



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Analysis of sequential treatments for hematological diseases by advanced statistical methods

Koster, E.A.S.

Citation

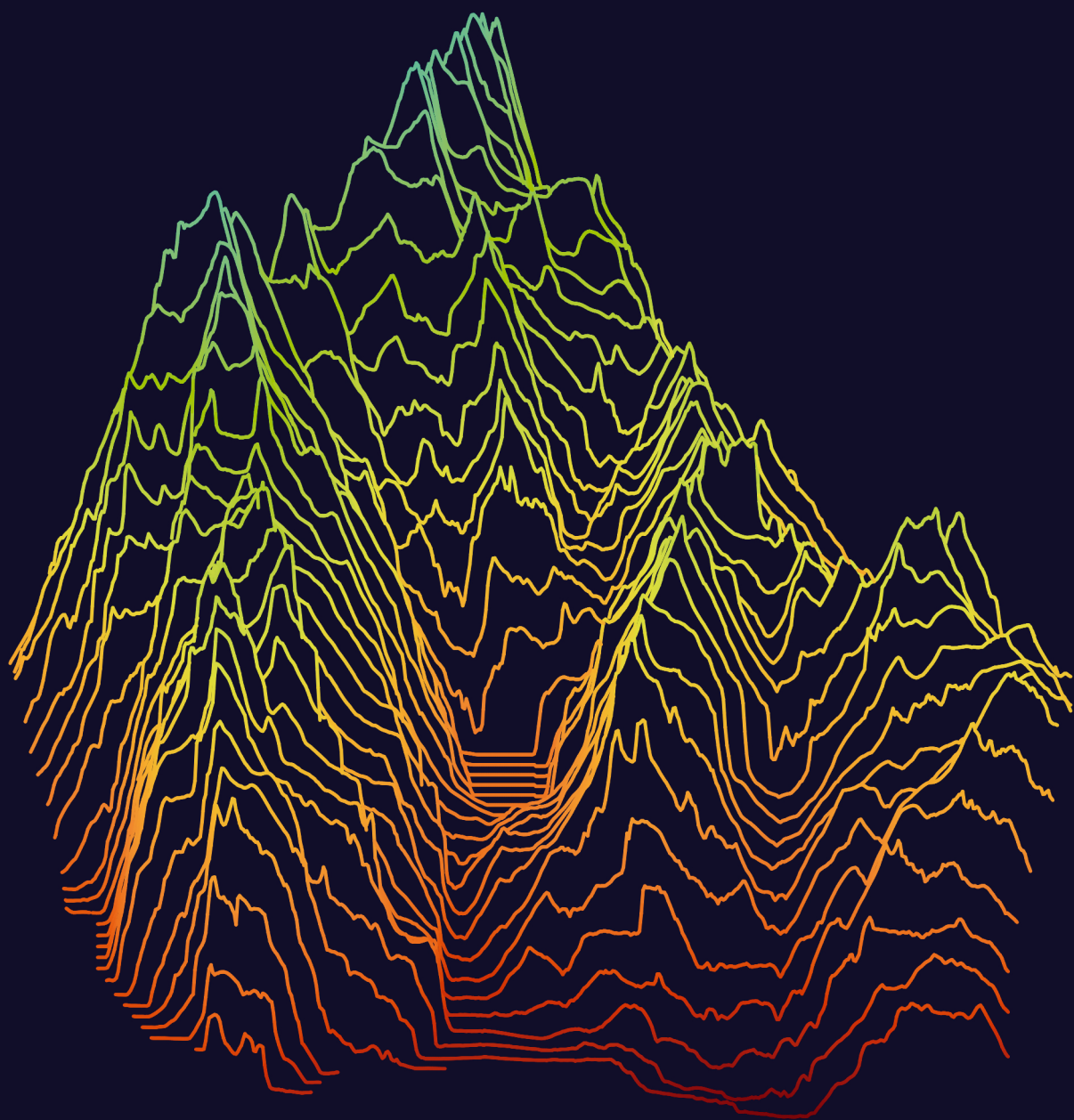
Koster, E. A. S. (2026, February 3). *Analysis of sequential treatments for hematological diseases by advanced statistical methods*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4288690>

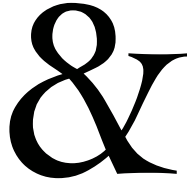
Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4288690>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).





Appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Observationele studies op basis van informatie die al in het zorgproces is verzameld kunnen veel inzicht geven in ziektepatronen, behandelingen en risicofactoren, maar hebben als nadeel dat onderzoekers geen controle hebben over wanneer welke metingen worden gedaan. Het analyseren van uitkomsten en effecten van risicofactoren wordt nog ingewikkelder als de behandeling uit verschillende stappen bestaat of als complexe uitkomstmaten worden onderzocht. Hiervoor zijn vaak geavanceerdere statistische methoden nodig. In dit proefschrift worden twee complexe klinische situaties onderzocht, allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (alloSCT) voor patiënten met acute leukemie en immuunsuppressieve therapie (IST) voor patiënten met verworven aplastische anemie (AA), waarbij met name twee geavanceerde statistische methoden worden toegepast: het multi-state model en het joint model.

AlloSCT voor patiënten met acute leukemie

In het beenmerg worden continu bloedcellen en bloedplaatjes aangemaakt vanuit hematopoëtische stamcellen (HSC's). Bij acute leukemie is een HSC zich ongeremd gaan delen tot ongedifferentieerde cellen. Voor genezing is vaak een alloSCT nodig. Hierbij worden gezonde HSC's en immuuncellen (waaronder T-cellen) van een donor aan de patiënt gegeven, meestal na enkele chemokuren om zoveel mogelijk leukemiecellen te doden. De doelen van alloSCT zijn vervanging van de hematopoëse van de patiënt door die van de donor en introductie van alloreactieve T-cellen van de donor die de overgebleven leukemiecellen van de patiënt kunnen elimineren: het Graft-versus-Leukemia (GvL) effect. Alloreactieve T-cellen van de donor herkennen deze leukemiecellen door genetische verschillen tussen patiënt en donor. Het is echter ook mogelijk dat de alloreactieve T-cellen van de donor zich richten tegen niet-hematopoëtische weefsels zoals de huid, lever of darm van de patiënt, wat kan leiden tot Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Het succes van alloSCT als behandeling tegen acute leukemie hangt af van het ontstaan van voldoende GvL zonder ernstige GvHD. Het GvL-effect zelf is lastig te meten. Als een patiënt een recidief krijgt, was er blijkbaar te weinig GvL, maar bij patiënten die (nog) geen recidief hebben, is het onbekend of dit komt doordat er een voldoende krachtig GvL-effect is.

AlloSCT bestaat uit een aantal stappen: conditionering van de patiënt door middel van chemotherapie, bestraling en/of antilichamen tegen immuuncellen, infusie van het transplantaat, interventies ter voorkoming van ernstige GvHD en, bij sommige strategieën, interventies ter verbetering van het GvL-effect. Al deze stappen beïnvloeden het lymfohematopoëtische herstel van de patiënt en de risico's op GvHD, recidief van de ziekte, infecties en sterfte.

