

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Systematische Übersichtsarbeit zu Subgruppenanalysen randomisierter klinischer Studien aus dem Themenbereich der kardiovaskulären Forschung

Korbinian Johannes Brand

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Kurt Ulm
2. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Keßler

Die Dissertation wurde am 31.05.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Hintergrund.....	8
1.2 Vorbestehende Kenntnisse.....	9
1.3 Zielsetzung.....	11
2 Methoden	13
2.1 Quellen und Vergleichsliteratur.....	13
2.1.1 Medizinische Fachjournale.....	13
2.1.2 Offizielle Richtlinien.....	13
2.1.3 Systematische Übersichtsarbeiten.....	15
2.1.4 Weitere Informationsquellen.....	17
2.2 Recherche und Literatursauswahl.....	18
2.3 Auswertung und Datenerhebung.....	19
2.4 Exemplarische Veranschaulichung von Grundlagen.....	22
2.5 Statistische Analyse.....	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Ergebnis der Literaturrecherche.....	26
3.2 Häufigkeit der Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen.....	26
3.3 Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen.....	34
3.4 Spezifikation von Subgruppenanalysen.....	39
3.5 Interaktionstests und Heterogenität von Behandlungseffekten.....	41
3.6 Präsentation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen.....	43

4 Diskussion	44
4.1 Prädiktoren für Subgruppenanalysen in randomisierten klinischen Studien.....	44
4.2 Spezifikation von Subgruppenanalysen.....	46
4.3 Subgruppenanalysen und multiple statistische Tests.....	49
4.4 Bewertung der Heterogenität von Behandlungseffekten.....	53
4.5 Präsentation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen.....	56
5 Zusammenfassung	59
6 Referenzen	61
6.1 Literaturverzeichnis - Text.....	61
6.2 Literaturverzeichnis - Abbildungen & Tabellen.....	67
Anhang	70
A.1 PRISMA 2009 Checklist.....	70
A.2 Ausgewertetes Publikationskollektiv.....	72
A.3 Publikation.....	86
A.4 Danksagung.....	87

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
Ann Intern Med	Annals of Internal Medicine
BMI	Body-Mass-Index
BMJ	British Medical Journal
BNP	B-type Natriuretic Peptide
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPP4	Dipeptidylpeptidase 4
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
GLP	Glucagon-like Peptide
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
IBM	International Business Machines Corporation
ICD-GM	International Classification of Diseases - German Modification
JAMA	Journal of the American Medical Association
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
NEJM	New England Journal of Medicine
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SGA	Subgruppenanalyse
SGLT	Sodium Dependent Glucose Transporter
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
vs.	Im Vergleich zu
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung von Resultaten aus Subgruppenanalysen der randomisierten <i>RIVER-PCI</i> Studie basierend auf Ergebnissen der Autoren Weisz et al.....	23
Abbildung 2: Flussdiagramm - Recherche und Literatursauswahl.....	27
Abbildung 3: Balkendiagramm - Häufigkeit der Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen (I).....	30
Abbildung 4: Balkendiagramm - Häufigkeit der Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen (II).....	31
Abbildung 5: Balkendiagramm - Häufigkeit der Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen (III).....	32
Abbildung 6: Kastendiagramm - Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen (I).....	36
Abbildung 7: Kastendiagramm - Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen (II).....	37
Abbildung 8: Kastendiagramm - Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen (III).....	38
Abbildung 9: Streudiagramm - Definierte Grenzwerte für die Einteilung von Subgruppen...	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit der Veröffentlichung von Subgruppenanalysen.....	29
Tabelle 2: Anzahl eingeschlossener Studienprobanden.....	33
Tabelle 3: Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen.....	35
Tabelle 4: Heterogenität von Behandlungseffekten.....	42

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Subgruppenanalysen werden häufig für Daten aus randomisierten klinischen Studien durchgeführt und veröffentlicht, was auch für Studien aus dem Themenbereich der kardiovaskulären Forschung zutrifft (Parker und Naylor 2000, Hernandez et al. 2006, Wang et al. 2007). Subgruppenanalysen bezwecken dabei die Bewertung der Heterogenität von Behandlungseffekten therapeutischer Maßnahmen, gemessen an primären, sekundären oder Sicherheitsendpunkten klinischer Studien (Duan und Wang 2012, Ferreira und Patino 2017, Ting 2018). Grundlegend basiert dies auf der Annahme, dass einzelne Subgruppen von Probanden gegenüber anderen potentiell mehr oder weniger durch therapeutische Maßnahmen unter Bewertung profitieren oder gefährdet sein können (Wang et al. 2007, Kent et al. 2010, Dahabreh et al. 2016). Dieser Zusammenhang wird auch als Interaktion zwischen Behandlungseffekten und Merkmalen bezeichnet, in deren Ausprägung sich einzelne Subgruppen von Probanden unterscheiden und für welche der Nachweis einer statistisch signifikanten Einflussnahme gelingt (Wang et al. 2007, Duan und Wang 2012, Ting 2018, Brankovic et al. 2019).

Randomisierte klinische Studien ermöglichen eine evidente Bewertung der Wirksamkeit, Effektivität und von Risiken therapeutischer Maßnahmen, weswegen sie eine wesentliche Grundlage für die medizinische Forschung und therapeutische Entscheidungen bilden (Stanley 2007, Burns et al. 2011, Kabisch et al. 2011). Im Zuge einer Randomisierung werden Studienprobanden zufällig und somit auch unabhängig von möglicherweise relevanten Merkmalen oder Einflussfaktoren zwischen einzelnen Behandlungsgruppen aufgeteilt (Stanley 2007, Suresh 2011, Kabisch et al. 2011). Grundsätzlich kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass gemessene Behandlungseffekte für alle Subgruppen von Probanden eine sowohl quantitativ als auch qualitativ homogene Ausprägung zeigen (Wang et al. 2007, Duan und Wang 2012, Ting 2018). Allerdings erfordert eine individuell abgestimmte Therapie auch das Wissen darüber, welche Charakteristika unter entsprechenden Umständen hiervon betroffene Subgruppen von Patienten definieren (Rothwell 2005, Dahabreh et al. 2016, Ferreira und Patino 2017). Subgruppenanalysen zielen somit auf die Identifikation von prädiktiven Faktoren und Patientengruppen mit erhöhten Risikoprofilen ab (Barraclough und Govindan 2010, Rothwell 2005, Wang und Ware 2013). Vor allem ist die ergänzende Durchführung von Subgruppenanalysen sinnvoll,

wenn bereits gemäß vorbestehenden Kenntnissen für gewisse Merkmale von Probanden eine starke Einflussnahme auf die Effektivität von therapeutischen Maßnahmen unter Bewertung zu erwarten ist (Rothwell 2005, Wang et al. 2007, Kent et al. 2010). Aus diesen Gründen werden Subgruppenanalysen häufig als sekundäre Analysen im Rahmen von klinischen Studien implementiert (Wang et al. 2007, Ting 2018). Resultierendes Wissen über die Interaktion zwischen Behandlungseffekten und Merkmalen von Patienten kann Entscheidungen bezüglich der Anwendung therapeutischer Maßnahmen maßgeblich beeinflussen (Tanniou et al. 2016, Dahabreh et al. 2016, Brankovic et al. 2019).

Angesichts dessen ist es notwendig, Ergebnisse von klinischen Studien auch unter Berücksichtigung veröffentlichter Subgruppenanalysen zu interpretieren (Moreira et al. 2001, Wang et al. 2007, Richardson et al. 2019). Das Vermeiden von Irrtümern erfordert dabei Kenntnisse über Vorgehensweisen bei deren Planung und Durchführung (Pocock et al. 2002, Barraclough und Govindan 2010, Tanniou et al. 2016). Deswegen sollte es als essentiell angesehen werden, dass diesbezüglich relevante Informationen bei der Publikation von klinischen Studien ausreichend nachvollziehbar dargelegt werden (Lagakos 2006, Gabler et al. 2009). Grundsätzlich ist zu beachten, dass Ergebnisse von Subgruppenanalysen in ihrer Aussagekraft, Verlässlichkeit und Vergleichbarkeit aus zahlreichen Gründen eingeschränkt sein können (Assmann et al. 2000, Wang et al. 2007, Naggara et al. 2011_(a)). Eine ausreichende Konformität gegenüber geltenden Richtlinien trägt dazu bei, methodische Fehler bei der Planung, Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen sowie der Interpretation von Ergebnissen vermeiden zu können (Lagakos 2006, Wijn et al. 2019).

1.2 Vorbestehende Kenntnisse

In der Vergangenheit wurden Subgruppenanalysen klinischer Studien häufig bezüglich fragwürdiger, mangelhaft vergleichbarer und irreführend präsentierter Ergebnisse kritisiert (Sleight 2000, Zylka-Menhorn 2004, Hernandez et al. 2006, Fletcher 2007, Naggara et al. 2011_(a)). Gemäß Ergebnissen vorangehender Übersichtsarbeiten waren Vorgehensweisen bei der Durchführung von Subgruppenanalysen in klinischen Studien darüber hinaus überwiegend uneinheitlich oder im Nachhinein nicht nachvollziehbar (Moreira et al. 2001, Hernandez et al. 2006, Wang et al. 2007, Gabler et al. 2009, Tanniou et al. 2016, Fan et al. 2019). Insbesondere wurde eine

unzureichende Einhaltung von geltenden methodischen Vorgaben bemängelt, was neben der Planung und statistischen Auswertung auch in Hinblick auf die Vollständigkeit der Berichterstattung geäußert wurde (Moreira et al. 2001, Pocock et al. 2002, Wang et al. 2007, Gabler et al. 2009). Folglich kann es unter Umständen schwierig sein, Ergebnisse von Subgruppenanalysen richtig zu interpretieren und deren Aussagekraft oder Verlässlichkeit zu bewerten (Fleming 1995, Tanniou et al. 2016).

Unter anderem sollte immer nachvollziehbar sein, zu welchem Zeitpunkt veröffentlichte Subgruppenanalysen spezifiziert wurden, welche Methoden bei der statistischen Analyse Anwendung fanden und ob dabei eine ergänzende Durchführung von Interaktionstests erfolgte (Lagakos 2006, Wang et al. 2007, Barraclough und Govindan 2010). Eine unvollständige oder fehlende Vorabdefinition kann die statistische Verlässlichkeit von Ergebnissen einschränken, weswegen die Präspezifikation von Subgruppenanalysen insbesondere im Fall einer konfirmatorischen Auslegung vorausgesetzt wird (Hernandez et al. 2006, Barraclough und Govindan 2010, Tanniou et al. 2016, Fan et al. 2019). Aufgrund der häufigen Durchführung multipler statistischer Tests besteht bei Subgruppenanalysen eine kritische Fehleranfälligkeit, die sich in einer erhöhten Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Resultate niederschlägt (Fehler 1. Art) (Brookes et al. 2004, Schulz und Grimes 2007, Dmitrienko et al. 2017). Obwohl im Rahmen von klinischen Studien regelmäßig auf die Anwendung von Subgruppenanalysen zurückgegriffen wird, umfasste dies in der Vergangenheit oft keine ergänzende Durchführung von sogenannten Interaktionstests (Assmann et al. 2000, Hernandez et al. 2006, Wang et al. 2007, Tanniou et al. 2016). Dies wird jedoch grundsätzlich empfohlen, um entsprechende Hypothesentests für die Bewertung der Heterogenität von Behandlungseffekten zwischen einzelnen Subgruppen durchführen zu können (Wang et al. 2007, Wang und Ware 2013, Ferreira und Patino 2017, Brankovic et al. 2019).

Prinzipiell setzt eine methodisch angemessene Implementation von Subgruppenanalysen in klinischen Studien ausreichende Berücksichtigung dieser Vorgaben voraus (Wang et al. 2007, Burke et al. 2015). Zugleich müssen Ergebnisse von Subgruppenanalysen stets unter Vorsicht und Beachtung möglicher Fehlerquellen interpretiert werden, da ansonsten ungültige oder nicht verallgemeinerbare Schlussfolgerungen drohen (Sleight 2000, Fletcher 2007, Barraclough und Govindan 2010). Seit geraumer Zeit existieren offizielle Richtlinien und Empfehlungen für die Planung,

Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen im Rahmen klinischer Studien (EMA 1998 & 2014, Moher et al. 2010). Deren Einhaltung trägt neben einer einheitlichen und vollständigen Berichterstattung auch zu einer Optimierung der Aussagekraft, Vergleichbarkeit und Fehlerkontrolle von Ergebnissen bei (Burke et al. 2015, Dmitrienko et al. 2016, Wijn et al. 2019). Entsprechend sollte eine ausreichende Konformität gegenüber diesen Richtlinien als obligatorisch angesehen werden (Dmitrienko et al. 2016, Wijn et al. 2019). Durch vorangehende Übersichtsarbeiten konnte bis zuletzt dazu beigetragen werden, vorherrschende Defizite in diesem Kontext zu identifizieren und bewerten.

1.3 Zielsetzung

Diese systematische Übersichtsarbeit basiert auf einer methodischen Evaluation von originalen Publikationsartikeln über randomisierte klinische Studien aus dem Themenbereich der kardiovaskulären Forschung, die während der Jahre 2015 und 2016 durch die medizinischen Fachzeitschriften „*The New England Journal of Medicine*“ („*NEJM*“), „*The Lancet*“ und „*Circulation*“ veröffentlicht wurden. Die Identifikation von geeigneten Artikeln erfolgte im Verlauf einer Literaturrecherche innerhalb der digitalen Archive dieser drei Journale. Als Einschlusskriterium wurde eine thematische Bezugnahme auf Erkrankungen des humanen Kreislaufsystems gemäß ICD-10-GM Klassifikation der „*World Health Organisation*“ („*WHO*“) vorausgesetzt (DIMDI 2017).

Anhand von sämtlichen miteinbezogenen Artikeln wurde zunächst nachvollzogen, ob durch diese Ergebnisse von mindestens einer Subgruppenanalyse präsentiert werden. Anschließend wurde die Häufigkeit der Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen im Rahmen der zugrundeliegenden randomisierten Studien in Abhängigkeit des publizierenden Journals, der Anzahl der für die statistische Analyse eingeschlossenen Probanden, der Signifikanz von primären Studienergebnissen, der Zielsetzung für den Nachweis von Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit und der Art therapeutischer Maßnahmen unter Bewertung ermittelt. Basierend auf verfügbaren Informationen erfolgte daraufhin eine Bewertung von Vorgehensweisen bei der Planung, Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen, inklusive deren Präspezifikation und Endpunktbezug, der ergänzenden Anwendung von Interaktionstests sowie dem Nachweis einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen einzelnen Subgruppen von Probanden. Darüber hinaus wurde die Anzahl

pro Artikel veröffentlichter Subgruppenanalysen für jeden Fall gezählt und geprüft, ob aufgrund der Anwendung multipler statistischer Tests eine entsprechende Adjustierung von präsentierten Ergebnissen vorgenommen worden ist. Insofern zutreffend wurde auch unterschieden, anhand welcher graphischen Materialien Ergebnisse von Subgruppenanalysen innerhalb der Artikel präsentiert werden. Zuletzt erfolgte eine Gegenüberstellung von definierten Variablen und Grenzwerten für die Einteilung von Studienprobanden in Subgruppen. Erhobene Daten basieren ausschließlich auf Angaben und Beschreibungen in den Artikeln sowie gegebenenfalls, bei öffentlicher Verfügbarkeit, den zugehörigen Studienprotokollen und Datenanhängen.

Primär war es Ziel zu bewerten, ob basierend auf einer Evaluation von Artikeln randomisierter klinischer Studien im Vergleich zu bereits früher publizierten Übersichtsarbeiten Verbesserungen in Hinblick auf die Planung, Durchführung und Berichterstattung von Subgruppenanalysen nachvollzogen werden können, die auf eine inzwischen vermehrte Berücksichtigung von offiziell geltenden Richtlinien hinweisen. Abgesehen davon war von Interesse, ob Erkenntnisse und Hypothesen vorangehender Übersichtsarbeiten auch für das im Rahmen dieser Abhandlung berücksichtigte Publikationskollektiv randomisierter klinischer Studien zutreffen, deren Veröffentlichung während der beiden Jahre 2015 und 2016 erfolgt ist. Gemäß vorbestehenden Kenntnissen wurden Subgruppenanalysen häufiger im Rahmen von klinischen Studien mit großen Probandenkollektiven durchgeführt und veröffentlicht (Hernandez et al. 2006, Wang et al. 2007, Sun et al. 2011, Gabler et al. 2016). Außerdem konnte gezeigt werden, dass dies auch für randomisierte klinische Studien ohne signifikante Ergebnisse bei der statistischen Primäranalyse zutraf (Sun et al. 2011, Gabler et al. 2016, Tanniou et al. 2016). Prinzipiell ist dieser Zusammenhang jedoch als kritisch anzusehen, da er auf eine mögliche Einflussnahme mittels selektiver Berichterstattung hinweist (Moher et al. 2010, Barraclough und Govindan 2010).

2 Methoden

2.1 Quellen und Vergleichsliteratur

2.1.1 Medizinische Fachjournale

Basierend auf dem „*Journal Impact Factor*“ wurde initial eine Auswahl von drei hochrangigen medizinischen Fachzeitschriften vorgenommen (2017 Journal Impact Factor, Journal Citation Reports, Clarivate Analytics). Die Zeitschrift „*NEJM*“ gilt als eines der meist verbreiteten Fachjournale für Humanmedizin weltweit und wird durch die „*Massachusetts Medical Society*“ veröffentlicht. „*The Lancet*“ repräsentiert ein einflussreiches medizinisches Fachjournal des Verlags „*Elsevier*“. Bei „*Circulation*“ handelt es sich um eine kardiologische Fachzeitschrift des Verlags „*Lippincott Williams & Wilkins*“, welche dem Publikationsvolumen der „*American Heart Association*“ angehört.

Die drei genannten Journale belegten während der letzten Jahre durchgehend den Q1-Rang, gemessen an deren „*Scientific Journal Ranking*“ (siehe unter: <https://www.scimagojr.com/journalrank.php>). Die Auswahl dieser Journale erfolgte davon abgesehen auch unter Berücksichtigung vorangehender Übersichtsarbeiten in diesem Kontext, um Entwicklungen über den zeitlichen Verlauf im Vergleich bewerten zu können. Bis heute zielten zahlreiche, voneinander unabhängige Übersichtsarbeiten auf eine methodische Evaluation von Vorgehensweisen bei der Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen in klinischen Studien ab, deren Publikation durch diese Journale erfolgt ist. Zugleich war von Interesse, inwiefern hinsichtlich der Berichterstattung über Subgruppenanalysen klinischer Studien relevante Unterschiede zwischen diesen hochrangigen Fachzeitschriften bestehen.

2.1.2 Offizielle Richtlinien

Anschließend erfolgte eine Recherche von offiziell geltenden Richtlinien für die Planung, Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen in klinischen Studien. Die Bezugnahme gilt Vorgaben des „*Committee for Medicinal Products for Human Use*“ und „*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*“ der „*European Medicines Agency*“ („*EMA*“) sowie dem „*CONSORT Statement*“ (EMA 1998 & 2014, Moher et al. 2010, Schulz et al. 2010). Grundsätzlich wird durch erwähnte Richtlinien gefordert, dass relevante Informationen bezüglich der Planung und Durchführung von Subgruppen-

analysen bei deren Veröffentlichung ausreichend nachvollziehbar dargelegt werden (EMA 1998 & 2014, Moher et al. 2010). Dies betrifft insbesondere den Zeitpunkt der Spezifikation, gemessene Behandlungseffekte unter Bewertung und angewandte Methoden bei der statistischen Analyse (EMA 1998 & 2014, Moher et al. 2010).

Subgruppenanalysen sollten, wenn möglich, a priori spezifiziert werden, um die statistische Verlässlichkeit von Ergebnissen zu erhöhen, was vor allem im Fall einer confirmatorischen Auslegung vorausgesetzt wird (EMA 1998 & 2014, Moher et al. 2010). Bevorzugt sollte dies im Nachhinein auch anhand von veröffentlichten Studienprotokollen oder Analyseplänen nachvollzogen werden können, da diese in der Regel noch vor dem Beginn statistischer Analysen anzufertigen sind (EMA 1998 & 2014, Moher et al. 2010). Zusätzlich ist auch eine eindeutige Vorabdefinition von Grenzwerten für die Kategorisierung von Subgruppen relevant, insofern diese anhand von kontinuierlich skalierten Variablen vorgenommen wird (EMA 1998 & 2014).

Zur Bewertung der Heterogenität von Behandlungseffekten zwischen einzelnen Subgruppen wird generell die ergänzende Anwendung von statistischen Interaktionstests empfohlen (EMA 1998 & 2014, Wang et al. 2007, Moher et al. 2010). Errechnete p-Werte für Interaktion sollten konsequent bei der Veröffentlichung von Subgruppenanalysen präsentiert werden, zusammen mit einer tabellarischen Auflistung von Ergebnissen für einzelne Subgruppen (Wang et al. 2007, Moher et al. 2010, Ting 2018). In der Regel kann in Kombination mit einer graphischen Veranschaulichung anhand von Forest-Plots eine übersichtliche und vollständige Präsentation dieser Daten erreicht werden (Cuzick 2005, Barraclough und Govindan 2010, EMA 2014).

Vor allem bedingt die häufige Anwendung multipler statistischer Tests bei Subgruppenanalysen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten falsch-positiver Resultate (EMA 1998 & 2014, Moher et al. 2010). Eine Adjustierung von Ergebnissen kann hilfreich sein, um die Fehlerwahrscheinlichkeit zu kontrollieren und die Verlässlichkeit zu erhöhen (Moher et al. 2010, EMA 2014). Geringere Fallzahlen innerhalb unterteilter Subgruppen führen darüber hinaus zu einer erheblichen Einschränkung der statistischen Aussagekraft, was ebenfalls bei der Interpretation von Ergebnissen berücksichtigt werden muss (Moreira et al. 2001, Burke et al. 2005). Prinzipiell kann davon ausgegangen werden, dass die Einhaltung von genannten Vorgaben zu einem methodisch angemessenen Standard bei der Planung, Durchführung und Berichterstattung von Subgruppenanalysen in klinischen Studien beiträgt (Lagakos 2006, Burke et al. 2015, Wijn et al. 2019).

2.1.3 Systematische Übersichtsarbeiten

In Zusammenschau stellen Ergebnisse vorangehender Übersichtsarbeiten eine relevante Vergleichsgrundlage dar. Durch zahlreiche Autoren wurde eine bestehende Inkonsistenz oder Unvollständigkeit bei der Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen in klinischen Studien kritisiert. (Assmann et al. 2000, Hernandez et al. 2006, Gabler et al. 2016). Eine mangelnde Einhaltung von geltenden methodischen Vorgaben konnte dabei unter anderem auch für randomisierte klinische Studien aus dem Themenbereich der kardiovaskulären Forschung aufgezeigt werden (Parker und Naylor 2000, Hernandez et al. 2006, Vidic et al. 2016).

Angesichts einer häufigeren Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen unter gewissen Umständen wurde die Hypothese geäußert, dass dies möglicherweise auch durch eine gezielte Einflussnahme bedingt sein könnte (Hirji und Fagerland 2009, Barraclough und Govindan 2010, Sun et al. 2011). So wurden Subgruppenanalysen gemäß Ergebnissen vorangehender Übersichtsarbeiten häufiger im Rahmen von randomisierten klinischen Studien mit großen Probandenkollektiven durchgeführt und veröffentlicht, was zudem auch für Studien ohne signifikante Ergebnisse bei der statistischen Primäranalyse zutraf (Hernandez et al. 2006, Sun et al. 2011, Gabler et al. 2016, Tanniou et al. 2016). Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass die Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen seltener in randomisierten klinischen Studien für die Bewertung chirurgisch-operativer Maßnahmen erfolgt ist (Sun et al. 2011, Tanniou et al. 2016).

Unter anderem publizierten die Autoren Assmann et al. Ergebnisse einer vergleichbaren systematischen Übersichtsarbeit, basierend auf einer methodischen Evaluation von 50 Publikationsartikeln klinischer Studien, deren Veröffentlichung während des Jahres 1997 durch die Journale „*NEJM*“, „*The Lancet*“, „*Journal of the American Medical Association*“ („*JAMA*“) und „*British Medical Journal*“ („*BMJ*“) erfolgt ist (Assmann et al. 2000). Moreira et al. verglichen ebenfalls 32 ausgewählte Artikel klinischer Studien, die im Verlauf des Jahres 1998 innerhalb der Zeitschriften „*NEJM*“, „*The Lancet*“, „*JAMA*“ und „*American Journal of Public Health*“ erschienen sind (Moreira et al. 2001).

Durch die Autoren Hernandez et al. erfolgte eine methodische Gegenüberstellung von 63 Publikationen randomisierter klinischer Studien aus dem Themenbereich der kardiovaskulären Forschung, wofür Artikel der Zeitschriften „*NEJM*“, „*The Lancet*“, „*BMJ*“, „*Circulation*“, „*JAMA*“, „*Annals of Internal Medicine*“ („*Ann Intern Med*“),

„*American Heart Journal*“ und „*American Journal of Cardiology*“ aus den Jahren 2002 und 2004 miteinbezogen wurden (Hernandez et al. 2006). Zeitnah hierzu publizierten auch Wang et al. Ergebnisse einer Evaluation von 95 Artikeln klinischer Studien der Zeitschrift „*NEJM*“ aus den Jahren 2005 und 2006 (Wang et al. 2007).

Im weiteren Verlauf ergänzten zunächst die Autoren Sun et al. einen methodischen Vergleich von Subgruppenanalysen aus 469 randomisierten Studien, die während des Jahres 2007 veröffentlicht worden sind (Sun et al. 2011). Später verglichen Gabler et al. 416 Artikel über randomisierte klinische Studien aus den Jahren 2007, 2010 und 2013, veröffentlicht innerhalb der Journale „*NEJM*“, „*The Lancet*“, „*JAMA*“, „*Ann Intern Med*“ und „*BMJ*“ (Gabler et al. 2016).

Zusammengefasst präsentierten zwischen 61 % und 70 % der hierbei ausgewerteten Publikationsartikel klinischer Studien Ergebnisse von mindestens einer Subgruppenanalyse (Assmann et al. 2000, Pocock et al. 2002, Hernandez et al. 2006, Wang et al. 2007, Gabler et al. 2016). Anhand von 32 % bis 41 % der jeweils betroffenen Artikel gelang es den Spezifikationszeitpunkt veröffentlichter Subgruppenanalysen nachzuvollziehen, worüber hinaus durch 28 % bis 46 % der Artikel über eine ergänzende Anwendung von Interaktionstests bei der statistischen Analyse berichtet wurde (Assmann et al. 2000, Moreira et al. 2001, Hernandez et al. 2006, Wang et al. 2007, Tanniou et al. 2016). Laut Assmann et al. reichte die Anzahl der veröffentlichten Subgruppenanalysen pro Artikel von eins bis 24, bei einem Median von vier Subgruppenanalysen pro Fall (Assmann et al. 2000, Pocock et al. 2002, Tanniou et al. 2016). Gemäß Hernandez et al. präsentierten 67 % der betroffenen Artikel Ergebnisse von mehr als fünf Subgruppenanalysen und lediglich 36 % der Artikel Ergebnisse von vollständig präspezifizierten Subgruppenanalysen (Hernandez et al. 2006). Gemäß den Autoren Wang et al. umfassten 58 % der miteinbezogenen Publikationen eine Präsentation von mehr als fünf Subgruppenanalysen, wobei in 46 % der Fälle eine ergänzende Anwendung von statischen Interaktionstests nachvollzogen werden konnte (Wang et al. 2007).

