

# Der Stellenwert von Patient Reported Outcomes (PRO) im Kontext von Health Technology Assessment (HTA)

Christian Brettschneider, Dagmar Lühmann, Heiner Raspe





**Schriftenreihe  
Health Technology Assessment (HTA)  
In der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Der Stellenwert von Patient Reported Outcomes (PRO) im  
Kontext von Health Technology Assessment (HTA)**

---

**Christian Brettschneider<sup>1</sup>, Dagmar Lühmann<sup>1</sup>, Heiner Raspe<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Institut für Sozialmedizin, Universität zu Lübeck

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* ([www.egms.de](http://www.egms.de)).

Die vom DIMDI beauftragten HTA-Berichte durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Autoren und Gutachter legen dem DIMDI potenzielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte offen. Die Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte systematische Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Das DIMDI gibt HTA-Berichte im gesetzlichen Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 heraus. Die Themen stammen aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI. Sie werden durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der vorliegende Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Die HTA-Berichte beim DIMDI entstehen nach einem standardisierten und anonymisierten Prozess. Sie werden grundsätzlich und unabhängig vom Ergebnis publiziert. Den Inhalt eines Berichts verantworten die Autoren.

Das DIMDI kann außer aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren auch spezielle Themen für HTA-Berichte von Dritten beauftragen. Auch solche HTA-Berichte werden nach dem standardisierten und anonymisierten Prozess erstellt, wie alle anderen HTA-Berichte beim DIMDI. Bis zur Veröffentlichung bleiben die Vorschlagenden, Autoren und Gutachter des Peer-Review-Verfahrens einander unbekannt.

Der vorliegende Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

---

### **Herausgegeben vom**

**Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln**

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

### **Kontakt**

DAHTA

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525

Fax: +49 2214724-340

E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 109

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2011

DOI: 10.3205/hta000092L

URN: [urn:nbn:de:0183-hta000092L7](http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0183-hta000092L7)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnisse</b> .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
Glossar .....	X
<b>Zusammenfassung</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Kurzfassung</b> .....	5
Gesundheitspolitischer Hintergrund .....	5
Wissenschaftlicher Hintergrund .....	5
Forschungsfragen .....	6
Methodik.....	6
Ergebnisse .....	7
Diskussion .....	10
<b>Summary</b> .....	13
Health political background .....	13
Scientific background .....	13
Research questions .....	14
Methods.....	14
Results .....	15
Discussion .....	17
<b>Hauptdokument</b> .....	19
<b>1 Gesundheitspolitischer Hintergrund</b> .....	19
<b>2 Wissenschaftlicher Hintergrund</b> .....	21
2.1 Begriffsbestimmung und Begründung für den Einsatz von PRO.....	21
2.2 Konzeptionelle Ansätze.....	22
2.3 Messinstrumente für PRO.....	22
2.4 PRO und HTA .....	23
<b>3 Forschungsfragen</b> .....	24
<b>4 Methodik</b> .....	25
4.1 Literaturrecherchen .....	25
4.1.1 Recherchen nach methodisch-theoretischen Publikationen.....	25
4.1.2 Empirische Recherche: PRO in klinischen Studien.....	25
4.1.3 Empirische Recherche: PRO im HTA.....	25
4.2 Literaturselektion.....	26
4.2.1 Methodisch-theoretische Recherche .....	26
4.2.2 Empirische Recherche: PRO in klinischen Studien .....	27
4.2.3 Empirische Recherche: PRO im HTA.....	28
4.3 Datenextraktion .....	28
4.3.1 Methodisch-theoretische Fragestellungen.....	29
4.3.2 Empirische Fragestellungen: PRO in klinischen Studien .....	29
4.3.3 Empirische Fragestellungen: PRO im HTA .....	30
<b>5 Ergebnisse</b> .....	31
5.1 Literaturrecherchen und -selektion .....	31
5.2 Methodisch-theoretische Fragestellungen.....	32