De conditionering kan myeloablatief (MA) of nonmyeloablatief (NMA) zijn, waarbij de tweede vorm minder toxisch is maar ook minder van de gezonde en maligne HSC's van de patiënt doodt: na infusie van het transplantaat moeten de donor-HSC's meer concurreren met de overgebleven HSC's van de patiënt tijdens de competitieve repopulatie van het beenmerg en is het nog meer van belang dat er een GvL-effect ontstaat om de overgebleven leukemiecellen te elimineren. Zolang in een patiënt zowel donor- als patiënt-HSC's gevonden worden, heeft een patiënt gemengd chimerisme

(mixed chimerism, MC). Wanneer alleen nog maar donor-HSC's worden gemeten, heeft een patiënt volledig-donor chimerisme (full donor chimerism, FDC). Als een patiënt een tijd na alloSCT van MC naar FDC converteert, komt dit waarschijnlijk door een allo-immuunrespons van donor-T-cellen tegen de overgebleven hematopoëtische cellen van de patiënt. Deze conversie wordt vaak gebruikt als een indicator voor het bestaan van een GvL-effect. Omdat leukemiecellen hematopoëtische cellen zijn, zullen bij een allo-immuunrespons tegen patiënt-HSC's namelijk ook de leukemiecellen aangevallen worden.

Chimerisme kan ook in andere celpopulaties zoals T-cellen gemeten worden. Gedurende de eerste maanden na alloSCT heeft een patiënt maar weinig T-cellen, omdat de meeste patiënt-T-cellen de conditionering niet overleven en er in het transplantaat onvoldoende T-cellen zitten om deze te vervangen. Als reactie op de lymfopenie delen de patiënt- en donor-T-cellen die er wél zijn zich meer. Dit heet homeostatische proliferatie.

Om ernstige GvHD te voorkomen krijgen patiënten meestal gedurende de eerste maanden na alloSCT profylactische immuunsuppressie. Om het risico op ernstige GvHD verder te verlagen wordt in sommige strategieën zwaardere immuunsuppressie gegeven door middel van bijvoorbeeld T-celdepletie (TCD) op basis van alemtuzumab of toediening van cyclofosfamide vlak na alloSCT (post-transplantatie cyclofosfamide, PTCY). Het nadeel van TCD en PTCY is dat ook de alloreactieve T-cellen die verantwoordelijk zijn voor het GvL-effect, en de niet-alloreactieve T-cellen die verantwoordelijk zijn voor de bescherming tegen virussen, in meer of mindere mate kunnen worden geraakt. Hierdoor hebben patiënten een hoger risico op een recidief en infecties.

Om het GvL-effect na alloSCT te versterken kunnen extra alloreactieve donor-T-cellen aan de patiënt worden toegediend. Dit kan door middel van ongemodificeerde donorlymfocyteninfusies (DLI), die alloreactieve en niet-alloreactieve T-cellen en andere immuuncellen bevatten. DLI's kunnen therapeutisch gegeven worden aan patiënten met een recidief, pre-emptief aan patiënten met MC of minimale restziekte of profylactisch aan alle patiënten zonder GvHD (teken van sterke alloreactiviteit). Hoe hoger de T-celdosis, hoe effectiever en potentieel toxischer de DLI, d.w.z. hoe sterker het GvL-effect en hoe hoger het risico op ernstige GvHD. Volgens de huidige richtlijnen hangt de DLI-dosis af van de indicatie (bij de behandeling van een recidief wordt meer toxiciteit geaccepteerd dan bij DLI ter voorkoming van een recidief), de donor (onverwante donoren hebben meer genetische verschillen met de patiënt dan verwante donoren wat de kans op GvHD vergroot) en de tijd sinds alloSCT (DLI's vroeg na alloSCT geven meer GvHD dan DLI's die later worden gegeven). Ondanks deze aanpassingen is de DLI-alloreactiviteit erg variabel: sommige patiënten overlijden aan ernstige GvHD na DLI, terwijl anderen geen tekenen van GvHD en GvL vertonen en een recidief krijgen. Sommige strategieën combineren TCD of PTCY alloSCT met profylactische DLI om de balans tussen GvHD en GvL te verbeteren. Het idee hierachter is om de alloSCT in twee stappen uit te voeren: eerst wordt donorhematopoëse geïntroduceerd met een minimaal risico op ernstige GvHD en pas daarna wordt allo-immuniteit van de donor geïntroduceerd om voldoende GvL te bewerkstelligen. Omdat de tweede stap plaatsvindt nadat het initiële herstel heeft plaatsgevonden, komen de alloreactieve T-cellen in een minder pro-inflammatoire omgeving terecht, wat leidt tot een lager risico op GvHD.

