier explizit ein linearer Zusammenhang zwischen logarithmiertem Sterberisiko (hazard) und Messwert vorausgesetzt wird). Um dem

angenommen U-förmigen Zusammenhang zwischen Messwert und dem logarithmierten Sterberisiko darzustellen und zu analysieren, wurden uni- und multivariable Cox Regressionsmodelle konstruiert, in denen der Biomarker jeweils unterschiedlich modelliert wurde:

- als untransformierte Variable (linear),
- als log-transformierte Variable,
- transformiert mit Hilfe eines eingeschränkten kubischen Splines (Restricted Cubic Spline) mit 3, 4 oder 5 Knoten (Harrel), sowie
- kategorisiert in die Quintile.

Während die ersten beiden Modelle einen monoton steigenden oder fallenden Zusammenhang zwischen Variable und logarithmiertem Sterberisiko voraussetzen, erlauben die Spline-Modelle eine variable Anpassung zwischen beiden. Je mehr Knoten eingesetzt werden, desto mehr Freiheitsgrade sind möglich. So können auch nicht-lineare Zusammenhänge entdeckt und berücksichtigt werden. Die Modellanpassung wurde jeweils bewertet über die Likelihood Ratio Chi-Quadrat Statistik des Cox Modells.

Ergebnisse: Tabelle 2 der Publikation [1] fasst die statistischen Ergebnisse zusammen. Die Spline-transformierten Modelle haben eine wesentlich bessere Modellanpassung (bewertet anhand des Likelihood Ratio χ^2 Wertes) als die Modelle mit untransformiertem oder log-transformiertem Biomarker (Tabelle 2 – Univariable Models). Hier wurde ebenfalls gezeigt, dass Serum Estradiol – sofern adäquat transformiert – auch eine prognostische Wertigkeit innerhalb eines klinischen Modells der bekannten Risikofaktoren wie Alter, BMI, NYHA Klasse, Blutdruck oder Cholesterin besitzt (Tabelle 2 – Contribution of Serum Estradiol in a Multivariable Model). Die Unabhängigkeit und der Mehrwert von Estradiol folgt zweifelsfrei aus dem Vergleich des Modells mit untransformiertem Estradiol (Likelihood Ratio χ^2 154.5, untransformiert trägt Estradiol nichts zur Prognose bei) und den Modell mit Spline-transformiertem Estradiol (Likelihood Ratio χ^2 186.6, Modell mit 5 Knoten und bester Modellanpassung; Tabelle 2, Spalte Multivariable Model). Es ergibt sich ein additiver χ^2 von 32 bei 4 zusätzlichen Freiheitsgraden ($p < 0.001$, basierend auf der Methode eingebetteter Regressionsmodelle, siehe Harrel).

Der U-förmige Zusammenhang zwischen Estradiol und Überleben wurde illustriert in Abbildung 1 der Publikation [1].

Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 2: Prospektive Validierung von Mid-regionalem pro-Adrenomedullin zur Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz.

Hintergrund: Christ-Crain et al. haben gezeigt, dass Mid-regionales pro-Adrenomedullin (MR-proADM) zur Prognose von Patienten mit akuter Pneumonie herangezogen werden kann. Potocki et al. konnten in einer Pilotstudie zeigen, dass dies auch für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz gelten könnte.

Ziel: Mit der Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) Studie sollte anhand einer großen, multizentrischen Studie bestätigt werden, dass MR-proADM bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur Prognose verwendet werden kann.

Die Patientenrekrutierung zu dieser Studie fand von März 2007 bis Februar 2008 in 15 Krankenhäusern in den USA, Europa und Neuseeland statt. Eine Genehmigung der örtlichen Ethikkommissionen lag vor. Es wurden n=1641 Patienten mit akuter Atemnot eingeschlossen, wovon 568 abschließend mit akuter Herzinsuffizienz diagnostiziert wurden. Alle klinischen Parameter sowie MR-proADM waren bereits vermessen. Das Arbeitsprogramm beinhaltet die Datenauswertung, die Interpretation der Ergebnisse, sowie die Erstellung des Methoden- und Ergebnisteils der Publikation.

Methode: Zur Evaluation und Interpretation von MR-proADM und dem Vergleich mit bekannten Biomarkern wurden uni- und multivariable Cox Regressionsmodelle analysiert und miteinander verglichen (Harrel). In den multivariablen Modellen wird untersucht, inwieweit andere klinischen Parametern wie Alter, Geschlecht, BMI oder die Nierenfunktion das Überleben vorhersagen können und inwieweit MR-proADM unabhängig von diesen ist. Zur Illustration der zeitabhängigen Prognosefähigkeit wurden zeitabhängige AUC's (Area Under the Curve) berechnet (Heagerty et al.) und in Abhängigkeit der Nachbeobachtungszeit aufgetragen.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 6 in Maisel et al. [2] zusammengefasst und zeigen, dass MR-proADM ein unabhängiger Prognosefaktor ist, sich also nicht durch andere, bereits bekannte Variablen ersetzen lässt. Es wurde ebenfalls untersucht, inwieweit frühe Todesfälle (innerhalb der ersten 14 Tage nach Notaufnahme) sich von späten Todesfällen (nach 30 Tagen) unterscheiden. Es konnte gezeigt werden, dass MR-proADM prognostisch eine höhere Wertigkeit besitzt als BNP oder NT-proBNP (90-Tage Prognose),

und dass dieser Unterschied für die Kurzzeit-Prognose (14 oder 30 Tage) noch deutlicher wird. Abbildung 6 in [2] illustriert die größere prognostische Wertigkeit für unterschiedliche Prognosezeiträume anschaulich mittels grafischer Darstellung der AUC in Abhängigkeit des Nachbeobachtungszeitraums (zwischen 0 und 90 Tage). Die Wertigkeit von MR-proADM zur Kurzzeitprognose wurde vertieft ausgewertet und publiziert in Peacock et al. [3]. Während die beiden vorherigen Arbeiten MR-proADM in Patienten mit akuter Herzinsuffizienz untersuchten, wurde in Maisel et al. [4] MR-proADM in allen Patienten mit akuter Atemnot ausgewertet. Es konnte bestätigt werden, dass MR-proADM für alle Patienten mit akuter Atemnot eine prognostische Wertigkeit besitzt und unabhängig ist von den bekannten klinischen Risikofaktoren oder anderen Biomarkern (Tabelle 3). Dies wurde auch mittels „Net Reclassification Improvement (NRI)“ Methodik (Pencina et al) gezeigt (Tabelle 4).

Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 3: Monitoring von Biomarkern zur Verbesserung der Prognose.

Hintergrund: In Voors et al. konnte gezeigt werden, dass die Qualität der Prognose bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt durch weitere Bestimmungen von Copeptin im Verlauf verbessert werden kann. In diesem Teilprojekt wurde untersucht, ob sich auch andere Biomarker in ähnlichen Settings zur Verlaufskontrolle eignen.

Durchgeführte Arbeiten: Die Datenauswertung und Interpretation der Ergebnisse, sowie die Erstellung des Methoden- und Ergebnisteils der Publikation, sowie, für die Daten aus der proHosp Studie und der daraus resultierenden Publikation, den Entwurf der Publikation.