2.1.4 Weitere Informationsquellen

Bei der Anfertigung dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden inhaltliche und strukturelle Vorgaben des „*PRISMA Statement*“ berücksichtigt (Liberati et al. 2009, Moher et al. 2009). Soweit sinnvoll erfolgte eine Orientierung an der beigefügten „*PRISMA Checklist*“ (siehe unter A1: Seite 70, www.prisma-statement.org). Vorgehensweisen bei der Literatursuche wurden gemäß Empfehlung anhand eines Flussdiagramms beschrieben (Abbildung 2: Seite 27). Als Vorlage diente das zur Verfügung gestellte „*PRISMA Flow Diagram*“ (Liberati et al. 2009, Moher et al. 2009).

Um weitere Informationen über die Planung der veröffentlichten Studien und deren Subgruppenanalysen zu erlangen, erfolgte eine Überprüfung der vorhandenen Online-Registrierungen unter „*Clinical Trials*“ und „*EudraCT*“ (siehe unter: <https://www.clinicaltrials.gov>, <https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Abgesehen davon bestanden neben Studienprotokollen, welche ausschließlich für Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“ öffentlich zur Verfügung gestellt worden sind, keine weitere Möglichkeit, um die Vorabdefinition von veröffentlichten Subgruppenanalysen auch anhand externer Quellen zu verifizieren.

Darüber hinaus erfolgte die Einsicht von Autorenrichtlinien, welche bezüglich der Publikation von klinischen Studien durch Editoren der drei Zeitschriften zur Verfügung gestellt worden sind (siehe unter: <https://www.nejm.org/about-nejm/editorial-policies>, <https://www.thelancet.com/preparing-your-manuscript>, <https://www.ahajournals.org/circ/author-instructions>). Insbesondere für die beiden Zeitschriften „*NEJM*“ und „*The Lancet*“ konnten somit konkrete Vorgaben für die Veröffentlichung von Daten aus Subgruppenanalysen nachvollzogen werden. Auch gemäß diesen Richtlinien sollte es als obligatorisch angesehen werden, Informationen bezüglich der Planung und Durchführung von Subgruppenanalysen bei deren Publikation eindeutig und vollständig darzulegen. Editoren der Zeitschrift „*NEJM*“ verweisen diesbezüglich explizit auf Empfehlungen der Autoren Wang et al. (Wang et al. 2007). Für das Journal „*Circulation*“ konnten demgegenüber keine gezielten Vorgaben bezogen auf die ergänzende Veröffentlichung von Subgruppenanalysen identifiziert werden. Allerdings wird hier für die Publikation klinischer Studien grundsätzlich eine ausreichende Konformität gegenüber Vorgaben des „*CONSORT Statement*“ gefordert (Moher et al. 2010, Schulz et al. 2010).

2.2 Recherche und Literatúrauswahl

Als Grundlage erfolgte die Durchführung einer Literaturrecherche innerhalb der digitalen Archive von drei ausgewählten medizinischen Fachzeitschriften, „*NEJM*“, „*The Lancet*“ und „*Circulation*“. Unter Verwendung implementierter Suchfunktionen („*Advanced Search*“) wurden Archiveinträge anhand des Stichworts „*random**“ eingegrenzt, um somit sämtliche Publikationsartikel über klinische Studien zu erfassen, deren Titel oder Volltexte die Begriffe „*random*“, „*randomly*“, „*randomized*“ oder „*randomised*“ beinhalten. Anschließend wurden anhand der verfügbaren Optionen weitere Suchkriterien festgelegt, um die Identifikation von geeigneten Artikeln zu beschleunigen.

Für die Suche innerhalb des digitalen Archivs der Zeitschrift „*NEJM*“ wurde das genannte Stichwort in das Feld „*Search all the words*“ eingefügt (siehe unter: <https://www.nejm.org/medical-search>). Anschließend erfolgte die Auswahl der Optionen „*Search within full text*“ und „*Search by specific date range*“ (Januar 2015 - Dezember 2016), worüber hinaus die Möglichkeit bestand, ausgegebene Einträge mit der Funktion „*Filter by article category*“ auf die Kategorie „*Clinical research*“ zu beschränken.

Gleichermaßen wurden Archiveinträge der Zeitschrift „*The Lancet*“ mit dem Feld „*Search terms*“ anhand des Stichworts „*random**“ eingegrenzt (siehe unter: <https://www.thelancet.com/search/advanced?searchType=advanced>). Ausgegebene Archiveinträge wurden daraufhin durch Auswahl der Kategorie „*Research article*“ auf originale Artikel klinischer Studien beschränkt und unter „*Date range*“ anhand des Erscheinungsdatums sortiert. Durch Auswahl der Option „*Limit to journal*“ war es zudem möglich, Publikationen von zugehörigen Subtiteljournalen auszuschließen.

Nach Einfügen des Suchbegriffs unter „*Enter Search term*“ wurden auch Archiveinträge des Journals „*Circulation*“ durch Auswahl der Kategorie „*Research*“ auf originale Publikationsartikel von klinischen Studien begrenzt (siehe unter: <https://www.ahajournals.org/search/advanced>). Zusätzlich erfolgte die Auswahl der Optionen „*Advanced Search: All content*“ und „*Exclude Meeting Abstracts*“, woraufhin anhand der „*Custom Range*“ eine Eingrenzung in Abhängigkeit des Erscheinungsdatums vorgenommen werden konnte.

Im Verlauf der beschriebenen Literaturrecherche wurde schließlich eine gezielte Auswahl von originalen Publikationsartikeln über randomisierte klinische Studien aus

dem Themenbereich der kardiovaskulären Forschung vorgenommen, deren Veröffentlichung während der beiden Jahre 2015 und 2016 erfolgt ist. Als Einschlusskriterium wurde eine entsprechende Bezugnahme auf Erkrankungen des humanen Kreislaufsystems gemäß Kapitel IX der ICD-10-GM Klassifikation (Version 2018) der „WHO“ vorausgesetzt (DIMDI 2017).

Besonderes Augenmerk lag darauf, den Miteinbezug von Folgepublikationen bereits zuvor veröffentlichter Studien zu vermeiden, worüber hinaus auch Artikel zugehöriger Subtiteljournale unberücksichtigt blieben. Um einer mehrfachen Wertung von Publikationen selber Studien vorzubeugen, erfolgte die Zusammenfassung betroffener Artikel bei der Literaturlauswertung. Zugleich wurden auch Artikel für die gemeinsame Veröffentlichung von mehreren Studien als eine Publikation gewertet. Die Anzahl der jeweils aussortierten Artikel kann anhand des angefertigten Flussdiagramms nachvollzogen werden (Abbildung 2: Seite 27).

2.3 Auswertung und Datenerhebung

Vor Beginn der Literaturlauswertung galt es festzustellen, ob neben den publizierten Volltext-Artikeln ergänzend auch Studienprotokolle oder Datenanhänge einsehbar zur Verfügung gestellt worden sind. Deren Berücksichtigung war essentiell, um sämtliche durchgeführten Subgruppenanalysen vollständig identifizieren zu können. Zudem umfassten beigefügte Studienprotokolle mitunter wesentliche Informationen bezüglich der Planung dieser Subgruppenanalysen. Erhobene Daten basieren ausschließlich auf Angaben und Beschreibungen durch verfassende Autoren, die anhand der ausgewerteten Artikel und beigefügten Materialien reproduzierbar nachvollzogen werden konnten. Diskrepanzen wurden im Rahmen einer Konsensus Diskussion mit beiden betreuenden Mentoren gelöst. Die Archivierung erfolgte in tabellarischer Standardform unter Verwendung der Software „IBM SPSS“, Version 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Zunächst wurde geprüft, wie viele der miteinbezogenen Artikel Ergebnisse von mindestens einer Subgruppenanalyse präsentieren, deren Durchführung im Rahmen der zugrundeliegenden randomisierten Studien erfolgt ist. Jeder Vergleich von gemessenen Behandlungseffekten zwischen Subgruppen von Studienprobanden, deren Einteilung auf der individuellen Ausprägung definierter Basischarakteristika oder weiterer Merkmale basiert, sowie die optionale Durchführung eines Interaktionstests

wurden als Subgruppenanalyse gewertet. Anhand von jedem Artikel wurde dabei nachvollzogen, ob Subgruppenanalysen neben primären Endpunkten auch für sekundäre oder Sicherheitsendpunkte durchgeführt worden sind. Anschließend wurde die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis „Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse“ in Abhängigkeit des publizierenden Journals, der Anzahl der in die statistische Analyse eingeschlossenen Probanden und der statistischen Signifikanz des primären Studienergebnisses ermittelt. Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich zwischen Artikeln von Studien über pharmazeutische, chirurgische, endovaskuläre oder sonstige therapeutische Maßnahmen sowie Artikeln von Überlegenheits- oder Nicht-Unterlegenheitsstudien. In Zusammenschau war von Interesse, ob gemäß vorbestehenden Kenntnissen unter gewissen Umständen eine häufigere Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen im Rahmen der veröffentlichten randomisierten klinischen Studien erfolgt ist.

Basierend auf Angaben verfassender Autoren wurde der Spezifikationszeitpunkt veröffentlichter Subgruppenanalysen ermittelt und eine Unterscheidung zwischen Artikeln mit der Präsentation von a priori oder post-hoc spezifizierten Analysen vorgenommen. Dabei wurde berücksichtigt, ob Artikel mitunter eine Publikation von sowohl präspezifizierten als auch im Nachhinein ergänzten Subgruppenanalysen umfassen. Die Präspezifikation von Subgruppenanalysen wurde angenommen, sobald es gelang eine adäquate Beschreibung dieses Vorgangs anhand der ausgewerteten Artikel nachzuvollziehen. Im Fall a priori spezifizierter Subgruppenanalysen war es Ziel, deren Vorabdefinition auch anhand von angefertigten Studienprotokollen zu verifizieren, vorausgesetzt dass diese öffentlich verfügbar waren. Insbesondere wurde darauf geachtet, ob anhand der Protokolle sowohl eine Festlegung von subgruppendefinierenden Variablen als auch Grenzwerten für die Kategorisierung von Probanden in Abhängigkeit der Ausprägung kontinuierlich skalierten Variablen nachvollzogen werden kann.

Unter Berücksichtigung beigefügter Datenanhänge wurde daraufhin die Anzahl der pro Artikel veröffentlichten Subgruppenanalysen gezählt, entsprechend der Summe aller spezifizierten subgruppendefinierenden Variablen oder einem Vielfachen hiervon, insofern ein Vergleich von mehr als zwei Behandlungsgruppen oder verschiedenen Behandlungseffekten erfolgt ist. Zudem wurde geprüft, ob präsentierte Ergebnisse aufgrund der Anwendung multipler statistischer Tests adjustiert worden sind. Grundsätzlich kann nicht davon ausgegangen werden, dass Artikel klinischer Studien

zwangsläufig eine vollständige Publikation aller implementierten Subgruppenanalysen umfassen. Deswegen blieb teilweise unklar, ob im Rahmen der veröffentlichten randomisierten klinischen Studien noch weitere, lediglich unerwähnte Subgruppenanalysen durchgeführt worden sind.

Im weiteren Verlauf wurde beurteilt, wie häufig bei der Durchführung von Subgruppenanalysen eine ergänzende Anwendung von statistischen Interaktionstests erfolgt ist. Basierend auf veröffentlichten Ergebnissen wurde schließlich beurteilt, ob signifikante Interaktion zwischen Subgruppen nachgewiesen werden konnte, abhängig davon ob und wie viele der präsentierten p-Werte für Interaktion das Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ unterschreiten. Zusätzlich wurde vermerkt, für welche Merkmale signifikante Interaktionseffekte, also eine signifikante Behandlungseffektheterogenität, beobachtet werden konnten und welche Grenzwerte dabei für die Definition von Subgruppen anhand kontinuierlich skalierten Variablen spezifiziert worden sind.

Davon abgesehen war von Interesse, anhand welcher Variablen im Rahmen der zugrundeliegenden randomisierten Studien standardmäßig eine Unterteilung von Subgruppen erfolgt ist. Diesbezüglich bestand die Erwartung, dass vor allem prädiktive Parameter für den Verlauf von kardiovaskulären Erkrankungen gehäuft für die Stratifikation von Studienprobanden spezifiziert worden sind, wie zum Beispiel deren Alter, Geschlecht oder die Vorerkrankung an Diabetes mellitus. Angesichts dessen wurde ermittelt, wie viele Artikel Ergebnisse von mindestens einer Subgruppenanalyse für die Bewertung der Einflussnahme etwaiger Variablen präsentieren. Besonderes Augenmerk lag dabei ebenfalls auf einer Gegenüberstellung von definierten Grenzwerten für die Einteilung von Subgruppen anhand kontinuierlich skalierten Variablen.

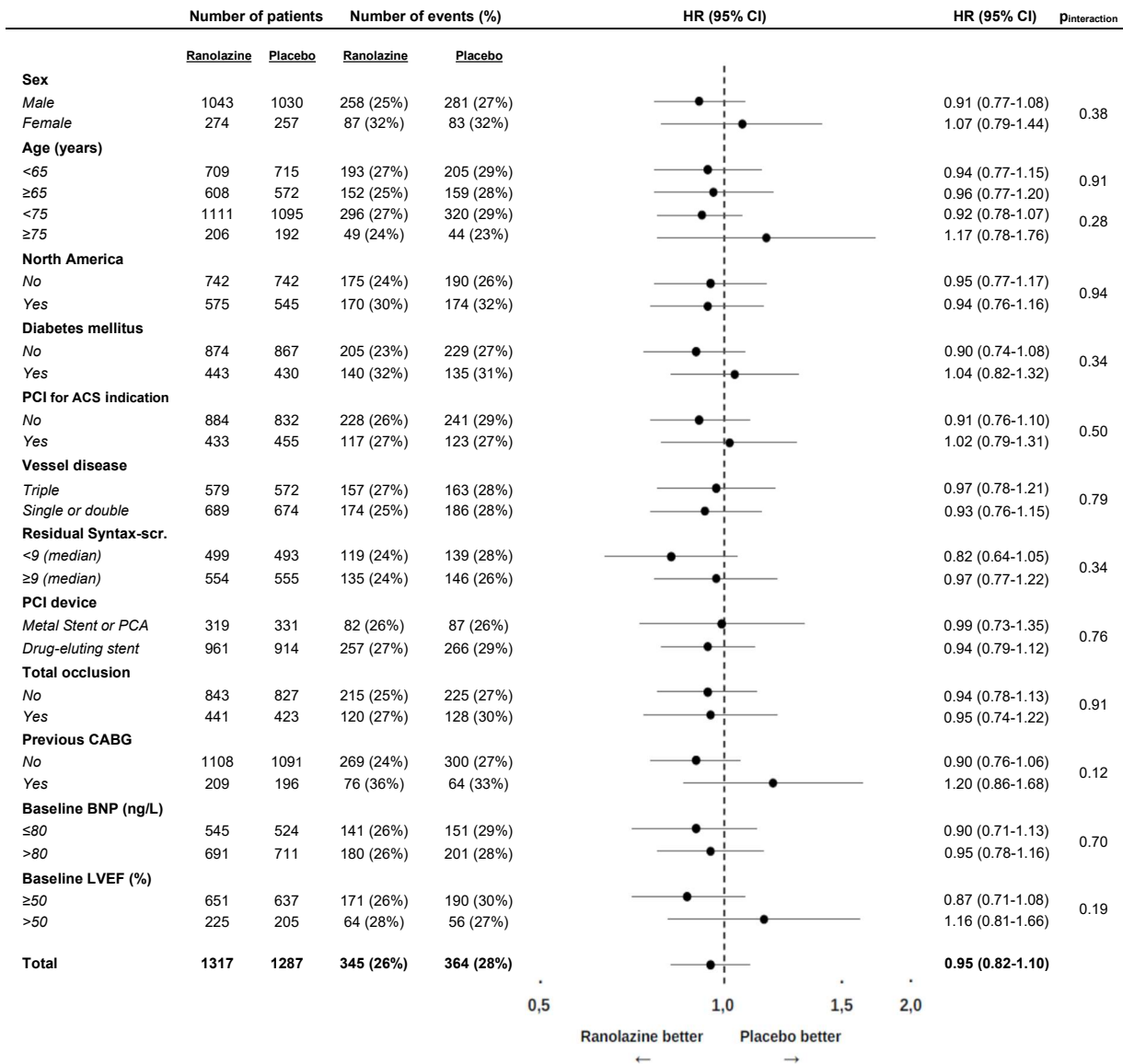
Einhergehend wurde in jedem Fall nachvollzogen, wie umfangreich Ergebnisse von Subgruppenanalysen innerhalb der Artikel und beigefügten Datenanhänge präsentiert werden und ob diese auch Materialien zur graphischen Veranschaulichung umfassen, wie zum Beispiel Forest-Plots, Balkendiagramme oder Kaplan-Meier-Kurven. Darüber hinaus wurde beachtet, ob bereits im „Abstract“ der Artikel Informationen über durchgeführte Subgruppenanalysen enthalten waren.

2.4 Exemplarische Veranschaulichung von Grundlagen

Vorgehensweisen bei der Literaturobwertung können anhand eines ausgewählten Fallbeispiels exemplarisch veranschaulicht werden. Durch Weisz et al. erfolgte die Veröffentlichung der randomisierten „*RIVER-PCI*“ Studie zur Bewertung der Wirksamkeit einer antianginösen Therapie mit bis zu 2000 mg Ranolazin täglich gegenüber Placebo, begonnen bei Patienten mit chronischer Angina Pectoris innerhalb von 14 Tagen nach durchlaufener perkutaner Koronarintervention (PCI) mit unvollständiger Revaskularisation (Weisz et al. 2016). Als zusätzliches Einschlusskriterium wurde der Nachweis einer oder mehrerer verbleibender Läsionen mit einer Stenosierung von mindestens 50 % in Koronararterien über zwei Millimeter Durchmesser vorausgesetzt (Weisz et al. 2016). Durch Behandlung von Probanden mit dem Wirkstoff Ranolazin konnte keine signifikante Verzögerung des primären klinischen Endpunkts erreicht werden, nämlich der notwendigen Hospitalisierung von Probanden aufgrund ischämischer Beschwerden oder der Durchführung von weiteren Maßnahmen zur koronaren Revaskularisation (Hazard Ratio (HR): 0,95, 95% Konfidenzintervall 0,82 bis 1,10, $p = 0,48$) (Weisz et al. 2016).

Zusätzlich erfolgte die Durchführung und Veröffentlichung von insgesamt 14 Subgruppenanalysen. Ergebnisse von zwölf dieser Subgruppenanalysen für den Vergleich des primär gemessenen Behandlungseffekts werden anhand der abgebildeten Tabelle mit Forest-Plot präsentiert (Abbildung 1). Die linke Spalte stellt eine Auflistung von spezifizierten subgruppendifinierenden Variablen dar, was unter anderem kategoriale Merkmale von Probanden umfasst, wie deren Geschlecht, Herkunft oder die Vorerkrankung an Diabetes mellitus. Darüber hinaus wurde auch eine Kategorisierung von Subgruppen in Abhängigkeit kontinuierlich skalierten Variablen vorgenommen, zum Beispiel anhand des Alters, der gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion („*Baseline LVEF*“) oder der „*B-type natriuretic peptide*“-Konzentration („*Baseline BNP*“) von Probanden zum Zeitpunkt der Randomisierung. Dabei erfolgte die Einteilung in jeweils zwei Subgruppen anhand der gemessenen LVEF und BNP-Konzentration, wofür die Grenzwerte von 50 % oder 80 ng/l definiert wurden (Weisz et al. 2016). Demgegenüber wurden anhand der Grenzwerte von entweder 65 oder 75 Jahren insgesamt vier verschiedene Subgruppenkategorien in Abhängigkeit des Alters von Probanden eingeteilt (Weisz et al. 2016). Für jede unterteilte Kategorie kann anhand der nächsten beiden Spalten nachvollzogen werden, wie viele Probanden durch diese miteinbezogen wurden.

Abbildung 1: Darstellung von Resultaten aus Subgruppenanalysen der randomisierten *RIVER-PCI* Studie basierend auf Ergebnissen der Autoren Weisz et al.



"Figure 3: Subgroup analysis of the primary efficacy endpoint

PCI=percutaneous coronary revascularization. ACS=acute coronary syndrome. PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty. CABG=coronary artery bypass graft surgery. BNP=B-type natriuretic protein. LVEF=left ventricular ejection fraction." (The Lancet, Weisz et al. 2016)

Tabellarische Auflistung und Forest-Plot für die Präsentation von Ergebnissen durchgeführter Subgruppenanalysen. „Der Behandlungseffekt für den primären Endpunkt war zwischen den Subgruppen konsistent“: *"The treatment effect for the primary endpoint was consistent across subgroups."* (The Lancet, Weisz et al. 2016)

Innerhalb des publizierten Volltext-Artikels wird beschrieben, dass keine vollständige Präspezifikation dieser veröffentlichten Subgruppenanalysen erfolgt ist (Weisz et al. 2016).

Anhand des beigefügten Forest-Plots können weitere relevante Informationen abgeleitet werden (Abbildung 1). Die vertikale und gestrichelte Referenzlinie zeigt den Schrankenwert für Risikoäquivalenz zwischen beiden Behandlungsgruppen unter Einnahme von Ranolazin gegenüber Placebo für den primären Endpunkt an, entsprechend eines Hazard Ratios von 1,0. Bei derartigen Abbildungen kann mitunter eine zweite vertikale Referenzlinie abgebildet sein, entsprechend der gemessenen Behandlungseffektivität innerhalb des beobachteten Gesamtkollektivs. Darauf wird jedoch in der Regel verzichtet, insofern hier zuvor kein signifikanter Unterschied zwischen einzelnen Behandlungsgruppen nachgewiesen werden konnte. Horizontale Linien repräsentieren demgegenüber errechnete Konfidenzintervalle, welche die real bestehende Hazard Ratio unter Therapie mit Ranolazin gegenüber Placebo mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % überdecken. Angezeigt wird auch die Lage der Punktschätzer für das Hazard Ratio zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb einzelner Subgruppen. Sowohl Effektschätzer („HR“) als auch zugehörige Konfidenzintervalle („95% CI“) werden daneben für alle Subgruppen tabellarisch aufgeführt (Abbildung 1). In diesem Fall wird eine Hazard Ratio als Effektschätzer präsentiert, da eine Ereigniszeitanalyse mit entsprechender Anwendung einer Cox-Regression durchgeführt wurde (Weisz et al. 2016).

Die rechte Spalte umfasst darüber hinaus eine Auflistung von errechneten p-Werten für die Interaktion des primär gemessenen Behandlungseffekts zwischen einzelnen Subgruppen (Abbildung 1). In der Regel wird auch für Ergebnisse von Interaktionstests ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ definiert, um die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art zu kontrollieren. Dies entspricht der Wahrscheinlichkeit für die irrtümliche Ablehnung der Annahme, dass kein signifikanter Unterschied der Behandlungseffektivität von Ranolazin gegenüber Placebo zwischen einzelnen Subgruppen besteht. Somit zeigte sich zufolge der veröffentlichten Ergebnisse keine statistisch signifikante Heterogenität in Abhängigkeit der zwölf spezifizierten Variablen, da keiner der präsentierten p-Werte für Interaktion das definierte Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ unterschreitet (Weisz et al. 2016).

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Software „IBM-SPSS“, Version 24.0. Zu Beginn erfolgte eine deskriptive Analyse, in der präsentierte tabellarische und graphische Materialien angefertigt wurden. Für erhobene kategoriale Merkmale („Statistische Signifikanz des primären Studienergebnisses“, „Art des Hypothesentests“, „Art einer therapeutischen Maßnahme unter Bewertung“) wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Für kontinuierlich skalierte Merkmale („Anzahl der pro Artikel veröffentlichten Subgruppenanalysen“, „Anzahl der in die statistische Analyse eingeschlossenen Studienprobanden“) wurden jeweils Mittelwert, Maximum, Minimum, Median sowie 25%- und 75%-Perzentile ermittelt.

Zur Bewertung der Assoziation der Zielgröße „Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse durch Artikel randomisierter klinischer Studien“ mit weiteren Charakteristika wurden χ^2 -Tests durchgeführt. Zusätzlich erfolgte die Anwendung eines logistischen Regressionsmodells, um die simultane Einflussnahme mehrerer Variablen auf die Wahrscheinlichkeit für die Veröffentlichung von Subgruppenanalysen zu berücksichtigen, inklusive der Anzahl eingeschlossener Studienprobanden, der statistischen Signifikanz primärer Studienergebnisse und des publizierenden Journals. Entsprechende Odds Ratios mit zugehörigen Konfidenzintervallen werden präsentiert. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen innerhalb eines Artikels und der Anzahl für die statistische Analyse eingeschlossener Probanden wurde gemäß Korrelation nach Spearman bewertet. Die Durchführung von Hypothesentests erfolgte in jedem Fall zweiseitig und mit einem definierten Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Im Verlauf der durchgeführten Literaturrecherche konnten 1462 korrespondierende Einträge innerhalb der digitalen Archive der drei ausgewählten Fachzeitschriften identifiziert werden (Abbildung 2). Nach Begrenzung auf die Kategorie „*Clinical Research*“ verblieben 671 restliche Einträge, inklusive einer Anzahl von 175 Publikationsartikeln randomisierter klinischer Studien aus dem Themenbereich der kardiovaskulären Forschung. Davon wurden 43 Folgepublikationen bereits zuvor veröffentlichter Studien ausgeschlossen. Darüber hinaus blieben Artikel über zwei weitere adäquate randomisierte klinische Studien unberücksichtigt (Yusuf et al. 2016_(a), Lonn et al. 2016), da deren Veröffentlichung zum gleichen Zeitpunkt auch in Zusammenfassung erfolgt ist (Yusuf et al. 2016_(b)).

