

FANCY: Erfolgsfaktoren in einer Studie zur Hornhauttransplantation



Daniel Böhringer
für die FANCY Studiengruppe

Klinik für Augenheilkunde

Conflict of Interest - Disclosure

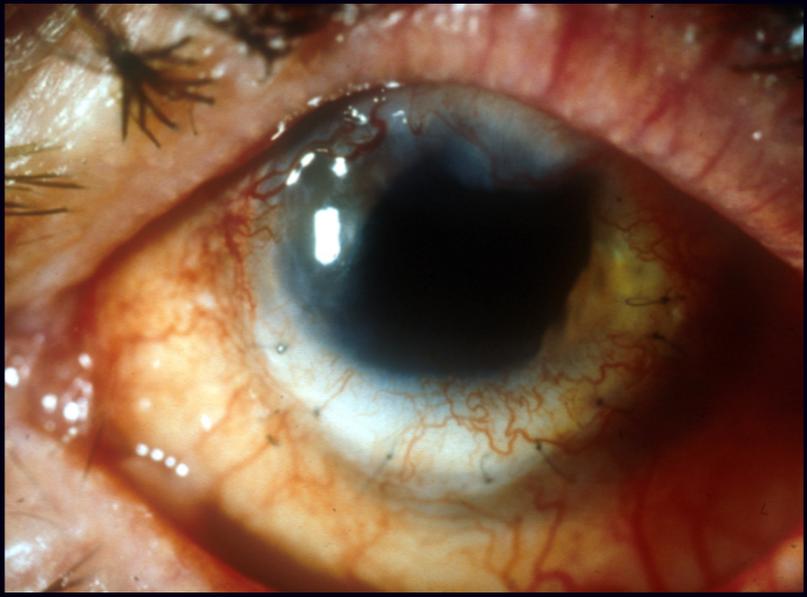
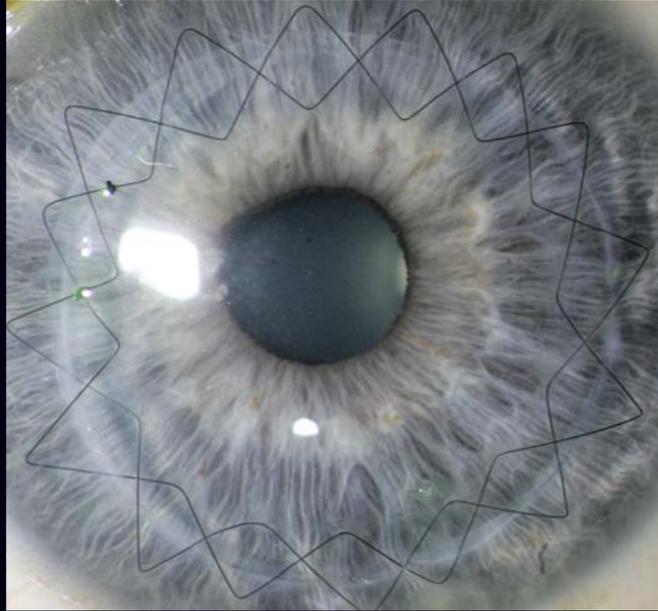
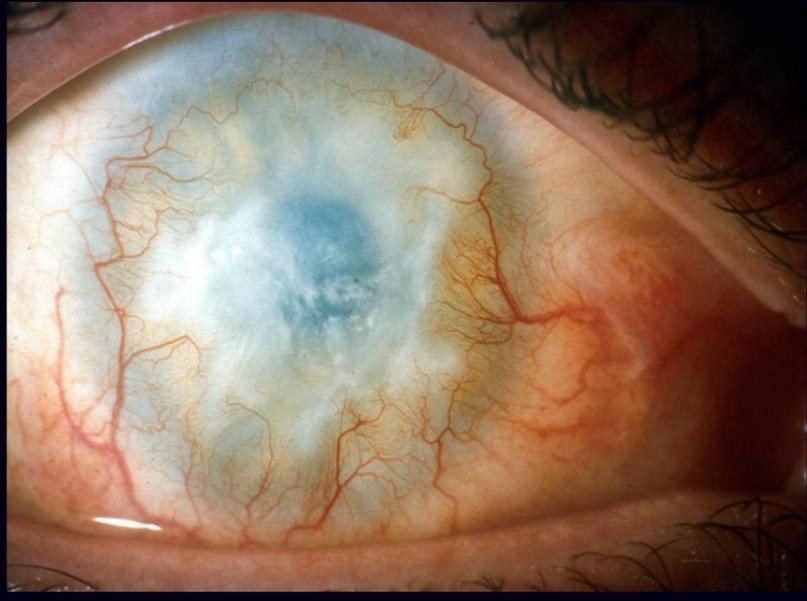
I DO NOT have a financial interest/arrangement or affiliation with one or more organizations that could be perceived as a real or apparent conflict of interest in the context of the subject of this presentation.