Methode: Die Datenanalyse umfasst eine Bewertung mittels zeitabhängiger Kovariaten in der Cox Regression, wobei eine geeignete Transformation der Datenmatrix essentiell für die Beantwortung der klinisch relevanten Fragen ist. Der besondere Fokus liegt hierbei auf der Bewertung des Mehrwertes der seriellen Biomarker-Messung im Vergleich zur Einmalmessung zu Studienbeginn. Die verwendete Methodik zur Auswertung serieller Biomarker zur Überlebens-Prognose wurde ausführlich beschrieben in Hartmann et al.

Ergebnisse: Der verwendete Datensatz, die proHosp-Studie, schließt Patienten mit unteren Atemwegsinfektionen ein (lower respiratory tract infections, LRTI) und die vermessenen Biomarker wurden bei Aufnahme, sowie systematisch an Tag 3, 5 und 7 nach Aufnahme

vermessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 der Publikation Hartmann et al. [5] zusammengefasst. Es konnte gezeigt werden, dass die Nachmessung von MR-proADM nach bereits 3 Tagen einen signifikanten Mehrwert zur Messung bei Aufnahme liefert. Entscheidend für die Auswertung von seriellen Biomarkermessungen ist dabei die geeignete Transformation der Messwiederholungen, die in Tabelle 4 [5] illustriert ist, sowie ein adäquater Umgang mit fehlenden Werten. Letztere treten bei Messwiederholungen nicht immer „at random“ (also zufällig) auf: Verstirbt ein Patient, oder wird er aufgrund einer guten Prognose entlassen, sind fehlende Werte mit dem vorherzusagenden Ereignis assoziiert. Die innovative Daten-Transformation mittels Dummy-Variablen in Kombination mit der zeitabhängigen Cox-Regression erlaubt neben der Verwendung des aktuellsten Messwertes auch die Berücksichtigung der gesamten Mess-Historie. Somit modelliert dieses Modell genau das, was der Leser eines Krankenblattes automatisch erfasst: Den gesamten Verlauf des Biomarkers seit Patientenaufnahme. In Kombination mit der zeitabhängigen Cox-Regression lässt sich so der Mehrwert von Wiederholungsmessungen statistisch evaluieren. Die beschriebene Methodik wurde auch in der unter Teilprojekt 2 beschriebenen BACH Studie angewendet [4]. Dort wurden Biomarkermessungen bei Aufnahme in die Studie, nach 14-48 Stunden, sowie bei Entlassung des Patienten erhoben. Es wurde erwartet, dass sich die Biomarkerwerte bei erfolgreich behandelten Patienten während ihres Aufenthalts im Krankenhaus normalisieren. Bei Patienten, die nicht oder unzureichend auf die Behandlung ansprechen wurde erwartet, dass auch die Biomarkerwerte erhöht bleiben. Es konnte gezeigt werden dass die Messung bei Entlassung (im Median 7 Tage nach Aufnahme) einen signifikanten Mehrwert zur Messung bei Aufnahme liefert (zusätzlicher $\text{Chi}^2 = 15.2$, zusätzliche Freiheitsgrade (degrees of freedom, d.f.) = 2, $p = 0.0005$, [4]). Mittels Kaplan-Meier Plots konnte der Mehrwert anschaulich dargestellt werden (siehe Abbildung 4, [4]).

Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 4: Entwicklung eines Prognose-Scores zur Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz.

Hintergrund: Ein Prognose-Score für chronische Herzinsuffizienz wurde bereits beschrieben (Levy et al.). Ein entsprechender Score zur besseren Therapiesteuerung für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz fehlt jedoch noch. Die Notwendigkeit eines Prognose-Scores wird auch in den entsprechenden Guidelines beschrieben (Dickstein et al.).

Ziel: Ziel des Teilprojektes war die Entwicklung eines Prognose-Scores für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, bestehend aus klinischen Daten und insbesondere unter Berücksichtigung neuer Biomarker.

Ergebnisse: In der unter Teilprojekt 2 vorgestellten BACH Studie wurden neben MR-proADM weitere Biomarker vermessen, sowie umfangreiche klinische Daten erhoben. Da die Eventzahlen insgesamt jedoch zu niedrig ausfielen für größere multivariable Modelle und geeignete Validierungsdatensätze nicht zur Verfügung standen, wurde hierzu bisher nichts publiziert. In Maisel et al. [4], in dem alle Patienten der BACH Studie ausgewertet wurden, wurde jedoch zumindest ein Modell aus den besten 9 univariaten klinischen Variablen, der Hauptdiagnose (Herzinsuffizienz ja/nein) und MR-proADM analysiert (Tabelle 3). Hieraus ist ersichtlich, dass nur drei Variablen – neben MR-proADM noch der Body-Mass-Index (BMI) und Natrium – einen wesentlichen Beitrag zur Überlebensprognose leisten, wobei MR-proADM den größten Einzelbeitrag leistet. Die klinische Relevanz des Mehrwertes von MR-proADM wurde noch mittels Net Reclassification Index (NRI, Pencina et al.) nachgewiesen (Tabelle 4). Ein solcher Prognose-Score müsste jedoch noch weitergehend analysiert und insbesondere an einem weiteren Datensatz validiert werden, um nachzuweisen, dass er für eine gute Risikostratifizierung geeignet ist, und ob sich daraus eine verbesserte Therapiesteuerung für den Patienten ergeben kann.

Methodik und Ergebnisse Teilprojekt 5: Prognose und therapeutische Intervention zur Verbesserung des funktionellen Outcomes bei Schlaganfall-Patienten mittels Biomarkern.

Hintergrund: Harms et al. haben gezeigt, dass die präventive Antibiotikagabe bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall die Anzahl der auftretenden Pneumonien signifikant reduzieren kann. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass eine auftretende Infektion ein wesentlicher Risikofaktor für die Mortalität ist. Andererseits wird Procalcitonin in anderen Indikationen zur Antibiotikasteuerung vorgeschlagen (Schuetz et al.).

Ziel: Ziel des Teilprojektes war die Entwicklung eines Studienprotokolls zur prospektiven Validierung der Antibiotikasteuerung mittels Procalcitonin in Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall zur Erlangung eines positiven Ethikvotums.

Ergebnisse: Für das Studienprotokoll wurde u.a. erarbeitet

- das Studiendesign,
- die Bestimmung der benötigten Fallzahl,
- das Konzept der Intervention in den unterschiedlichen Studienarmen,
- ein Konzept zur Garantie der Datenintegrität (Randomisierung, Verblindung),
- der statistische Analyseplan.

Die Studie wurde als prospektive, multizentrische, randomisiert-kontrollierte (randomized controlled trial, RCT) Pilot-Studie mit offener Intervention und verblindeter Evaluierung des Patientenoutcomes geplant. Ziel der Studie ist die Schätzung der Wahrscheinlichkeit eines gutartigen Outcomes (definiert als „modified Rankin Skale“ [mRS] zwischen 0 und 4) nach 90 Tagen in beiden Studienarmen, sowie die Schätzung des Anteils der Patienten die eine Antibiotikatherapie erhielten. Im PCT-Arm der Studie wird bei den Patienten täglich PCT bestimmt. Bei PCT Werten unterhalb von 0.05 ng/L ist eine bakterielle Infektion unwahrscheinlich und von der Antibiotikagabe wird abgeraten. Bei Patienten mit PCT größer 0.05 ng/mL ist eine bakterielle Infektion wahrscheinlicher und die Antibiotikagabe wird empfohlen. In der Kontrollgruppe erfolgt die Antibiotikagabe aufgrund der bestehenden Richtlinien.