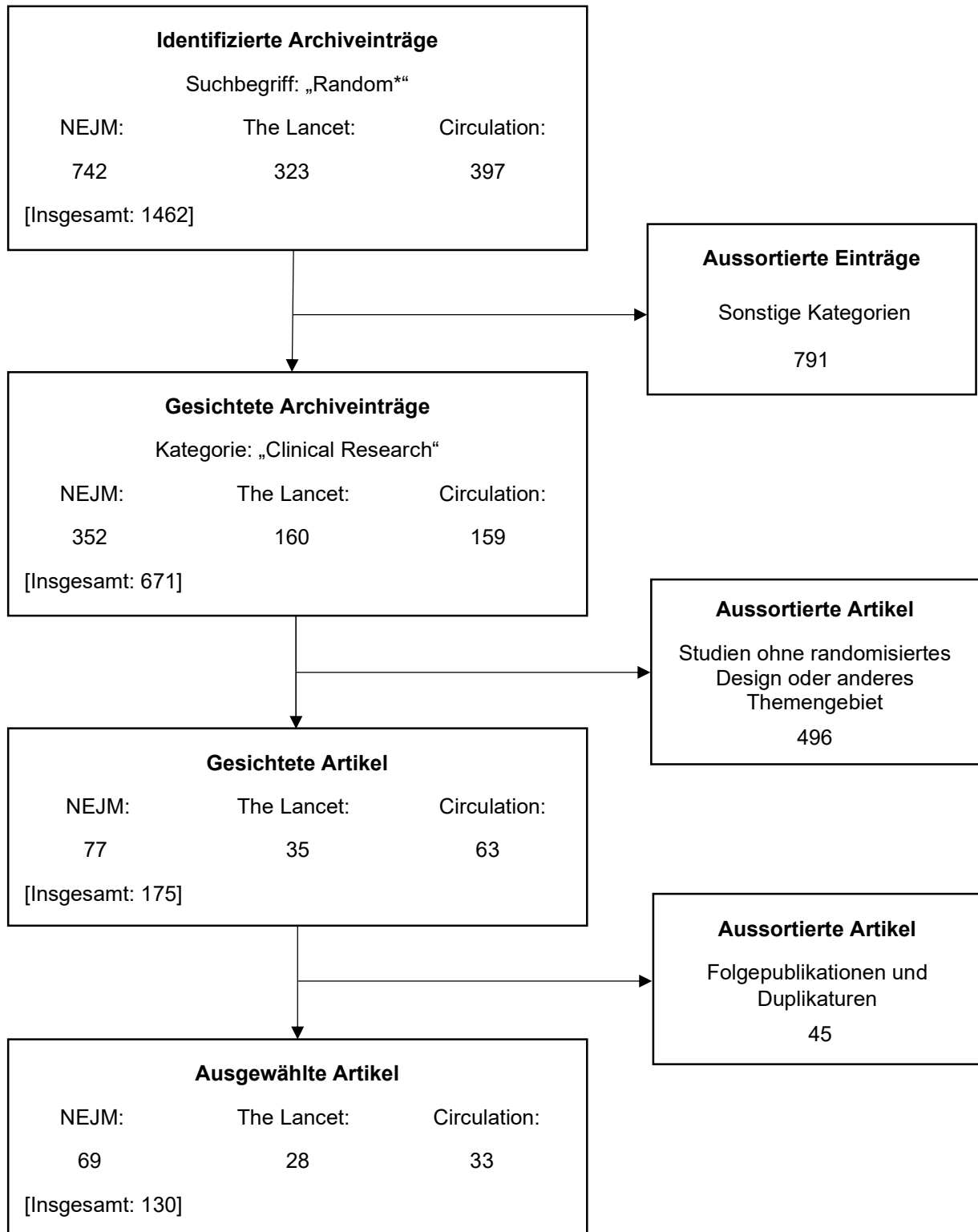
Somit wurden im Rahmen dieser Übersichtsarbeit 130 originale Publikationsartikel über randomisierte klinische Studien miteinbezogen (siehe unter A2: Seite 72), was 69/130 (53%) Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“, 28/130 (22%) Artikel aus dem Journal „*The Lancet*“ und 33/130 (25%) Artikel aus dem Journal „*Circulation*“ umfasste (Tabelle 1: Seite 29). Davon wurden 74/130 (57%) Artikel im Jahr 2015 und 56/130 (43%) Artikel während des folgenden Jahres 2016 veröffentlicht (Tabelle 1).

3.2 Häufigkeit der Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen

Insgesamt präsentierten 89/130 (68%) der ausgewählten Artikel Ergebnisse von mindestens einer Subgruppenanalyse mit Bezug auf primäre (89/89, 100%) oder weitere Studienendpunkte (28/89, 31%) (Tabelle 1). Dies traf auf jeweils 59/69 (86%) Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“, 17/28 (61%) Artikel der Zeitschrift „*The Lancet*“ und 13/33 (39%) Artikel des Journals „*Circulation*“ zu ($p < 0,001$) (Tabelle 1, Abbildung 3: Seite 30).

Für Artikel mit der Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse betrug die durchschnittliche Anzahl der in die statistische Analyse eingeschlossenen Probanden bei den zugrundeliegenden Studien 3789 („*NEJM*“: 4722, „*The Lancet*“: 2109, „*Circulation*“: 1753), im Vergleich zu einer durchschnittlichen Anzahl von 611 Probanden bei den verbleibenden Artikeln („*NEJM*“: 912, „*The Lancet*“: 829, „*Circulation*“: 340) (Tabelle 1, Abbildung 4: Seite 31). Somit zeigte sich, dass die

Abbildung 2: Flussdiagramm - Recherche und Literatursauswahl



Recherche und Literatursauswahl innerhalb der digitalen Archive der Zeitschriften „*NEJM*“, „*The Lancet*“ und „*Circulation*“ (Publikationszeitraum: Januar 2015 – Dezember 2016).

Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen deutlich häufiger im Rahmen von randomisierten klinischen Studien mit großen Probandenkollektiven erfolgt ist ($p < 0,001$) (Tabelle 1).

Insgesamt reichte die Anzahl der in die statistische Primäranalyse eingeschlossenen Probanden bei den veröffentlichten Studien von 14 bis 24081 („*NEJM*“: 14 bis 24801, „*The Lancet*“: 47 bis 8404, „*Circulation*“: 22 bis 7402), bei einer durchschnittlichen Anzahl von 2787 Probanden („*NEJM*“: 4170, „*The Lancet*“: 1606, „*Circulation*“: 897) (Tabelle 2: Seite 33). Folglich wurden Studien mit umfassenden Probandenkollektiven öfter durch das Journal „*NEJM*“ publiziert.

Durch 46/80 (58%) Artikel über randomisierte klinische Studien mit statistisch signifikanten Primärergebnissen erfolgte die Präsentation von mindestens einer Subgruppenanalyse, gegenüber einem Anteil von 43/50 (86%) Artikeln für die Veröffentlichung von Studien mit dazu konträren, nicht signifikanten Ergebnissen für primäre Endpunkte ($p < 0,001$) (Tabelle 1, Abbildung 5: Seite 32).

Es ergaben sich diesbezüglich keine relevanten Unterschiede zwischen Publikationen von randomisierten Überlegenheitsstudien (71/104, 68%) oder Nicht-Unterlegenheitsstudien (18/26, 69%) ($p = 0,925$) (Tabelle 1). Selbes galt auch für den Vergleich zwischen Publikationen von Studien über pharmazeutische (44/64, 69%), chirurgische (6/9, 67%), endovaskuläre (22/29, 76%) oder sonstige (17/28, 61%) therapeutische Maßnahmen ($p = 0,675$) (Tabelle 1).

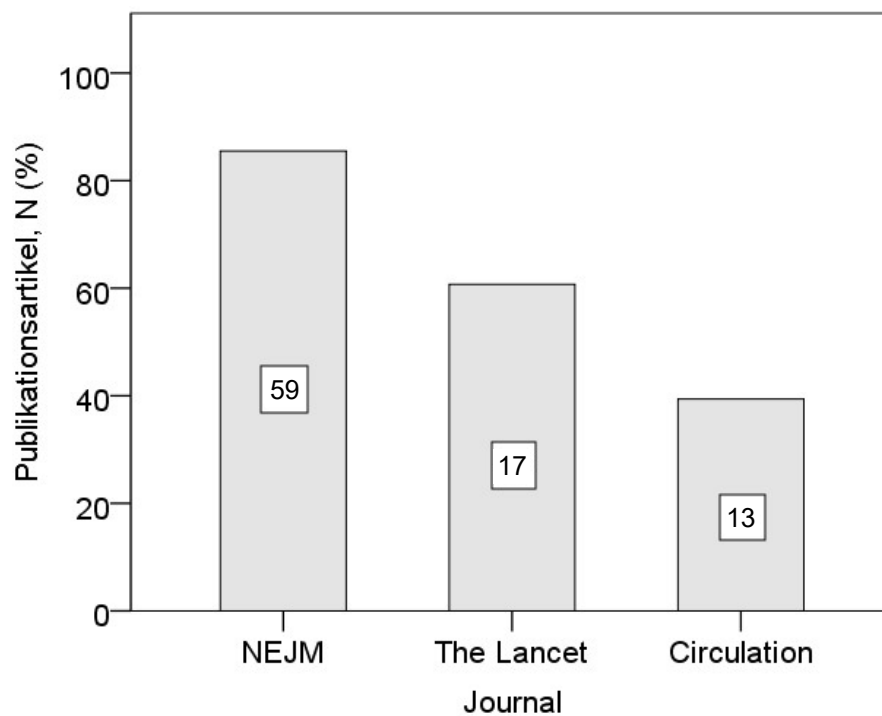
Anhand eines logistischen Regressionsmodells erfolgte die Durchführung einer multivariablen Analyse unter gleichzeitiger Berücksichtigung relevant erscheinender Einflussfaktoren. Gemäß dieser Ergebnisse erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung und Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse im Rahmen von randomisierten klinischen Studien ebenfalls in Abhängigkeit der Anzahl der in die statistische Analyse eingeschlossenen Studienprobanden (Odds Ratio [OR] = 1,41 pro 500 Probanden, 95% Konfidenzintervall [KI] 1,11 bis 1,77, $p = 0,004$), der fehlenden statistischen Signifikanz primärer Studienergebnisse (OR = 4,42, 95% KI 1,55 bis 12,6, $p = 0,005$) und des publizierenden Journals ($p = 0,020$, „*NEJM*“ vs. „*Circulation*“: OR = 4,76, 95% KI 1,57 bis 14,4; „*The Lancet*“ vs. „*Circulation*“: OR = 1,83, 95 % KI 0,56 bis 6,01).

Tabelle 1: Häufigkeit der Veröffentlichung von Subgruppenanalysen

	NEJM	The Lancet	Circulation	Insgesamt
Jahr (Publikation)				
2015:	33/42 (76)	7/15 (47)	7/17 (41)	47/74 (64)
2016:	26/27 (96)	10/13 (77)	6/16 (38)	42/56 (75)
Probandenanzahl				
≤ 259:	4/8 (50)	3/7 (43)	2/17 (12)	9/32 (28)
260 – 1136:	13/16 (81)	4/9 (44)	5/8 (63)	22/33 (67)
1137 – 2890:	19/21 (90)	5/6 (83)	4/6 (67)	28/33 (85)
≥ 2891:	23/24 (96)	5/6 (83)	2/2 (100)	30/32 (94)
Hypothesentest				
Überlegenheit:	48/55 (87)	11/20 (55)	12/29 (41)	71/104 (68)
Nicht-Unterlegenheit:	11/14 (78)	6/8 (75)	1/4 (25)	18/26 (69)
Primäre Analyse				
Signifikant:	28/37 (76)	11/20 (55)	7/23 (30)	46/80 (58)
Nicht Signifikant:	31/32 (97)	6/8 (75)	6/10 (60)	43/50 (86)
Maßnahme				
Pharmazeutisch:	32/36 (89)	8/14 (57)	4/14 (29)	44/64 (69)
Chirurgisch:	6/7 (86)	0/2 (0)	0/0 (-)	6/9 (67)
Endovaskulär:	13/16 (81)	7/8 (88)	2/5 (40)	22/29 (76)
Sonstige:	8/10 (80)	2/4 (50)	7/14 (50)	17/28 (61)
	59/69 (86)	17/28 (61)	13/33 (39)	89/130 (68)

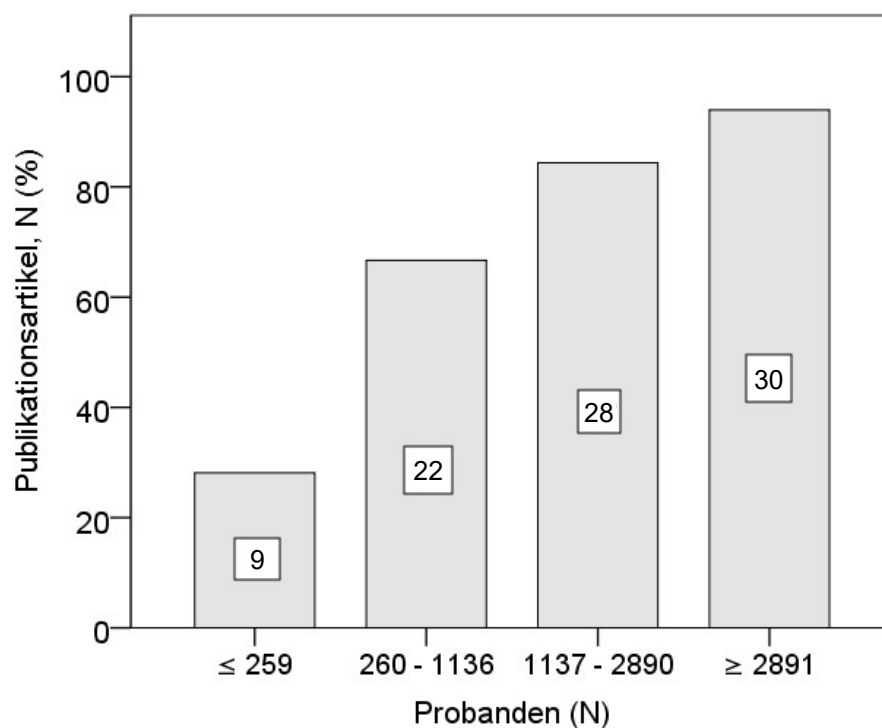
Häufigkeit der Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse durch Artikel randomisierter klinischer Studien. Es werden absolute (n/N) und relative (%) Häufigkeiten dieser Artikel für jede Kategorie präsentiert.

Abbildung 3: Balkendiagramm - Häufigkeit der Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen (I)



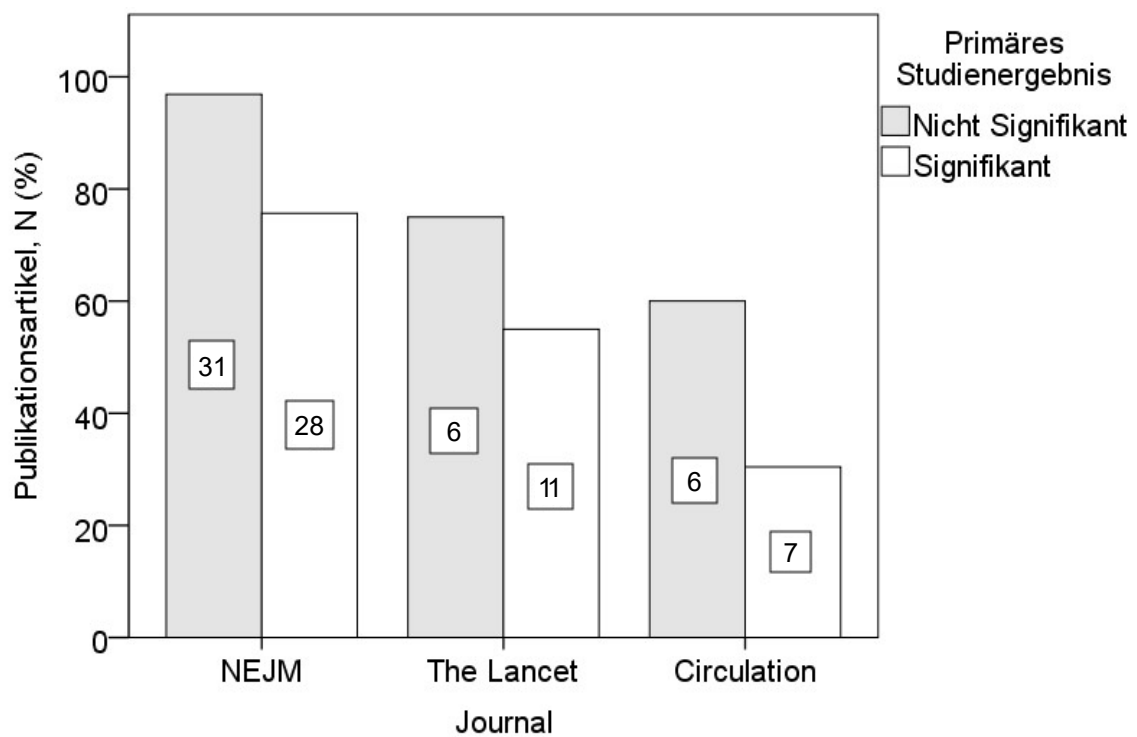
Häufigkeit der Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse durch Artikel randomisierter klinischer Studien in Abhängigkeit des publizierenden Journals.

Abbildung 4: Balkendiagramm - Häufigkeit der Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen (II)



Häufigkeit der Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse durch Artikel randomisierter klinischer Studien in Abhängigkeit der Anzahl der in die statistische Primäranalyse eingeschlossenen Studienprobanden.

Abbildung 5: Balkendiagramm - Häufigkeit der Durchführung und Publikation von Subgruppenanalysen (III)



Häufigkeit der Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse durch Artikel randomisierter klinischer Studien in Abhängigkeit der statistischen Signifikanz primärer Studienergebnisse.

Tabelle 2: Anzahl eingeschlossener Studienprobanden

Journal	SGA* enthalten	Artikel (N)	Mw.	Min.	1. Quartil	Median	3. Quartil	Max.
NEJM	Ja:	59	4722	110	970	2032	7020	24081
	Nein:	10	912	14	93	278	1561	4465
	Gesamt:	69	4170	14	616	1905	5361	24081
The Lancet	Ja:	17	2109	168	454	1215	3116	8404
	Nein:	11	829	47	109	399	501	4146
	Gesamt:	28	1606	47	261	564	2578	8404
Circulation	Ja:	13	1753	60	332	617	1729	7402
	Nein:	20	340	22	119	203	290	2291
	Gesamt:	33	897	22	151	253	908	7402
Gesamt	Ja:	89	3789	60	622	1905	4265	24081
	Nein:	41	611	14	107	246	438	4465
	Gesamt:	130	2787	14	260	1136	2890	24081

Vergleich der Anzahl der für randomisierte klinische Studien in die statistische Primäranalyse eingeschlossenen Probanden. Es werden Mittelwert (Mw.), Minimum (Min.), Maximum, Median (Max.) sowie 25 - (1. Quartil) und 75 % Perzentile (3. Quartil) präsentiert.

*SGA = Subgruppenanalyse

3.3 Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen

Unter den betroffenen Publikationen randomisierter klinischer Studien betrug die durchschnittliche Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen 17 pro Artikel (Median: 13, Tabelle 3). Im Vergleich ergab sich ein Mittelwert von 20 präsentierten Subgruppenanalysen für Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“ (Median: 14), 16 für das Journal „*The Lancet*“ (Median: 11) und acht für das Journal „*Circulation*“ (Median: 7) (Tabelle 3). In Zusammenschau reichte die Anzahl der pro Artikel veröffentlichten Subgruppenanalysen von eins („*NEJM*“: 3, „*The Lancet*“: 1, „*Circulation*“: 1) bis 101 („*NEJM*“: 101, „*The Lancet*“: 46, „*Circulation*“: 21) (Tabelle 3). Entsprechend zeigten sich diesbezüglich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den drei Journalen (Tabelle 3, Abbildung 6: Seite 36).

Die Anzahl der pro Artikel veröffentlichten Subgruppenanalysen war darüber hinaus abhängig von der Anzahl eingeschlossener Studienprobanden, wobei durch Artikel von Studien mit größeren Probandenkollektiven zugleich auch mehr Subgruppenanalysen präsentiert wurden ($r^* = 0,414$, $p < 0,001$) (Tabelle 3, Abbildung 5: Seite 37). Dieser Effekt war nicht für alle Journale konstant ausgeprägt, da ein entgegengesetzter Zusammenhang für Publikationen der Zeitschrift „*Circulation*“ beobachtet wurde („*NEJM*“: $r = 0,389$, „*The Lancet*“: $r = 0,591$, „*Circulation*“: $r = -0,168$).

Entgegen der Wahrscheinlichkeit für die Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse zeigte sich hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl pro Artikel publizierter Subgruppenanalysen keine relevante Abhängigkeit von der statistischen Signifikanz primärer Studienergebnisse (17 vs. 18) (Tabelle 3, Abbildung 8: Seite 38).

Insgesamt präsentierten 79/89 (89%) Publikationsartikel Ergebnisse von mehr als fünf, 53/89 (60%) Artikel Ergebnisse von mehr als zehn, 33/89 (37%) Artikel Ergebnisse von mehr als 15 und 25/89 (28%) Artikel Ergebnisse von über 20 Subgruppenanalysen. Trotz dessen erfolgte lediglich in 2/89 (2%) Fällen eine nachvollziehbare Adjustierung von p-Werten hinsichtlich der Durchführung multipler statistischer Tests (Wright et al. 2015, Kernan et al. 2016).

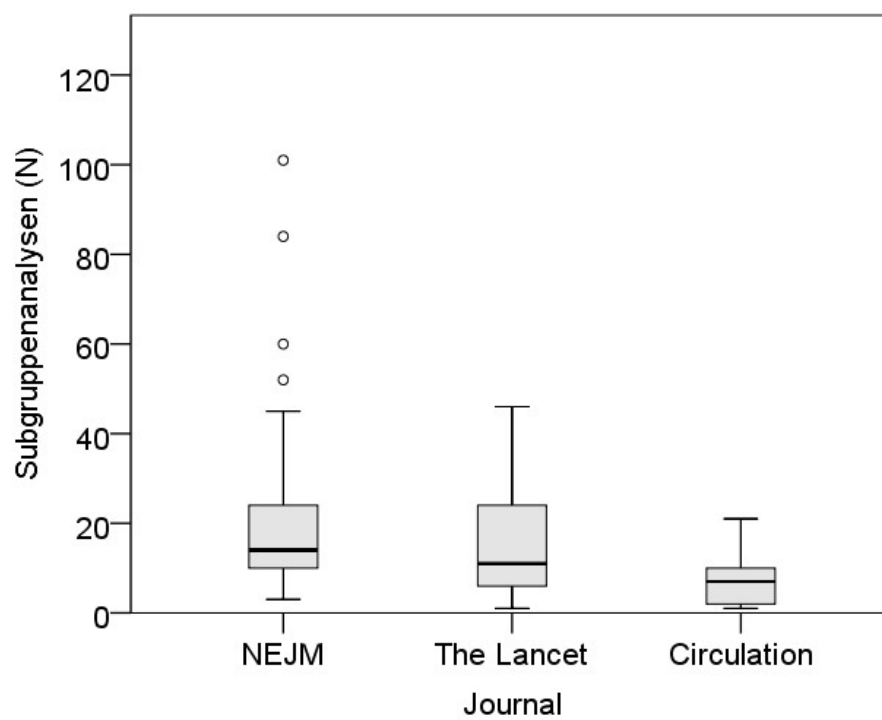
*r: Korrelationskoeffizient nach Spearman

Tabelle 3: Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen

	Artikel (N)	Mw.	Min.	1. Quartil	Median	3. Quartil	Max.
Journal							
<i>NEJM:</i>	59/69	20	3	10	14	24	101
<i>The Lancet:</i>	17/28	16	1	5	11	27	46
<i>Circulation:</i>	13/33	8	1	2	7	11	21
Probandenanzahl							
≤ 259 :	9/32	10	2	3	8	15	20
260 – 1136:	22/33	11	1	7	10	15	30
1137 – 2890:	28/33	18	1	7	13	24	84
≥ 2891 :	30/32	24	2	11	17	32	101
Primäre Analyse							
<i>Signifikant:</i>	46/80	17	1	7	13	22	84
<i>Nicht Signifikant:</i>	43/50	18	2	7	13	24	101
Insgesamt	89/130	17	1	7	13	22	101

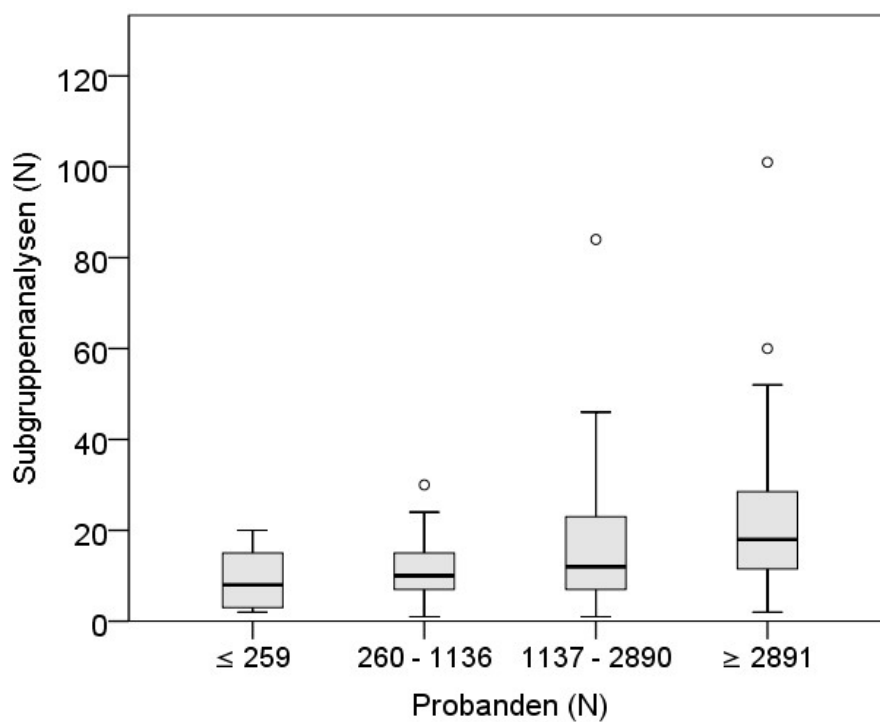
Anzahl der veröffentlichten Subgruppenanalysen randomisierter klinischer Studien pro Artikel in Abhängigkeit des publizierenden Journals, der Anzahl der für die statistische Analyse eingeschlossenen Studienprobanden und der statistischen Signifikanz von primären Studienergebnissen. Es werden Mittelwert (Mw.), Minimum (Min.), Median, Maximum (Max.) sowie 25%- (1. Quartil) und 75%-Perzentile (3. Quartil) präsentiert.