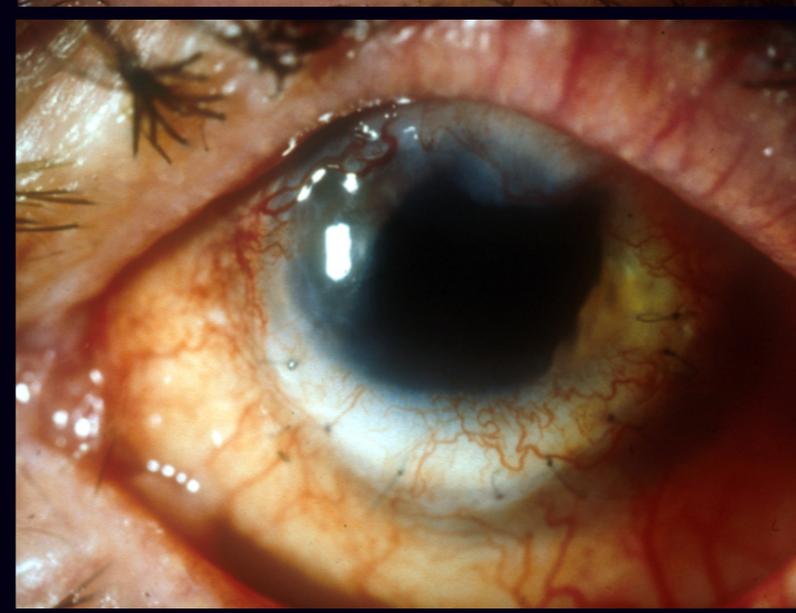
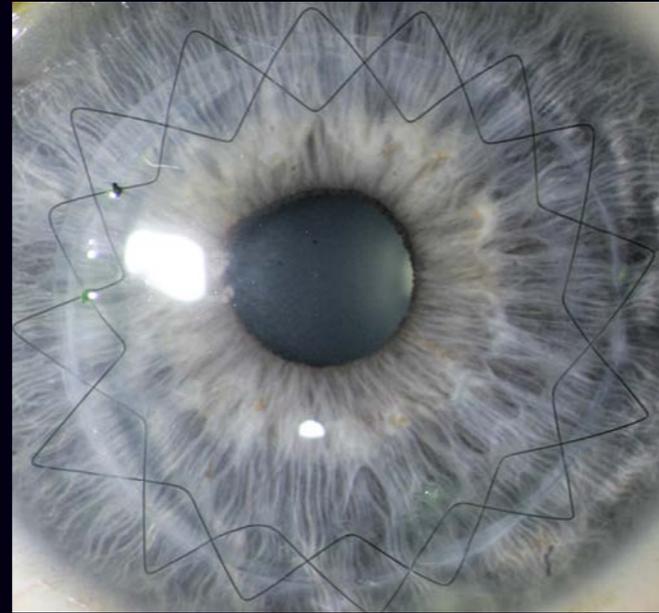
Agenda

- Keratoplastik
- "Evidenzkontroverse"
- FANCY-Studie
- Ziel erreicht?
- Erfolgsfaktoren

Keratoplastik

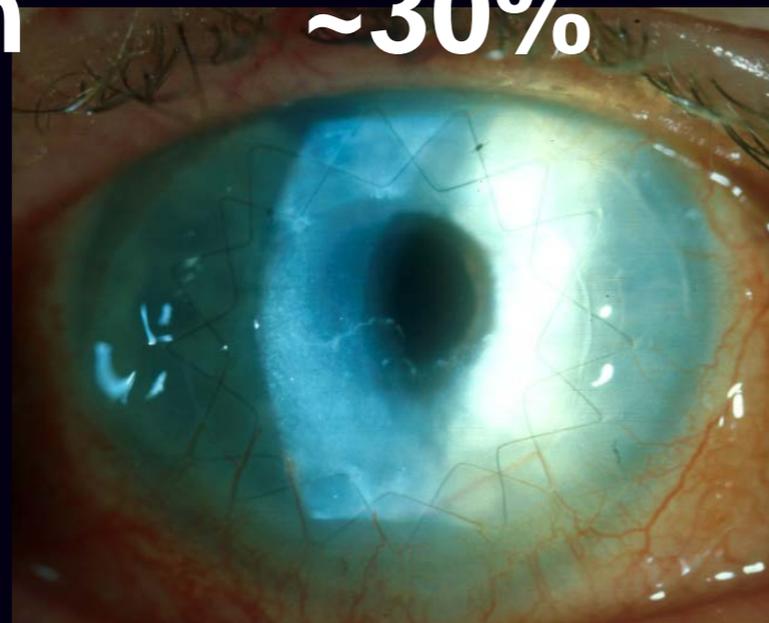
- Erste erfolgreiche Transplantation (1906)
- Häufigste Transplantation (USA)
 - ~ 43000 Keratoplastiken
 - ~ 13000 Nierentransplantationen