Im Unterschied zu z.B. der Anwendung in Patienten mit Atemwegsbeschwerden (Schuetz et al.), in denen in der Kontrollgruppe fast alle Patienten mit Antibiotika behandelt werden, ist hier der zu erwartende Therapie-Anteil in der Kontrollgruppe weitaus geringer. Dies hat Auswirkungen auf den Endpunkt der Studie: Statt „gleiche Überlebensrate, weniger Antibiotika“, und damit Non-Inferiority im klinisch-relevanten Endpunkt, erwarten wir hier letztendlich ein „besseres Überleben“ und somit Superiority im Endpunkt, auch wenn dies im Rahmen der Pilotstudie nicht notwendigerweise bereits nachgewiesen werden kann. Darüber hinaus werden eine niedrigere Entscheidungsgrenze (0.05 ng/L) und eine tägliche Messung innerhalb der ersten 5 Tage nach Studienbeginn zur Anwendung kommen, um falsch-negative Entscheidungen zu minimieren. Die Anpassung der Intervention erfolgte dabei im Wesentlichen auf Basis von Zusatzauswertungen der erhobenen Vordaten (Harms et al.).

Die Evaluierung der Pilotstudie soll auf der „Intention-to-Treat“ Population erfolgen. Eine Fallzahl von $n=100$ pro Studienarm ist dabei ausreichend um die jeweiligen Anteile/Wahrscheinlichkeiten mit einer Präzision von <0.1 (95% Konfidenzintervall) zu

schätzen. Zum Vergleich der Schätzer aus beiden Studienarmen sollen die Anteile mithilfe des Exakten Tests von Fisher verglichen werden. Das Studienprotokoll ist publiziert (Ulm et al. [6]) und die Ethikkommission der Charité hat die Studie positiv beschieden (siehe Schreiben vom 16.12.2010). Die Patientenrekrutierung für die Studie dauert zurzeit noch an.

Diskussion

In den Teilprojekten 1-4 wurden unterschiedliche Problemstellungen bei der Auswertung von Biomarkern in observatorischen Prognosestudien behandelt: In Teilprojekt 1 wurde die Relevanz der richtigen Transformation der Biomarkerdaten behandelt, in Teilprojekt 2 das Herausarbeiten von Unterschieden zwischen zwei Biomarkern (hier: Wertigkeitsunterschiede zwischen Kurz- und Langzeitprognose). Teilprojekt 3 befasste sich mit der adäquaten Bewertung des Mehrwertes von seriellen Biomarkermessungen, und Teilprojekt 4 mit dem Nachweis der klinischen Relevanz eines Biomarkers. Typischerweise sind alle diese Fragestellungen in jeder Biomarker-Studie relevant – allerdings sind die in den vorliegenden Teilprojekten aufgetretenen Schwierigkeiten nicht häufig anzutreffen und unterstreichen die besondere Komplexität der einzelnen Studien:

Teilprojekt 1: Ein U-förmiger Zusammenhang zwischen Messwert und Überlebensprognose ist aus biologischer Sicht durchaus zu erwarten, stellt in der Praxis jedoch eher die Ausnahme dar, da durch die bei klinischen Studien typischerweise engen Einschlusskriterien eine Biomarker-Veränderung meist nur in eine Richtung zu beobachten ist. Entscheidend ist es, den Biomarker im Regressionsmodell adäquat zu modellieren, um den nicht-linearen Zusammenhang entdecken zu können. Wird dies übersehen, erscheint der Biomarker als untauglich und wird im schlimmsten Fall nicht weiter erforscht. Die Verwendung von Restricted Cubic Splines im Regressionsmodell anstelle der bei Biomarkern sonst üblichen Log-Transformation bietet eine hervorragende Möglichkeit, sehr unterschiedliche Klassen funktioneller Abhängigkeiten mit einer einzigen Transformation zu modellieren. Bemerkenswert ist, dass bei diesem Verfahren die „Kosten“ moderat bleiben (die Anzahl der Freiheitsgrade beträgt bei 5 Knoten vier, statt nur einem Freiheitsgrad bei Log-Transformation).

Teilprojekt 2: Der bemerkenswerte Unterschied von MR-proADM bei Kurz- und Langzeitprognose ist eher untypisch. Bei der Wahl des relevanten Überlebenszeitraums

muss berücksichtigt werden, in welchem Zeitraum die Todesfälle noch mit der ursprünglichen Erkrankung zusammenhängen bzw. für welchen Zeitraum die zu untersuchenden Parameter sinnvolle Vorhersagen treffen können. Im vorliegenden Fall scheint MR-proADM eine andere Charakteristik aufzuweisen als der bereits etablierte Marker BNP, an dem sich in der Studienplanung orientiert wurde. Die Tatsache, dass MR-proADM eine andere Charakteristik zeigt unterstreicht die Komplementarität der Information, die MR-proADM beisteuert. Darüber hinaus ist für die klinische Praxis die Fähigkeit einer Kurzzeitprognose, zumindest in dieser Indikation (akute Herzinsuffizienz), relevanter als die 3-Monats-Prognose, da Kliniken unter anderem eine Wiedereinweisung innerhalb von 14 Tagen aufgrund von akuter Verschlechterung des Gesundheitszustandes verhindern möchten. Die Darstellung der Prognosefähigkeit in Abhängigkeit der Nachbeobachtungszeit (zeitabhängige AUC, Abbildung 6 in [2]) erlaubt dabei eine intuitive Erfassung der Unterschiede in den Biomarker-Charakteristiken.

Teilprojekt 3: Die Auswertung von *seriellen* Biomarkerwerten, d.h. von wiederholten Messungen (etwa täglich), stellt aus folgenden Gründen eine besondere Herausforderung dar: Zum einen werden Patienten aufgrund einer guten Prognose früh entlassen. Dies führt zu fehlenden Blutabnahmen und damit fehlenden Werten in der Datenmatrix, und die Standardmethoden können nicht oder nur eingeschränkt angewendet werden. Sie setzen voraus, dass fehlende Werte vom vorherzusagenden Ereignis unabhängig sind. Hinzu kommt, dass die State of the Art Methode – die Cox Regression für zeitabhängige Kovariaten – zwar den jeweils aktuellsten Messwert zur Prognose verwendet, nicht jedoch die vorhandene Historie. Bei prognostischen Fragestellung kann dabei erwartet werden, dass der aktuellste Messwert auch die beste Prognose liefert. Um die zusätzliche Kosten zu rechtfertigen ist es daher essentiell, einen Mehrwert gegenüber bereits vorhandenen Daten nachzuweisen. Die in Hartmann et al. [5] beschriebene innovative Transformation der Messwiederholungen eines Biomarkers in Dummy-Variablen für jeden Zeitpunkt erlaubt daher, in Kombination mit der zeitabhängigen Cox Regression, eine adäquate Bewertung des Mehrwertes. Die gezeigten klinischen Ergebnisse zu MR-proADM waren Grundlage für eine Interventionsstudie zur Biomarker-gesteuerten Triage bei Patienten mit LRTI (OPTIMA II, IS-528 RCTN62022490, <http://www.controlled-trials.com>). In dieser Studie wird der MR-proADM Wert des Patienten bei Aufnahme zur Triageentscheidung herangezogen.