Abbildung 6: Kastendiagramm - Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen (I)



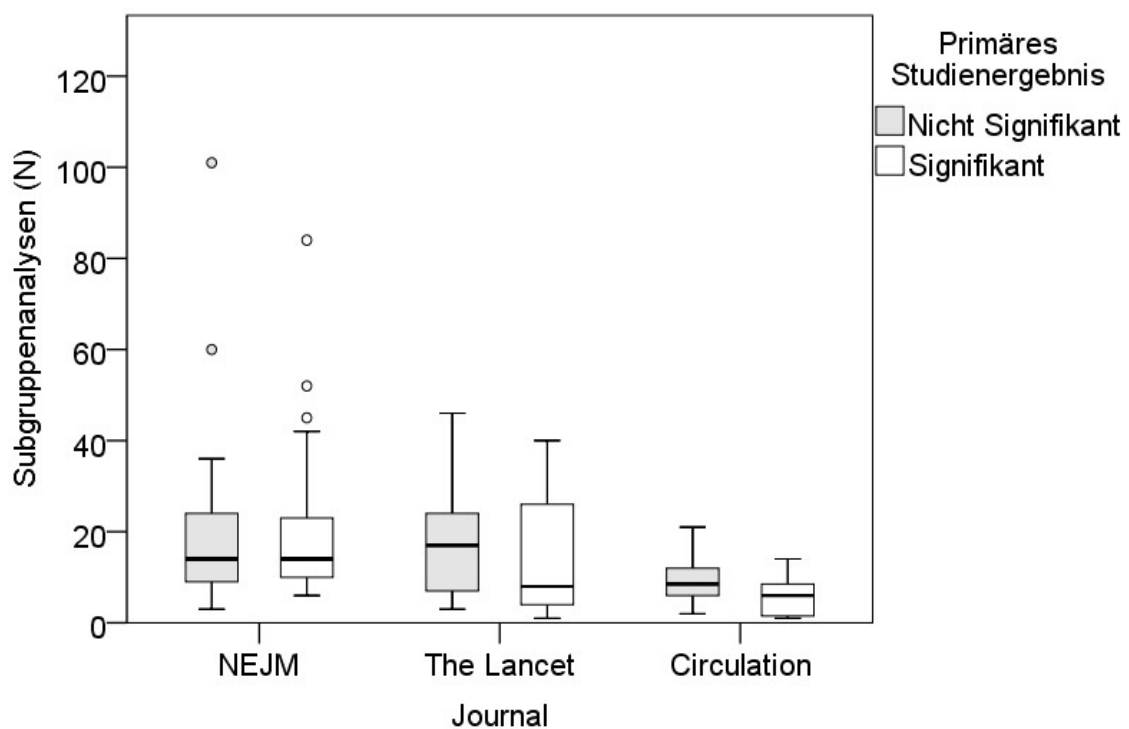
Anzahl der veröffentlichten Subgruppenanalysen randomisierter klinischer Studien pro Artikel in Abhängigkeit des publizierenden Journals.

Abbildung 7: Kastendiagramm - Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen (II)



Anzahl der veröffentlichten Subgruppenanalysen randomisierter klinischer Studien pro Artikel in Abhängigkeit der Anzahl für die statistische Primäranalyse eingeschlossener Studienprobanden.

Abbildung 8: Kastendiagramm - Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen (III)



Anzahl der veröffentlichten Subgruppenanalysen randomisierter klinischer Studien pro Artikel in Abhängigkeit der statistischen Signifikanz von primären Studienergebnissen.

3.4 Spezifikation von Subgruppenanalysen

Basierend auf verfügbaren Informationen gelang es anhand von insgesamt 71/89 (80%) Artikeln den Spezifikationszeitpunkt veröffentlichter Subgruppenanalysen nachzuvollziehen. Davon präsentierten 55/89 (62%) Artikel Ergebnisse von vollständig präspezifizierten Subgruppenanalysen, was jeweils 42/59 (71%) Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“, 8/17 (47%) Artikel des Journals „*The Lancet*“ und 5/13 (38%) Artikel des Journals „*Circulation*“ miteinbezog. Demgegenüber präsentierte lediglich ein geringer Anteil von 2/89 (2%) Artikeln Ergebnisse von ausschließlich post-hoc spezifizierten Subgruppenanalysen. Weitere 14/89 (16%) Artikel umfassten eine Veröffentlichung von sowohl a priori als auch post-hoc spezifizierten Subgruppenanalysen, was überwiegend Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“ miteinbezog (12/59, 20%).

In keinem Fall war es möglich, die Präspezifikation dieser Subgruppenanalysen anhand der überprüften Online-Registrierungen unter „*Clinical Trials*“ oder „*EudraCT*“ nachzuvollziehen, da für diese Register keine Informationen über Subgruppenanalysen dort verzeichneter Studien erhoben wurden.

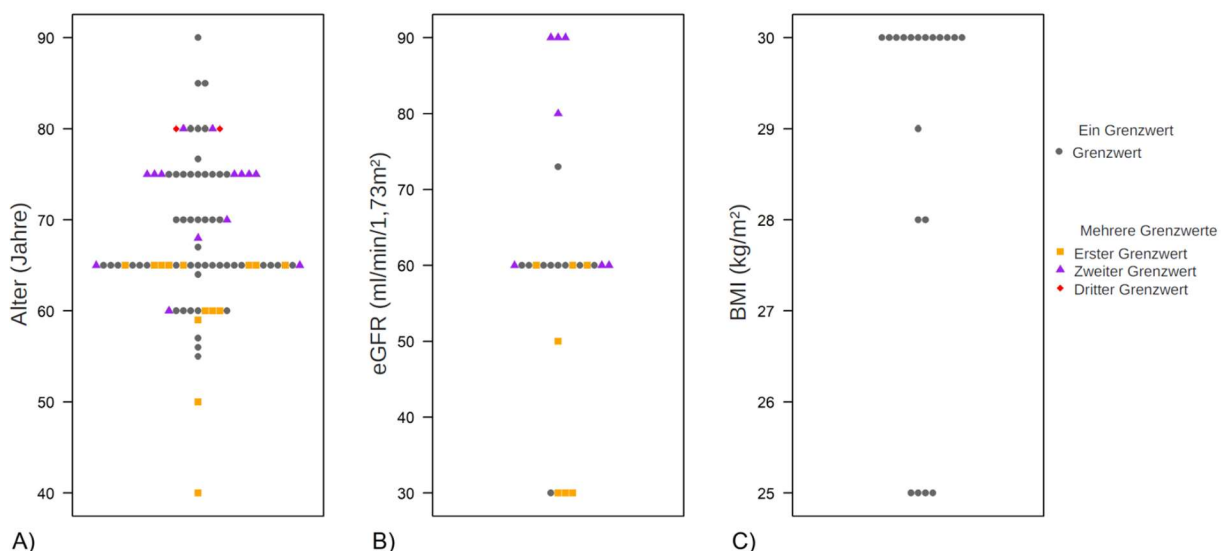
Insofern Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“ die Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse umfassten, war es Ziel, deren Präspezifikation auch anhand von angefertigten Studienprotokollen nachzuvollziehen. Bei insgesamt 48/59 (81%) Artikeln dieser Zeitschrift konnte die Vorabdefinition von veröffentlichten Subgruppenanalysen anhand der beigefügten Protokolle objektiviert werden. Neben den subgruppendefinierenden Variablen umfasste dies nicht immer eine Festlegung von Grenzwerten für die Kategorisierung von Probanden in Abhängigkeit kontinuierlich skalierten Variablen. Für Artikel der Journale „*The Lancet*“ und „*Circulation*“ wurden keine Studienprotokolle öffentlich zur Verfügung gestellt.

Ungeachtet der Vorabdefinition zeigte sich, dass im Rahmen der zugrundeliegenden randomisierten Studien einige Variablen gehäuft für die Stratifikation von Subgruppen spezifiziert worden sind. So umfassten insgesamt 64/89 (72%) Artikel Ergebnisse von Subgruppenanalysen zum Vergleich von Behandlungseffekten zwischen weiblichen oder männlichen Probanden. Des Weiteren präsentierten 43/89 (48%) Artikel Subgruppenanalysen, die eine Kategorisierung von Probanden in Abhängigkeit der Vorerkrankung an Diabetes mellitus voraussetzen. Ein überwiegender Anteil der Artikel präsentierte darüber hinaus auch Subgruppenanalysen zur Bewertung der Einflussnahme von kontinuierlich skalierten Variablen. Oft basierte dies auf einer

Unterscheidung von Studienprobanden anhand des Alters (66/89, 74%), BMI (19/89, 21%) oder der eGFR (17/89, 19%) zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Für die Kategorisierung von Subgruppen anhand des Alters wurden zumeist die Grenzwerte von 60 (9/66, 14%), 65 (29/66, 44%), 70 (8/66, 12%) oder 75 Jahren (16/66, 24%) definiert (Abbildung 9A), worüber hinaus anhand von 5/66 (8%) Artikeln die Anwendung eines „Median Split“ bei der Einteilung von Subgruppen nachvollzogen werden konnte. In 14/66 (21%) Fällen wurden verschiedene Grenzwerte festgelegt und darauf basierend mehr als zwei Subgruppenkategorien anhand des Alters von Probanden unterschieden (Abbildung 9A). Die Einteilung von Subgruppen in Abhängigkeit des gemessenen BMI von Probanden erfolgte überwiegend anhand der Grenzwerte von 25 kg/m² (4/19, 21%) oder 30 kg/m² (12/19, 63%) (Abbildung 9B). Auch für die Kategorisierung von Subgruppen anhand der gemessenen eGFR wurde zumeist ein Grenzwert von 60 ml/min/1,73m² festgelegt (14/17, 82%), wobei in 7/17 (41%) Fällen mehrere Grenzwerte für die Einteilung von Subgruppen verwendet wurden (Abbildung 9C).

Abbildung 9: Streudiagramm - Definierte Grenzwerte für die Einteilung von Subgruppen



Gegenüberstellung von definierten Grenzwerten für die Einteilung von Subgruppen anhand häufig spezifizierter kontinuierlich skalierten Variablen, inklusive des Alters, des BMI und der eGFR von Probanden randomisierter klinischer Studien.

3.5 Interaktionstests und Heterogenität von Behandlungseffekten

Insgesamt wurden durch 84/89 (94%) Artikel Ergebnisse von Subgruppenanalysen veröffentlicht, deren Durchführung nachvollziehbar in Kombination mit einem statistischen Test für Interaktion erfolgt ist. Dies umfasste 59/59 (100%) betroffene Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“, 15/17 (88%) Artikel der Zeitschrift „*The Lancet*“ und 10/13 (77%) Artikel des Journals „*Circulation*“.

Dabei präsentierten 36/89 (40%) Artikel signifikante Ergebnisse von mindestens einem Interaktionstest, insofern von einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ ausgegangen wird. Dies traf auf 26/59 (44%) Artikel des Journals „*NEJM*“, 6/17 (35%) Artikel des Journals „*The Lancet*“ und 4/13 (31%) Artikel des Journals „*Circulation*“ zu. In 20/36 (56%) Fällen beschränkte sich dies auf genau einen p-Wert für Interaktion, der das definierte Signifikanzniveau erreicht oder unterschreitet. Darüber hinaus wurden durch 6/36 (17%) Artikel genau zwei und durch 10/36 (28%) Artikel drei oder mehr signifikante p-Werte für die Interaktion von Behandlungseffekten zwischen verglichenen Subgruppen präsentiert.

Im Rahmen von fünf veröffentlichten Studien konnte Heterogenität von primär oder sekundär gemessenen Behandlungseffekten in Abhängigkeit des Alters behandelter Probanden nachgewiesen werden. Für die Kategorisierung von Subgruppen wurden dabei Grenzwerte zwischen 59 und 90 Jahren definiert (Tabelle 4). Bei jeweils vier Studien erfolgte der Nachweis von signifikanter Interaktion basierend auf einer Unterscheidung von Subgruppen anhand des Geschlechts, der gemessenen eGFR oder der Vorerkrankung an Diabetes mellitus. Die Einteilung von Subgruppen anhand der eGFR von Probanden basierte dabei in jedem Fall auf einer Dichotomisierung anhand des Grenzwerts von 60 ml/min/1,73m² (Tabelle 4). Des Weiteren zeigten gemessene Behandlungseffekte bei drei Studien auch eine heterogene Ausprägung in Abhängigkeit des initial bestimmten BMI von Probanden. Als Grenzwerte wurden entweder ein BMI von 25 oder 30 kg/m² festgelegt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Heterogenität von Behandlungseffekten

Studie/Titel	Endpunkt	Signifikanz*	Interaktion	Grenzwert	Zugunsten
Vorerkrankung Diabetes Mellitus					
<i>BEST</i>	Sekundär	p = 0,003	p = 0,041	-	Gesund
<i>IMPROVE IT</i>	Primär	p = 0,016	p = 0,023	-	Diabetiker
<i>ATMOSPHERE</i>	Primär	p = 0,91	p = 0,0358	-	Diabetiker
<i>CUPID 2</i>	Sekundär	p = 0,81	p = 0,03	-	Diabetiker
Alter					
<i>EMPA-REG</i>	Primär	p = 0,04	p = 0,01	65 Jahre	≥ 65 Jahre
<i>IMPROVE IT</i>	Primär	p = 0,016	p = 0,005	65/75 Jahre	≥ 75 Jahre
<i>DANISH</i>	Primär	p = 0,28	p = 0,009	59/68 Jahre	< 68 Jahre
<i>DANAMI 3</i>	Primär	p = 0,004	p = 0,02	65 Jahre	< 65 Jahre
<i>AFTER EIGHT</i>	Primär	p = 0,0010	p = 0,0055	90 Jahre	≤ 90 Jahre
BMI					
<i>EMPA-REG</i>	Sekundär	p < 0,001	p = 0,05	30 kg/m ²	< 30 kg/m ²
<i>TECOS</i>	Primär	p < 0,001	p = 0,030	30 kg/m ²	≥ 30 kg/m ²
<i>MATRIX (I)</i>	Primär	p = 0,44	p = 0,019	25 kg/m ²	≥ 25 kg/m ²
eGFR					
<i>TUXEDO</i>	Primär	p = 0,38	p = 0,047	60 ml/min	≤ 60 ml/min
<i>ATMOSPHERE</i>	Primär	N.S.	p = 0,0377	60 ml/min	≥ 60 ml/min
<i>LEADER</i>	Primär	p < 0,001	p = 0,01	60 ml/min	> 60 ml/min
<i>MATRIX (II)</i>	Sekundär	p = 0,013	p = 0,030	60 ml/min	≥ 60 ml/min
Geschlecht					
<i>ODISSEY</i>	Primär	p < 0,001	p = 0,0014	-	Männlich
<i>APEX</i>	Sekundär	p = 0,55	p = 0,01	-	Männlich
<i>ATACAS</i>	Sekundär	N.S.	p = 0,046	-	Weiblich
<i>AVOID</i>	Primär	p = 0,18	p = 0,001	-	Männlich

Nachweis einer signifikanten Interaktion von primär oder sekundär gemessenen Behandlungseffekten im Rahmen der zugrundeliegenden randomisierten klinischen Studien. Vergleich von spezifizierten subgruppendifinierenden Variablen und Grenzwerten für die Kategorisierung von Probanden in Abhängigkeit kontinuierlich skalierten Variablen.

*Signifikanz des für das Gesamtkollektiv beobachteten Unterschieds zwischen einzelnen Behandlungsgruppen

3.6 Präsentation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen

Ein Anteil von 76/89 (85%) Artikeln umfasste graphische Materialien für die Präsentation von Ergebnissen durchgeführter Subgruppenanalysen. Dies traf auf 54/59 (92%) Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“, 12/17 (71%) Artikel des Journals „*The Lancet*“ und 10/13 (77%) Artikel aus dem Journal „*Circulation*“ zu. Bei 71/76 (93%) der betroffenen Artikel und beigefügten Datenanhänge basierte dies auf einer Veranschaulichung anhand von Forest-Plots, zumeist in Kombination mit einer tabellarischen Auflistung von Effektschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten für Interaktion (62/76, 82%).

Demgegenüber konnte lediglich bei 10/89 (11%) betroffenen Artikeln auch anhand des verfassten „*Abstracts*“ nachvollzogen werden, dass im Rahmen der veröffentlichten randomisierten klinischen Studien eine ergänzende Durchführung von Subgruppenanalysen erfolgt ist. Dies war der Fall bei 9/59 (15%) Artikeln der Zeitschrift „*NEJM*“, 0/17 (0%) Artikeln der Zeitschrift „*The Lancet*“ und 1/13 (8%) Artikeln der Zeitschrift „*Circulation*“. Im Vergleich zeigte sich keine Abhängigkeit davon, ob signifikante Interaktion zwischen Subgruppen nachgewiesen werden konnte (4/36, 11% vs. 6/53, 11%).

4 Diskussion

4.1 Prädiktoren für Subgruppenanalysen in randomisierten klinischen Studien

Ein überwiegender Anteil der identifizierten Publikationsartikel über randomisierte klinische Studien umfasste die Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse (89/130, 68%). Insbesondere traf dies auf Artikel der beiden Zeitschriften „*NEJM*“ (59/69, 86%) und „*The Lancet*“ (17/28, 61%) zu, wohingegen Artikel des Journals „*Circulation*“ (13/33, 39%) im Vergleich seltener Ergebnisse von Subgruppenanalysen präsentierten ($p < 0,001$). Dabei erfolgte die Publikation von Studien mit großen Probandenkollektiven deutlich häufiger durch das Journal „*NEJM*“, was beobachtete Unterschiede zwischen diesen drei Journalen mitbedingt.

Bereits gemäß Ergebnissen der Arbeit von Wang et al. erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen im Rahmen klinischer Studien mit der Anzahl eingeschlossener Probanden, basierend auf einem methodischen Vergleich von 95 Publikationsartikeln der Zeitschrift „*NEJM*“ aus den Jahren 2005 und 2006 (Wang et al. 2007). Unabhängig davon beschrieben zahlreiche weitere Autoren diesen Zusammenhang auch für Publikationen randomisierter klinischer Studien aus anderen Journalen (Sun et al. 2011, Gabler et al. 2016, Tanniou et al. 2016, Fan et al. 2019). Zugleich traf dies auch für das im Rahmen dieser systematischen Übersichtsarbeit miteinbezogene Publikationskollektiv über randomisierte klinische Studien aus dem Themenbereich der kardiovaskulären Forschung zu ($p < 0,001$), die im Laufe der beiden Jahre 2015 und 2016 veröffentlicht worden sind.

Ebenso wie für Analysen zu primären Endpunkten klinischer Studien hängt auch die statistische Aussagekraft von Subgruppenanalysen maßgeblich von beobachteten Fallzahlen ab (Brookes et al. 2004, Burke et al. 2015). Jedoch umfassen einzelne Subgruppen zwangsläufig weniger Probanden als Gesamtkollektive klinischer Studien (Moreira et al. 2001, Burke et al. 2015). Zudem erfolgt die Einteilung von Subgruppen entgegen einer Randomisierung von Probanden zwischen Behandlungsgruppen nicht in festen Verhältnissen, sondern gemäß der Ausprägung subgruppendefinierender Variablen, weswegen einzelne Kategorien unterschiedlich groß sein können (Dijkman et al. 2009, Fishbane et al. 2012, Tanniou et al. 2016). Somit erscheint die Durchführung von Subgruppenanalysen im Fall kleiner Probandenkollektive weniger sinnvoll, da potentiell bestehende Heterogenität von Behandlungseffekten nicht

ausreichend zuverlässig nachgewiesen werden kann (Fehler 2. Art) (Moreira et al. 2001, Brookes et al. 2004, Schühlen 2014, Burke et al. 2015).

Im Vergleich präsentierten auch Publikationsartikel über randomisierten Studien ohne statistisch signifikante Primärergebnisse häufiger Subgruppenanalysen ($p < 0,001$). Dies bestätigt Ergebnisse der Autoren Gabler et al., welche gleiches zuvor basierend auf einer Evaluation von 469 Artikeln über randomisierte klinische Studien aus den Jahren 2007, 2010 und 2013 aufzeigen konnten (Gabler et al. 2016). Laut den Autoren Sun et al. erfolgte die Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen zudem häufiger im Rahmen industriefinanzierter randomisierter klinischer Studien, insofern deren primäre Endpunkte nicht erreicht werden konnten (Sun et al. 2011). Angesichts dessen bleibt fraglich, inwiefern im Fall statistisch nicht-signifikanter Primärergebnisse eine forcierte Suche nach Gruppenunterschieden innerhalb von Subgruppen vorgenommen wurde.

In diesem Kontext wurde ein möglicher „*Fishing-Trip*“ nach positiven Resultaten bei der Durchführung von Subgruppenanalysen beschrieben, um Ergebnisse von klinischen Studien aufwerten zu können (Hirji und Fagerland 2009, Barraclough und Govindan 2010). Unter anderem wäre dies denkbar, indem trotz statistisch nicht signifikanter Ergebnisse für das Gesamtkollektiv der Nachweis gelingt, dass mindestens eine Subgruppe dennoch signifikant von einer therapeutischen Maßnahme unter Bewertung profitiert (Barraclough und Govindan 2010, Zhang et al. 2018). Gemäß Ergebnissen dieser Übersichtsarbeit wurden Interaktionen von Behandlungseffekten zwischen Subgruppen jedoch nicht häufiger beschrieben, insofern Studien ohne signifikante Primärergebnisse veröffentlicht wurden (37% vs. 43%). Darüber hinaus war die durchschnittliche Anzahl pro Artikel veröffentlichter Subgruppenanalysen beim Vergleich zwischen Publikationen von Studien mit signifikanten oder nicht-signifikanten Primärergebnissen nahezu identisch (17 vs. 18).

Verglichen mit Ergebnissen vorangehender Übersichtsarbeiten zeigte sich über den zeitlichen Verlauf eine nahezu gleichbleibende, allenfalls leicht ansteigende Häufigkeit hinsichtlich der Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen in klinischen Studien. So umfassten basierend auf Ergebnissen der Autoren Assmann et al. insgesamt 35/50 (70%) Publikationsartikel klinischer Studien aus dem Jahr 1997 eine Veröffentlichung von mindestens einer Subgruppenanalyse (Assmann et al. 2000). Im Vergleich präsentierten laut Hernandez et al. 39/63 (62%) Artikel über randomisierte klinische Studien aus den beiden Jahren 2002 und 2004 Ergebnisse von

Subgruppenanalysen (Hernandez et al. 2006). Gemäß Wang et al. traf dies darüber hinaus auch auf 59/97 (61%) Artikel klinischer Studien zu, deren Veröffentlichung während der Jahre 2005 und 2006 erfolgt ist (Wang et al. 2007). Zuzufolge den Autoren Gabler et al. wurden im Rahmen von 270/437 (62%) randomisierten Studien aus den Jahren 2007, 2010 und 2013 Subgruppenanalysen durchgeführt (Gabler et al. 2016). Folglich wurde über den Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte nahezu gleichbleibend häufig auf die Durchführung von Subgruppenanalysen in klinischen Studien zurückgegriffen.

4.2 Spezifikation von Subgruppenanalysen

Anhand eines Großteils der betroffenen Artikel über randomisierte klinische Studien gelang es nachzuvollziehen, zu welchem Zeitpunkt die Spezifikation veröffentlichter Subgruppenanalysen erfolgt ist (71/89, 80%). Davon präsentierten die meisten Artikel Ergebnisse von vollständig oder zumindest teilweise präspezifizierten Subgruppenanalysen (69/89, 78%), wohingegen lediglich ein geringer Anteil der Artikel eine Veröffentlichung von ausschließlich post-hoc spezifizierten Subgruppenanalysen umfasste (2/89, 2%). Der Spezifikationszeitpunkt veröffentlichter Subgruppenanalysen blieb allerdings auch bei einem nennenswerten Anteil der ausgewerteten Artikel unklar (18/89, 20%). Nichtsdestotrotz schien in Zusammenschau vermehrtes Augenmerk auf die Vorabdefinition von geplanten Subgruppenanalysen und eine nachvollziehbare Beschreibung dieses Vorgangs gelegt zu werden, was auf eine vermehrte Berücksichtigung von offiziellen Richtlinien und Empfehlungen hinweist. Durch die Autoren Wang et al. konnte gezeigt werden, dass der Spezifikationszeitpunkt von veröffentlichten Subgruppenanalysen lediglich anhand von 19/59 (32%) Artikeln über klinische Studien nachvollzogen werden konnte, die während der Jahre 2005 und 2006 erschienen sind (Wang et al. 2007). Laut Moreira et al. umfassten nur 7/17 (41%) Publikationen klinischer Studien aus dem Jahr 1998 Informationen darüber, ob veröffentlichte Subgruppenanalysen a priori oder post-hoc spezifiziert worden sind (Moreira et al. 2001). Gemäß Ergebnissen der Autoren Hernandez et al. präsentierte ein Anteil von 14/39 (36%) Artikeln über randomisierte klinische Studien aus den Jahren 2002 und 2004 Ergebnisse von vollständig präspezifizierten Subgruppenanalysen (Hernandez et al. 2006).

In der Regel sollte die Präspezifikation von Subgruppenanalysen im Nachhinein auch anhand von veröffentlichten Studienprotokollen nachvollziehbar sein (EMA 1998,

Moher et al. 2010, Fan et al 2019). Allerdings waren Protokolle der zugrundeliegenden Studien ausschließlich für in der Zeitschrift „*NEJM*“ publizierte Artikel öffentlich einsehbar, weshalb keine Möglichkeit bestand, dies auch für Publikationen der Journale „*The Lancet*“ und „*Circulation*“ zu bewerten. Insgesamt präsentierten 59/69 (86%) Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“ Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Zumeist umfasste dies auch eine Veröffentlichung von zumindest teilweise präspezifizierten Subgruppenanalysen (54/59, 92%). Ein überwiegender Anteil der beigefügten Protokolle beinhaltete eine entsprechende Vorabdefinition dieser Subgruppenanalysen (48/59, 81%), was allerdings nicht immer eine Festlegung von Grenzwerten für die Einteilung von Subgruppen für kontinuierlich skalierte Variablen miteinbezog. Gemäß Empfehlungen sollte dies jedoch ebenfalls gewährleistet sein, da eine gezielte Variation oder Anpassung im Nachhinein zu verzerrten Ergebnissen und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse führen kann (Naggara et al. 2011^(b), Fishbane et al. 2012, EMA 2014). Stattdessen sollten Grenzwerte für die Einteilung von Subgruppen im Vorhinein und sofern möglich auch unter Berücksichtigung von Vorgehensweisen bei der Durchführung vorangehender klinischer Studien definiert werden (Altman und Royston 2006, Naggara et al. 2011^(b), Fishbane et al. 2012). Offensichtlich existieren allgemein etablierte Schwellen für die Einteilung von Subgruppen anhand mancher Variablen, zum Beispiel der gemessenen eGFR oder des BMI von Studienprobanden (Altman und Royston 2006, Naggara et al. 2011^(b)). Dagegen erscheint die Auswahl von Grenzwerten für die Kategorisierung von Subgruppen in Abhängigkeit anderer Variablen, wie auch dem Alter von Probanden, unter Umständen schwieriger herleitbar oder begründbar (Altman und Royston 2006, Schühlen 2014, Fishbane et al. 2012).

Darüber hinaus ist es relevant, auch Ergebnisse von post-hoc spezifizierten Subgruppenanalysen zu berücksichtigen. Allerdings sollte deren Auslegung nicht zu confirmatorischen Zwecken erfolgen, da ansonsten eine hohe Gefahr besteht Interaktionseffekte zu überschätzen (Moher et al. 2010, Naggara et al. 2011^(a), Schühlen 2014). Stattdessen müssen Ergebnisse von post-hoc spezifizierten Subgruppenanalysen erst durch weitere und unabhängige Studien bestätigt werden, bevor therapeutische Entscheidungen auf deren Basis gefällt werden können (Fleming 1995, Ferreira und Patino 2017). Deshalb ist eine eindeutige Kennzeichnung oder Beschreibung notwendig, sodass es im Nachhinein zu keinen Unklarheiten bei der Unterscheidung zwischen a priori oder post-hoc spezifizierten Subgruppenanalysen kommen kann (Wang et al. 2007, Barraclough und Govindan 2010). Teilweise

basierten Angaben hierzu jedoch lediglich auf einer kurzen Beschreibung innerhalb der Artikel oder Legenden präsentierter Graphen oder Tabellen. Streng genommen kann dies nicht als ausreichend angesehen werden, insbesondere wenn keine weitere Überprüfung dessen anhand von Studienprotokollen möglich ist (Moher et al. 2010, Fan et al. 2019). Entsprechend bestanden diesbezüglich verbleibende Defizite, was insbesondere auf Publikationen der beiden Journale „*The Lancet*“ und „*Circulation*“ zutraf. Demgegenüber konnte für einen überwiegenden Anteil der miteinbezogenen Publikationen der Zeitschrift „*NEJM*“ eine vermehrte Konformität gegenüber dieser Anforderung nachvollzogen werden.