5.2.1	Definition und Konstrukte.....	32
5.2.1.1	Begriffsklärung und Zielsetzung .....	33
5.2.1.2	Inhaltliche Konstrukte .....	34
5.2.2	Klassifikationsmodelle.....	39
5.2.2.1	Das Modell nach Wilson und Cleary.....	39
5.2.2.2	Die ICF der WHO.....	42
5.2.2.3	Das Modell von Valderas und Alonso.....	44
5.2.3	Operationalisierung.....	45
5.2.3.1	Konzeptioneller Rahmen .....	45
5.2.3.2	Zweite Stufe: Instrumentenentwicklung.....	47
5.2.3.3	Dritte Stufe: Erfassung der Instrumenteneigenschaften.....	51
5.2.3.4	Vierte Stufe: Anwendung des Instruments .....	54
5.2.3.5	Fünfte Stufe: Instrumentenmodifikation.....	57
5.3	Empirische Fragestellungen: PRO in klinischen Studien.....	58
5.3.1	Rheumatoide Arthritis .....	58
5.3.1.1	Beschreibung des Studienpools .....	58
5.3.1.2	Methodische Studienqualität .....	58
5.3.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	60
5.3.1.4	Beschreibung der Behandlungsregime .....	62
5.3.1.5	Beschreibung der Zielgrößen .....	62
5.3.1.6	Beschreibung der Ergebnisse und der Diskussion.....	65
5.3.2	Mammakarzinom .....	68
5.3.2.1	Beschreibung des Studienpools .....	68
5.3.2.2	Studienqualität.....	69
5.3.2.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	70
5.3.2.4	Beschreibung der Behandlungsregime .....	72
5.3.2.5	Beschreibung der Zielgrößen .....	72
5.3.2.6	Beschreibung der Ergebnisse und der Diskussion.....	75
5.4	Empirische Fragestellungen: PRO in HTA.....	78
5.4.1	Methodenpapiere .....	78
5.4.1.1	Beschreibung des Literaturpools .....	78
5.4.1.2	PRO-Inhalte .....	82
5.4.2	Rheumatoide Arthritis .....	84
5.4.2.1	Beschreibung des Literaturpools .....	84
5.4.2.2	Beschreibung der Hintergrundkapitel .....	85
5.4.2.3	Beschreibung der Methodenkapitel .....	86
5.4.2.4	Beschreibung der Ergebniskapitel.....	86
5.4.2.5	Beschreibung der Diskussionskapitel.....	87
5.4.3	Mammakarzinom .....	88
5.4.3.1	Beschreibung des Literaturpools .....	88
5.4.3.2	Beschreibung der Hintergrundkapitel .....	89
5.4.3.3	Beschreibung der Methodenkapitel .....	89
5.4.3.4	Beschreibung der Ergebniskapitel.....	90
5.4.3.5	Beschreibung der Diskussionskapitel.....	91
<b>6</b>	<b>Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen .....</b>	<b>92</b>
6.1	Methodische Limitationen .....	92
6.1.1	Literaturrecherche.....	92
6.1.2	Literaturselektion.....	93
6.1.3	Datenextraktion .....	93

6.2	Beantwortung der Forschungsfragen.....	94
6.2.1	Forschungsfrage 1 .....	94
6.2.2	Forschungsfrage 2 .....	96
6.2.3	Forschungsfrage 3 .....	96
6.2.4	Forschungsfrage 4 .....	98
6.2.5	Forschungsfrage 5 .....	99
6.2.6	Forschungsfrage 6 .....	100
6.2.7	Forschungsfrage 7 .....	102
6.2.8	Forschungsfrage 8 .....	103
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen</b> .....	<b>105</b>
7.1	Methodisch-theoretische Aspekte .....	105
7.2	Der Stellenwert in klinischen Studien.....	105
7.3	Der Stellenwert im HTA.....	106
<b>8</b>	<b>Zitierte Publikationen</b> .....	<b>107</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>137</b>
9.1	Datenbanken .....	137
9.2	Methodisch-theoretische Recherche (Strategie + Treffer).....	141
9.2.1	DIMDI-Datenbanken, Recherchezeitraum 1990 bis 2009 .....	141
9.3	Empirische Recherche (Strategie + Treffer) .....	143
9.3.1	DIMDI-Datenbanken, Rheumatoide Arthritis, Recherchezeitraum 2005 bis 2009 .....	143
9.3.2	DIMDI-Datenbanken, Mammakarzinom, Recherchezeitraum 2005 bis 2009 .....	144
9.4	Kriterienkatalog zur Bewertung der methodischen Studienqualität .....	146
9.5	In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur (methodisch-theoretische Recherche) ...	147
9.5.1	Kein Methodenbezug .....	147
9.5.2	Betrachtung einzelner Instrumente .....	148
9.5.3	Kein direkter PRO-Bezug.....	149
9.6	In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur (Studien) .....	149
9.6.1	Kein Bezug zur Chemo-/Antikörpertherapie als Intervention.....	149
9.6.2	Phase I/Phase II.....	190
9.6.3	Vorliegender Abstract .....	192
9.6.4	Review/Metaanalyse.....	194
9.6.5	Kommentare .....	195
9.6.6	Kein RCT.....	195
9.6.7	Andere Erkrankung .....	196
9.7	In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur (empirische Recherche: PRO im HTA) ..	196
9.7.1	Ohne Zugriff .....	196
9.7.2	Diagnostische Verfahren.....	196
9.7.3	Methodische HTA-Berichte .....	196
9.7.4	Duplikat .....	196