Zusätzlich entscheidet eine spätere MR-proADM Messung mit über die Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus.

Teilprojekt 5 befasste sich mit der Planung einer Interventionsstudie zum endgültigen Nachweis der klinischen Relevanz eines Biomarkers. Während Observationsstudien nur verifizieren können, ob ein Biomarker Patienten mit erhöhtem Risiko erkennen kann, klärt erst die Interventionsstudie, ob ein Biomarker tatsächlich zur Therapieentscheidung herangezogen werden sollte und inwiefern er zur Verbesserung des Patientenmanagements beiträgt. Somit wird der Nutzen eines Biomarkers für den Patienten erst mit der Interventionsstudie nachgewiesen. Dies gilt sowohl für diagnostische als auch prognostische Biomarker, auch wenn im Fall der Diagnose die Interventionsstudie oft als weniger relevant angesehen wird: Der Nutzen wird hier in der Praxis oft abgeleitet aus der Aussage zur besseren Diagnose (für die observatorische Studien ausreichen), aus der (vermeintlich) automatisch eine bessere Behandlung des Patienten erfolgt. In diesem Fall lag die Herausforderung bei der Studienplanung darin, die bekannten Interventionsregeln für PCT aus anderen Indikationen an die geplante Anwendung in Patienten mit schwerem Schlaganfall zu adaptieren. Neu ist dabei neben der Definition des Studienendpunktes auch die tägliche PCT-Messung, sowie der niedrigere Entscheidungswert, der den Einsatz des neuen, sensitiveren PCT Assays erfordert.

Biomarker zur Risikostratifizierung sind deutlich aufwendiger auszuwerten als diagnostische Biomarker: Die zusätzliche Zeit-Dimension macht die zu verwendenden Methoden komplizierter und für den Laien weniger verständlich. Auch in aktuellen Publikation kommen häufig noch Methoden für rein dichotome Endpunkte zur Anwendung - die Zeitdimension wird in dieser Methode ignoriert. Hinzu kommt, dass die Vorhersagegenauigkeit in Prognosestudien typischerweise etwas geringer ist als bei diagnostischen Fragestellungen – die Vorhersage eines konkret vorliegenden Zustandes ist in der Regel einfacher als die eines erst in der Zukunft eintretenden Ereignisses. Dies liegt nicht notwendigerweise ausschließlich am zu untersuchenden Biomarker, sondern möglicherweise auch an der größeren Messungengenauigkeit des Endpunktes.

Daraus resultiert, dass relevante Biomarker-Charakteristika womöglich verborgen bleiben. Die publizierten Ergebnisse lassen darüber hinaus auch für den geschulten Statistiker oft nicht erkennen, ob wichtige Eigenschaften übersehen wurden. In der Konsequenz werden

Biomarker als untauglich verworfen oder Folgestudien aufgrund fehlender Erkenntnis falsch oder suboptimal geplant. Wird z.B. die Zeitabhängigkeit des Biomarkers, wie in Maisel et al. [2] für MR-proADM beschrieben, übersehen, kann eine Interventionsstudie bereits an einem zu lange gewählten Nachbeobachtungszeitraum scheitern.

Helfen könnten hier schon einige Grafiken mit hoher Aussagekraft, z.B. Kaplan-Meier Plots des in Quartilen (oder, sofern es die Eventzahl erlaubt, Dezilen) kategorisierten Biomarkers. In dieser Darstellungsform lässt sich ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen Biomarker und logarithmiertem Sterberisiko oder eine vom Beobachtungszeitraum abhängende Performance bereits am Verlauf der geplotteten Kurven erkennen. Solange ein Biomarker jedoch nicht außergewöhnlich stark mit dem Endpunkt assoziiert ist, bleibt die qualifizierte statistische Auswertung ein wichtiger Baustein für den Erfolg der medizinischen Forschung. Die existierenden Richtlinien zur Publikation von Biomarkerergebnissen, u.a. STARD für diagnostische (Bossuyt et al.) oder REMARK für prognostische Biomarker (McShane et al.), beschreiben welche Informationen in einer Publikation zu berichten sind. Ihr Ziel ist es, „die Qualität des Berichtens diagnostischer Studien zu verbessern“ (Bossuyt et al.). Die Qualität der statistischen Auswertung und das korrekte Beschreiben der Biomarker-Charakteristik wie in den hier vorgestellten Beispielen gehen über die Möglichkeiten einer generellen Leitlinie hinaus. Hier sind als erster Anlaufpunkt statistische Lehrbücher wie z.B. Harrell vonnöten.

Die gezeigten klinischen Ergebnisse, insbesondere für Mid-regionales pro-Adrenomedullin und Procalcitonin, sind von hoher klinischer und kommerzieller Relevanz und wesentliche Meilensteine auf dem Weg zur klinischen Anwendung.

Dissertations-Veröffentlichungen

- [1] Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, **Hartmann O**, Kustrzycka-Kratochwil D, Reczuch K, Nowak J, Borodulin-Nadzieja L, Polonski L, Banasiak W, Poole-Wilson PA, **Anker SD**, Ponikowski P. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009 May 13;301(18):1892-901 → Teilprojekt 1, Impact Factor 30.026
- [2] Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX,

Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, **Hartmann O**, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2062-76 → Teilprojekt 2, Impact Factor 14.156

- [3] Peacock WF, Nowak R, Christenson R, DiSomma S, Neath SX, **Hartmann O**, Mueller C, Ponikowski P, Möckel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Filippatos GS, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Morgenthaler N, **Anker SD**, Maisel AS. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med*. 2011 Sep;18(9):947-58. → Teilprojekt 2, Impact Factor 1.861
- [4] Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, **Hartmann O**, Morgenthaler NG, **Anker SD**. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 30;58(10):1057-67 → Teilprojekt 2, 3 und 4, Impact Factor 14.156
- [5] **Hartmann O**, Schuetz P, Albrich WC, **Anker SD**, Mueller B, Schmid T. Time-dependent Cox regression: Serial measurement of the cardiovascular biomarker proadrenomedullin improves survival prediction in patients with lower respiratory tract infection. *Int J Card*. 2012 Nov 29;161(3):166-73. → Teilprojekt 3, Impact Factor 7.078
- [6] Ulm L, Ohlraun S, Harms H, Hoffmann S, Klehmet J, Ebmeyer S, **Hartmann O**, Meisel C, **Anker SD**, Meisel A. STRoke Adverse outcome is associated With NoSocomial Infections (STRAWINSKI): procalcitonin ultrasensitive-guided antibacterial therapy in severe ischaemic stroke patients - rationale and protocol for a randomized controlled trial. *Int J Stroke*. 2013 Oct;8(7):598-603. → Teilprojekt 5, Impact Factor 2.382

Zitierte Literatur

- Arnlöv J, Pencina MJ, Amin S, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med*. 2006;145(3):176-184.
- Angstwurm MW, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2786-2793.
- Harrell FE. Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. New York, NY: Springer; 2001.