Fallbeispiel:

Durch Zinman et al. erfolgte die Veröffentlichung der randomisierten „EMPA-REG OUTCOME“ Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin täglich gegenüber Placebo bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Vorerkrankung (Zinman et al. 2015). Eingeschlossen wurden Probanden mit einem initial gemessenen HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 9,0 % ohne vorangehende antidiabetische Medikation sowie vorbehandelte Probanden mit einem HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 % (Zinman et al. 2015). Durch Verabreichung des SGLT-2-Inhibitors Empagliflozin konnte eine signifikante Reduktion des primär definierten klinischen Endpunkts erreicht werden, welcher die Ereignisse „Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen“ und „Myokardinfarkt oder Schlaganfall ohne letalen Verlauf“ miteinbezog (HR: 0,86, 95% KI 0,74 bis 0,99, $p = 0,04$) (Zinman et al. 2015). Dabei konnte auch unter isolierter Betrachtung eine signifikante Reduktion der kardiovaskulär bedingten Mortalität nachgewiesen werden (HR: 0,62, 95% KI 0,49 bis 0,77, $p < 0,001$) (Zinman et al. 2015). Zuzüglich der Ergebnisse veröffentlichter Subgruppenanalysen schienen Probanden mit einem Alter von über 65 Jahren gegenüber jüngeren Probanden verstärkt von einer Therapie mit Empagliflozin zu profitieren, gemessen an Ergebnissen des primär definierten klinischen Endpunkts ($p_{\text{interaction}} = 0,01$) (Zinman et al. 2015). Darüber hinaus zeigte die Therapie mit Empagliflozin ebenfalls einen verstärkten Effekt bei Probanden mit zu Beginn der Behandlung stärker ausgeprägter Hyperglykämie und einem HbA1c-Wert von über 8,5% ($p_{\text{interaction}} = 0,05$) (Zinman et al. 2015). Zuletzt konnte bei Probanden mit einem BMI von weniger als 30 kg/m² eine effektivere Reduktion der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit nachgewiesen werden ($p_{\text{interaction}} = 0,05$) (Zinman et al. 2015).

Entsprechend der Angaben der Autoren sind die Subgruppenanalysen mit Bezug auf den primären klinischen Endpunkt vollständig präspezifiziert worden, wohingegen

Analysen zum Vergleich der kardiovaskulären Mortalität zwischen Subgruppen post-hoc spezifiziert wurden (Zinman et al. 2015). Die Vorabdefinition von sämtlichen spezifizierten subgruppendifinierenden Variablen und Grenzwerten für die Kategorisierung von Probanden in Abhängigkeit der Ausprägung kontinuierlich skalierten Merkmale kann zusätzlich auch anhand des veröffentlichten Studienprotokolls nachvollzogen werden. Somit wurden wesentliche Informationen ausreichend nachvollziehbar dargelegt, welche es gemäß offiziellen Richtlinien in Hinblick auf die Planung von Subgruppenanalysen zu berücksichtigen gilt, was in vergleichbarem Umfang für die Veröffentlichung von klinischen Studien als Standard erwünscht ist.

4.3 Subgruppenanalysen und multiple statistische Tests

In Zusammenschau war die durchschnittliche Anzahl pro Artikel veröffentlichter Subgruppenanalysen deutlich höher als initial erwartet (17). Vor allem waren davon Artikel der beiden Journale „*NEJM*“ und „*The Lancet*“ betroffen (20 vs. 16), wohingegen durch Artikel der Zeitschrift „*Circulation*“ im Mittel deutlich weniger Subgruppenanalysen veröffentlicht wurden (8). Letztendlich blieb dabei unklar, ob durchgeführte Subgruppenanalysen bei der Veröffentlichung von randomisierten klinischen Studien durch die Zeitschrift „*Circulation*“ häufiger nicht berücksichtigt worden sind. Allerdings schien dies gegenüber beiden anderen Journalen ebenfalls durch die Veröffentlichung von Studien mit kleineren Probandenkollektiven bedingt zu sein. Gegenüber vorangehenden Übersichtsarbeiten zeigte sich, dass die Anzahl der durchgeführten und veröffentlichten Subgruppenanalysen im Rahmen von klinischen Studien über den zeitlichen Verlauf einem deutlichen Anstieg unterlag. Gemäß Assmann et al. variierte die Anzahl veröffentlichter Subgruppenanalysen bei Publikationen klinischer Studien aus dem Jahr 1997 zwischen eins und 24, bei einem Mittelwert von durchschnittlich vier veröffentlichten Subgruppenanalysen pro Fall (Assmann et al. 2000). Dies wurde durch für diese Übersichtsarbeit miteinbezogene, während der Jahre 2015 und 2016 veröffentlichten Artikel über randomisierte klinische Studien deutlich überschritten (1 – 101, Mittelwert: 17). Basierend auf Ergebnissen der Autoren Hernandez et al. erfolgte durch 26/39 (67%) Publikationsartikel randomisierter klinischer Studien aus den Jahren 2002 und 2004 eine Veröffentlichung von mehr als fünf Subgruppenanalysen (Hernandez et al. 2006), gegenüber einer Anzahl von 79/89 (89%) Artikeln randomisierter klinischer Studien aus den Jahren 2015 und 2016. Laut Wang et al. präsentierten 17/59 (29%) Artikel über klinische Studien aus den Jahren 2005 und

2006 Ergebnisse von mehr als acht Subgruppenanalysen (Wang et al. 2007, Tanniou et al. 2016). Im Vergleich konnte dies anhand von 59/89 (66%) ausgewerteten Artikeln mit der Publikation von mindestens einer Subgruppenanalyse nachvollzogen werden.

In der Vergangenheit wurde angesichts der häufigen Anwendung multipler statistischer Tests bei der Durchführung von Subgruppenanalysen mehrfach explizit auf eine erhebliche Fehleranfälligkeit hingewiesen (Wang et al. 2007, Wang und Ware 2013, Dmitrienko et al. 2017). Insbesondere muss ein vermehrtes Auftreten zufällig signifikanter Ergebnisse beachtet werden, weil die Wahrscheinlichkeit für die irrtümliche Ablehnung von formulierten Nullhypothesen je nach Anzahl durchgeführter Hypothesentests deutlich über das ursprünglich definierte Signifikanzniveau ansteigt (Fehler 1. Art) (Schulz und Grimes 2007, Wang et al. 2007). Folglich kann die statistische Verlässlichkeit von Ergebnissen allein aufgrund der Durchführung einer hohen Anzahl an Subgruppenanalysen und Interaktionstests eingeschränkt sein (Wang et al. 2007, Burke et al. 2015). Deswegen müssen Ergebnisse von Subgruppenanalysen in solchen Fällen immer mit Vorsicht interpretiert werden, insbesondere da eine entsprechende Adjustierung selten vorgenommen wird (Moher et al. 2010, Wallach et al. 2017). So konnte eine Adjustierung für multiple statistische Tests ebenfalls nur anhand eines geringen Anteils der miteinbezogenen Publikationsartikel über randomisierte klinische Studien aus den Jahren 2015 und 2016 nachvollzogen werden (2/89, 2%) (Wright et al. 2015, Kernan et al. 2016).

Bei der Auswertung miteinbezogener Artikel fiel auf, dass im Rahmen der zugrundeliegenden randomisierten klinischen Studien häufig zahlreiche Variablen für die Stratifikation von Subgruppen spezifiziert worden sind, worüber hinaus die Durchführung von Subgruppenanalysen teilweise auch zur Bewertung der Interaktion von verschiedenen Behandlungseffekten erfolgt ist. Dies resultiert in einer hohen Anzahl durchgeführter statistischer Tests. Allerdings sollte hiervon gemäß Empfehlungen insbesondere im Fall einer konfirmatorischen Zielsetzung abgesehen werden. (EMA 2014, Burke et al. 2015). Alternativ wäre es möglich, eine gezieltere Identifikation von Variablen für die Einteilung von Subgruppen anzustreben, um deren potentielle Einflussnahme verlässlicher nachweisen oder widerlegen zu können (Moher et al. 2010, Burke et al. 2015, Song und Bachmann 2016). Dabei erscheint auch eine Orientierung an Subgruppenanalysen vorangehender Studien sinnvoll, um relevante Einflussfaktoren identifizieren zu können (Naggara et al. 2011_(a), Song und Bachmann 2016). Allerdings ist dies nicht immer ausreichend exploriert oder vorhersehbar,

weshalb eine gezielte Auswahl von Variablen für die Kategorisierung von Probanden mitunter zu Schwierigkeiten führt (Zhang et al. 2018, Fan et al. 2019). Angesichts dessen wurde sogar empfohlen, von der routinemäßigen Durchführung von Subgruppenanalysen in klinischen Studien abzusehen und stattdessen im Vorhinein abzuwägen, wie zuverlässig Heterogenität von gemessenen Behandlungseffekten unter gegebenen Umständen nachweisbar wäre (Burke et al. 2015). Die Wahrscheinlichkeit für dessen Gelingen wird auch als statistische Aussagekraft oder Power von Subgruppenanalysen bezeichnet. Anhand einer Simulation kalkulierten Burke et al. die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis einer bestehenden Interaktion zwischen Behandlungseffekten und kategorialen Merkmalen in Abhängigkeit der Größe unterteilter Subgruppen, der Power der statistischen Analyse innerhalb des Gesamtkollektivs und der Interaktionseffektstärke (Burke et al. 2015). Gemäß Ergebnissen zeigte sich, dass für Ergebnisse solcher Subgruppenanalysen in klinischen Studien praktisch nur selten eine Power von 50% erreicht werden kann, wenn tatsächlich ein moderater Effekt vorliegt (Burke et al. 2015).

Fallbeispiele:

McMurray et al. veröffentlichten Ergebnisse der randomisierten „ATMOSPHERE“ Studie, in deren Rahmen ein Vergleich der Effektivität des Renin-Inhibitors Aliskiren gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erfolgt ist (McMurray et al. 2016). Nach Aufdosierung des Wirkstoffs Enalapril erfolgte eine Randomisierung von Probanden zwischen drei Behandlungsgruppen, die zunächst entweder 5 oder 10 mg Enalapril zweimal täglich, 150 mg Aliskiren einmal täglich oder eine Kombinationstherapie aus beiden Wirkstoffen in dieser Dosierung erhielten (McMurray et al. 2016). Im weiteren Verlauf wurde die verabreichte Dosis des Wirkstoffs Aliskiren innerhalb der zwei betroffenen Behandlungsgruppen auf 300 mg täglich erhöht (McMurray et al. 2016). Durch Verabreichung der Kombinationstherapie konnte im Vergleich mit Enalapril keine signifikante Risikoreduktion für die Ereignisse „Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen“ oder „Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz“ bei Probanden erreicht werden (HR: 0,93, 95% KI 0,85 bis 1,03, $p = 0,17$) (McMurray et al. 2016). Selbes galt auch für den Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen mit alleiniger Anwendung dieser Wirkstoffe (HR: 0,99, 95% KI 0,90 bis 1,10, $p = 0,91$) (McMurray et al. 2016). Ergänzend erfolgte die Veröffentlichung von insgesamt 101 Subgruppenanalysen, wonach die Therapie mit Aliskiren gegenüber Enalapril jedoch einen verstärkten primären Behandlungseffekt bei Probanden ohne Diabetes mellitus

zeigte ($p_{\text{interaction}} = 0,0358$) (McMurray et al. 2016). Darüber hinaus ergaben sich auch beim Vergleich der Kombinationstherapie gegenüber Enalapril signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen Subgruppen, abhängig von der Nierenfunktion ($p_{\text{interaction}} = 0,0377$) und der vorangehenden Einnahme von Aldosteron-Antagonisten durch Probanden ($p_{\text{interaction}} = 0,0396$) (McMurray et al. 2016). Trotz der hohen Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen erfolgte keine Adjustierung dieser Ergebnisse aufgrund der Anwendung multipler statistischer Tests.

Gibson et al. publizierten Ergebnisse der randomisierten „PIONEER AF-PCI“ Studie zur Bewertung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation mit 5 mg oder 15 mg Rivaroxaban täglich gegenüber Warfarin sowie gleichzeitiger einfacher oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) durch P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten* und Aspirin bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und Zustand nach koronarer Stentimplantation mittels PCI (Gibson et al. 2016). Die drei Behandlungsgruppen erhielten dabei täglich entweder 5 mg Rivaroxaban in Kombination mit DAPT, 15 mg Rivaroxaban zusammen mit einem P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten oder Warfarin und DAPT (Gibson et al. 2016). Über einen Zeitraum von zwölf Monaten kam es in den beiden Behandlungsgruppen mit Antikoagulation durch Rivaroxaban zu einem signifikant verminderten Auftreten von klinisch relevanten Blutungen gegenüber Warfarin (HR I: 0,59, 95% KI 0,47 bis 0,76, HR II: 0,63, 95% KI 0,50 bis 0,80, $p < 0,001$), trotz vergleichbarer Effektivität der Therapie in Hinblick auf die Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen, inklusive „Tod aufgrund entsprechender Ursachen“, „Myokardinfarkt“ oder „Schlaganfall“ (Gibson et al. 2016). Gemäß Ergebnissen von insgesamt 84 veröffentlichten Subgruppenanalysen wurde keine signifikante Interaktion dieser Behandlungseffekte zwischen einzelnen Subgruppen beobachtet (Gibson et al. 2016).

* Clopidogrel (75 mg täglich), Prasugrel (10 mg täglich) oder Ticagrelor (90 mg zweimal täglich)

4.4 Bewertung der Heterogenität von Behandlungseffekten

Die Durchführung von Subgruppenanalysen erfolgte im Rahmen der veröffentlichten randomisierten klinischen Studien nahezu standardmäßig in Kombination mit statistischen Interaktionstests (84/89, 94%). Insbesondere bezog dies auch alle Artikel mit Subgruppenanalysen der Zeitschrift „*NEJM*“ mit ein (59/59, 100%). Demgegenüber konnte eine ergänzende Anwendung von Interaktionstests bei Subgruppenanalysen durch die Autoren Wang et al. nur anhand von 27/59 (46%) Artikeln klinischer Studien nachvollzogen werden, die während der Jahre 2005 und 2006 veröffentlicht worden sind (Wang et al. 2007). Bei Hernandez et al. war dies lediglich bei 11/39 (28%) Artikeln über randomisierte klinische Studien der Fall, deren Veröffentlichung während der Jahre 2002 und 2004 erfolgt ist (Hernandez et al. 2006). Laut Assmann et al. beinhalteten darüber hinaus 15/35 (43%) Artikel über klinische Studien mit Subgruppenanalysen aus dem Jahr 1997 Informationen bezüglich der Durchführung von Interaktionstests (Assmann et al. 2000). Angesichts dessen wurde bemängelt, dass im Rahmen von klinischen Studien häufig keine Anwendung von geeigneten Hypothesentests bei der Durchführung von Subgruppenanalysen erfolgt ist oder dies im Nachhinein nicht ausreichend nachvollzogen werden konnte. Die Bewertung der Heterogenität von gemessenen Behandlungseffekten sollte jedoch explizit unter Berücksichtigung von hiermit errechneten p-Werten für Interaktion erfolgen (Barraclough und Govindan 2010, Naggara et al. 2011_(a), Ferreira und Patino 2017). Verglichen mit Ergebnissen vorangehender Übersichtsarbeiten zeigte sich diesbezüglich somit ebenfalls eine merklich positive Entwicklung über den zeitlichen Verlauf.

Eine signifikante Interaktion zwischen mindestens einem Merkmal und der Behandlung wurde durch einen relevanten Anteil der betroffenen Artikel beschrieben, insofern von dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ ausgegangen wird (36/89, 40%). Unter anderem wurde Heterogenität von primär oder sekundär gemessenen Behandlungseffekten im Rahmen der zugrundeliegenden randomisierten klinischen Studien demnach auch mehrfach in Abhängigkeit der Variablen Alter (5/89), Geschlecht (4/89), eGFR (4/89), BMI (3/89) und der Vorerkrankung an Diabetes mellitus (4/89) beobachtet. Die Stratifikation von Studienprobanden anhand der ermittelten eGFR basierte dabei in jedem Fall auf einer Dichotomisierung anhand des Grenzwerts von 60 ml/min/1,73m², entsprechend dem Übergang von Stadium II zu III bei chronischer Niereninsuffizienz (DIMDI 2017). Für die Kategorisierung von Subgruppen in Abhängigkeit des BMI von

Probanden wurden häufig die Grenzwerte von 25 kg/m² oder 30 kg/m² festgelegt, entsprechend der Schwelle zwischen Normalgewicht und Übergewicht sowie Übergewicht und Adipositas Grad I (DIMDI 2017). Die Einteilung von Subgruppen in Abhängigkeit des Alters von Studienprobanden erschien demgegenüber uneinheitlich, da hierfür Grenzwerte zwischen 59 und 90 Jahren definiert worden sind. Unabhängig von dem Nachweis einer signifikanten Interaktion zeigte sich auch in Zusammenschau, dass im Rahmen der publizierten randomisierten Studien eine vergleichsweise einheitliche Kategorisierung von Probanden anhand deren eGFR oder BMI erfolgt ist, wohingegen Grenzwerte für die Einteilung von Subgruppen anhand des Alters mehr variierten.

Fallbeispiel:

Cannon et al. publizierten Ergebnisse der randomisierten „IMPROVE-IT“ Studie über die Effektivität einer cholesterinsenkenden Therapie mit 40 mg Atorvastatin und entweder 10 mg Ezetimib oder Placebo täglich, begonnen innerhalb von zehn Tagen nach der Hospitalisierung von Probanden aufgrund akuten Koronarsyndroms (Cannon et al. 2015). Als relevante Einschlusskriterien wurden ein Alter von mindestens 50 Jahren und eine initial gemessene LDL-Cholesterinkonzentration zwischen 50 mg/dl und 125 mg/dl* vorausgesetzt. Im Vergleich führte die zusätzliche Gabe von Ezetimib über den Zeitraum eines Jahres zu einer effektiveren Senkung der LDL-Cholesterin Serumkonzentration ($p < 0,001$) (Cannon et al. 2015). Gemessen an Ergebnissen des primären klinischen Endpunkts kam es im weiteren Verlauf gegenüber der Kontrollgruppe auch zu einer signifikanten Reduktion der Ereignisse „Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen“, „nicht letaler Myokardinfarkt oder Schlaganfall“, „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ und „Unterlaufen von Maßnahmen zur koronaren Revaskularisation“ (HR: 0,936, 95% KI 0,89 bis 0,99, $p = 0,016$) (Cannon et al. 2015). Gemäß Ergebnissen veröffentlichter Subgruppenanalysen zeigte die Kombinationstherapie bei Probanden mit Diabetes mellitus einen verstärkten Effekt (HR: 0,856, 95% KI 0,779 bis 0,939, $p_{\text{interaction}} = 0,023$) (Cannon et al. 2015). Darüber hinaus schienen auch Probanden mit einem Alter von über 75 Jahren vermehrt von einer Therapie mit Atorvastatin und Ezetimib zu profitieren (HR: 0,797, 95% KI 0,704 bis 0,902, $p_{\text{interaction}} = 0,005$). Demgegenüber zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion des primären Behandlungseffekts, insofern die Einteilung von Subgruppen gegenüber dem Grenzwert von 65 Jahren erfolgt ist (HR: 0,890, 95% KI 0,824 bis 0,961, $p_{\text{interaction}} = 0,098$) (Cannon et al. 2015).

* 100 mg/dl bei Patienten mit lipidsenkender Vormedikation

Unter anderem ist auch von definierten Grenzwerten abhängig, ob Heterogenität von Behandlungseffekten in Abhängigkeit kontinuierlich skalierten Variablen nachgewiesen werden kann, was zu gewissen Herausforderungen bei der Bewertung deren Einflussnahme führt (DeCoster et al. 2011, Naggara et al. 2011^(b)). Einerseits kann im Fall einer angenommenen homogenen Ausprägung zwischen Subgruppen nicht sicher ausgeschlossen werden, dass gegenteiliges unter Kategorisierung von Probanden anhand anderer Grenzwerte nachweisbar gewesen wäre (Grouin et al. 2005, Schühlen 2014). Andererseits sollte keine gezielte Anpassung von Grenzwerten für die Einteilung von Subgruppen im Nachhinein vorgenommen werden, nur um somit signifikante Heterogenität von Behandlungseffekten nachweisen zu können, da dies im Grunde genommen einer forcierten Suche nach signifikanten Ergebnissen entspricht und ein hohes Risiko für eine Verzerrung von Ergebnissen („Bias“) mit sich bringt (Fishbane et al. 2012, Götte et al. 2020). Folglich führt eine feste Kategorisierung von Subgruppen anhand ursprünglich kontinuierlich skalierten Merkmale potentiell zu einer erheblichen Einschränkung der statistischen Aussagekraft und Verlässlichkeit von Ergebnissen (Altman und Royston 2006, Naggara et al. 2011^(b), Haller et al. 2019). Obwohl in klinischen Studien oft dieselben Merkmale für die Stratifikation von Studienprobanden bei der Planung und Durchführung von Subgruppenanalysen spezifiziert werden, kann darüber hinaus auch die Vergleichbarkeit von Ergebnissen aufgrund der Definition unterschiedlicher Grenzwerte für die Kategorisierung von Subgruppen eingeschränkt sein (Grouin et al. 2005, Altman und Royston 2006).

Alternativ wäre eine Anwendung von statistischen Methoden denkbar, die keine artifizielle Kategorisierung von Subgruppen gegenüber Grenzwerten voraussetzen. Letztendlich bedingt eine feste Unterteilung anhand von fortlaufenden Skalen, häufig in Form einer Dichotomisierung vorgenommen, zwangsläufig auch einen Informationsverlust (DeCoster et al. 2011, Naggara et al. 2011^(b), Haller et al. 2019). In erster Linie erscheint dabei kontraintuitiv, dass für Probanden, deren Merkmalsausprägung nur minimal von definierten Grenzwerten abweicht, das gleiche Risiko angenommen wird wie für Probanden mit beispielsweise deutlich höherem oder geringerem Alter (DeCoster et al. 2011). Im Rahmen einer Simulationsstudie konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit bestehende Heterogenität von Behandlungseffekten in Abhängigkeit kontinuierlich skalierten Variablen nachzuweisen erhöht werden kann, wenn keine feste Kategorisierung anhand von diesen vorgenommen wird (Haller et al. 2019). In der Vergangenheit wurden verschiedene, bis heute jedoch nicht routine-

mäßig angewandte Verfahren zu diesem Zweck erprobt. Basierend auf einer Cox-Regression beschrieben die Autoren Bonetti et al. die mögliche Anwendung der sogenannten „*Subpopulation treatment effect pattern plot*“ („*STEPP*“)-Methode, für welche die Einteilung und Gegenüberstellung von mehreren überlappenden Subgruppenkategorien erfolgt (Bonetti et al. 2009). Royston und Sauerbrei schlugen die „*Multivariable fractional polynomials for interaction*“ („*MFPI*“)-Methode vor, welche eine detailliertere, nicht lineare Modellierung der Ausprägung von Behandlungseffekten in Abhängigkeit kontinuierlich skalierten Variablen ohne eine feste Kategorisierung von Subgruppen anhand von Grenzwerten ermöglicht (Royston und Sauerbrei 2004 & 2009). Prinzipiell könnte die Anwendung solcher Verfahren eine sinnvolle Alternative gegenüber der Durchführung herkömmlicher Subgruppenanalysen darstellen, was allerdings auch aufwändigere Vorgehensweisen bei der statistischen Analyse voraussetzen würde. Vor allem bei der supplementären Anwendung in klinischen Studien bringt dies wesentliche Limitierungen mit sich.

4.5 Präsentation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen

Grundsätzlich stellen Subgruppenanalysen eine relevante methodische Komponente dar, die es bei der Interpretation von Ergebnissen klinischer Studien zu berücksichtigen gilt (Wang et al. 2007, Dahabreh et al. 2016, Ting 2018). Ein Hinweis auf die Implementation von Subgruppenanalysen kann deswegen bereits innerhalb des „*Abstracts*“ von Publikationsartikeln klinischer Studien sinnvoll sein (Wang et al. 2007, Fan et al. 2019). Allerdings konnte dies trotz der häufigen Veröffentlichung von Subgruppenanalysen lediglich anhand eines geringen Anteils der ausgewerteten Publikationen von randomisierten Studien aus den Jahren 2015 und 2016 nachvollzogen werden (10/89, 11%), was darüber hinaus nahezu ausschließlich Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“ umfasste (9/59, 15%). Entgegen anfänglicher Erwartungen traf dies auch nicht häufiger zu, insofern signifikante Heterogenität von Behandlungseffekten zwischen Subgruppen nachgewiesen werden konnte (11% vs. 11%). Laut den Autoren Wang et al. umfassten „*Abstracts*“ von 13/59 (22%) Artikeln über klinische Studien der Zeitschrift „*NEJM*“ aus den Jahren 2005 und 2006 eine entsprechende Bezugnahme auf veröffentlichte Subgruppenanalysen (Wang et al. 2007). Somit zeigte sich im Vergleich keine vermehrte Berücksichtigung dessen über den zeitlichen Verlauf. Gemäß Empfehlungen wäre es sinnvoll, vor allem die Durchführung von präspezifizierten Subgruppenanalysen mit Bezug auf primäre Studienendpunkte zu

erwähnen (Wang et al. 2007, Fan et al. 2019). In Zusammenschau schien jedoch am ehesten individuell von verfassenden Autoren abhängig zu sein, ob durchgeführte Subgruppenanalysen innerhalb von Zusammenfassungen der veröffentlichten Artikel Erwähnung fanden.

Demgegenüber umfassten die meisten gesichteten Publikationsartikel Materialien für die graphische Präsentation von Ergebnissen veröffentlichter Subgruppenanalysen (76/89, 85%). Überwiegend basierte dies auf einer Veranschaulichung anhand von Forest-Plots (71/76, 93%), zusammen mit einer tabellarischen Auflistung von Effektschätzern, Konfidenzintervallen und p-Werten für die Interaktion zwischen Subgruppen (62/76, 82%). Dies trägt zu einer übersichtlichen Präsentation von Ergebnissen bei und ermöglicht deren schnelle und vollständige Sichtung (Cuzick 2005, Zhang et al. 2017). Zudem können Forest-Plots isoliert betrachtet mitunter schwieriger zu interpretieren sein, insbesondere im Fall einer mangelnden oder fehlenden Beschriftung (Cuzick 2015, Zhang et al. 2017).