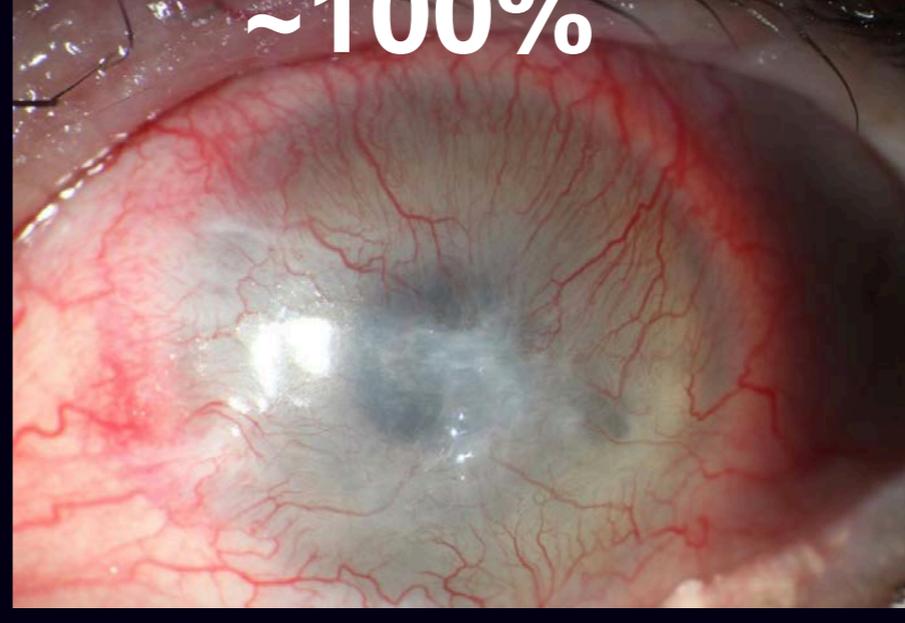


In 3 Jahren

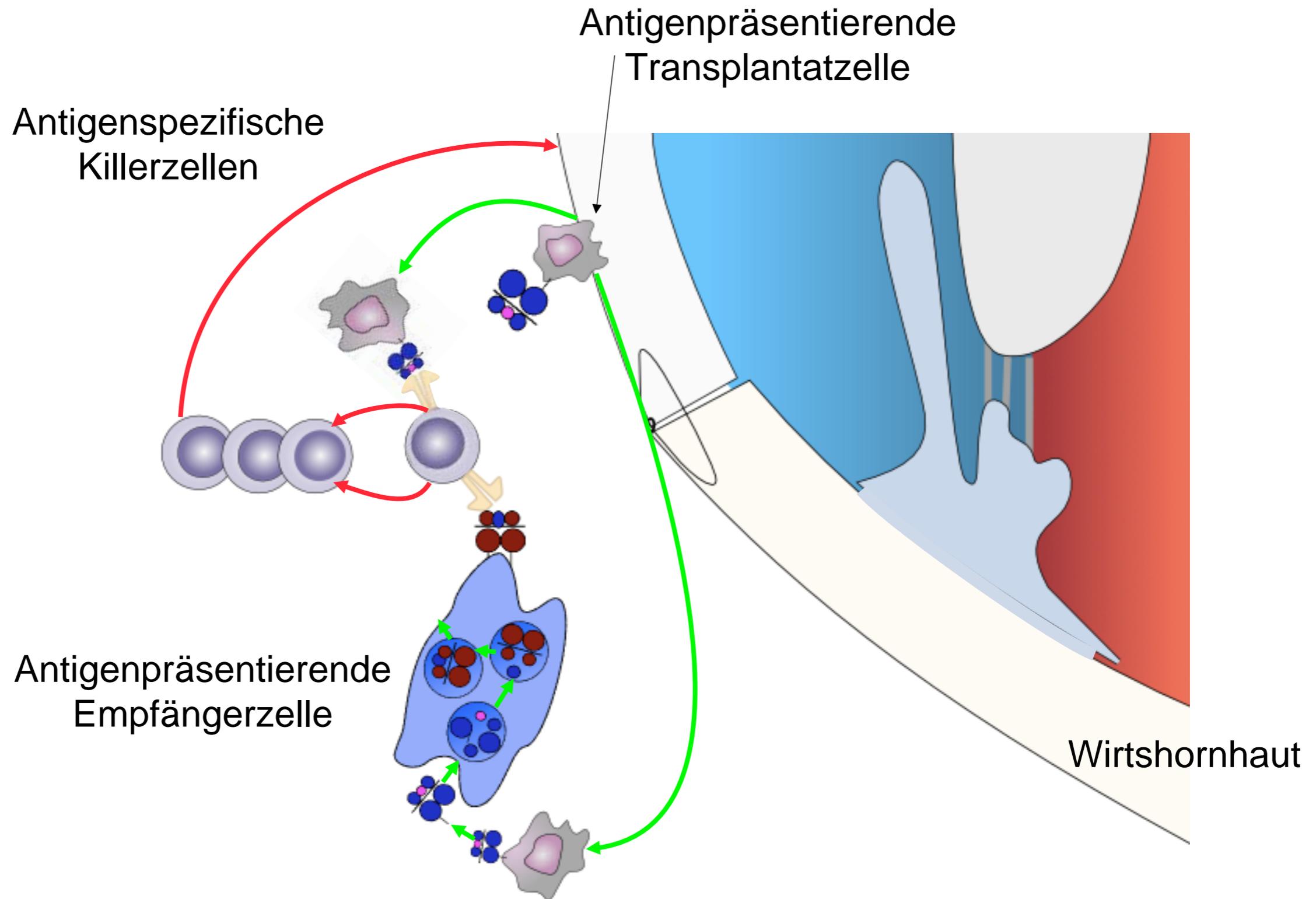
~30%



~100%



HLA-Matching



	Jahre	HLALoci	Evidenzlevel	Ergebnis bzw. Fragestellung
11 retrospektive Analysen	1990-2010	Einfluss von HLA A, B / DR	II	Moderater bis deutlicher Vorteil
CCTS	1992	Einfluss von HLA A, B / DR	I	Kein Vorteil
CTFS II	2008-?	Ist Matching u.U. „schädlich“?	I	?
Niederhorn et al.	19xx		–	Minor Antigene wichtiger als HLA (im Mausmodell)



„Evidenzkontroverse“

	Jahre	HLALoci	Evidenzlevel	Ergebnis bzw. Fragestellung
11 retrospektive Analysen	1990-2010	Einfluss von HLA A, B / DR	II	Moderater bis deutlicher Vorteil
CCTS	1992	Einfluss von HLA A, B / DR	I	Kein Vorteil
CTFS II				
Niederhorn et al.				(wichtiger Modell)

- **Confounder?**
- **Praktikabilität?**

	Jahre	HLALoci	Evidenzlevel	Ergebnis bzw. Fragestellung
11 retrospektive Analysen	1990-2010	Einfluss von HLA A, B / DR	II	Moderater bis deutlicher Vorteil
CCTS	1992	Einfluss von HLA A, B / DR	I	Kein Vorteil
CTFS II	2008-?	Ist Matching u.U. „schädlich“?	I	?
Niederhorn et al.				(wichtiger Modell)

- Typisierung in 50% der Fälle fehlerhaft
- Starke medikamentöse Immunsuppression