- Christ-Crain M, , Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, Tamm M, Struck J, Bergmann A, and Müller B. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Critical Care* 2006;10:R96
- Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000;56:337-44.
- Potocki M, Breidthardt T, Reichlin T, Morgenthaler NG, Bergmann A, Noveanu M, Schaub N, Uthoff H, Freidank H, Buser L, Bingisser R, Christ M, Mebazaa A, Mueller C. Midregional pro-Adrenomedullin in addition to B-type natriuretic peptides in the risk stratification of patients with acute dyspnea: an observational study. *Critical Care* 2009 Jul 23;13(4):R122
- Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, **Hartmann O**, Bergmann A, Squire I, van Veldhuisen DJ, Dickstein K; for the OPTIMAAL investigators. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*. 2009 May;30(10):1187-94.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424-33.
- Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail*. 2008 Oct;10(10):933-89.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008 Jan 30;27(2):157-72.
- Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, Göhler J, Bereswill S, Göbel U, Wernecke KD, Wolf T, Arnold G, Halle E, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2008. May 14;3(5):e2158.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, Neidert S, Blum CA, Schönenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Müller B; ProHOSP study group. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2007. Jul 5;7:102.

- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC; STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Fam Pract.* 2004 Feb;21(1):4-10.
- McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM; Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *Nat Clin Pract Oncol.* 2005 Aug;2(8):416-22.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Oliver Hartmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Biomarker-gesteuerte, komplexe Risikostratifizierung und Therapieentscheidung zur Verbesserung des Patientenmanagements“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

07.01.2013

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Oliver Hartmann hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

- Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, **Hartmann O**, Kustrzycka-Kratochwil D, Reczuch K, Nowak J, Borodulin-Nadzieja L, Polonski L, Banasiak W, Poole-Wilson PA, **Anker SD**, Ponikowski P. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009 May 13;301(18):1892-901:
20 Prozent
Beitrag im Einzelnen: Datenauswertung, Interpretation der Daten, Überarbeitung Methoden- und Ergebnissteil, Erstellen von Grafiken und Tabellen, Review des Manuskripts.
- Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, **Hartmann O**, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2062-76:
25 Prozent
Beitrag im Einzelnen: Datenauswertung, Interpretation der Daten, Entwurf Methoden- und Ergebnissteil, Erstellen von Grafiken und Tabellen, Review des Manuskripts.
- Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, **Hartmann O**, Morgenthaler NG, **Anker SD**. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 30;58(10):1057-67:
25 Prozent
Beitrag im Einzelnen: Datenauswertung, Interpretation der Daten, Entwurf Methoden- und Ergebnissteil, Erstellen von Grafiken und Tabellen, Review des Manuskripts.
- Peacock WF, Nowak R, Christenson R, DiSomma S, Neath SX, **Hartmann O**, Mueller C, Ponikowski P, Möckel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Filippatos GS, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Morgenthaler N, **Anker SD**, Maisel AS. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med*. 2011 Sep;18(9):947-58.:
25 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Datenauswertung, Interpretation der Daten, Entwurf Methoden- und Ergebnissteil, Erstellen von Grafiken und Tabellen, Review des Manuskripts.

- **Hartmann O**, Schuetz P, Albrich WC, **Anker SD**, Mueller B, Schmid T. Time-dependent Cox regression: Serial measurement of the cardiovascular biomarker proadrenomedullin improves survival prediction in patients with lower respiratory tract infection. *Int J Card.* 2012 Nov 29;161(3):166-73:

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Datenauswertung, Interpretation der Daten, Entwurf Methoden- und Ergebnissteil, Erstellen von Grafiken und Tabellen, Erstellung des Manuskripts.

- Ulm L, Ohlraun S, Harms H, Hoffmann S, Klehmet J, Ebmeyer S, **Hartmann O**, Meisel C, **Anker SD**, Meisel A. STRoke Adverse outcome is associated With NoSocomial Infections (STRAWINSKI): procalcitonin ultrasensitive-guided antibacterial therapy in severe ischaemic stroke patients - rationale and protocol for a randomized controlled trial. *Int J Stroke.* 2013 Oct;8(7):598-603:

10 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung am Studiendesign, Fallzahlberechnung, Erstellung des statistischen Analyseplans, Review des Studienprotokolls.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

15.10.2012

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

- [1] Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, **Hartmann O**, Kustrzycka-Kratochwil D, Reczuch K, Nowak J, Borodulin-Nadzieja L, Polonski L, Banasiak W, Poole-Wilson PA, **Anker SD**, Ponikowski P. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009 May 13;301(18):1892-901
URL: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.639>
- [2] Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, **Hartmann O**, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2062-76
URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.025>
- [3] Peacock WF, Nowak R, Christenson R, DiSomma S, Neath SX, **Hartmann O**, Mueller C, Ponikowski P, Möckel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Filippatos GS, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Morgenthaler N, **Anker SD**, Maisel AS. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med*. 2011 Sep;18(9):947-58.
URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01150.x>
- [4] Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, **Hartmann O**, Morgenthaler NG, **Anker SD**. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 30;58(10):1057-67
URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.006>
- [5] **Hartmann O**, Schuetz P, Albrich WC, **Anker SD**, Mueller B, Schmid T. Time-dependent Cox regression: Serial measurement of the cardiovascular biomarker proadrenomedullin improves survival prediction in patients with lower respiratory tract infection. *Int J Card*. 2012 Nov 29;161(3):166-73.
URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.014>
- [6] Ulm L, Ohlraun S, Harms H, Hoffmann S, Klehmet J, Ebmeyer S, **Hartmann O**, Meisel C, **Anker SD**, Meisel A. STRoke Adverse outcome is associated Wlth NoSocomial Infections (STRAWINSKI): procalcitonin ultrasensitive-guided antibacterial therapy in severe ischaemic stroke patients - rationale and protocol for a randomized controlled trial. *Int J Stroke*. 2013 Oct;8(7):598-603.
URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00858.x>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

Veröffentlichungen und Vorträge

Veröffentlichungen (peer reviewed)