Fallbeispiel:

In der randomisierten „LEADER“ Studie wurden Auswirkungen einer ergänzenden antidiabetischen Medikation mit bis zu 1,8 mg Liraglutid täglich im Vergleich zu Placebo bei Typ-2-Diabetikern mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter vorangehender Standardtherapie untersucht (Marso et al. 2016). Als Probanden eingeschlossen wurden Patienten ab einem Alter von mindestens 50 Jahren mit kardiovaskulärer Vorerkrankung sowie Patienten ab 60 Jahren und einem oder mehreren bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren (Marso et al. 2016). Nicht miteinbezogen wurden Patienten mit der gleichzeitigen Einnahme von weiteren GLP-1-Analoga, DPP4-Hemmern oder Pramlintid. Durch die zusätzliche Verabreichung von Liraglutid konnte gegenüber Placebo eine überlegene Risikoreduktion für den primären klinischen Endpunkt erreicht werden, definiert als „Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen“ und „nicht letaler Myokardinfarkt oder Schlaganfall“ (HR: 0,87, 95% KI 0,78 bis 0,97, $p = 0,01$) (Marso et al. 2016). Dabei wurde eine signifikante Interaktion zwischen Subgruppen in Abhängigkeit der initial gemessenen Nierenfunktion mit der Therapie beobachtet, wobei Probanden mit einer eGFR von weniger als 60 ml/min/1,73m² verstärkt von einer Therapie mit Liraglutid profitierten (HR: 0,69, 95% KI 0,57 bis 0,85, $p_{interaction} = 0,01$) (Marso et al. 2016).

Die Präsentation von Ergebnissen durchgeführter Subgruppenanalysen erfolgte anhand eines Forest-Plots, welcher die Spannweite von errechneten Konfidenz-

intervallen bezogen auf ein gleichwertiges Hazard Ratio von 1,0 veranschaulicht. Allerdings kann alleine anhand der beigefügten Abbildung nur schwer nachvollzogen werden, welche quantitativen oder qualitativen Unterschiede des gemessenen Behandlungseffekts zwischen einzelnen Subgruppen und dem Gesamtkollektiv nachgewiesen werden konnten. Dies gelingt erst durch einen Vergleich der tabellarisch aufgelisteten Effektschätzer und Konfidenzintervalle. Eine ähnliche Darstellung von Ergebnissen durchgeführter Subgruppenanalysen erfolgte bei der Veröffentlichung der bereits erwähnten „EMPA-REG OUTCOME“ Studie (Zinman et al. 2015). Jedoch wurde hier durch den abgebildeten Forest-Plot anhand einer zweiten vertikalen Referenzlinie zusätzlich auch veranschaulicht, welcher Behandlungseffekt für die Therapie mit Empagliflozin gegenüber Placebo innerhalb des Gesamtkollektivs nachgewiesen werden konnte.

5 Zusammenfassung

Gemäß Ergebnissen dieser Übersichtsarbeit wurden Subgruppenanalysen häufiger im Rahmen von randomisierten klinischen Studien mit großen Probandenkollektiven durchgeführt und veröffentlicht, was darüber hinaus auch für Studien ohne statistisch signifikante Primärergebnisse zutraf. Im Vergleich mit Ergebnissen vorangehender Übersichtsarbeiten zeigten sich wesentliche Verbesserungen hinsichtlich des Umfangs und der Vollständigkeit der Berichterstattung über Subgruppenanalysen. So schien insbesondere vermehrtes Augenmerk auf eine nachvollziehbare Beschreibung von Vorgehensweisen bei deren Planung und Durchführung gelegt worden zu sein. Nach Angaben entsprechender Autoren wurden publizierte Subgruppenanalysen überwiegend präspezifiziert, worüber hinaus deren Durchführung nahezu standardmäßig in Kombination mit statistischen Interaktionstests erfolgte. Darüber hinaus wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen zumeist umfangreich und inklusive zusätzlicher Veranschaulichung anhand von graphischen Materialien präsentiert.

Nichtsdestotrotz fielen verbleibende Defizite auf, die bei der Durchführung zukünftiger klinischer Studien gezielt vermieden werden könnten. Zunächst ist die höhere Wahrscheinlichkeit für die Durchführung und Veröffentlichung von Subgruppenanalysen im Rahmen von randomisierten klinischen Studien ohne statistisch signifikante Primärergebnisse kritisch zu bewerten, da dies auf eine gezielte Einflussnahme durch beteiligte Forscher und Autoren hinweist. Darüber hinaus war es teilweise nicht möglich, die vollständige Präspezifikation von veröffentlichten Subgruppenanalysen nachzuvollziehen, da angefertigte Studienprotokolle ausschließlich für Artikel der Zeitschrift „*NEJM*“ öffentlich zur Verfügung gestellt werden. Angesichts dessen wäre es sinnvoll, die ergänzende Bereitstellung von Protokollen bei der Publikation klinischer Studien als obligatorisch vorauszusetzen. Außerdem sollte beachtet werden, dass die Präspezifikation von Subgruppenanalysen sowohl eine Vorabdefinition von subgruppendefinierenden Variablen als auch von Grenzwerten für die Einteilung von Subgruppen in Abhängigkeit kontinuierlich skalierten Merkmale umfasst. Einheitliche Vorgehensweisen bei der Kategorisierung von Studienprobanden anhand solcher Merkmale können zu einer besseren Vergleichbarkeit von Ergebnissen aus Subgruppenanalysen klinischer Studien beitragen. Als Zielsetzung zukünftiger Übersichtsarbeiten wäre unter anderem eine Gegenüberstellung von definierten Grenzwerten für die Stratifikation von Probanden denkbar, um eine evidente Grundlage für die Präspezifikation von Subgruppen-

analysen zu schaffen. Alternativ existieren statistische Methoden zur Bewertung der Heterogenität von Behandlungseffekten, die keine feste Einteilung von Subgruppen in Abhängigkeit kontinuierlich skalierten Variablen voraussetzen. Zuletzt wäre es gemäß früheren Empfehlungen sinnvoll, die Anzahl durchgeführter Subgruppenanalysen in klinischen Studien zu begrenzen, da trotz der häufigen Anwendung multipler statistischer Tests nur selten eine entsprechende Adjustierung von Ergebnissen vorgenommen wurde. Deswegen müssen Ergebnisse von Subgruppenanalysen in der Regel durch voneinander unabhängige Studien bestätigt oder widerlegt werden, bevor verlässliche Schlussfolgerungen auf deren Basis gezogen werden können.

Limitationen dieser Übersichtsarbeit bestehen zunächst in der Beschränkung auf Publikationen zweier aufeinanderfolgender Jahrgänge, sodass eine Bewertung von Entwicklungen über den zeitlichen Verlauf nur anhand eines Vergleichs mit Ergebnissen vorangehender Übersichtsarbeiten möglich war. Da ausschließlich Publikationen aus drei hochrangigen medizinischen Fachjournalen untersucht wurden, blieb letztendlich auch unklar, ob sich Vorgehensweisen bei Journalen mit niedrigeren Standards in gleichem Maß an geltenden Richtlinien orientieren. Darüber hinaus war es nicht möglich nachzuvollziehen, ob im Rahmen der zugrundeliegenden Studien weitere Subgruppenanalysen durchgeführt worden sind, insofern diese innerhalb der veröffentlichten Artikel keine Erwähnung fanden.

Mit dieser Übersichtsarbeit und der darauf basierend verfassten Publikation (siehe unter A3: Seite 86) soll ein Beitrag für die weitere Verbesserung der Konformität von Subgruppenanalysen gegenüber methodischen Richtlinien in zukünftigen klinischen Studien geleistet werden. In Ausblick steht auch das Ziel einer Vereinheitlichung von Vorgehensweisen bei der Implementation und Publikation von Subgruppenanalysen, da deren strukturierte und standardisierte Planung, Durchführung und Präsentation einen wichtigen Beitrag zu einer evidenzbasierten und individualisierten Medizin liefern kann.

6 Referenzen

6.1 Literaturverzeichnis - Text

Altman, D. G. und Royston P. "The cost of dichotomising continuous variables." *British Medical Journal* 332 (2006) Seite 1080

Assmann, S. F., Pocock, S. J., Enos, L. E. und Kasten L. E. "Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials." *The Lancet* 355 (2000) Seite 1064 – 1069

Barraclough, H. und Govindan, R. "Biostatistics primer: what a clinician ought to know: subgroup analyses." *Journal of Thoracic Oncology* 5 (2010) Seite 741 – 746

Bonetti, M., Zahrieh, D., Cole, B. F. und Gelber, R. D. "A small sample study of the STEPP approach to assessing treatment-covariate interactions in survival data." *Statistics in Medicine* 28 (2009) Seite 1255 – 1268

Brankovic, M., Kardys, I., Steyerberg, E. W., Lemeshow, S., Markovic, M., Rizopoulos, D. und Boersma, E. "Understanding of interaction (subgroup) analysis in clinical trials." *European Journal of Clinical Investigation* 49 (2019) e13145

Brookes, S. T., Whitely, E., Egger, M., Smith, G. D., Mulheran, P. A. und Peters, T. J. "Subgroup analyses in randomized trials: risks of subgroup-specific analyses; power and sample size for the interaction test." *Journal of Clinical Epidemiology* 57 (2004) Seite 229 – 236

Burke, J. F., Sussman, J. B., Kent, D.M. und Hayward, R. A. "Three simple rules to ensure reasonably credible subgroup analyses." *British Medical Journal* 351 (2015) h5651

Burns, P. B., Rohrich, R. J. und Chung, K. C. "The levels of evidence and their role in evidence-based medicine." *Plastic and Reconstructive Surgery* 128 (2011) Seite 305 – 310

Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B. S., Ophius, T. O., Jukema, J. W., De Ferrari, G. M., Ruzyllo, W., De Lucca, P., Im, K., Bohula, E. A., Reist, C., Wiviott, S. D., Tereshakovec, A. M., Musliner, T. A., Braunwald, E., Califf, R. M. et al. "Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 2387 – 2397

Cuzick, J. "Forrest plots and the interpretation of subgroups." *The Lancet* 365 (2005) Seite 1308

Dahabreh, I. J., Hayward, R. und Kent, D. M. "Using group data to treat individuals: understanding heterogeneous treatment effects in the age of precision medicine and patient-centred evidence." *International Journal of Epidemiology* 45 (2016) Seite 2184 – 2193

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). "ICD-10-GM Version 2018, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision", Stand: 22. September 2017 (2017)

DeCoster, J., Galluci, M. und Iselin A. R. "Best Practices for Using Median Splits, Artificial Categorization, and their Continuous Alternatives." *Journal of Experimental Psychopathology* 2 (2011) Seite 197 – 209

Dijkman, B., Kooistra, B. und Bhandari, M. "How to work with a subgroup analysis." *Canadian Journal of Surgery* 52 (2009) Seite 515 – 522

Dmitrienko, A., Millen, B. und Lipkovich, I. "Multiplicity considerations in subgroup analysis." *Statistics in Medicine* 36 (2017) Seite 4446 – 4454

Dmitrienko, A., Muysers, C., Fritsch, A. und Lipkovich, I. "General guidance on exploratory and confirmatory subgroup analysis in late-stage clinical trials." *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 26 (2016) Seite 71 – 98

Duan, N. und Wang, Y. "Heterogeneity of treatment effects." *Shanghai Archives of Psychiatry* 24 (2012) Seite 50 – 51

European Medicines Agency (EMA), International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Guideline. "Statistical Principles for Clinical Trials." (1998); https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). "Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials." (2014); https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf

Fan, J., Song, F. und Bachmann, M. O. "Justification and reporting of subgroup analyses were lacking or inadequate in randomized controlled trials." *Journal of Clinical Epidemiology* 108 (2019) Seite 17 – 25

Ferreira, J. C. und Patino, C. M. "Subgroup analysis and interaction tests: why they are important and how to avoid common mistakes." *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 43 (2017) Seite 162

Fishbane, S., Shah, H. H., Kataria, A., Shirazian, S. und Agarwal, R. "Subgroup analyses in nephrology clinical trials." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 7 (2012) Seite 1872 – 1876

Fleming, T. R. "Interpretation of Subgroup Analyses in Clinical Trials." *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 29 (1995) Seite 1681 – 1687

Fletcher, J. "Subgroup analyses: how to avoid being misled." *British Medical Journal* 335 (2007) Seite 96

Gabler, N. B., Duan, N., Liao, D., Elmore, J. G., Ganiats, T. G. und Kravitz, R. L. "Dealing with heterogeneity of treatment effects: is the literature up to the challenge?" *Trials* 10 (2009) 43

Gabler, N. B., Duan, N., Ranases, E., Suttner, L., Ciarametaro, M., Cooney, E., Dubois, R. W., Halpern, S. D. und Kravitz, R. L. "No improvement in the reporting of clinical trial subgroup effects in high-impact general medical journals." *Trials* 17 (2016) 320

Gibson, C. M., Mehran, R., Bode, C., Halperin, J., Verheugt, F. W., Wildgoose, P., Birmingham, M., Janus, J., Burton, P., van Eickels, M., Korijan, S., Daaboul, Y., Lip, G. Y. H., Cohen, M., Husted, S., Peterson, E. D. und Fox, K. A. "Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 2423 – 2434

Götte, H., Kirchner, M. und Kieser, M. "Adjustment for exploratory cut-off selection in randomized clinical trials with survival endpoints." *Biometrical Journal* 62 (2020) Seite 627 – 642

-
- Grouin, J. M., Coste, M. und Lewis, J.** "Subgroup Analyses in Randomized Clinical Trials: Statistical and Regulatory Issues." *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 15 (2005) Seite 869 – 882
- Haller, B., Ulm, K. und Hapfelmeier, A.** "A Simulation Study Comparing Different Statistical Approaches for the Identification of Predictive Biomarkers." *Computational and Mathematical Methods in Medicine* (2019) 7037230
- Hernandez, A. V., Boersma, E., Murray, G. D., Habbema, J. D. F. und Steyerberg, E. W.** "Subgroup analyses in therapeutic cardiovascular clinical trials: are most of them misleading?" *American Heart Journal* 151 (2006) Seite 257 – 264
- Hirji, K. F. und Fagerland, M. W.** "Outcome based subgroup analysis: a neglected concern." *Trials* 10 (2009) 33
- Kabisch, M., Ruckes, C., Seibert-Grafe, M. und Blettner, M.** "Randomized Controlled Trials." *Deutsches Ärzteblatt* 108 (2011) Seite 663 – 668
- Kent, D. M., Rothwell, P. M., Ioannidis, J. P. A., Altman, D. G. und Hayward R. A.** "Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal." *Trials* 11 (2010) 85
- Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L., Young, L. H. Inzucchi, S. E., Gorman, M., Guarino, P. D., Lovejoy, A. M., Peduzzi, P. N., Conwit, R., Brass, L. M., Schwartz, G. G. et al.** "Pioglitazone after Ischemic Stroke of Transient Ischemic Attack." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1321 – 1331
- Lagakos, S. W.** "The Challenge of Subgroup Analyses – Reporting without Distorting." *The New England Journal of Medicine* 354 (2006) Seite 1667 – 1669
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J. und Moher, D.** "The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration." *PLOS Medicine* 6 (2009) e1000100
- Lonn, E. M., Bosch, J., López-Jaramillo, P., Zhu, J., Liu, L., Pais, P., Diaz, R., Xavier, D., Sliwa, K., Dans, A., Avezum, A., Piegas, L. S. et al.** "Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 2009 – 2020
- Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F. E., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al.** "Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 311 – 322
- McMurray, J. J. V., Krum, H., Abraham, W. T., Dickstein, K., Køber, L. V., Desai, A. S., Solomon, S. D., Greenlaw, N., Ali, M. A., Chiang, Y., Shao, Q., Tarnesby, G., Massie, B. M. et al.** "Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1521 – 1532
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M. und Altman, D. G.** "CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials." *British Medical Journal* 340 (2010) c869
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman D. G. und PRISMA Group.** "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement." *PLOS Medicine* 6 (2009) e1000097

-
- Moreira**, E. D. Jr., Stein, Z. und Susser E. "Reporting on methods of subgroup analysis in clinical trials: a survey of four scientific journals." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 34 (2001) Seite 1441 – 1446
- Naggara**, O., Raymond, F., Guilbert, F. und Altman, D. G. "The problem of subgroup analyses: an example from a trial on ruptured intracranial aneurysms." *American Journal of Neuroradiology* 32 (2011) Seite 633 – 636; (a)
- Naggara**, O., Raymond, F., Guilbert, F., Roy, D., Weill, A. und Altman, D. G. "Analysis by categorizing or dichotomizing continuous variables is inadvisable: an example from the natural history of unruptured aneurysms." *American Journal of Neuroradiology* 32 (2011) Seite 437 – 440; (b)
- Parker**, A. B. und Naylor, C. D. "Subgroups, treatment effects, and baseline risks: some lessons from major cardiovascular trials." *American Heart Journal* 139 (2000) Seite 952 – 961
- Pocock**, S. J., Assman, S. E., Enos, L. E. und Kasten, L. E. "Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems." *Statistics in Medicine* 21 (2002) Seite 2917 – 2930
- Richardson**, M., Garner, P., Donegan, S. "Interpretation of subgroup analyses in systematic reviews: A tutorial." *Clinical Epidemiology and Global Health* 7 (2019) Seite 192 – 198
- Rothwell**, P. M. "Treating Individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretations." *The Lancet* 365 (2005) Seite 176 – 186
- Royston**, P. und Sauerbrei, W. "A new approach to modelling interactions between treatment and continuous covariates in clinical trials by using fractional polynomials." *Statistics in Medicine* 23 (2004) Seite 2509 – 2525
- Royston**, P. und Sauerbrei, W. "Two techniques for investigating interactions between treatment and continuous covariates in clinical trials." *Stata Journal* 9 (2009) Seite 230 – 251
- Schühlen**, H. "Pre-specified vs. post-hoc subgroup analyses: are we wiser before or after a trial has been performed?" *European Heart Journal* 35 (2014) Seite 2055 – 2057
- Schulz**, K. F., Altman, D. G., Moher, D., und CONSORT Gruppe. "CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials." *British Medical Journal* 340 (2010) c332
- Schulz**, K. F. und Grimes, D. A. "Reihe Epidemiologie 5 Multiplizität in randomisierten Studien II: Subgruppenanalysen und Zwischenauswertungen." *German Journal for Quality in Health Care* 101 (2007) Seite 51 – 58
- Sleight**, P. "Debate: Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at – but don't believe them!" *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 1 (2000) Seite 25 – 27
- Song**, F. und Bachmann, M. O. "Cumulative subgroup analyses to reduce waste in clinical research for individualised medicine." *BMC Medicine* 14 (2016) 197
- Stanley**, K. "Design of randomized controlled trials." *Circulation* 115 (2007) Seite 1164 – 1669
- Sun**, X., Briel, M., Busse, J. W., You, J. J., Akl, E. A., Mejza, F., Bala, M. M., Bassler, D., Mertz, D., Diaz-Granados, N., Vandvik, P. O., Malaga, G., Srinathan, S. K., Dahm, P., Johnston, B. C., Alonso-Coello, P., Hassouneh, B., Truong, J., Dattani, N. D., Walter, S. D., Heels-Ansdell, D., Bhatnagar, N., Altman, D. G. und Guyatt, G. H. "The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials: systematic review." *British Medical Journal* 342 (2011) d1569

-
- Suresh**, K. "An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research." *Journal of Human Reproductive Sciences* 4 (2011) Seite 8 – 11
- Tanniou**, J., van der Tweel, I., Teerenstra, S. und Roes, K. C. B. "Subgroup analyses in confirmatory clinical trials: time to be specific about their purposes." *BMC Medical Research Methodology* 16 (2016) 20
- Ting**, N. "Statistical Interactions in a Clinical Trial." *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 52 (2018) Seite 14 – 21
- Vidic**, A., Chibnall, J. T., Goparaju, N. und Hauptman, P. J. "Subgroup analyses of randomized clinical trials in heart failure: facts and numbers." *ESC Heart Failure* 3 (2016) Seite 152 – 157
- Wallach**, J. D., Sullivan, P. G., Trepanowski, J. F., Sainani, K. L., Steyerberg, E. W. und Ioannidis, J. P. A. "Evaluation of Evidence of Statistical Support and Corroboration of Subgroup Claims in Randomized Clinical Trials." *JAMA Internal Medicine* 177 (2017) Seite 554 – 560
- Weisz**, G., Généreux, P., Iñiguez, A., Zurakowski, A., Shechter, M., Alexander, K. P., Dressler, O., Osmukhina, A., James, S., Ohman, E. M., Ben-Yehuda, O., Farzaneh-Far, R., Stone, G. W. et al. "Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 136 – 145
- Wang**, R., Lagakos, S. W., Ware, J. H., Hunter, D. J., und Drazen, J. M. "Statistics in Medicine – Reporting of Subgroup Analyses in Clinical Trials." *The New England Journal of Medicine* 357 (2007) Seite 2189 – 2194
- Wang**, R. und Ware, J. H. "Detecting moderator effects using subgroup analyses." *Prevention Science* 14 (2013) Seite 111 – 120
- Wijn**, S. R. W., Rovers, M. M., Le, L. H., Belias, M., Hoogland, J., Inthout, J., Debray, T. und Reitsma, J. B. "Guidance from key organisations on exploring, confirming and interpreting subgroup effects of medical treatments: a scoping review." *BMJ Open* 9 (2019) e028751
- Wright**, J. T., Cushman, W., Oparil, S., Cheung, A. K., Rocco, M., Reboussin, D. M., Fine, L., Kimmel, P., Ryan, L., Moy, C., Whelton, P., Johnson, K. C. et al. "A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2103 – 2116
- Yusuf**, S., Bosch, J., Dagenais, G., Zhun, J., Xavier, D., Liu, L., Pais, P., López-Jaramillo, P., Leiter, L. A., Dans, A., Avezum, A., Piegas, L. S. et al. "Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 2021 – 2031; (a)
- Yusuf**, S., Lonn, E. M., Pais, P., Bosch, J., López-Jaramillo, P., Zhu, J., Xavier, D., Avezum, A., Leiter, L. A., Piegas, L. S., Parkhomenko, A., Keltai, M., et al. "Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 2032 – 2043; (b)
- Zinman**, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E. et al. "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2117 – 2128
- Zhang**, Z., Kossmeier, M., Tran, U. S., Voracek, M. und Zhang, H. "Rainforest plots for the presentation of patient-subgroup analysis in clinical trials." *Annals of Translational Medicine* 5 (2017) 485

Zhang, Z., Seibold, H., Vettore, M. V., Song, W. J. und François, V. "Subgroup identification in clinical trials: an overview of available methods and their implementations with R." *Annals of Translational Medicine* 7 (2018) 122

Zylka-Menhorn, V. "Subgruppenanalysen: Warnung vor irreführenden Interpretationen." *Deutsches Ärzteblatt* 37 (2004) Seite 101

6.2 Literaturverzeichnis - Abbildungen & Tabellen

Abbildung 1 (Seite 23):

Weisz, G., Génèreux, P., Iñiguez, A., Zurakowski, A., Shechter, M., Alexander, K. P., Dressler, O., Osmukhina, A., James, S., Ohman, E. M., Ben-Yehuda, O., Farzaneh-Far, R., Stone, G. W. et al. "Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 136 – 145

Abbildung 2 (Seite 27):

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J. und Moher, D. "The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies that Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration." *PLOS Medicine* 6 (2009) e1000100

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. und PRISMA Group. "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement." *PLOS Medicine* 6 (2009) e1000097

Tabelle 4 (Seite 41):

Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B. S., Ophius, T. O., Jukema, J. W., De Ferrari, G. M., Ruzyllo, W., De Lucca, P., Im, K., Bohula, E. A., Reist, C., Wiviott, S. D., Tershakovec, A. M., Musliner, T. A., Braunwald, E., Califf, R. M. et al. (IMPROVE-IT Investigators). "Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 2387 – 2397

Cohen, A. T., Harrington, R. A., Goldhaber, S. Z., Hull, R. D., Wiens, B. L., Gold, A., Hernandez, A. F., Gibson, C. M. et al. (APEX Investigators). "Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 534 – 544

Engstrøm, T., Kelbæk, H., Helqvist, S., Høfsten, D. E., Kløvgaard, L., Holmvang, L., Jørgensen, E., Pedersen, F., Saunamäki, K., Clemmensen, P., De Backer, O., Ravkilde, J., Tilsted, H. H., Villadsen, A. B., Aarøe, J., Jensen, S. E., Raungaard, B. und Køber, L. "Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial." *The Lancet* 386 (2015) Seite 665 – 671

Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W., Buse, J. B., Engel, S. S., Garg, J., Josse, R., Kaufman, K. D., Koglin, J., Korn, S., Lachin, J. M., Mcguire, D. K., Pencina, M. J., Standl, E., Stein, P. P., Suryawanshi, S., van de Werf, F., Peterson, E. D., Holman, R. R. et al. (TECOS Study Group). "Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 232 – 242

Greenberg, B., Butler, J., Felker, G. M., Ponikowski, P., Voors, A. A., Desai, A. S., Barnard, D., Bouchard, A., Jaski, B., Lyon, A. R., Pogoda, J. M., Rudy, J. J. und Zsebo, K. M. "Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 1178 – 1186

Kaul, U., Bangalore, S., Seth, A., Arambam, P., Abhaichand, R. K., Patel, T. M., Banker, D., Abhyankar, A., Mullasari, A. S., Shah, S., Jain, R., Kumar, P. R., Bahuleyan, C. G. et al. (TUXEDO Investigators). "Paclitaxel-Eluting versus Everolimus-Eluting Coronary Stents in Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 1709 – 1719

Køber, L., Thune, J. J., Nielsen, J. C., Haarbo, J., Videbæk, L., Korup, E., Jensen, G., Hildebrandt, P., Steffensen, F. H., Bruun, N. E., Eiskjær, H., Brandes, A., Thøgersen, A. M., Gustafsson, F., Egstrup, K., Videbæk, R., Hassager, C., Svendsen, J. H., Høfsten, D. E., Torp-Bendersen, C., Pehrson, S. et al. (DANISH Investigators). "Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 1221 – 1230

Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F. E., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al. (LEADER Trial Investigators) "Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 311 – 322

McMurray, J. J. V., Krum, H., Abraham, W. T., Dickstein, K., Køber, L. V., Desai, A. S., Solomon, S. D., Greenlaw, N., Ali, M. A., Chiang, Y., Shao, Q., Tarnesby, G., Massie, B. M. et al. (ATMOSPHERE Investigators). "Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1521 – 1532

Myles, P. S., Smith, J. A., Forbes, A., Silbert, B., Jayarajah, M., Painter, T., Cooper, D. J., Marasco, S., McNeil, J., Bussières, J. S., Wallace, S. et al. (ATACAS Investigators). "Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 728 – 737

Robinson, J. G., Farnier, M., Krempf, M., Bergeron, J., Luc, G., Aversa, M., Stroes, E. S., Langslet, G., Raal, F. J., El Shahawy, M., Koren, M. J., Lepor, N. E., Lorenzato, C., Porady, R., Chaudhari, U., Kastelein, J. J. P. et al. (ODYSSEY Investigators). "Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1489 – 1499

Stub, D., Smith, K., Bernard, S., Nehme, Z., Stephenson, M., Bray, J. E., Cameron, P., Barger, B., Ellims, A. H., Taylor, A. J., Meredith, I. T., Kayne, D. M. et al. (AVOID Investigators). "Air versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction." *Circulation* 131 (2015) Seite 2143 – 2150