## Verzeichnisse

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Beispielkodierung (ICF) .....	43
Tabelle 2:	Publikationen nach Jahr (Rheumatoide Arthritis) .....	58
Tabelle 3:	Bewertung der Studienqualität (Rheumatoide Arthritis) .....	59
Tabelle 4:	ACR-Klassifikationskriterien (nach Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie <sup>197</sup> ) .....	60
Tabelle 5:	Häufigkeit verwendeter Wirkstoffe .....	62
Tabelle 6:	ACRXX-Effektivitätsparameter .....	63
Tabelle 7:	Als primäre Endpunkte verwendete PRO (Rheumatoide Arthritis).....	63
Tabelle 8:	Als sekundäre Endpunkte verwendete PRO (RA).....	64
Tabelle 9:	Publikationen nach Jahren (Mammakarzinom) .....	69
Tabelle 10:	Bewertung der Studienqualität nach dem „Risk of Bias Tool“ der Cochrane Collaboration (Mammakarzinom).....	69
Tabelle 11:	Als primäre Zielgröße verwendete PRO (Mammakarzinom).....	73
Tabelle 12:	Als sekundäre Zielgröße verwendete PRO (Mammakarzinom) .....	74
Tabelle 13:	Methodenpapiere (HTA-Agenturen und Institutionen der Arzneimittelbewertung).....	79
Tabelle 14:	HTA Berichte zu Biologika bei rheumatoider Arthritis.....	84
Tabelle 15:	HTA-Berichte zur Chemotherapie des Mammakarzinoms .....	88
Tabelle 16:	HTA-Agenturen (Internetrecherche: 02.04.2009) .....	137
Tabelle 17:	Institutionen der Arzneimittelnutzenbewertung (Internetrecherche: 02.04.2009).....	138
Tabelle 18:	Recherchierte elektronische Datenbanken (methodisch-theoretische Recherche) ....	139
Tabelle 19:	Recherchierte elektronische Datenbanken (Studien) .....	140
Tabelle 20:	Suchstrategie (methodisch-theoretische Recherche; Datum: 12.05.2009).....	141
Tabelle 21:	Suchstrategie (Recherche: Rheumatoide Arthritis; Datum: 05.08.2009) .....	143
Tabelle 22:	Suchstrategie (Recherche: Mammakarzinom; Datum: 05.08.2009) .....	144
Tabelle 23:	Kriterien zur Bewertung der methodischen Studienqualität.....	146

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Flowchart: methodisch-theoretische Recherche .....	31
Abbildung 2:	Flowchart: empirische Recherche .....	32
Abbildung 3:	Modell nach Wilson und Cleary <sup>376</sup> .....	40
Abbildung 4:	Komponenten der ICF, Darstellung nach <sup>79</sup> .....	43
Abbildung 5:	Modell nach Valderas und Alonso, Darstellung nach <sup>337</sup> .....	44