- Berwanger B, **Hartmann O**, Bergmann E, Bernard S, Nielsen D, Krause M, Kartal A, Flynn D, Wiedemeyer R, Schwab M, Schafer H, Christiansen H, Eilers M (2002): Loss of a FYN-regulated differentiation and growth arrest pathway in advanced stage neuroblastoma. *Cancer Cell*, 2(5):377-86.
- Brendel C, Kuklick L, **Hartmann O**, Kim T, Boudriot U, Schwell D, Neubauer A (2005). Gene Expression Profile of Human Mesenchymal Stem Cells in Comparison to Skin Fibroblasts Employing cDNA Microarray Analysis of 9600 Genes. *Gene Expr*, 12(4-6):245-57.
- Buerger K, Uspenskaya O, **Hartmann O**, Hansson O, Minthon L, Blennow K, Moeller HJ, Teipel SJ, Ernst A, Bergmann A, Hampel H. Prediction of Alzheimer's disease using midregional proadrenomedullin and midregional proatrial natriuretic peptide: a retrospective analysis of 134 patients with mild cognitive impairment. *J Clin Psychiatry*. 2010 Nov 2.
- Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, **Hartmann O**, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Welte T. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J*. 2010 Sep;36(3):601-7.
- Ceballos E, Munoz-Alonso MJ, Berwanger B, Acosta JC, Hernandez R, Krause M, **Hartmann O**, Eilers M, Leon J (2005). Inhibitory effect of c-Myc on p53-induced apoptosis in leukemia cells. Microarray analysis reveals defective induction of p53 target genes and upregulation of chaperone genes. *Oncogene*, 24(28):4559-71.
- Cortese R, **Hartmann O**, Berlin K, Eckhardt F (2008). Correlative gene expression and DNA methylation profiling in lung development nominate new biomarkers in lung cancer. *Int J Biochem Cell Biol*. 40(8):1494-508.
- Daniels LB, Clopton P, Potocki M, Mueller C, McCord J, Richards M, **Hartmann O**, Anand IS, Wu AH, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Filippatos GS, Di Somma S, Ng L, Neath SX, Christenson R, Morgenthaler NG, Anker SD, Maisel AS. Influence of age, race, sex, and body mass index on interpretation of midregional pro atrial natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure: results from the BACH multinational study. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jan;14(1):22-31.

- Dunne J, Cullmann C, Ritter M, Soria NM, Drescher B, Skoulakis S, **Hartmann O**, Krause M, Krauter J, Neubauer A, Young BD, Heidenreich O (2006). siRNA-mediated AML1/MTG8 Depletion Affects Differentiation and Proliferation-associated Gene Expression in t(8;21)-positive Cell Lines and Primary AML Blasts. *Oncogene*, 25(45):6067-78.
- Ernst A, Buerger K, **Hartmann O**, Dodel R, Noelker C, Sommer N, Schwarz M, Köhrle J, Bergmann A, Hampel H. Midregional Proenkephalin A and N-terminal Protachykinin A are decreased in the cerebrospinal fluid of patients with dementia disorders and acute neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2010 Apr 15;221(1-2):62-7.
- Giavarina D, Carta M, Fortunato A, Wratten ML, **Hartmann O**, Soffiati G. Copeptin and high sensitive troponin for a rapid rule out of acute myocardial infarction? *Clin Lab*. 2011;57(9-10):725-30.
- Harbeck N, Nimmrich I, Hartmann A, Ross JS, Cufer T, Grützmann R, Kristiansen G, Paradiso A, **Hartmann O**, Margossian A, Martens J, Schwöpe I, Lukas A, Müller V, Milde-Langosch K, Nhörig J, Foekens J, Maier S, Schmitt M, Lesche R (2008). Multicenter Study Using Paraffin-Embedded Tumor Tissue Testing PITX2 DNA Methylation As a Marker for Outcome Prediction in Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 18.
- **Hartmann O**, Schuetz P, Albrich WC, Anker SD, Mueller B, Schmid T. Time-dependent Cox regression: Serial measurement of the cardiovascular biomarker proadrenomedullin improves survival prediction in patients with lower respiratory tract infection. *Int J Cardiol*. 2012 Nov 29;161(3):166-73.
- **Hartmann O**, Spyrtos F, Harbeck N, Dietrich D, Fassbender A, Schmitt M, Eppenberger-Castori S, Vuaroqueaux V, Lerebours F, Welzel K, Maier S, Plum A, Niemann S, Foekens JA, Lesche R, Martens JWM (2008). DNA methylation markers predict outcome in node-positive, estrogen receptorpositive breast cancer with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 1;15(1):315-23.
- **Hartmann O** (2005). Quality Control for Microarray Experiments. *Methods Inf Med*, 44(3):408-413.
- Jankowska EA, Filippatos GS, von Haehling S, Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, Ciccoira M, Schefold JC, Rozentritt P, Ponikowska B, Doehner W, Banasiak W, **Hartmann O**, Struck J, Bergmann A, Anker SD, Ponikowski P. Identification of chronic heart failure patients with a high 12-month mortality risk using biomarkers including plasma C-terminal pro-endothelin-1. *PLoS One*. 2011 Jan 17;6(1):e14506.

- Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, **Hartmann O**, Kustrzycka-Kratochwil D, Reczuch K, Nowak J, Borodulin-Nadzieja L, Polonski L, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009 May 13;301(18):1892-901.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, **Hartmann O**, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1872-80.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, **Hartmann O**, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011 Nov;17(11):899-906.
- Kartasheva N, Lenz-Bauer C, **Hartmann O**, Schäfer H, Eilers M, Dobbstein M (2003). ΔNp73 can modulate the expression of various genes in a p53-independent fashion. *Oncogene*, 22(51):8246-54.
- Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, Roth A, Bickel C, Baldus S, Sinning CR, Wild PS, Lubos E, Pectz D, Kunde J, **Hartmann O**, Bergmann A, Post F, Lackner KJ, Genth-Zotz S, Nicaud V, Tiret L, Münzel TF, Blankenberg S. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2096-106.
- Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, **Hartmann O**, Suttorp N, Welte T; German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Dec 1;182(11):1426-34.
- Krüger S, Ewig S, Kunde J, **Hartmann O**, Marre R, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ study group. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia--influence of antimicrobial pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. *Clin Chim Acta*. 2010 Dec 14;411(23-24):1929-34.
- Krüger S, Ewig S, Kunde J, **Hartmann O**, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ Study Group. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax*. 2010 Mar;65(3):208-14.

- Limper M, Goeijenbier M, Wagenaar JF, Gasem MH, Isbandrio B, Kunde J, **Hartmann O**, Duits AJ, Van Gorp EC. Copeptin as a predictor of disease severity and survival in leptospirosis. *J Infect.* 2010 Jul;61(1):92-4.
- Löhr K, **Hartmann O**, Schäfer H, Dobbstein M (2003). Mutual interference of adenovirus infection and myc expression. *Journal of Virology*, 77(14):7936-44.
- Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, Nowak RM, Vilke G, Daniels LB, Hollander JE, Apple FS, Cannon C, Nagurney JT, Schreiber D, deFilippi C, Hogan C, Diercks DB, Stein JC, Headden G, Limkakeng AT Jr, Anand I, Wu AH, Papassotiropoulos J, **Hartmann O**, Ebmeyer S, Clopton P, Jaffe AS, Peacock WF. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 9;62(2):150-60.
- Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, **Hartmann O**, Morgenthaler NG, Anker SD. Midregion pro-hormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 30;58(10):1057-67.
- Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, **Hartmann O**, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 11;55(19):2062-76.
- Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Möckel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Christenson RH, Potocki M, McCord J, Terracciano G, **Hartmann O**, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012 Mar;14(3):278-86.
- Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand IS, Ng L, Daniels LB, Neath SX,

Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, **Hartmann O**, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail*. 2011 Sep;4(5):613-20.