Tegn, N., Abdelnoor, M., Aaberge, L., Endresen, K., Smith, P., Aakhus, S., Gjertsen, E., Dahl-Hofseth, O., Ranhoff, A. H., Gullestad, L., Bendz, B. et al. "Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eight study): an open-label randomised controlled trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 1057 – 1065

Valgimigli, M., Frigoli, E., Leonardi, S., Rothenbühler, M., Gagnor, A., Calabró, P., Garducci, S., Rubartelli, P., Briguori, C., Andó, G., Repetto, A., Limbruno, U., Garbo, R., Sganzerla, P., Russo, F., Lupi, A., Cortese, B., Ausiello, A., Ierna, S., Esposito, G., Presbitero, P., Santarelli, A., Sardella, G., Varbella, F., Tresoldi, S., de Cesare, N., Rigatieri, S., Zingarelli, A., Tosi, P., van 't Hof, A., Boccuzzi, G., Omerovic, E., Sabatè, M., Heg, D., Jüni, P., Vranckx, P. et al. (MATRIX Investigators). "Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 997 – 1009; (I)

Valgimigli, M., Gagnor, A., Calabró, P., Frigoli, E., Leonardi, S., Zaro, T., Rubartelli, P., Briguori, C., Andó, G., Repetto, A., Limbruno, U. Cortese, B., Sganzerla, P., Lupi, A., Galli, M., Colangelo, S., Ierna, S., Ausiello, A., Presbitero, P., Sardella, G., Varbella, F., Esposito, G., Santarelli, A., Tresoldi, S., Nazzaro, M., Zingarelli, A., de Cesare, N., Rigattieri, S., Tosi, P., Palmierei, C., Brugaletta, S., Rao, S. V., Heg, D., Rothenbühler, M., Vranckx, P. und Jüni, P. (MATRIX Investigators). "Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial." *The Lancet* 385 (2015) Seite 2465 – 2476; (II)

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E. et al. (EMPA-REG OUTCOME Investigators). "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2117 – 2128

Anhang

A.1 PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			1
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			n.a.
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	n.a.
INTRODUCTION			8 - 12
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	8 - 11
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	11 - 12
METHODS			13 - 25
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	n.a.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	18 - 19
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	13 - 17
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	18 - 19
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	18 - 19
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	19 - 21
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	19 - 21
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	n.a.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	n.a.
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	25

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	n.a.
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	n.a.
RESULTS			26 - 43
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	26 - 27
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	26 - 43
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	n.a.
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	n.a.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	26 - 43
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	n.a.
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	n.a.
DISCUSSION			44 - 60
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	44 - 58
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	59 - 60
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	59 - 60
FUNDING			-
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

A2: Ausgewertetes Publikationskollektiv

Ali, Z. A., Maehara, A., Génèreux, P., Shlofmitz, R. A., Fabiocchi, F., Nazif, T. M., Guagliumi, G., Meraj, P. M., Alfonso, F., Samady, H., Akasaka, T., Carlson, E. B., Leesar, M. A., Matsumura, M., Ozan, M. O., Mintz, G. S., Ben-Yehuda, O., Stone, G. W. et al. "Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial." *The Lancet* 388 (2016) Seite 2618 – 2628

Anderson, C. S., Robinson, T., Lindley, R. I., Arima, H., Lavados, P. M., Lee, T. H., Broderick, J. P., Chen, X., Chen, X., Sharma, V. K., Kim, J. S., Thang, N. H., Cao, Y., Parsons, M. W., Levi, C., Huang, Y., Olavarria, V. V., Demchuck, A. M., Bath, P., Donnan, G. A., Martins, S., Pontes-Neto, O. M., Silva, F., Ricci, S., Roffie, C., Pandian, J., Billot, L., Woodward, M., Li, Q., Wang, X., Wang, J., Chalmers, J. et al. "Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 2313 – 2323

Andreozzi, G. M., Bignamini, A. A., Davì, G., Palareti, G., Matuška, J., Holý, M., Pawlaczyk-Gabriel, K., Džupina, A., Sokurento, G. Y., Didenko, Y. P., Andrei, L. D., Lessiani, G., Visonà, A. et al. "Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Circulation* 132 (2015) Seite 1891 – 1897

Appelboom, A., Reuben, A., Mann, C., Gagg, J., Ewings, P., Barton, A., Lobban, T., Dayer, M., Vickery, J., Bengler, J. et al. "Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial." *The Lancet* 386 (2015) Seite 1747 – 1753

Ardehali, A., Esmailian, F., Deng, M., Soltesz, E., Hsieh, E., Naka, Y., Mancini, D., Camacho, M., Zucker, M., LePrince, P., Padera, R., Kobashigawa, J. et al. "Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial." *The Lancet* 385 (2015) Seite 2577 – 2584

Arora, P., Song, Y., Dusek, J., Plotnikoff, G., Sabatine, M. S., Cheng, S., Valcour, A., Swales, H., Taylor, B., Carney, E., Guanaga, D., Young, J. R., Karol, C., Torre, M., Azzahir, A., Strachan, S. M., O'Neill, D. C., Wolf, M., Harrel, F., Newton-Cheh, C. und Wang, T. J. "Vitamin D Therapy in Individuals With Prehypertension or Hypertension." *Circulation* 131 (2015) Seite 254 – 262

Azizi, M., Sapoval, M., Gosse, P., Monge, M., Bobrie, G., Delsart, P., Midulla, M., Mounier-Véhier, Courand, P. Y., Lantelme, P., Denolle, T., Dourmap-Collas, C., Trillaud, H., Pereira, H., Plouin, P. F., Chatellier, G. et al. "Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial." *The Lancet* 385 (2015) Seite 1957 – 1965

Baharoglu, M. I., Cordonnier, C., Salman, R. A. S., de Gans, K., Koopman, M. M., Brand, A., Majoie, C., Beenen, L. F., Marquerin, H. A., Vermeulen, M., Nederkoorn, P. J., de Haan, R. J., Roos, Y. B. et al. "Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 2605 – 2613

Berkhemer, O. A., Fransen, P. S. S., Beumer, D., van den Berg, L. A., Lingsma, H. F., Yoo, A. J., Schonewille, W. J., Vos, J. A., Nederkoorn, P. J., Wermer, M. J. H., van Walderveen, M. A. A., Staals, J. et al. "A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 11 – 20

Bernard, S. A., Smith, K., Finn, J., Hein, C., Grantham, H., Bray, J. E., Deasy, C., Stephenson, M., Williams, T. A., Straney, L. D., Brink, D., Larsen, R., Cotton, C. und Cameron, P. "Induction of Therapeutic Hypothermia During Out-of-Hospital Cardiac Arrest Using a Rapid Infusion of Cold Saline." *Circulation* 134 (2016) Seite 797 – 805

Bernhardt, J., Churilov, L., Collier, J., Dewey, H., Donnan, G., Ellery, F., Langhorne, P., Lindley, R., Moodie, M., Parsons, B., Thrift, A., Indredavik, B., Loege, A., Aski, T., Bath, P., Bladin, C., Reid, C., Read, S., Said, C., Middleton, S., Frayne, J., Srikanth, V. et al. "Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial." *The Lancet* 386 (2015) Seite 46 – 55

Blumenthal, J. A., Sherwood, A., Smith, P. J., Watkins, L., Mabe, S., Kraus, W. E., Ingle, K., Miller, P. und Hinderliter, A. "Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training." *Circulation* 133 (2016) Seite 1341 – 1350

Bobrow, K., Farmer, A. J., Springer, D., Shanyinde, M., Yu, L. M., Brennan, T., Rayner, B., Namane, M., Steyn, K., Tarassenko, L. und Levitt, N. "Mobile Phone Text Messages to Support Treatment Adherence in Adults With High Blood Pressure (SMS-Text Adherence Support [StAR]): A Single-Blind, Randomized Trial." *Circulation* 133 (2016) Seite 592 – 600

Bønaa, K. H., Mannsverk, J., Wiseth, R., Aaberge, L., Myreng, Y., Nygård, O., Nilsen, D. W., Kløw, N. E., Uchto, M., Trovik, T., Bendz, B., Stavnes, S., Bjørnerheim, R., Larsen, A. I., Slette, M., Steigen, T., Jakobsen, O. J., Bleie, Ø., Fossum, E., Hanssen, T. A., Dahl-Eriksen, Ø., Njølstad, I., Rasmussen, K., Wilsgaard, T., Nordrehaug, J. E. et al. "Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 1242 – 1252

Bonaca, M. P., Bhatt, D. L., Cohen, M., Steg, P. G., Storey, R. F., Jensen, E. C., Magnani, G., Bansilal, S., Fish, P., Im, K., Bengtsson, O., Ophius, T. O., Budaj, A., Theroux, P., Ruda, M., Hamm, C., Goto, S., Spinar, J., Nicolau, J. C., Kiss, R. G., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Held, P., Braunwald, E., Sabatine, M. S. et al. "Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1791 – 1800

Büller, H. R., Bethune, C., Bhanot, S., Gailani, D., Monia, B. P., Raskob, G. E., Segers, A., Verhamme, P., Weitz, J. I. et al. "Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 232 – 240

Campbell, B. C. V., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M., Churilov, L., Yassi, N., Yan, B., Dowling, R. J., Parsons, M. W., Oxley, T. J., Wu, T. D., Brooks, M. et al. "Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1009 – 1018

Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B. S., Ophius, T. O., Jukema, J. W., De Ferrari, G. M., Ruzyllo, W., De Lucca, P., Im, K., Bohula, E. A., Reist, C., Wiviott, S. D., Tershakovec, A. M., Musliner, T. A., Braunwald, E., Califf, R. M. et al. "Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 2387 – 2397

Cayla, C., Cuisset, T., Silvain, J., Leclercq, F., Manzo-Silberman, S., Saint-Etienne, C., Delarche, N., Bellemain-Appaix, A., Range, G., El Mahmoud, R., Carrié, D., Belle, L., Souteyrand, G., Aubry, P., Sabouret, P., du Fretay, X. H., Beygui, F., Bonnet, J. L., Lattuca, B., Pouillot, C., Varenne, O., Boueri, Z., Van Belle, E., Henry, P., Motreff, P., Elhadad, S., Salem, J. E., Abtan, J., Rousseau, H., Collet, J. P., Vicaut, E., Montalescot, G. et al. "Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blind-endpoint, randomised controlled superiority trial." *The Lancet* 388 (2016) Seite 2015 – 2022

Cohen, A. T., Harrington, R. A., Goldhaber, S. Z., Hull, R. D., Wiens, B. L., Gold, A., Hernandez, A. F., Gibson, C. M. et al. "Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 534 – 544

Cowie, M. R., Woehrle, H., Wegscheider, K., Angermann, C., d'Ortho, M. P., Erdmann, E., Levy, P., Simonds, A. K., Somers, V. K., Zannad, F. und Teschler, H. "Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 1095 – 1105

Cung, T. T., Morel, O., Cayla, G., Rioufol, G., Garcia-Dorado, D., Angoulvant, D., Bonnefoy-Cudraz, E., Guérin, P., Elbaz, M., Delarche, N., Coste, P., Vanzetto, G. et al. "Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 1021 – 1031

Deftereos, S., Giannopoulos, G., Angelidis, C., Alexopoulos, N., Filippatos, G., Papoutsidakis, N., Sianos, G., Goudevenos, J., Alexopoulos, D., Pyrgakis, V., Cleman, M. W., Manolis, A. S., Tousoulis, D. und Lekakis, J. "Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction." *Circulation* 132 (2015) Seite 1395 – 1403

Deye, N., Cariou, A., Girardie, P., Pichon, N., Megarbane, B., Midez, P., Tonnelier, J. M., Boulain, T., Boulain, T., Outin, H., Delahaye, A., Cravoisy, A., Mercat, A., Blanc, P., Santré, C., Quintard, H., Brivet, F., Charpentier, J., Garrigue, D., Francois, B., Quenot, J. P., Vincent, F., Guegniaud, P. Y., Mira, J. P., Carli, P., Vicaut, E., Baud, F. J. et al. "Endovascular Versus External Targeted Temperature Management for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized, Controlled Study." *Circulation* 132 (2015) Seite 182 – 193

Di Biase, L., Mohanty, P., Mohanty, S., Santangeli, P., Trivedi, C., Lakkireddy, D., Reddy, M., Jais, P., Themistoclakis, S., Russo, A. D., Casella, M., Pelargonio, G., Narducci, M. L., Schweikert, R., Neuzil, P., Sanchez, J., Horton, R., Beheiry, S., Hongo, R., Hao, S., Rossillo, A., Forleo, G., Tondo, C., Burkhardt, J. D., Haissaguerre, M. und Natale, A. "Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial." *Circulation* 133 (2016) Seite 1637 – 1644

Dougherty, C. M., Glenny, R. W., Burr, R. L., Flo, G. L. und Kudenchuck, P. J. "Prospective Randomized Trial of Moderately Strenuous Aerobic Exercise After an Implantable Cardioverter Defibrillator." *Circulation* 131 (2015) Seite 1835 – 1842

Douglas, P. S., Hoffmann, U., Patel, M. R., Mark, D. B., Al-Khalidi, H. R., Cavanaugh, B., Cole, J., Dolor, R. J., Fordyce, C. B., Huang, M., Khan, M. A., Kosinski, A. S., Krucoff, M. W., Malhotra, V., Picard, M. H., Udelson, J. E., Velazquez, E. J., Yow, E., Cooper, L. S., Lee, K. L. et al. "Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1291 – 1300

Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Kaatz, S., Becker, R., C., Caprini, J. A., Dunn, A., S., Garcia, D. A., Jacobson, A., Jaffer, A. K., Kong, D. F., Schulman, S., Turpie, A. G. G. et al. "Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 823 – 833

Eisenberg, M. J., Windle, S. B., Roy, N., Old, W., Grondin, F. R., Bata, I., Iskander, A., Lauzon, C., Srivasta, N., Clarke, A., Cassavar, D., Dion, D., Haught, H., Mehta, S. R., Baril, J. F., Lambert, C., Madan, M., Ambrason, B. L. und Dehghani, P. "Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome." *Circulation* (2016) Seite 21 – 30

Ellis, S. G., Kereiakes, D. J., Metzger, C., Caputo, R. P., Rizik, D. G., Teirstein, P. S., Litt, M. R., Kini, A., Kabour, A., Marix, S. O., Popma, J. J., McGreevy, R., Zhang, Z., Simonton, C., Stone, G. W. et al. "Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 1905 – 1915

El-Jawahri, A., Paasche-Orlow, M. K., Matlock, D., Stevenson, L. W., Lewis, E. F., Stewart, G., Semigran, M., Chang, Y., Parks, K., Walker-Corkery, E. S., Temel, J. S., Bohossian, H., Ooi, H., Mann, E. und Vollandes, A. E. "Randomized, Controlled Trial of an Advance Care Planning Video Decision Support Tool for Patients With Advanced Heart Failure." *Circulation* 134 (2016) Seite 52 – 60

Engström, T., Kelbæk, H., Helqvist, S., Høfsten, D. E., Kløvgaard, L., Holmvang, L., Jørgensen, E., Pedersen, F., Saunamäki, K., Clemmensen, P., De Backer, O., Ravkilde, J., Tilsted, H. H., Villadsen, A. B., Aarøe, J., Jensen, S. E., Raungaard, B. und Køber, L. "Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial." *The Lancet* 386 (2015) Seite 665 – 671

Franchi, F., Rollini, F., Aggarwal, N., Hu, J., Kureti, M., Durairaj, A., Duarte, V. E., Cho, J. R., Been, L., Zenni, M. M., Bass, T. A. und Angiolillo, D. J. "Pharmacodynamic Comparison of Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The OPTIMUS (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus)–4 Study." *Circulation* 134 (2016) Seite 780 – 792

Galié, N., Barberá, J. A., Frost, A. E., Ghofrani, H. A., Hoeper, M. M., McLaughlin, V. V., Peacock, A. J., Simonneau, G., Vachiery, J. L., Grünig, E., Oudiz, R. J., Vonk-Noordegraaf, A. et al. "Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 834 – 844

Gibson, C. M., Korjian, S., Tricoci, P., Daaboul, Y., Yee, M., Jain, P., Alexander, J. H., Steg, P. G., Lincoff, A. M., Kastelein, J. J. P., Mehran, R., D'Andrea, D. M., Deckelbaum, L. I., Merkely, B., Zarebinski, M., Ophius, T. O., Harrington, R. A. "Safety and Tolerability of CSL112, a Reconstituted Infusible, Plasma-Derived Apolipoprotein A-I, After Acute Myocardial Infarction: The AEGIS-I Trial (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes I)." *Circulation* 134 (2016) Seite 1918 – 1930

Gibson, C. M., Mehran, R., Bode, C., Halperin, J., Verheugt, F. W., Wildgoose, P., Birmingham, M., Janus, J., Burton, P., van Eickels, M., Korjian, S., Daaboul, Y., Lip, G. Y. H., Cohen, M., Husted, S., Peterson, E. D. und Fox, K. A. "Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 2423 – 2434

Gillinov, A. M., Gelijns, A. C., Parides, M. K., DeRose, J. J., Moskowitz, A. J., Voisine, P., Ailawadi, G., Bouchard, D., Smith, P. K., Mack, M. J., Acker, M. A., Mullen, J. C. et al. "Surgical Ablation of Atrial Fibrillation during Mitral-Valve Surgery." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1399 – 1409

Gillinov, A. M., Bagiella, E., Moskowitz, A. J., Raiten, J. M., Groh, M. A., Bowdish, M. E., Ailawadi, G., Kirkwood, K. A., Perrault, L. P., Parides, M. K., Smith, R. L., Kern, J. A., Dussault, G., Hackmann, A. E., Jeffries, N. O., Miller, M. A., Taddei-Peters, W. C., Rose, E. A., Weisel, R. D., Williams, D. L., Mangusan, R. F., Argenziano, M., Moquete, E. G., O'Sullivan, K. L., Pellerin, M., Shah, K. J., Gammie, J. S., Mayer, M. L., Voisine, P., Gelijns, A. C., O'Gara, P. T., Mack, M. J. et al. "Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1911 – 1921

Givertz, M. M., Anstrom, K. J., Redfield, M. M., Deswal, A., Haddad, H., Butler, J., Tang, W. H. W., Dunlap, M. E. LeWinter, M. M., Mann, D. L., Felker, G. M., O'Connor, C. M., Goldsmith, S. R., Ofili, E. O., Saltzberg, M. T., Margulies, K. B., Cappola, T. P., Konstam, M. A., Semigran, M. J., McNulty, S. E., Lee, K. L., Shah, M. R. und Hernandez, A. F. "Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients." *Circulation* 131 (2015) Seite 1763 – 1771

Glund, S., Stangier, J., Schmohl, M., Gansser, D., Norris, S., van Ryn, J., Lang, B., Ramael, S., Moschetti, V., Gruenefelder, F., Reilly, P. und Kreuzer, J. "Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial." *The Lancet* 386 (2015) Seite 680 – 690

Goette, A., Merino, J. L., Ezekowitz, M. D., Zamoryakhin, D., Melino, M., Jin, J., Mercuri, M. F., Grosso, M. A., Fernandez, V., Al-Saady, N., Pelekh, N., Merkely, B., Zenin, S., Kushnir, M., Spinar, J., Batushkin, V., de Groot, J. R., Lip, G. Y. H. et al. "Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial." *The Lancet* 388 (2016) Seite 1995 – 2003

Goldstein, J. N., Reefai, M. A., Milling, T. J., Lewis, B., Goldberg-Alberts, R., Hug, B. A., und Sarode, R. "Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial." *The Lancet* 385 (2015) Seite 2077 – 2087

Goyal, M., Demchuck, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., Roy, D., Jovin, T. G., Willinsky, R. A., Sapkota, B. L., Dowlathshahi, D., Frei, D. F. et al. "Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischeic Stroke." *The New England Journal of edicine* 372 (2015) Seite 1019 – 1030

Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W., Buse, J. B., Engel, S. S., Garg, J., Josse, R., Kaufman, K. D., Koglin, J., Korn, S., Lachin, J. M., Mcguire, D. K., Pencina, M. J., Standl, E., Stein, P. P., Suryawanshi, S., van de Werf, F., Peterson, E. D., Holman, R. R. et al. "Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 232 – 242

Greenberg, B., Butler, J., Felker, G. M., Ponikowski, P., Voors, A. A., Desai, A. S., Barnard, D., Bouchard, A., Jaski, B., Lyon, A. R., Pogoda, J. M., Rudy, J. J. und Zsebo, K. M. "Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 1178 – 1186

Hausenloy, D. J., Candilio, L., Evans, R., Ariti, C., Jenkins, D. P., Kolvekar, S., Knight, R., Kunst, G., Laing, C., Nicholas, J., Pepper, J., Robertson, S. Xenou, M., Clayton, T., Yellon, D. M. et al. "Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 1408 – 1417

Healey, J. S., Hohnloser, S. H., Glikson, M., Neuzner, J., Mabo, P., Vinolas, X., Kautzner, J., O'Hara, G., VanErven, L., Gadler, F., Pogue, J., Appl, U., Gilkerson, J., Pochet, T., Stein, K. M., Merkely, B., Chrolavicius, S., Meeks, B., Foldesi, C., Thibault, B., Connolly, S. J. et al. "Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial." *The Lancet* 385 (2015) Seite 785 – 791

Heeney, M. M., Hoppe, C. C., Abboud, M. R., Inusa, B., Kanter, J., Ogutu, B., Brown, P. B., Heath, L. E., Jakubowski, J. A., Zhou, C., Zamoryakhin, D., Agbenyega, T., Colombatti, R., Hassab, H. M., Nduba, V. N., Oyieko, J. N. Robitaille, N., Segbefia, C. I., Rees, D. C. et al. "A Multinational Trial of Prasugrel for Sickle Cell Vaso-Occlusive Events." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 625 – 635

Heydari, B., Abdullah, S., Pottala, F. V., Shah, R., Abbasi, S., Mandry, D., Francis, S. A., Lumish, H., Ghoshhajra, B. B., Hoffmann, U., Appelbaum, E., Feng, J. H., Blankstein, R., Steigner, M., McConnel, J. P., Harris, W., Antman, E. M., Jerosch-Herold, M. und Kwong, R. Y. "Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction." *Circulation* 134 (2016) Seite 378 – 391

Hodis, H. N., Mack, W. J., Henderson, V. W., Shoupe, D., Budoff, M. J., Hwang-Levine, J., Li, Y., Feng, M., Dustin, L., Kono, N. Stanczyk, F. Z., Selzer, R. H., Azen, S. P. "Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1221 – 1231

Johnston, S. C., Amarenco, P., Albers, G. W., Denison, H., Easton, J. D., Evans, S. R., Held, P., Jonasson, J., Minematsu, K., Molina, C. A., Wang, Y., Wong, L. et al. "Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 35 – 43

Jolly, S. S., Cairns, J. A., Yusuf, S., Meeks, B., Pogue, J., Rokoss, M. J., Kedev, S., Thabane, L., Stankovic, G., Moreno, R., Gershlick, A., Chowdhary, S., Lavi, S., Niemelä, K., Steg, P. G., Bernat, I., Xu, Y., Cantor, W. J., Overgaard, C. B., Kaber, C. K., Cheema, A. N., Welsh, R. C., Bertrand, O. F., Avezum, A., Bhindi, R., Panchoy, S., Rao, S. V., Natarjan, M. K., Berg, J. M., Shestakovska, O., Gao, P., Widimsky, P., Džavík, V. et al. "Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1389 – 1398

Jovin, T. G., Chamorro, A., Cobo, E., deMiquel, M. A., Molina, C. A., Rovira, A., Román, L., Serena, J., Abilleira, S., Ribó, M., Millán, M., Urra, X. et al. "Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 2296 – 2306

Kaiser, C., Galatius, S., Jeger, R., Gilgen, N., Jensen, J. S., Naber, C., Alber, H., Wanitschek, M., Eberli, F., Kurz, D. J., Pedrazzini, G., Moccetti, T., Rickli, H., Weilenmann, D., Vuillomenet, A., Steiner, M., von Felten, S., Vogt, D. R., Hansen, K. W., Rickenbacher, P., Conen, D., Müller, C., Buser, P., Hoffmann, A., Pfisterer, M. et al. "Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: main results of the Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial-PROspectice Validation Examination II (BASKET-PROVE II), a randomized, controlled noninferiority 2-year outcome trial." *Circulation* 131 (2015) Seite 74 – 81

Karkouti, K., Callum, J., Wijeyesundera, D. N., Rao, V., Crowther, M., Grocott, H. P., Pinto, R., Scales, D. C., Achen, B., Brar, S., Wong, M. D., Bussières, J. S., de Waal, T., Harle, C., de Médicis, E., McAdams, C., Syed, S., Tran, D., und Waters, T. "Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery." *Circulation* 134 (2016) Seite 1152 – 1162

Kaul, U., Bangalore, S., Seth, A., Arambam, P., Abhaichand, R. K., Patel, T. M., Banker, D., Abhyankar, A., Mullasari, A. S., Shah, S., Jain, R., Kumar, P. R., Bahuleyan, C. G. et al. "Paclitaxel-Eluting versus Everolimus-Eluting Coronary Stents in Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 1709 – 1719

Kelbæk, H., Høfsten, D. E., Køber, L., Helqvist, S., Kløvgaard, L., Holmvang, L., Jørgensen, E., Pedersen, F., Saunamäkie, K., De Backer, O., Bang, L. E., Kofoed, K. F., Lønborg, J., Ahtarovski, K., Vejstrup, N., Bøtker, H. E. et al. "Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 2199 – 2206

Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L., Young, L. H. Inzucchi, S. E., Gorman, M., Guarino, P. D., Lovejoy, A. M., Peduzzi, P. N., Conwit, R., Brass, L. M., Schwartz, G. G. et al. "Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1321 – 1331

Køber, L., Thune, J. J., Nielsen, J. C., Haarbo, J., Videbæk, L., Korup, E., Jensen, G., Hildebrandt, P., Steffensen, F. H., Bruun, N. E., Eiskjær, H., Brandes, A., Thøgersen, A. M., Gustafsson, F., Egstrup, K., Videbaek, R., Hassager, C., Svendsen, J. H., Høfsten, D. E., Torp-Bendersen, C., Pehrson, S. et al. "Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 1221 – 1230

Krankenberg, H., Tübler, T., Ingwersen, M., Schlüter, M., Scheinert, D., Blessing, E., Sixt, S., Kieback, A., Beschoner, U. und Zeller, T. "Drug-Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis." *Circulation* 132 (2015) Seite 2230 – 2236

Kuck, K. H., Brugada, J., Fürnkranz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, J., Elvan, A., Arentz, T., Bestehorn, K., Pocock, S. F., Albenque, J. P., Tondo, C. et al. "Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 2235 – 2245

Kudenchuck, P. J., Brown, S. P., Daya, M., Rea, T., Nichol, G., Morrison, L. J., Leroux, B., Vaillancourt, C., Wittwer, L., Callaway, C. W., Christenson, J., Egan, D., Ornato, J. P., Weisfeldt, M. L., Stiell, I. G., Idris, A. H., Aufderheide, T. P., Dunford, J. V., Colella, M. R., Vilke, G. M., Brienza, A. M., Desvigne-Nickens, P., Gray, P. C., Gray, R., Seals, N., Straight, R., Dorian, P. et al. "Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1711 – 1722