	Jahre	HLALoci	Evidenzlevel	Ergebnis bzw. Fragestellung
11 retrospektive Analysen	1990-2010	Einfluss von HLA A, B / DR	II	Moderater bis deutlicher Vorteil
CCTS	1992	Einfluss von HLA A, B / DR	I	Kein Vorteil
CTFS II	2008-?	Ist Matching u.U. „schädlich“?	I	?
Niederhorn et al	1999		–	Minor Antigene (wichtiger modell)

- Fragestellung "vorgegriffen"
- Enge Einschlusskriterien, Rekrutierungszeitraum >7 Jahre

	Jahre	HLALoci	Evidenzlevel	Ergebnis bzw. Fragestellung
11 retrospektive Analysen	1990-2010	Einfluss von HLA A, B / DR	II	Moderater bis deutlicher Vorteil
CCTS	1992	Einfluss von HLA A, B / DR	I	Kein Vorteil
CTFS II	2008-?	Ist Matching u.U. „schädlich“?	I	?
Niederhorn et al.	19xx		–	Minor Antigene wichtiger als HLA (im Mausmodell)

- "Setzen wir gar auf das falsche Pferd?"

Mängel

- Fragestellung "vorgegriffen"
- Hohes Risiko für Bias
- Messungen mangelhaft
- Rekrutierung unvollständig

"Wunsch-Studie"

- "Richtige" Fragestellung
- Niedriges Biasrisiko
- Technische Exzellenz
- Fristgerechte Rekrutierung

Functional antigen matching in corneal transplantation and the role of HLA antibody production



"Wunsch-Studie"

- **"Richtige" Fragestellung**
- Niedriges Biasrisiko
- Technische Exzellenz
- Fristgerechte Rekrutierung

Fragestellung (I)

- Alltagstaugliche Match-Strategie
 - Akzeptanz von bis zu 2 "Mismatches"
 - Begrenzung der Wartezeit auf 6 Monate
- Vergleich gegen aktuellen Standard ("Random")

Fragestellung (II)

- Faktoren zu Alternativhypothesen erfassen
 - Minor-Antigene
 - Anti-HLA Antikörper
 - Interaktion zwischen HLA-Klassen

"Wunsch-Studie"

- "Richtige" Fragestellung
- **Niedriges Biasrisiko**
- Technische Exzellenz
- Fristgerechte Rekrutierung

Niedriges Biasrisiko

- Randomisiert
- Doppelt maskiert
- Multizentrisch
- "Intention to treat"

Erfolgsfaktoren

- "Richtige" Fragestellung
- Niedriges Biasrisiko
- **Technische Exzellenz**
- Fristgerechte Rekrutierung

Technische Exzellenz

- Molekulare Typisierung von HLA und Minor-Antigenen
- Kooperation mit akademischem Partner (Spierings, Utrecht, NL)

Erfolgsfaktoren

- "Richtige" Fragestellung
- Niedriges Biasrisiko
- Technische Exzellenz
- **Fristgerechte Rekrutierung**

Fristgerechte Rekrutierung

- 14 Zentren
- Einschlusskriterien
- "Case Payments"
- Newsletter
- Studienportal

Studienportal

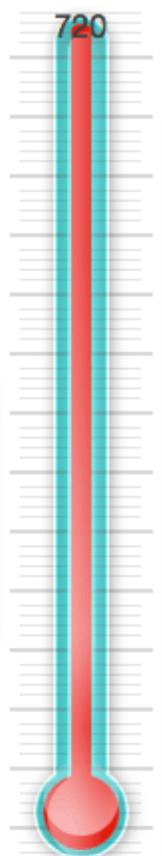
← → ↻ aug-fancy.ukl.uni-freiburg.de/dbweb/fancy ☆



Login

name

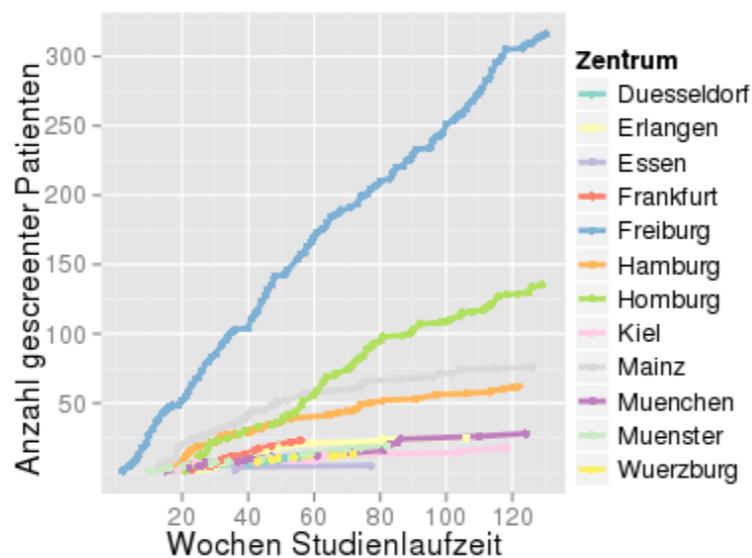
password



Rekrutierung beendet!