- Meisel A, Meisel C, Harms H, **Hartmann O**, Ulm L. Predicting post-stroke infections and outcome with blood-based immune and stress markers. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(6):580-8.
- Möckel M, Searle J, **Hartmann O**, Anker SD, Peacock WF, Wu AH, Maisel A; BACH Writing group, Slagman A, Vollert JO, Papassotiropoulos J, Anand I, Christenson R, Daniels LB, Filippatos GS, Hogan C, Morgenthaler N, Mueller C, Neath SX, Ng L, Nowak R, Richards M, Di Somma S, Ponikowski P. Mid-regional pro-adrenomedullin improves disposition strategies for patients with acute dyspnoea: results from the BACH trial. *Emerg Med J*. 2013 Aug;30(8):633-7.
- Nickel CH, Messmer AS, Geigy N, Misch F, Mueller B, Dusemund F, Hertel S, **Hartmann O**, Giersdorf S, Bingisser R. Stress markers predict mortality in patients with nonspecific complaints presenting to the emergency department and may be a useful risk stratification tool to support disposition planning. *Acad Emerg Med*. 2013 Jul;20(7):670-9.
- Nickel CH, Ruedinger J, Misch F, Blume K, Maile S, Schulte J, Köhrle J, **Hartmann O**, Giersdorf S, Bingisser R. Copeptin and peroxiredoxin-4 independently predict mortality in patients with nonspecific complaints presenting to the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011 Aug;18(8):851-9.
- Nimmrich I, Sieuwerts AM, Meijer-Van Gelder ME, Schwöpe I, Bolt-de Vries J, Harbeck N, Koenig T, **Hartmann O**, Kluth A, Dietrich D, Magdolen V, Portengen H, Look ML, Klijn JGM, Lesche R, Schmitt M, Maier S, Foekens JA, Martens JWM (2008): DNA hypermethylation of PITX2 is a marker of poor prognosis in untreated lymph node-negative hormone receptor-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. Oct;111(3):429-37.
- Peacock WF, Nowak R, Christenson R, DiSomma S, Neath SX, **Hartmann O**, Mueller C, Ponikowski P, Möckel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Filippatos GS, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Morgenthaler N, Anker SD, Maisel AS. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med*. 2011 Sep;18(9):947-58.
- Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Clopton P, Filippatos GS, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Shah K, Christenson R, **Hartmann O**, Anker SD, Maisel A. Atrial Fibrillation Impairs the

Diagnostic Performance of Cardiac Natriuretic Peptides in Dyspneic Patients: Results From the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2013 Jun;1(3):192-9.

- Ritter M, Kattmann D, Samuelsson MKR, **Hartmann O**, Burchert A, Bach JP, Kim TD, Berwanger B, Thiede C, Jäger R, Ehninger G, Schäfer H, Ueki N, Hayman MJ, Eilers M, Neubauer A (2006). Inhibition of Retinoic Acid Receptor Signaling by SKI in Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*, 20(3):437-43.
- Schneider P, Buerger K, Teipel S, Uspenskaya O, **Hartmann O**, Hansson O, Minthon L, Rujescu D, Moeller HJ, Zetterberg H, Blennow K, Ernst A, Bergmann A, Hampel H. Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry.* 2011 Jul 15;70(2):145-51.
- Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, **Hartmann O**, Januzzi JL Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J.* 2012 Sep;33(17):2197-205.
- Teymoortash A, Tiemann M, Schrader C, **Hartmann O**, Werner JA (2003). Transforming growth factor beta in chronic obstructive sialadenitis of human submandibular gland. *Archives of Oral Biology*, 48(2):111-6.
- Ulm L, Ohlraun S, Harms H, Hoffmann S, Klehmet J, Ebmeyer S, **Hartmann O**, Meisel C, Anker SD, Meisel A. STROke Adverse outcome is associated WITH NoSocomial Infections (STRAWINSKI): procalcitonin ultrasensitive-guided antibacterial therapy in severe ischaemic stroke patients - rationale and protocol for a randomized controlled trial. *Int J Stroke.* 2013 Oct;8(7):598-603.
- von Haehling S, **Hartmann O**, Anker SD. Does obesity make it better or worse: insights into cardiovascular illnesses. *Eur Heart J.* 2013 Feb;34(5):330-2.
- von Haehling S, Papassotiriou J, **Hartmann O**, Doehner W, Stellos K, Geisler T, Wurster T, Schuster A, Botnar RM, Gawaz M, Bigalke B. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker for all-cause mortality in patients with symptomatic coronary artery disease. *Clin Sci (Lond).* 2012 Nov 1;123(10):601-10.
- von Haehling S, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, **Hartmann O**, Doehner W, Stellos K, Wurster T, Schuster A, Nagel E, Gawaz M, Bigalke B. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2012 Dec 15;162(1):27-32.

- Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, **Hartmann O**, Bergmann A, Squire I, van Veldhuisen DJ, Dickstein K; for the OPTIMAAL investigators. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*. 2009 May;30(10):1187-94.
- Wu AH, Tabas J, Stein J, Potocki M, Mueller C, McCord J, Richards M, **Hartmann O**, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Moeckel M, Hogan C, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Neath SX, Christenson R, Morgenthaler NG, Anker SD, Maisel AS. The effect of diabetes on the diagnostic and prognostic performance of mid-region pro-atrial natriuretic peptide and mid-region pro-adrenomedullin in patients with acute dyspnea. *Biomarkers*. 2012 Sep;17(6):490-7.
- Ziegler A, **Hartmann O**, König IR, Schäfer H (2002). Statistical genetics - present and future. In: Manfred Schwaiger, Otto Opitz (eds.): Exploratory Data Analysis in Empirical Research. In *Proceedings of the 25th Annual GfKI Conference, University of München, March 2001*. Springer-Verlag, Heidelberg-Berlin, 22:536.
- Zirn B, **Hartmann O**, Samans B, Kraus M, Wittmann S, Mertens F, Graf N, Eilers M, Gessler M (2006). Expression profiling of Wilms tumors reveals new candidate genes for different clinical parameters. *Int J Cancer*, 118(8):1954-62.

Patentanmeldungen

- US 2006-0084591, US 2006-0024684, US 2008-0254447, US 2009-0269736, US 2010-0159474, US 2011-0086831, US 2012-0142120, US 2012-0082998
- EP 1561821, EP 0308165
- AU 2004237861
- CA 2487578
- JP 2005-204651
- WO 2005/059172, WO 2005/121360
- DE 10 2005 014 374.1-41

Poster

- Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide (MR-proANP) and Midregional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in the Diagnosis and Prognosis of Alzheimer's Disease. Bergmann A, Bürger K, Ernst A, Morgenthaler NG, Hein F, **Hartmann O**, Hampel H. *International Conference on Alzheimer's Disease*, Chicago, USA. 26-31 Juli 2008.