Immunosuppressieve behandeling voor patiënten met verworven aplastische anemie

AA is een hematologische ziekte die wordt gekenmerkt door een hypocellulair beenmerg en falen van hematopoëse, wat leidt tot pancytopenie. Hierdoor kunnen patiënten overlijden aan anemie, bloedingen of infecties. In de meeste gevallen lijkt niet-aangeboren AA te worden veroorzaakt door een auto-immuunreactie tegen hematopoëtische cellen. Een van de aanwijzingen hiervoor is dat patiënten met AA vaak een grote ($\geq 1\%$) populatie van GPI-deficiënte HSC's hebben. Deze cellen hebben een bepaald eiwit veel minder of zelfs helemaal niet op hun celwand waardoor ze mogelijk minder gevoelig zijn voor auto-immuunaanvallen. GPI-deficiënte HSC's kunnen ook in heel lage hoeveelheden bij gezonde mensen voorkomen, maar kunnen bij patiënten met AA uitgroeien tot grotere populaties doordat ze een overlevingsvoordeel hebben ten opzichte van 'normale' HSC's.

De meeste volwassen patiënten met AA krijgen een immuunsuppressieve behandeling op basis van antithymocytenoglobuline (ATG, antilichaamtherapie gericht tegen T-cellen) en ciclosporine. Twee derde van de patiënten heeft een respons, maar vaak slechts gedeeltelijk: deze patiënten worden transfusie-onafhankelijk, maar hun bloedwaarden blijven laag. Het kan zes maanden of zelfs langer duren voordat een respons zichtbaar is, omdat de auto-immuunrespons voldoende onderdrukt moet worden, voordat de weinige overgebleven HSC's kunnen uitgroeien. Na het bereiken van een respons wordt de IST afgebouwd met als doel om volledig te stoppen. Bij 30% van de patiënten die reageren, treedt echter een recidief van de ziekte op, waardoor de IST herstart of opgehoogd moeten worden, of zelfs een alloSCT gegeven moet worden. Daarnaast ontwikkelen patiënten met AA die behandeld worden met IST soms klonale evolutie van hematopoëtische cellen, wat uiteindelijk kan leiden tot andere beenmergziekten zoals acute myeloïde leukemie.

Het multi-state model om complexe gebeurtenisreeksen te analyseren

Beide klinische situaties betreffen een complexe behandeling waarbij patiënten vaak meerdere interventies krijgen en meerdere klinische gebeurtenissen meemaken. Om dit goed te analyseren kan een multi-state model gebruikt worden. In zo'n model verplaatsten patiënten zich tussen 'staten' wanneer klinische gebeurtenissen optreden of behandelingen worden gedaan. Een patiënt die bijvoorbeeld overlijdt na GvHD na DLI, gaat van de staat "DLI" via "GvHD" naar "Dood". De paden tussen de staten heten transities (bijvoorbeeld "DLI $\rightarrow$ GvHD"). Het multi-state model kan voor elke staat berekenen hoe groot de kans is dat een patiënt zich over de tijd hierin bevindt. Ook kan het multi-state model effecten van risicofactoren op elk van de transities schatten. Dit gebeurt meestal door middel van transitie-specifieke Cox proportional hazards modellen. Voor de transitie "DLI $\rightarrow$ GvHD" zou bijvoorbeeld donortype meegenomen kunnen worden om te berekenen hoeveel groter de kans op GvHD na DLI voor patiënten met een onverwante donor is ten opzichte van patiënten met een verwante donor. Het multi-state model kan de transitie-specifieke Cox modellen vervolgens meenemen in de berekening van het hele model om de prognose voor patiënten met bepaalde karakteristieken te schatten en zo de klinische impact van de risicofactoren te tonen op de kans om in een bepaalde staat te zitten.