Rekrutierungshftliste			
	S	R	A
Freiburg	0	77	203
Homburg	1	62	61
Mainz	0	20	53
Hamburg	0	22	32
Erlangen	0	9	13
Muenchen	0	10	12
Muenster	0	4	15
Frankfurt	0	12	6
Kiel	0	3	12
Wuerzburg	0	2	10
Essen	0	5	0

S: Currently in screening.
 R: Randomized waiting/
 dropouts.
 A: Allocated.
 Screen failures not included



[Download | Newsletter 28.02.2012](#)

[Download | Newsletter 16.12.2011](#)

[Download | Newsletter 09.08.2011](#)

[Download | Newsletter 01.07.2011](#)

[Download | Newsletter 24.02.2011](#)

[Download | Newsletter 21.10.2010](#)

[Download | Blanko CRF Seite 3](#)

[Download | Newsletter 08.07.2010](#)

[Download | Foliensatz 06.06.2010](#)

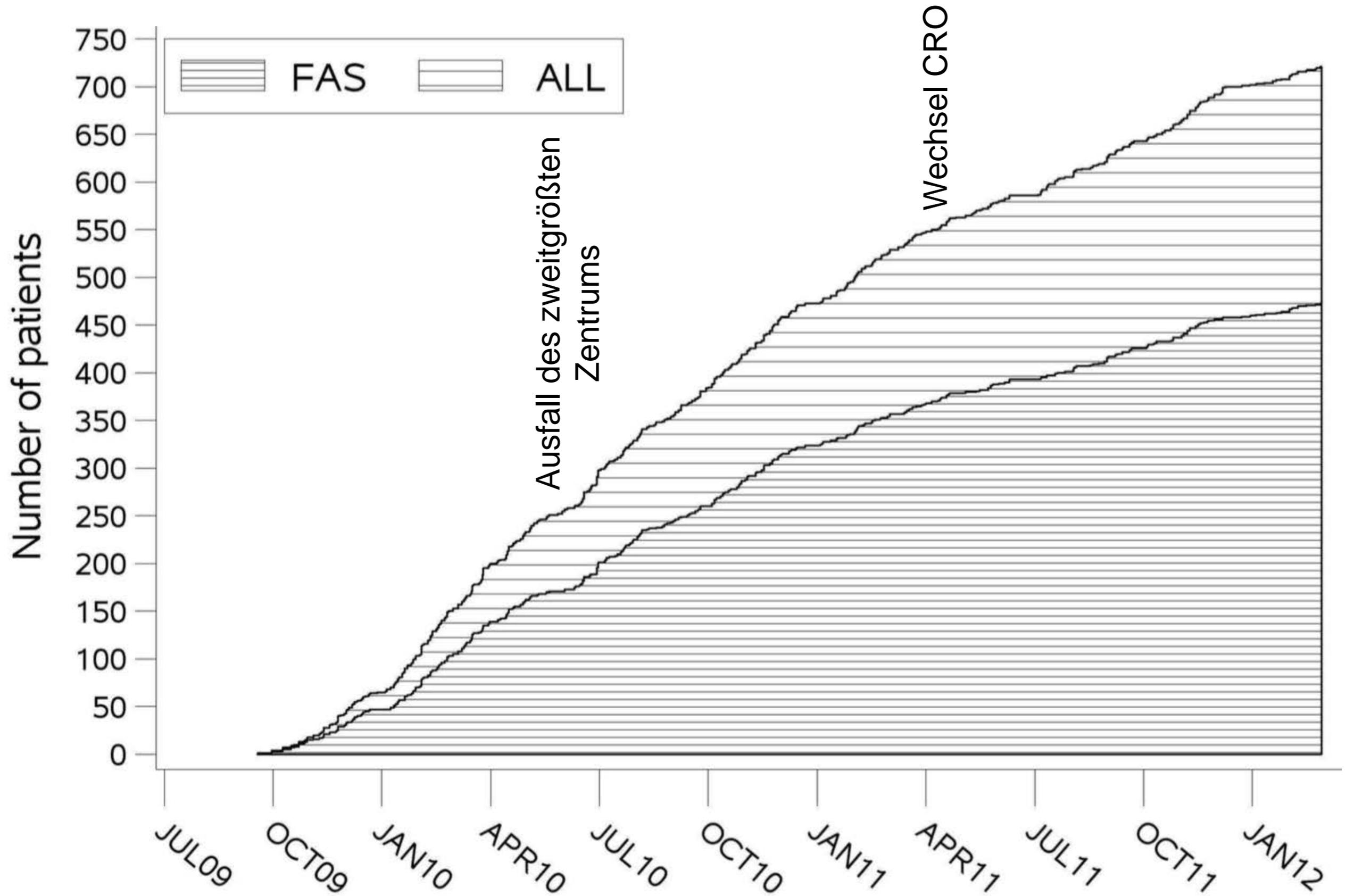
[Download | Bedienungsanleitung](#)

Newsticker
28.02.2012 Rekrutierung erfolgreich abgeschlossen.
01.06.2011 Studienzentrum Freiburg übernimmt das Monitoring von LabConsult
24.02.2011 Rekrutierungszeit bis September 2011 verlängert.
08.07.2010 CRF Seite 3 erweitert. S. Newsletter v. 8.7.10
06.06.2010 Studententreffen auf der WOC, von 9 bis 10 Uhr Raum 45.
29.04.2010 Würzburg initiiert.
28.04.2010 Hannover initiiert.
09.02.2010 Berlin initiiert.
21.01.2010 Homburg initiiert.
19.11.2009 Kiel initiiert.

Impressum
Trial design by University Eye Hospital Freiburg and the ZKS Freiburg
Software and website: Daniel Böhringer (PostgreSQL, Perl, Apache2, R, Linux)
Reference lab: Eric Spierings (Utrecht, The Netherlands)
ClinicalTrials.gov: NCT00810472
WHO UTM: U1111-1112-8653
Financial support: Deutsche Forschungsgemeinschaft, BISLIFE.org, Leiden, NL

Ergebnisse

Rekrutierung



Primärer Endpunkt

- "Intention-to-treat"-Population
- Abstoßungsfreies
"Transplantatüberleben" ~80% in beiden
Gruppen
- Kein Vorteil der vorgeschlagenen
Matching-Strategie sichtbar