- Identification of Novel DNA Methylation Markers Predicting Outcome in Node-Positive, Anthracycline-Treated Breast Cancer Patients.
Lesche R, **Hartmann O**, Martens JWM, Dietrich D, Fassbender A, Maier S, Weiss G, Plum A, Harbeck N, Schmitt M, Eppenberger-Castori S, Spyrtos F, Foekens JA. *29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*, San Antonio, USA. 14-17 December, 2006.
- PITX2B mRNA expression is associated with poor prognosis in lymph node-negative, steroid hormone receptor-positive breast cancer.
Martens JWM, Sieuwerts AM, Meijer-Van Gelder ME, Look MP, Bolt-de Vries J, Nimmrich I, **Hartmann O**, Lesche R, Harbeck N, Portengen H, Schmitt M, Maier S, Klijn JGM, Foekens JA. *AACR 97th Annual Meeting*, Washington, DC, USA. April 1-5, 2006.
- DNA methylation of TFF1 predicts outcome in breast cancer alone and in combination with PITX2.
Lesche R, Nimmrich I, **Hartmann O**, Schwöpe I, Bohlmann I, Paradiso A, Martens J, Cufer T, Grützmann R, Kristiansen G, Hartmann A, Ross JS, Margossian A, Spyrtos F, Eppenberger S, Harbeck N, Maier S. *AACR Special Conference 'Advances in Breast Cancer Research: Genetics, Biology, and Clinical Applications'*, La Jolla, USA. September 21-25, 2005.
- DNA-hypermethylation of PITX2 and risk of cancer recurrence in lymph node-negative hormone receptor-positive breast cancer patients.
Martens JWM, Maier S, Schwöpe I, Koenig T, **Hartmann O**, Kluth A, Look MP, Harbeck N, Model F, Bolt-de Vries J, Sieuwerts AM, Portengen H, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JGM, Schmitt M, Foekens JA, Nimmrich I. *AACR 96th Annual Meeting, Abstract 2762*, Anaheim, USA. April 16–20, 2005.
- Hypothalamic Gene Expression Profiling in Leptin Treated Mice.
Klingenspor M, Weßels J, Hofmann D, Heldmaier G, Schmidt I, Weide K, May B, **Hartmann O**, Samans B, Schäfer H, Weihe E, Schäfer MK, Besedovsky HO, del Rey A. *The Genetic and Molecular Basis of Human Disease. A Symposium of the German National Genome Research Network (NGFN) and the German Human Genome Project (DHGP)*, Berlin, Germany. November 17-19, 2002.
- Comparison of Normalization Methods and Signal Intensity Measures for Affymetrix GeneChips.
Hartmann O, Samans B, Hoffmann D, Weßels J, Klingenspor M, Schäfer H. *The Genetic and Molecular Basis of Human Disease. A Symposium of the German National Genome Research Network (NGFN) and the German Human Genome Project (DHGP)*, Berlin, Germany. November 17-19, 2002.

- Using robust statistics for small sample sizes to identify differentially expressed genes.

Hartmann O, Schäfer H. *Critical Assessment of Microarray Data 2002*, Durham, North Carolina, USA. November 14-15, 2002.

Vorträge

- Procalcitonin (PCT) identifies acute heart failure patients in need of antibiotic therapy: Observational results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart failure) trial.

Hartmann O, Landsberg J, Mueller C, Nowak R, Ponikowski P, Moeckel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M, Filippatos GS, Di Somma S, Anand IS, Ng L, Neath SX, Christenson R, McCord J, Morgenthaler NG, Engineer R, Bergmann A, Anker SD, Maisel AS, Peacock FW. British Thoracic Society Winter Meeting, London, UK. 2-4 Dezember 2009

- Treatment with Antihypertensive Drugs is Associated with Improved Outcome in Subjects with MCI, Stratified by Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide (MR-ProANP) Levels: An Observational Study.

Hartmann O, Bürger K, Hein F, Ernst A, Bergmann A, Hampel H. International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, USA. 26-31 Juli 2008.

- Quality control for microarray experiments.

Hartmann O.

Microarray Tutorium, IBS-DR, Heidelberg, Germany. 16 März, 2004.

- Low level analysis for Affymetrix GeneChips: Normalization and quality control.

Hartmann O.

Forschungskolloquium des Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Lübeck, Germany. 21 November, 2003.

- Statistische Methoden zur Auswertung von Affymetrix GeneChips.

Hartmann O, Samans B, Schäfer H.

Fraunhofer Institut SCAI, Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen, Sankt Augustin, Germany. 6 August, 2003.

- Quality control for Affymetrix GeneChips: What MM's are good for.

Hartmann O, Samans B.

Workshop on Statistical Analysis of Gene Expression Data, Wye College Conference Center, Kent, UK. 11-14 Juli, 2003.

- Multiple Testing in Microarray Data Analysis: Comparison of different Strategies.

Hartmann O, Samans B, Schäfer H.

Verbundseminar PG Bioinformatik, Göttingen, Germany. 3 März, 2003.

- From image to knowledge: Analysis of Affymetrix GeneChip data (tutorial).
Hartmann O, Samans B, Schäfer H.
First NGFN Course on Genome-Based Methods in Neuroscience, Bonn, Germany. 3-4 Februar, 2003.
- Statistical methods for the identification of differentially expressed genes (tutorial).
Hartmann O, Schäfer H.
The Genetic and Molecular Basis of Human Disease. A Symposium of the German National Genome Research Network (NGFN) and the German Human Genome Project (DHGP), Berlin, Germany. 17-19 November, 2002.
- Statistical Analysis of Microarray Data (tutorial).
Hartmann O, Samans, B, Schäfer H.
Workshop in DNA Array Technology, European PhD-Program "Transcriptional Control in Developmental Processes". Max-Planck-Institute for Terrestrial Microbiology, Marburg, Germany. 23-27 September, 2002.
- Identification of differentially expressed genes in microarray data analysis.
Hartmann O, Schäfer H.
Workshop "On High-Dimensional Data: $p \gg n$ in mathematical statistics and bio-medical applications", Lorentz Center, Leiden University, Netherlands. 9-20 September, 2002 (invited speaker).
- Statistische Methoden zur Auswertung von Microarray-Daten: Überblick über verschiedene Verfahren zur Datenaufbereitung und statistischen Auswertung von hochdimensionalen Gen-Expressionsdaten.
Hartmann, O.; Schäfer, H.
Statistisches Kolloquium, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Germany. 1 Juli, 2002.
- Wie viele Chips brauche ich? Auswirkung der Fallzahl auf die statistische Auswertung von cDNA Microarrays beim Vergleich zweier Stichproben.
Hartmann, O.; Schäfer, H.
Kolloquium Informatik, Statistik und Epidemiologie, Georg-August-Universität Göttingen, Germany. 20 Februar, 2002.
- Application of Resampling Methods in Microarray Data Analysis.
Hartmann, O.; Schäfer, H.
Workshop "Biometrical Analysis of Molecular Markers", Heidelberg, Germany. 22-24 November, 2001.
- Application of Resampling Methods in Microarray Data Analysis.
Hartmann, O.; Schäfer, H.

Workshop "Nichtparametrische Multiple Verfahren" der AG Multiple Verfahren und AG Nichtparametrische Methoden der GMDS, Göttingen, Germany. 1-2 October, 2001.

- "Normalisierung" von Gen-Expressionsdaten.
Hartmann, O.; Schäfer, H.
47. Biometrisches Kolloquium, Homburg/Saar, Germany. 20-23 März, 2001.
- Microarray data analysis: problems and methods.
Hartmann, O.; Schäfer, H.
Kolloquium im Innovationskolleg Theoretische Biologie, Berlin, Germany. 12 Januar, 2001.