Het joint model om effecten van biomarkers te onderzoeken

Biomarkers zijn meetbare indicatoren die informatie geven over wat er in het lichaam aan de gang is. In het voorbeeld van alloSCT kunnen bijvoorbeeld chimerisme en T-celaantallen als biomarker gezien worden: de waarden zeggen iets over de status van het lymfohematopoëtische herstel en kunnen over de tijd gemeten worden. Om de effecten van dit soort longitudinale metingen op de risico's van bepaalde gebeurtenissen zoals GvHD te schatten kan een joint model gebruikt worden. Dit model berekent twee submodellen, een voor de longitudinale metingen en een voor de klinische gebeurtenissen, en koppelt ze via een associatiestructuur. Hierdoor kan het model de trajecten van de longitudinale metingen correct modelleren en associaties tussen de longitudinale metingen en het ontstaan van klinische gebeurtenissen kwantificeren.

Dit proefschrift

In dit proefschrift werd onderzocht hoe het analyseren van specifieke klinische omstandigheden en het toepassen van geavanceerde statistische methodologie op gedetailleerde observationele data gebruikt kan worden om complexe onderzoeksvragen binnen de hematologie te beantwoorden.

In **hoofdstuk 2** probeerden we de effecten van competitieve repopulatie en allo-immunologische druk op het lymfohematopoëtische herstel na alloSCT van elkaar te onderscheiden. We onderzochten een cohort van 281 patiënten met acute leukemie die een TCD alloSCT met alemtuzumab ondergingen, waarna een deel van de patiënten een profylactische of pre-emptieve DLI op 3 maanden kreeg, terwijl de rest geen DLI kreeg of pas vanaf 6 maanden. Hierdoor hadden we een natuurlijke controle- en interventiegroep voor de DLI op 3 maanden. We begonnen met de eerste 3 maanden zónder DLI. In deze periode was de allo-immunologische druk laag door de TCD: het cumulatieve risico op klinisch relevante GvHD, d.w.z. GvHD waarvoor therapeutische systemische immuunsuppressie nodig is, was slechts 13%. Ondanks de lage allo-immunologische druk sloeg bij 99% het transplantaat aan, wat aantoonde dat primaire engraftment niet afhankelijk was van MA conditionering of de aanwezigheid van evidente allo-immunologische druk. Het ontstaan van volledige donorhematopoëse was wél afhankelijk van zowel de intensiteit van de conditionering als de aanwezigheid van allo-immunologische druk. Om de impact van de introductie van allo-immunologische druk door DLI te analyseren vergeleken we eerst de metingen op 3 en 6 maanden na alloSCT tussen patiënten met een DLI op 3 maanden die daarna geen GvHD ontwikkelden en patiënten die geen DLI op 3 maanden kregen en geen GvHD ontwikkelden. De laatste groep vertoonde stabiel beenmergchimerisme in deze periode. Daarentegen converteerden de patiënten in de DLI-groep vaak naar FDC. Dit laat zien dat de 3-maanden-DLI chimerismeconversie kan induceren, zelfs bij afwezigheid van GvHD. De kinetiek van CD4+ en CD8+ T-celchimerisme vertoonde vergelijkbare patronen met toenemende niveaus van donorchimerisme bij de patiënten met DLI, maar niet bij degenen zonder DLI. Dit suggereert dat voor het tot stand brengen van een volledig donor-T-celcompartiment enige allo-immunologische druk nodig is. Ten slotte onderzochten we de allo-immunologische effecten van de totale DLI-strategie bij alle patiënten met gemengde hematopoëse ten tijde van hun eerste DLI. Van de 65 patiënten converteerde 72% naar FDC, van wie slechts 34% klinisch relevante GvHD ontwikkelde. Deze resultaten illustreren dat het GvL-effect kan worden gescheiden van GvHD.