Kullo, I. J., Jouni, H., Austin, E. E., Brown, S. A., Kruisselbrink, T. M., Isseh, I. N., Haddad, R. A., Marroush, T. S., Shameer, K., Olson, J. E., Broeckel, U., Green, R. C., Schaid, D. J., Montori, V. M. und Bailey, K. R. "Incorporating a Genetic Risk Score Into Coronary Heart Disease Risk Estimates: Effect on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels (the MI-GENES Clinical Trial)." *Circulation* 133 (2016) Seite 1181 – 1188

Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Kodali, S. K., Thourani, V. H., Tuzcu, M., Miller, D. C., Herrmann, H. C., Doshi, D., Cohen, D. J., Pichard, A. D., Kapadia, S., Dewey, T., Babaliaros, V., Szeto, W. Y., Williams, M. R., Kereiakes, D., Zajarias, A., Greason, K. L., Whisenant, B. K., Hodson, R. W., Moses, J. W., Trento, A., Brown, D. L., Fearon, W. F., Pibarot, P., Hahn, R. T., Jaber, W. A., Anderson, W. N., Alu, M. C., Webb, J. G. et al. "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1609 – 1620

Lincoff, A. M., Mehran, R., Povsic, T. J., Zelenkofske, S. L., Huang, Z., Armstrong, P. W., Steg, P. G., Bode, C., Cohen, M. G., Buller, C., Laanmets, P., Valgimigli, M., Marandi, T., Fridrich, V., Cantor, W. J., Merkely, B., Lopez-Sendon, J., Cornel, J. H., Kasprzak, J. D., Aschermann, M., Guetta, V., Morais, J., Sinnaeve, P. R., Huber, K., Stables, R., Sellers, M. A., Borgman, M., Glenn, L., Levinson, A. I., Lopes, R. D., Hasselblad, V., Becker, R. C., Alexander, J. H. et al. "Effect of the REG1 anticoagulation system versus bivalirudin on outcomes after percutaneous coronary intervention (REGULATE-PCI): a randomised clinical trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 349 – 356

Luik, A., Radzewitz, A., Kieser, M., Walter, M., Bramlage, P., Hörmann, P., Schmidt, K., Horn, N., Brinkmeier-Theofanopoulou, M., Kunzmann, K., Riexinger, T., Schymik, G., Merkel, M., und Schmitt, C. "Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation." *Circulation* 132 (2015) Seite 1311 – 1319

Macle, L., Khairy, P., Weerasooriya, R., Novak, P., Verma, A., Willems, S., Arentz, T., Deisenhofer, I., Veenhuizen, G., Scavée, C., Jais, P., Puererfellner, H., Levesque, S., Andrade, J. G., Rivard, L., Guerra, P. G., Dubuc, M., Thibault, B., Talajic, M., Roy, D., Nattel, S. et al. "Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomised superiority trial." *The Lancet* 386 (2015) Seite 672 – 679

Mäkikallio, T., Holm, N. R., Lindsay, M., Spence, M. S., Erglis, A., Menown, I. B. A., Trovik, T., Eskola, M., Romppanen, H., Kellerth, T., Ravkilde, J., Jensen, L. O., Kalinauskas, G., Linder, R. B., Pentikainen, M., Hervold, A., Banning, A., Zaman, A., Cotton, J., Eriksen, E., Margus, S., Sørensen, H. T., Nielsen, P. H., Niemelä, M., Kervinen, K., Lassen, J. F., Maeng, M., Oldroyd, K., Berg, G., Walsh, S. J., Hanratty, C. G., Kumsars, I., Stradings, P., Steigen, T. K., Fröbert, O. et al. "Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial." *The Lancet* 388 (2016) Seite 2743 – 2752

Malmo, V., Ness, B. M., Amundsen, B. H. Tjonna, A. E., Stoylen, A., Rossvoll, O., Wisloff, U. und Loennchen, J. P. "Aerobic Interval Training Reduces the Burden of Atrial Fibrillation in the Short Term: A Randomized Trial." *Circulation* 133 (2016) Seite 466 – 473

Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., Lingvay, I., Rosenstock, J., Seufert, J., Warren, M. L., Woo, V., Hansen, O., Holst, A. G., Pettersson, J., Vilsbøll, T. et al. "Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 1834 – 1844

Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F. E., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al. "Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 311 – 322

McEvoy, R. D., Antic, N. A., Heeley, E., Luo, Y., Ou, Q., Zhang, X., Mediano, O., Chen, R., Drager, L. F., Liu, Z., Chen, G., Du, B., McArdle, N., Mukherjee, S., Tripathi, M., Billot, L., Li, Q., Lorenzi-Filho, G., Barbe, F., Redline, S., Wang, J., Aria, H., Neal, B., White, D. P., Grunstein, R. R., Zhong, N., Anderson, C. S. et al. "CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 919 – 931

McMurray, J. J. V., Krum, H., Abraham, W. T., Dickstein, K., Køber, L. V., Desai, A. S., Solomon, S. D., Greenlaw, N., Ali, M. A., Chiang, Y., Shao, Q., Tarnesby, G., Massie, B. M. et al. "Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1521 – 1532

Meneveau, N., Souteyrand, G., Motreff, P., Caussin, C., Amabile, N., Ohlmann, P., Morel, O., Lefrançois, Y., Descotes-Genon, V., Silvain, J., Braik, N., Chopard, R., Chatot, M., Ecarnot, F., Tauzin, H., Van Belle, E., Belle, L. und François, S. "Optical Coherence Tomography to Optimize Results of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome." *Circulation* 134 (2016) Seite 906 – 917

Meybohm, P., Bein, B., Brosteanu, O., Cremer, J., Gruenewald, M., Stoppe, C., Coburn, M., Schaelte, G., Böning, A., Niemann, B., Roesner, J., Kletzin, F. et al. "A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 1397 – 1407

Möbius-Winkler, S., Uhlemann, M., Adams, V., Sandri, M., Erbs, S., Lenk, K., Mangner, N., Mueller, U., Adam, J., Grunze, M., Brunner, S., Hilberg, T., Mende, M., Linke, A. P. und Schuler, G. "Coronary Collateral Growth Induced by Physical Exercise." *Circulation* 133 (2016) Seite 1438 – 1448

Moler, F. W., Silverstein, F. S., Holubkov, R., Slomine, B. S., Christensen, J. R., Nadkarni, V. M., Meert, K. L., Clark, A. E., Browning, B., Pemberton, V. et al. "Therapeutic Hypothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1898 – 1908

Morillo, C. A., Marin-Neto, J. A., Avezum, A., Sosa-Estani, S., Rassi, A., Rosas, F., Villena, E., Quiroz, R., Bonilla, R., Britto, C., Guhl, F., Velazquez, E. et al. "Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 1295 – 1306

Motovska, Z., Hlinomaz, O., Miklik, R., Hromadka, M., Varvarovsky, I., Dusek, J., Knot, J., Jarkovsky, J., Kala, P., Rokyta, R., Tousek, F., Kramarikova, P., Majtan, B., Simek, S. Branny, M., Mrozek, J., Cervinka, P., Ostransky, J., Widimsky, P. et al. "Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE–18 Study." *Circulation* 134 (2016) Seite 1603 – 1612

Murphy, G. J., Pike, K., Rogers, C. A., Wordsworth, S., Stokes, E. A., Angelini, G. D., Reeves, B. C. et al. "Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 997 – 1008

Myles, P. S., Smith, J. A., Forbes, A., Silbert, B., Jayarajah, M., Painter, T., Cooper, J., Marasco, S., McNeil, J., Bussi eres, J. S., Wallace, S. et al. "Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 728 – 737

Newby, D., Willias, M., Hunter, A., Pawade, T., Shah, A., Flapan, A., Forbes, J., Hargreaves, A., Leslie, S., Lewis, S., McKillop, G., Mclean, S., Reid, J., Spratt, J., Uren, N. et al. "CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT–HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial." *The Lancet* 385 (2015) Seite 2383 – 2391

Nichol, G., Leroux, B., Wang, H., Callaway, C. W., Sopko, G., Weisfeldt, M., Stiell, I., Morrison, L. J., Aufderheide, T. P., Cheskes, S., Christenson, J., Kudenchuck, P., Vaillancourt, C., Rea, T. D., Idris, A. H., Colella, R., Isaacs, M., Straight, R., Stephens, S., Richardson, J., Conde, J., Schmicker, R. H., Egan, D., May, S., Ornato, J. P. et al. "Trial of Continuous or Interrupted Chest Compressions during CPR." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2203 – 2214

Nissen, S. E., Yeomans, N. D., Solomon, D. H., L uscher, T. F., Libby, P., Husni, M. E., Graham, D. Y., Borer, J. S., Wisniewski, L. M., Wolski, K. E., Wang, Q., Menon, V., Ruschitzka, F., Gaffney, M., Beckerman, B., Berger, M. F., Bao, W., Lincoff, A. M. et al. "Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 2519 – 2529

Pal, N., Sivaswamy, N., Mahmood, M., Yavari, A., Rudd, A., Singh, S., Dawson, D. K., Francis, J. M., Dwight, J. S., Watkins, H., Neubauer, S., Frenneaux, M. und Ashrafian, H. "Effect of Selective Heart Rate Slowing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction." *Circulation* 132 (2015) Seite 1719 – 1725

Parienti, J. J., Mongardon, N., M egarbane, B., Mira, J. P., Kalfon, P., Gros, A., Marqu e, S., Thuong, M., Pottiert, V., Ramakers, M., Savary, B., Seguin, A., Valette, X., Terzi, N., Sauneuf, B., Cattoir, B., Mermel, L. A., du Cheyron, D. et al. "Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 1220 – 1229

Park, S. J., Ahn, J. M., Kim, Y. H., Park, D. W., Yun, S. C., Lee, J. Y., Kang, S. J., Lee, S. W., Lee, C. W., Park, S. W., Choo, S. J., Chung, C. H. et al. "Trial of Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1204 – 1212

Patel, A. N., Henry, T. D., Quyyumi, A. A., Schaer, G. L., Anderson, R. D., Toma, C., East, C., Remmers, A. E., Goodrich, J., Desai, A. S., Recker, D., Demaria, A. et al. "Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 2421 – 2421

Pfeffer, M. A., Claggett, B., Diaz, R., Dickstein, K., Gerstein, H. C., Køber, L. V., Lawson, F. C., Ping, L., Wei, X., Lewis, E. F., Maggioni, A. P., McMurray, J. J. V., Probstfield, J. L., Riddle, M. C., Solomon, S. D., Tardif, J. C. et al. "Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2247 – 2257

Qureshi, A. I., Palesch, Y. Y., Barsan, W. G., Hanley, D. F., Hsu, C. Y., Martin, R. L., Moy, C. S., Silbergleit, R., Steiner, S., Suarez, J. I., Toyoda, K., Wang, Y., Yamamoto, H., Yoon, B. W. et al. "Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 1033 – 1043

Raungard, B., Jensen, L. O., Tilsted, H. H., Christiansen, E. H., Maeng, M., Terkelsen, C. J., Krusell, L. K., Kaltoft, A., Kristensen, S. D., Bøtker, H. E., Thuesen, L., Aarøe, J., Jensen, S. E., Villadsen, A. B., Thayssen, P., Veien, K. T., Hansen, K. N., Junker, A., Madsen, M., Ravkilde, J., Lassen, K. N. et al. "Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus biolimus-eluting biodegradable-polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): a randomised non-inferiority trial." *The Lancet* 385 (2015) Seite 1527 – 1535

Reddy, V. Y., Dukkipati, S. R., Neuzil, P., Natale, A., Albenque, J. P., Kautzner, J., Shah, D., Michaud, G., Wharton, M., Harari, D., Mahapatra, S., Lambert, H. und Mansour, M. "Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study." *Circulation* 132 (2015) Seite 907 – 915

Redfield, M. M., Anstrom, K. J., Levine, J. A., Koepp, G. A., Borlaug, B. A., Chen, H. H., LeWinter, M. M., Joseph, S. M., Shah, S. J., Semigran, M. J., Felker, M., Cole, R. T. et al. "Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2314 – 2324

Ringh, M., Rosenqvist, M., Hollenberg, J., Jonsson, M., Fredman, D., Nordberg, P., Järnbert-Pettersson, H., Hasselqvist-Ax, I., Riva, G. und Svensson, L. "Mobile-Phone Dispatch of Laypersons for CPR in Out-of-Hospital Cardiac Arrest." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 2316 – 2325

Robinson, J. G., Farnier, M., Krempf, M., Bergeron, J., Luc, G., Aversa, M., Stroes, E. S., Langslet, G., Raal, F. J., El Shahawy, M., Koren, M. J., Lepor, N. E., Lorenzato, C., Pordy, R., Chaudhari, U., Kastelein, J. J. P. et al. "Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1489 – 1499

Rosenfield, K., Jaff, M. R., White, C. J., Rocha-Singh, K., Mena-Hurtado, C., Metzger, C., Brodmann, M., Pilger, E., Zeller, T., Krishnan, P., Gammon, R., Müller-Hülsbeck, S. "Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 145 – 153

Rosenfield, K., Matsumura, J. S., Chaturvedi, S., Riles, T., Ansel, G. M., Metzger, C., Wechsler, L., Jaff, M. R., Gray, W. et al. "Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1011 – 1020

Sabatine, M. S. Giugliano, R. P., Wiviott, S. D., Raal, F. J., Blom, D. J., Robinson, J., Ballantyne, C. M., Somaratne, R., Legg, J., Wasserman, S. C., Scott, R., Koren, M. J. et al. "Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1500 – 1509

Sapp, J. L., Wells, G. A., Parkash, R., Stevenson, W. G., Blier, L., Sarrazin, J. F., Thibault, B., Rivard, L., Gula, L., Leong-Sit, P., Essebag, V., Nery, P. B., Tung, S. K., Raymond, J. M., Sterns, L. D., Veenhuyzen, G. D., Healey, J. S., Redfearn, D., Roux, J. F. und Tang, A. S. L. "Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 111 – 121

Saver, J. L., Starkman, S., Eckstein, M., Stratton, S. J., Pratt, F. D., Hamilton, S., Conwit, R., Liebeskind, D. S., Sung, G., Kramer, I., Moreau, G., Goldweber, R., Sanossian, N. et al. "Prehospital Use of Magnesium Sulfate as Neuroprotection in Acute Stroke." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 528 – 536

Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H. C., Levy, E. I., Pereira, V. M., Albers, G. W., Cognard, C., Cohen, D. J., Hacke, W., Jansen, O., Jovin, T. G. et al. "Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 2285 – 2295

Serruys, P. W., Chevalier, B., Sotomi, Y., Cequier, A., Carrié, D., Piek, J. J., van Boven, J., Dominici, M., Dudek, D., McClean, D., Helqvist, S., Haude, M., Reith, S., Almeida, M. S., Campo, G., Iñiguez, A., Sabaté, M., Windecker, S., Onuma, Y. et al. "Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial." *The Lancet* 388 (2016) Seite 2479 – 2491

Siegal, D. M., Curnutte, J. T., Connolly, S. J., Lu, G., Conley, P. B., Wiens, B. L., Mathur, V. S., Castillo, J., Bronson, M. D., Leeds, J. M., Mar, F. A., Gold, A., Crowther, M. A. "Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2413 – 2424

Sitbon, O., Channick, R., Chin, K. M., Frey, A., Gaine, S., Galié, N., Ghofrani, H. A., Hoepfer, M. M., Lang, I. M., Preiss, R., Rubin, L. J., Di Scala, L., Tapson, V., Adzerikho, I., Liu, J., Moiseeva, O., Zeng, X., Simonneau, G., McLaughlin, V. V. et al. "Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2522 – 2533

Steiner, E. M., Ness, P. M., Assmann, S. F., Triulzi, D. J., Sloan, S. R., Delaney, M., Granger, S., Bennet-Guerrero, E., Blajchman, M. A., Scavo, V., Carson, J. L., Levy, J. H. et al. "Effects of Red-Cell Storage Duration on Patients Undergoing Cardiac Surgery." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1419 – 1429

Stone, G. W., Sabik, J. F., Serruys, P. W., Simonton, C. A., Généreux, P., Puskas, J., Kandzari, D. E., Morice, M. C., Lembo, N., Brown, M., Taggart, D. P., Banning, A., Merkeley, B., Horkay, F., Boonstra, P. W., van Boven, A. J., Bogáts, G., Mansour, S., Noiseux, N., Sabaté, M., Pomar, J., Hickey, M., Gershlick, A., Buszman, P., Bochenek, A., Schampaert, E., Pagé, P., Dressler, O., Kosmidou, I., Mehran, R., Pocock, S. J., Kappetein, P. et al. "Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 2223 – 2235

Stub, D., Smith, K., Bernard, S., Nehme, Z., Stephenson, M., Bray, J. E., Cameron, P., Barger, B., Ellims, A. H., Taylor, A. J., Meredith, I. T., Kayne, D. M. et al. "Air versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction." *Circulation* 131 (2015) Seite 2143 – 2150

Svennberg, E., Engdahl, J., Al-Khalili, F., Friberg, L., Frykman, V. und Rosenqvist, M. "Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation." *Circulation* 131 (2015) Seite 2176 – 2184

Taggart, D. P., Altman, D. G., Gray, A. M., Lees, B., Gerry, S., Benedetto, U., Flather, M. et al. "Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts." *The New England Journal of Medicine* 375 (2016) Seite 2540 – 2549

Teerlink, J. R., Felker, M., McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Adams, K. F., Cleland, J. G. F., Ezekowitz, J. A., Goudev, A., MacDonald, P., Metra, M., Mitrovic, V., Ponikowski, P., Serpytis, P., Spinar, J., Tomcsányi, J., Vandekerckhove, H. J., Voors, A. A., Monsalvo, M. L., Johnston, J., Malik, F. I., Honarpour, N. et al. "Chronic oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial." *The Lancet* 388 (2016) Seite 2895 – 2903

Tegn, N. Abdelnoor, M., Aaberge, L., Endresen, K., Smith, P., Aakhus, S., Gjertsen, E., Dahl-Hofseth, O., Ranhoff, A. H., Gullestad, L., Bendz, B. et al. "Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eight study): an open-label randomised controlled trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 1057 – 1065

Teraa, M., Sprengers, R. W., Schutgens, R. E. G., Slaper-Cortenbach, I. C. M., van der Graaf, Y., Algra, A., van der Tweel, I., Doevendans, P. A., Mali, W. P. T. M., Moll, F. L. und Verhaar, C. "Effect of Repetitive Intra-Arterial Infusion of Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients With No-Option Limb Ischemia." *Circulation* 131 (2015) Seite 851 – 860

Tian, M., Ajay, V. S., Dunzhu, D., Hameed, S. S., Li, X., Liu, Z., Li, C. Chen, H., Cho, K., Li, R., Zhao, X., Jindal, D., Rawal, I., Ali, M. K., Peterson, E. D., Ji, J., Amarchand, R., Krishnan, A., Tandon, N., Xu, L. Q., Wu, Y. et al. "A Cluster-Randomized, Controlled Trial of a Simplified Multifaceted Management Program for Individuals at High Cardiovascular Risk (Sim Card Trial) in Rural Tibet, China, and Haryana, India." *Circulation* 132 (2015) Seite 815 – 824

Tsuyuki, R. T., Houle, S. K. D., Charrois, T. L., Kolber, M. R., Rosenthal, M. M., Lewanczuk, R., Campbell, N. R. C., Cooney, D., McAlister, F. A. et al. "Randomized Trial of the Effect of Pharmacist Prescribing on Improving Blood Pressure in the Community: The Alberta Clinical Trial in Optimizing Hypertension (RxACTION)." *Circulation* 132 (2015) Seite 93 – 100

Urban, P., Meredith, I. T., Abizaid, A., Pocock, S. J., Carrié, D., Naber, C., Lipiecki, J., Richardt, G., Iñiguez, A., Brunel, P., Valdes-Chavarrí, M., Garot, P., Talwar, S., Berland, J., Abdellaoui, M., Eberli, F., Oldroyd, K., Zambahari, R., Gregson, J., Greene, S., Stoll, H. P., Morice, M. C. et al. "Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High-Bleeding Risk." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2038 – 2047

Valgimigli, M., Frigoli, E., Leonardi, S., Rothenbühler, M., Gagnor, A., Calabró, P., Garducci, S., Rubartelli, P., Briguori, C., Andó, G., Repetto, A., Limbruno, U., Garbo, R., Sganzerla, P., Russo, F., Lupi, A., Cortese, B., Ausiello, A., Ierna, S., Esposito, G., Presbitero, P., Santarelli, A., Sardella, G., Varbella, F., Tresoldi, S., de Cesare, N., Rigattieri, S., Zingarelli, A., Tosi, P., van 't Hof, A., Boccuzzi, G., Omerovic, E., Sabatè, M., Heg, D., Jüni, P., Vranckx, P. et al. "Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 997 – 1009

Valgimigli, M., Gagnor, A., Calabró, P., Frigoli, E., Leonardi, S., Zaro, T., Rubartelli, P., Briguori, C., Andó, G., Repetto, A., Limbruno, U., Cortese, B., Sganzerla, P., Lupi, A., Galli, M., Colangelo, S., Ierna, S., Ausiello, A., Presbitero, P., Sardella, G., Varbella, F., Esposito, G., Santarelli, A., Tresoldi, S., Nazzaro, M., Zingarelli, A., de Cesare, N., Rigattieri, S., Tosi, P., Palmierei, C., Brugaletta, S., Rao, S. V., Heg, D., Rothenbühler, M., Vranckx, P. und Jüni, P. "Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial." *The Lancet* 385 (2015) Seite 2465 – 2476

Velazquez, E. J., Lee, K. L., Jones, R. H., Al-Khalidi, H. R., Hill, J. A., Panza, J. A., Michler, R. E., Bonow, R. O., Doenst, T., Petrie, M. C., Oh, J. K., She, L., Moore, V. L., Desvigne-Nickens, P., Sopko, G. et al. "Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1511 – 1520

Verheye, S., Jolicœur, E. M., Behan, M. W., Pettersson, T., Sainsbury, P., Hill, J., Vrolix, M., Agostoni, P., Engstrom, T., Labinaz, M., de Silva, R., Schwartz, M. et al. "Efficacy of a Device to Narrow the Coronary Sinus in Refractory Angina." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 519 – 527

Verma, A., Jiang, C. Y., Betts, T. R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C. A., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., Albenque, J. P., Nardi, S. et al. "Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation." *The New England Journal of Medicine* 372 (2015) Seite 1812 – 1822

von Birgelen, C., Kok, M. M., van der Heijden, L. C., Danse, P. W., Schotborgh, C. E., Scholte, M., Gin, R. M. T. J., Somi, S., van Houwelingen, K. G., Stoel, M. G., de Man, F. H. A. F., Louwerenburg, J. H. W., Hartmann, M., Zocca, P., Linssen, G. C. M., van der Palen, J., Doggen, C. J. M. und Löwik, M. M. "Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial." *The Lancet* 388 (2016) Seite 2607 – 2617

Weisz, G., Génèreux, P., Iñiguez, A., Zurakowski, A., Shechter, M., Alexander, K. P., Dressler, O., Osmukhina, A., James, S., Ohman, E. M., Ben-Yehuda, O., Farzaneh-Far, R., Stone, G. W. et al. "Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The Lancet* 387 (2016) Seite 136 – 145

Wiberg, S., Hassager, C., Schmidt, H., Thomsen, J. H., Frydland, M., Lindholm, M. G., Høfsten, D. E., Engstrøm, T., Køber, L., Møller, J. E. und Kjaergaard, J. "Neuroprotective Effects of the Glucagon-Like Peptide-1 Analog Exenatide After Out-of-Hospital Cardiac Arrest." *Circulation* 134 (2016) Seite 2115 – 2124

Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G., Ford, I., Cruickshank, J. K., Caulfield, M. J., Salsbury, J., Mackenzie, I., Padmanabhan, S., Brown, M. J. et al. "Spironolacton versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial." *The Lancet* 386 (2015) Seite 2059 – 2068

Wright, J. T., Cushman, W., Oparil, S., Cheung, A. K., Rocco, M., Reboussin, D. M., Fine, L., Kimmel, P., Ryan, L., Moy, C., Whelton, P., Johnson, K. C. et al. "A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2103 – 2116

Yusuf, S., Lonn, E. M., Pais, P., Bosch, J., López-Jaramillo, P., Zhu, J., Xavier, D., Avezum, A., Leiter, L. A., Piegas, L. S., Parkhomenko, A., Keltai, M., et al. "Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 2032 – 2043

Zannad, F., Cannon, C. P., Cushman, W. C., Bakris, G. K., Menon, V., Perez, A. T., Fleck, P. R., Mehta, C. R., Kupfer, S., Wilson, C., Lam, H., White, W. B. et al. "Heart failure and mortality in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial." *The Lancet* 385 (2015) Seite 2067 – 2076

Zheng, Z., Jayaram, R., Jiang, L., Emberson, J., Zhao, Y., Du, J., Guarguagli, S., Hill, M., Chen, Z., Collins, R. und Casadei, B. "Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery." *The New England Journal of Medicine* 374 (2016) Seite 1744 – 1753

Zhu, Z., Fu, Y., Tian, D., Sun, N., Han, W., Chang, G., Dong, Y., Xu, X., Liu, Q., Huang, D. und Shi, F. D. "Combination of the Immune Modulator Fingolimod With Alteplase in Acute Ischemic Stroke." *Circulation* 132 (2015) Seite 1104 – 1112

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E. et al. "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 373 (2015) Seite 2117 – 2128

A3: Publikation

Teile dieser Dissertationsarbeit finden sich auch innerhalb der verfassten Publikation „A systematic review of subgroup analyses in randomised clinical trials in cardiovascular disease“, die am 21.01.2021 durch das Journal „*Clinical Trials*“ (SAGE journals) veröffentlicht wurde:

Brand, K. J., Hapfelmeier, A. und Haller, B. “A systematic review of subgroup analyses in randomised clinical trials in cardiovascular disease.” *Clinical Trials* (2021); doi: <https://doi.org/10.1177/1740774520984866>

A.4 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulm für seine Betreuung als Doktorvater und die Möglichkeit, diese Dissertationsarbeit am Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Medizin der Technischen Universität München durchführen zu können. Vor allem möchte ich mich für die freundliche Aufnahme in der Abteilung für medizinische Biometrie als Doktorand, das ehrliche Interesse und den Beistand während des gesamten Projekts bedanken.

Bei meinen beiden Mentoren, Herrn PD. Dr. Haller und Herrn PD. Dr. Hapfelmeier, bedanke ich mich für die Überlassung des Themas, die zahlreichen wertvollen Gedankenanstöße und Ihr großzügiges Engagement. Ihre anhaltende Unterstützung hat die Aufarbeitung der behandelten Thematik als Grundlage für die Anfertigung dieser Dissertationsarbeit erst möglich gemacht. Fragen oder Anliegen meinerseits trafen dabei zu jeder Zeit auf ausführliches und hilfreiches Feedback. Besonders hervorheben möchte ich auch die exzellente Betreuung und die konsequente Zusammenarbeit bei der Anfertigung des veröffentlichten Publikationsbeitrags. Dank gilt meinen Mentoren darüber hinaus für die zuverlässige Erreichbarkeit, was ebenfalls maßgeblich zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für die immerwährende Unterstützung und die Ermöglichung meiner Ausbildung und meines Studiums bedanken.