Sensitivitätsanalysen

- "As-treated" Population
 - "HLAMatchmaker"
- ➔ Leichter Vorteil erkennbar

Minor Antigene

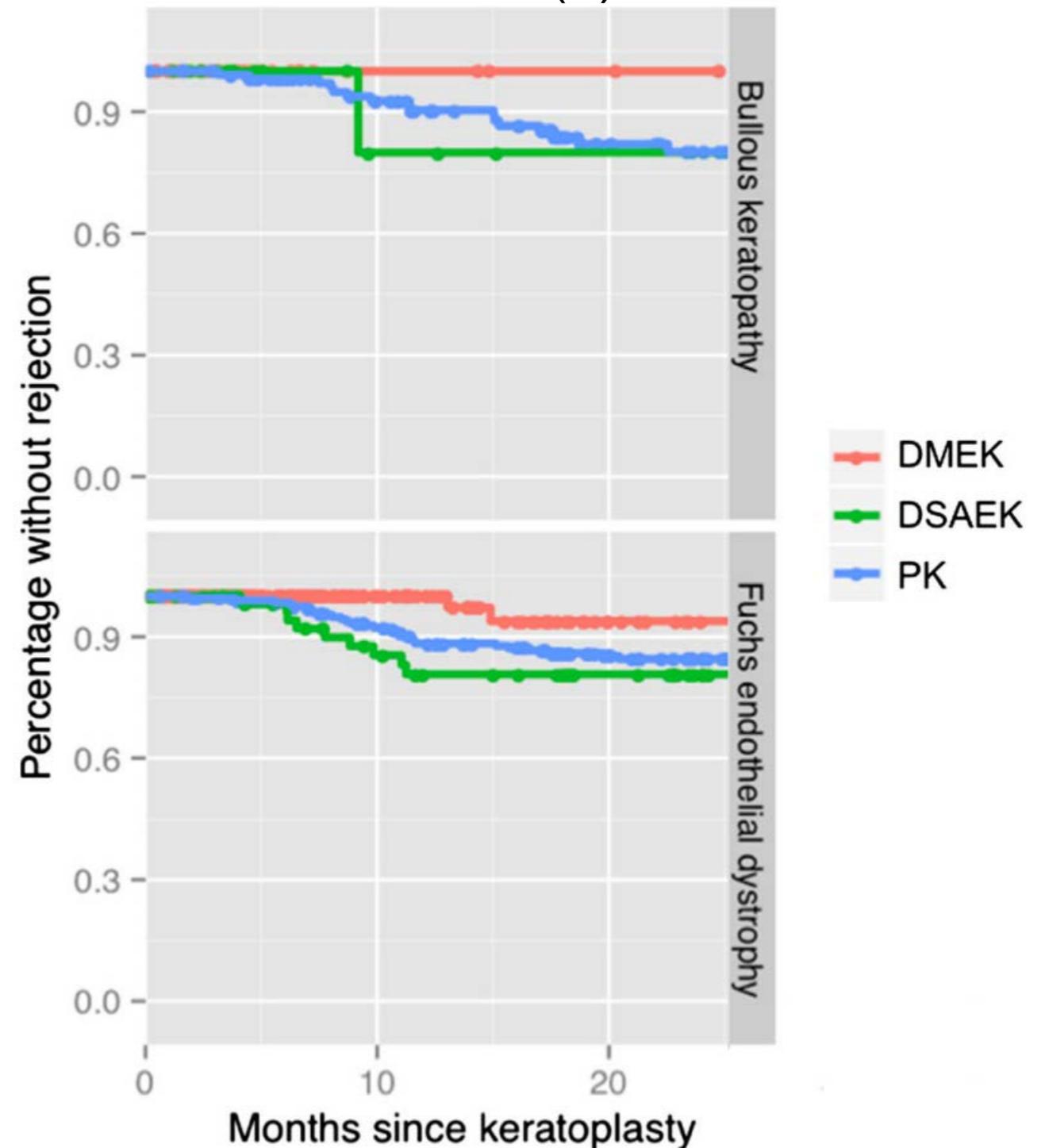
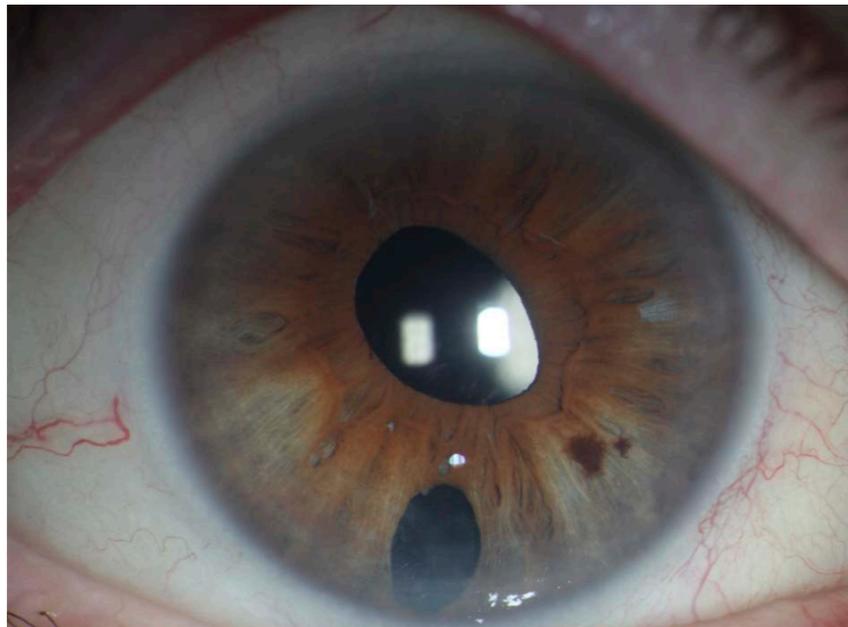
- Mismatches insgesamt sehr selten
- Kein Vorteil für Geschlechts-Kompatibilität (HY) sichtbar

Ziel erreicht?