In **hoofdstuk 3** onderzochten we de complexe associaties tussen de kinetiek van circulerende immuuncelaantallen en alloreactiviteit door middel van een joint model. We keken naar dezelfde klinische setting als in hoofdstuk 2, behalve dat we alleen NMA geconditioneerde patiënten (n=166) includeerden omdat zij geen post-alloSCT GvHD-profylaxe kregen die de immuuncelkinetiek zou kunnen beïnvloeden. We onderzochten eerst het effect van de 3-maanden-DLI op de kinetiek van T- en NK-celaantallen na TCD alloSCT. Hiervoor construeerden we een joint model voor de eerste 6 maanden vanaf alloSCT dat twee groepen met elkaar vergeleek in een intention-to-treat-benadering: patiënten die een indicatie voor een 3-maanden-DLI hadden vanwege een verwacht hoog risico op recidief (de 'hoog-risico'-groep) en patiënten die hier geen indicatie voor hadden (de 'niet-hoog-risico'-groep). Vergeleken met patiënten met een verwante donor hadden patiënten met een onverwante donor, die ook ATG bij de conditionering hadden gekregen, lagere T-celaantallen gedurende de eerste 3 maanden na alloSCT. Dit illustreert het lang aanhoudende effect van ATG. Bij patiënten met een onverwante donor begonnen de T-celtrajecten vanaf 3 maanden te divergeren tussen de groepen met een hoog en niet-hoog risico, waarbij degenen met indicatie voor een 3-maanden-DLI hogere T-celaantallen hadden. Aangezien de enige plausibele verklaring voor deze toename de 3-maanden-DLI is, toont dit aan dat DLI detecteerbare T-celexpansie kan geven. Opvallend genoeg zagen we geen divergentie tussen de risicogroepen met een verwante donor. Hierna keken we naar risicofactoren voor o.a. GvHD en recidief. Het behoren tot de hoog-risico-groep en het hebben van hogere aantallen van CD3+- en CD4+-T-cellen waren geassocieerd met een hoger risico op GvHD, terwijl een hoger aantal CD4+-T-cellen het risico op recidief verlaagde. Een hoger aantal NK-cellen was geassocieerd met een hoger risico op GvHD en een lager risico op recidief. De GvHD-associatie verdween echter toen zowel CD4+ T-cellen als NK-cellen werden meegenomen in een exploratieve analyse. Dit suggereert dat de waargenomen associatie tussen het aantal NK-cellen en GvHD slechts de hoge correlatie tussen het aantal NK-cellen en CD4+-T-cellen weerspiegelde, en niet een direct effect van het aantal NK-cellen op het risico op GvHD. Om de T-celkinetiek na de 3-maanden-DLI verder te onderzoeken construeerden we een tweede joint model vanaf de 3-maanden-DLI, waarbij we alleen de patiënten includeerden die daadwerkelijk deze DLI hadden gekregen. Het hebben van een onverwante donor en hogere aantallen van CD3+-, CD4+- en CD8+-T-cellen waren allemaal geassocieerd met een hoger risico op GvHD gedurende de eerste 3 maanden na deze DLI.

In **hoofdstuk 4** probeerden we factoren te identificeren die de alloreactiviteit van DLI beïnvloeden. We onderzochten hiervoor een cohort van patiënten met acute leukemie die hun eerste DLI op 3 (n = 88) of 6 (n = 76) maanden na TCD alloSCT met alemtuzumab hadden gekregen. We keken eerst naar de twee factoren die de DLI-dosis bepaalden: tijd sinds alloSCT en donortype. Het tienvoudige dosisverschil tussen de 3- en 6-maanden-DLI resulteerde in vergelijkbare risico's op GvHD. Na MA conditionering was voor beide DLI's de 50% dosisverlaging in geval van een onverwante donor voldoende om de GvHD-risico's tussen patiënten met verwante en onverwante donor gelijk te trekken. Daarentegen hadden NMA geconditioneerde patiënten met een onverwante donor nog steeds een hoger risico op GvHD dan NMA geconditioneerde patiënten met een verwante donor. Vervolgens richtten we ons op drie omstandigheden ten tijde van DLI die de T-celactivatie zouden kunnen bevorderen: de aanwezigheid van antigeenpresenterende cellen van de patiënt (geschat op basis van het