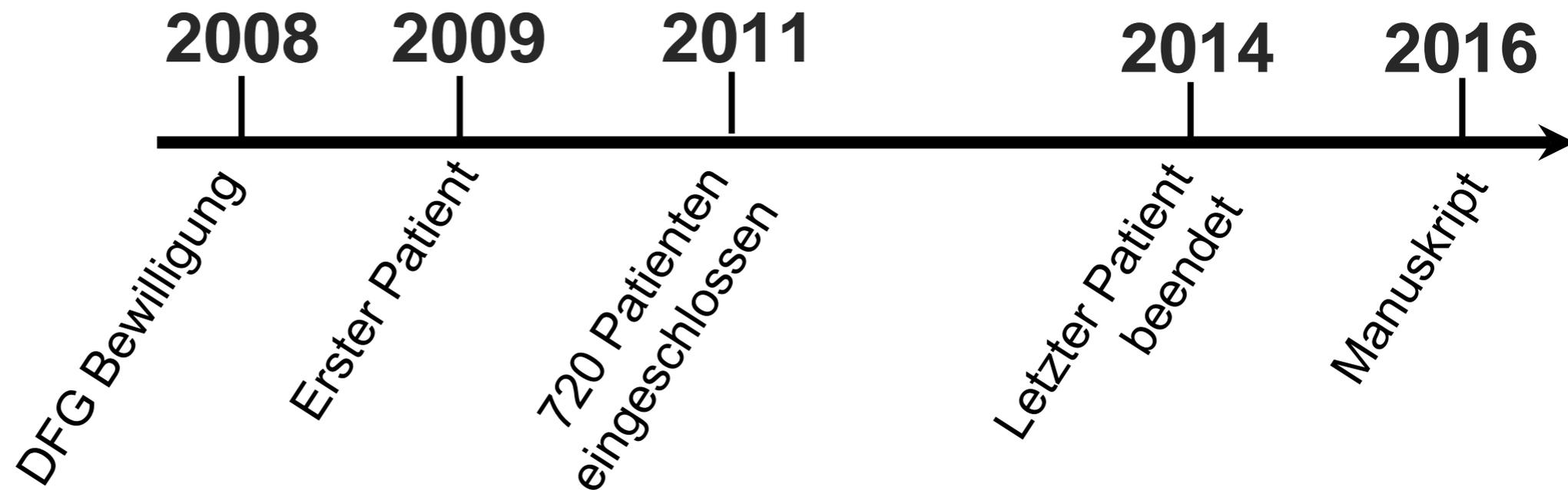
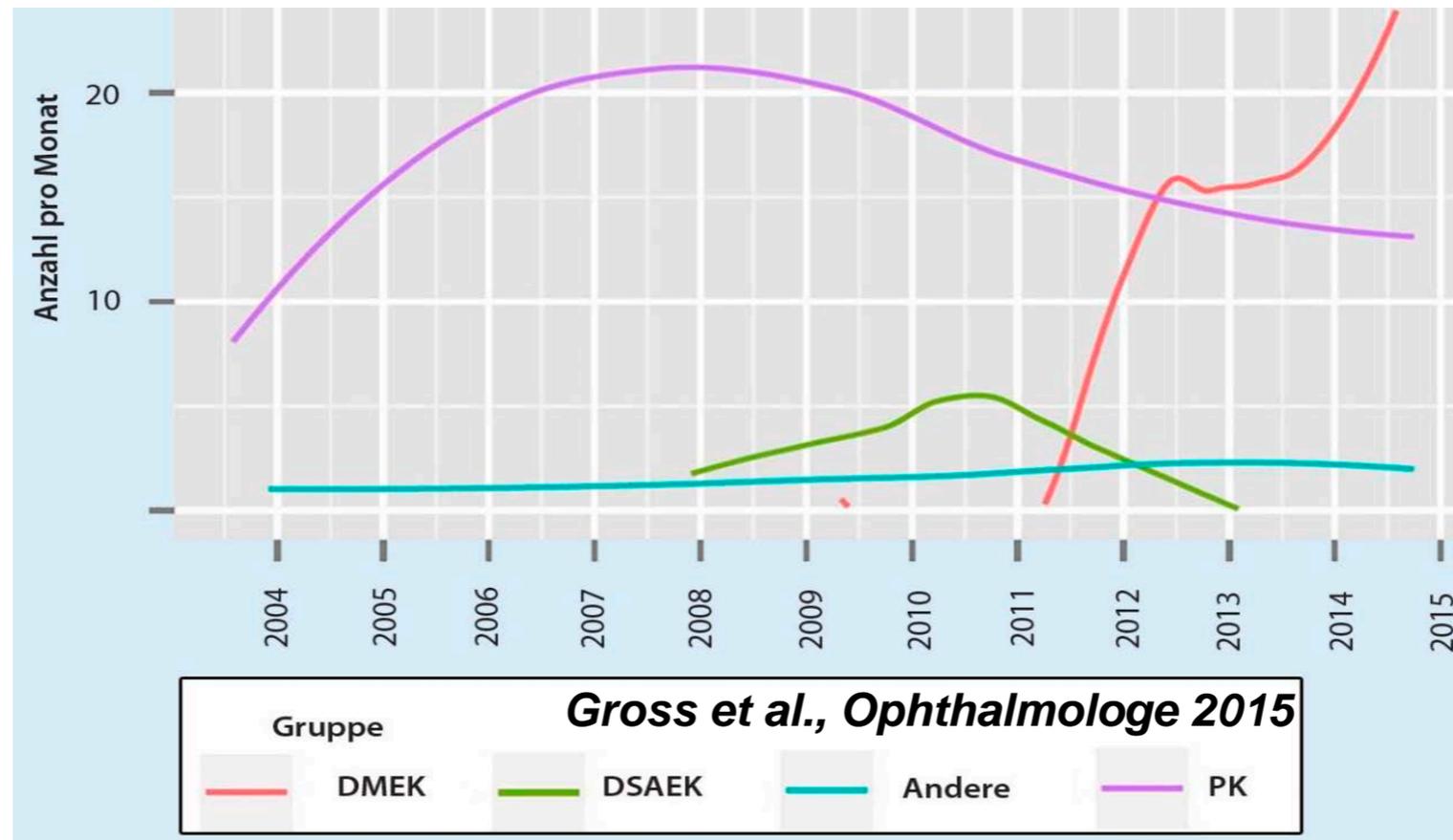
- Größte randomisierte Studie
- Keine technischen Mängel
- **Weniger Abstoßungen als erwartet**

Descemet Membran Transplantation (DMEK)

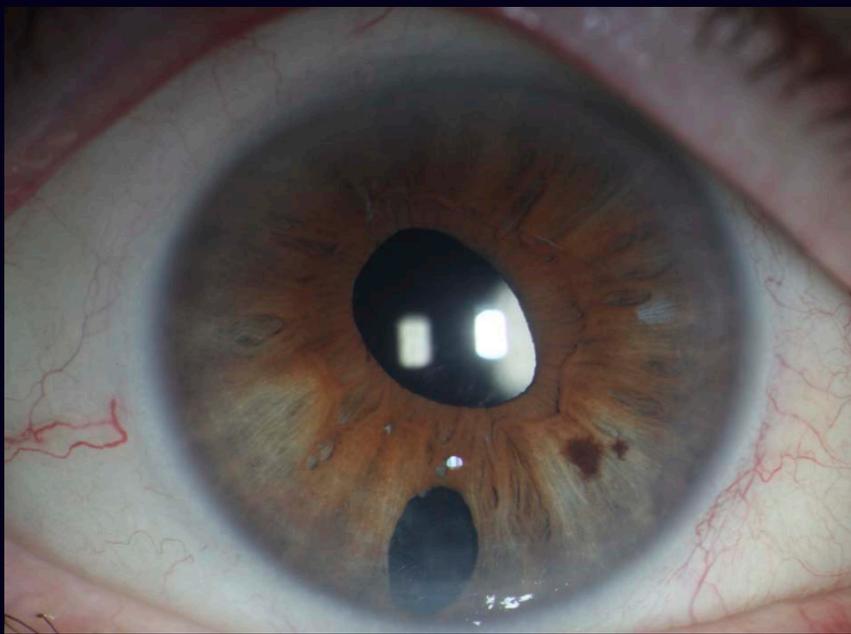
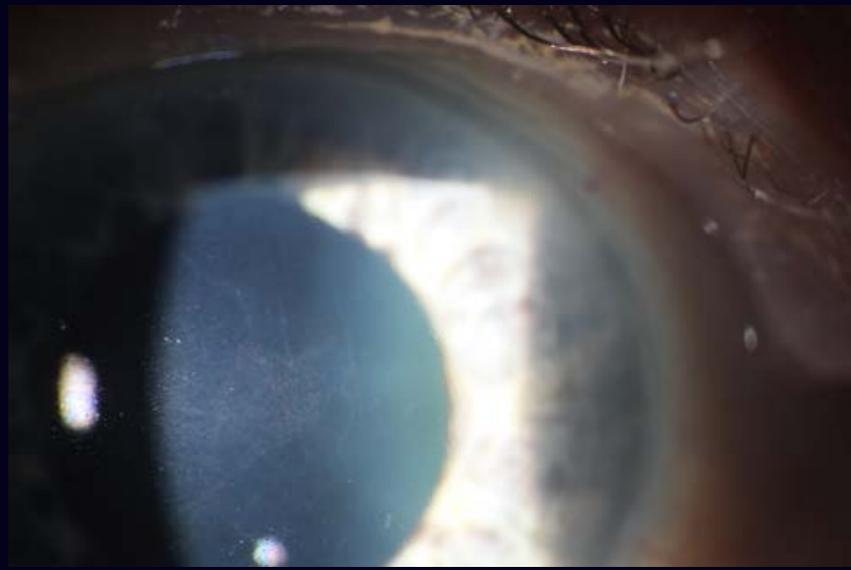
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016 Mar;254(3):515-22



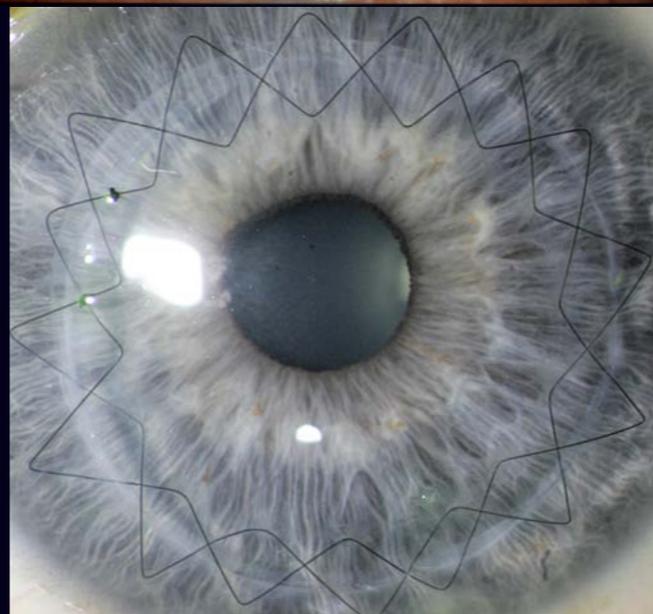
Von der Realität überholt?



70%



20%



10%



Agenda

- Keratoplastik
- "Evidenzkontroverse"
- FANCY-Studie
- Ziel erreicht?
- **Erfolgsfaktoren**

Erfolgsfaktoren

- "Richtige" Fragestellung
- "Richtige" Einschlusskriterien
- Schnelle Rekrutierung