beenmergchimerisme), lymfopenie en de aanwezigheid van een virale infectie rond DLI. Om de effecten van deze risicofactoren op de ontwikkeling van klinisch relevante GvHD, het risico op overlijden tijdens GvHD en op de totale klinische uitkomst na DLI te schatten construeerden we een multi-state model vanaf de eerste DLI. Bij de 3-maanden-DLI verhoogden virale infecties rond DLI het risico op GvHD (hazard ratio [HR] 3.7). Ten tijde van de 6-maanden-DLI waren virale infecties zeldzaam. Bij deze DLI verhoogde de aanwezigheid van $\geq 5\%$ MC het risico op GvHD significant (HR 3.6) en zagen we een trend van meer GvHD bij 1-5% MC en lymfopenie. We vonden geen significante effecten van virale infecties bij de 3-maanden-DLI of $\geq 5\%$ MC bij de 6-maanden-DLI op het risico op overlijden tijdens GvHD, wat waarschijnlijk kwam door het lage aantal sterfgevallen. Tot slot keken we naar de kans om op 6 maanden na DLI zonder actieve GvHD en zonder recidief in leven te zijn (current GvHD-relapse-free survival, cGRFS). Bij de 3-maanden-DLI was de cGRFS 61% voor patiënten zonder een virale infectie in de laatste week voor DLI versus 31% voor patiënten met een virale infectie. Bij de 6-maanden-DLI keken we naar de modelgebaseerde kans op cGRFS voor twee referentiepatiënten met verschillende karakteristieken. Beide waren MA geconditioneerd met een verwante donor, maar de eerste had FDC ten tijde van de 6-maanden-DLI en zou 77% kans hebben om 6 maanden later zonder recidief of actieve GvHD in leven te zijn, terwijl de tweede $\geq 5\%$ MC had en slechts 44% kans zou hebben. De sterke impact van virale infecties en beenmergchimerisme op de cGRFS onderstrepen de klinische relevantie van onze bevindingen.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we hoe de transplantatiestrategie de alloreactiviteit van DLI beïnvloedt door een andere klinische setting te bekijken, DLI na alloSCT met PTCY, en de uitkomsten te vergelijken met onze studies in de hoofdstukken 2 en 4. In de PTCY-setting werd de lage-dosis-DLI op 4 maanden na alloSCT gegeven in plaats van 3 maanden. We onderzochten eerst de risicofactoren die we in hoofdstuk 4 hadden geïdentificeerd. Alle risicofactoren kwamen zelden voor: slechts 5% van de 83 patiënten die een DLI op 4 of 6 maanden kregen had een virale infectie rond DLI, 6% had $\geq 5\%$ MC in het beenmerg en 17% had lymfopenie, veel minder dan wat we hadden waargenomen in de alemtuzumab-setting (respectievelijk 19%, 27% en 47%). Vervolgens keken we naar de ontwikkeling van klinisch relevante GvHD na DLI. Zoals verwacht op basis van de lage aanwezigheid van de risicofactoren was het risico op GvHD zeer laag: 4% op 3 maanden na DLI. Slechts één patiënt stierf aan GvHD na een 6-maanden-DLI te hebben ontvangen met op dat moment 14% MC in het beenmerg. De gecombineerde resultaten van hoofdstuk 4 en hoofdstuk 5 tonen aan dat de transplantatiestrategie een grote impact heeft op de omstandigheden ten tijde van DLI, die weer de DLI-alloreactiviteit beïnvloeden. Om te onderzoeken of DLI na PTCY alloSCT nog steeds conversie van MC naar FDC kon induceren, onderzochten we de chimerismekinetiek in het beenmerg van de 28 patiënten met MC ten tijde van hun eerste DLI: 79% converteerde naar FDC, van wie slechts 9% klinisch relevante GvHD ontwikkelde. Het conversiepercentage is vergelijkbaar met wat we in hoofdstuk 2 hadden gezien, terwijl het risico op GvHD lager was. Geen van de geconverteerde patiënten kreeg een recidief, wat duidt op een sterk genoeg GvL-effect.

In **hoofdstuk 6** wilden we een maat voor "behandelsucces" definiëren en meten die de complexe patronen van herstel en falen kan meenemen van patiënten met immunosuppressieve therapie tegen aplastische anemie. We definieerden drie niveaus van

behandelsucces. Het algemene doel van IST voor AA is het bereiken en behouden van transfusieonafhankelijkheid zonder de ontwikkeling van secundaire beenmergziekten. Dit is gevat in de uitkomst Disease-free survival (DFS). DFS zou bij voorkeur bereikt moeten worden zonder dat een alloSCT nodig is: Transplantation-free DFS (T-DFS). Het uiteindelijke doel is om alle therapie voor AA te stoppen nadat een respons is bereikt: Transplantation- and Treatment-free DFS (TT-DFS). We hebben deze uitkomsten gemeten door middel van een multi-state model op een cohort van 127 transfusieafhankelijke patiënten met AA. De 5-jaarskansen op DFS, T-DFS en TT-DFS waren respectievelijk 70%, 60% en 42%. De kans om transfusie-onafhankelijk te worden was hoger indien een GPI-deficiënte celkloon van $\geq 1\%$ aanwezig was (HR 2.2) en lager bij een leeftijd van 40 jaar of ouder en bij ernstige of zeer ernstige AA (HR's tussen 0.4 en 0.5). We zagen geen significante effecten van deze risicofactoren op de kans om alle therapie voor AA te kunnen stoppen na het bereiken van transfusie-onafhankelijkheid. Zoals verwacht was een leeftijd van 60 jaar of ouder een sterke voorspeller voor het risico op overlijden (HR 7.3). Om de impact van deze risicofactoren op de 5-jaarsuitkomsten te tonen berekenden we modelgebaseerde prognoses voor referentiepatiënten met verschillende kenmerken. Zo was de geschatte 5-jaarskans op TT-DFS voor een patiënt van 40 jaar of jonger met ernstige aplastische anemie zonder een GPI-deficiënte celkloon 47%, vergeleken met 24% voor een patiënt van ten minste 60 jaar met dezelfde kenmerken, en 41% voor een patiënt van ten minste 60 jaar met een GPI-deficiënte celkloon en niet-ernstige AA. Deze resultaten laten zien dat de drie risicofactoren de succeskans van IST voor AA op de lange termijn sterk beïnvloeden.

Samenvattend laat het onderzoek in dit proefschrift zien hoe gedetailleerde observationele data en geavanceerde statistische methodes gebruikt kunnen worden om complexe klinische en immunologische onderzoeksvragen te beantwoorden. Multi-state en joint modellen vereisen data van hoge kwaliteit. Voor het analyseren van risicofactoren zijn bovendien voldoende patiënten nodig die het relevante eindpunt bereiken. Voldoende data van voldoende kwaliteit kan het beste verkregen worden door middel van gedetailleerde dataverzameling in samenwerkingsverbanden. Daarnaast is voor het correct toepassen en interpreteren van deze modellen zowel statistische als klinische kennis nodig. Meer samenwerking tussen klinische en methodologische onderzoekers is hiervoor essentieel.