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ACR-N	Endpunkt (entwickelt vom American College of Rheumatology)
ACRXX	Endpunkt (entwickelt vom American College of Rheumatology, XX steht für das prozentuale Kriterium)
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens, engl.: Activities of daily living
AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
AJCC	American Joint Commission on Cancer
ASERNIP-S	Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical
ATAC	Arimidex, Tamoxifen allein oder in Kombination, engl.: Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (Studie)
AUC	Area Under the Curve, dt. Fläche unter der Kurve
BCQ	Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire
BDI	Becks Depressionsinventar
BeSt	Behandelstrategien-Studie
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAT	Computeradaptives Testen, engl.: Computer-adaptive-testing
CB	Christian Brettschneider
CCOHTA	Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment
CMF	Cyclophosphamid Methotrexat Fluorouracil
CONSORT	Consolidated Standard of Reporting Trials
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CRP	C-reaktives Protein
CTT	Klassische Testtheorie, engl.: Classical Test Theory
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DALY	Disability Adjusted Life Years
DAS	Disease Activity Score
DBCG	Danish Breast Cancer Group
DBCG 89	Danish Breast Cancer Group Instrument 89
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIF	Differential Item Functioning
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DL	Dagmar Lühmann
DMARD	Basistherapeutika, engl.: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EAK	Eidgenössische Arzneimittelkommission
EbM	Evidenzbasierte Medizin, engl.: Evidence-based Medicine
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast23

**Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung**

EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer30
EQ-5D	EuroQol 5-Dimension
ERASME3	(Studie)
EQ-5D-VAS	EuroQol 5-Dimension-Visual Analogue Scale
ERIQA-Group	Europäische Gruppe zur Regulation von Fragestellungen der Lebensqualitätserhebung, engl.: European Regulatory Issues on Quality of Life Assessment Group
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Treatment-Breast
FAS	Fatigue Assessment Scale
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FLIC	Functional Living Index-Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHVAS	General Health Visual Analog Scale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GREES	Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HAS	Haute Autorité de Santé
HEK	Heilmittlevaluierungskommission
HER2	Human Epidermal Growth Factor 2
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, engl.: Health related quality of life
HTA	Health Technology Assessment
HunHTA	Unit of Health Economics and Health Technology Assessment
IBSCG-QL	International Breast Cancer Study Group-Quality of Life Instrument
ICC	Intra-Klassenkoeffizient engl. Intra-Class Coefficient
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten, engl. International Classification of Diseases
ICF	Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit, engl.: International Classification of Functioning, Disability and Health
ICIDH	Internationale Klassifikation der Schädigungen, Fähigkeitsstörungen und Beeinträchtigungen, engl.: International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Item-Response-Theorie
ISOQOL	International Society for Quality of Life Research, dt.: Internationale Gesellschaft für Lebensqualitätsforschung
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, dt.: Internationale Gesellschaft für Pharmakoökonomie und Outcomeforschung
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status

**Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung**

LBI-HTA	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
LOCF	Last-observation-carried-forward
LVCF	Last-value-carried-forward
MACTAR	McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire
MBPI	Modified Brief Pain Inventory
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MENQOL	Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire
MeSH	Medical Subject Headings
MID	Kleinster relevanter Unterschied, engl.: Minimal Important Difference
MOS	Medical Outcome Study
MOS-Sleep	Medical Outcome Study-Schlaf
MRT	Magnetresonanztomografie
MSAC	Medical Service Advisory Committee
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NHS	National Health Service, dt.: Nationaler Gesundheitsdienst
NHSC	National Horizon Scanning Centre
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLM	National Library of Medicine
NNT	Number-needed-to-treat
NoMa	Norwegian Medical Association
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
OR	Odds Ratio
p. a.	posterior-anterior
PAA	Patient-Assessed Outcome
PAIS	Psychosocial Adjustment to Illness Scale
PBAC	Pharmaceutical Benefit Advisory Committee
PBB	Pharmaceutical Benefits Board
PCO	Patient-Centered Outcome
PEGASE 01	(Lebensqualitätsstudie)
PGA	Patient Global Assessment of disease activity
PGAD	Patient Global Assessment of overall rheumatoid arthritis activity
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PhRMA HOC	Health Outcomes Committee of Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, dt.: Komitee für Gesundheitsoutcomes der pharmazeutischen Forscher und Hersteller Amerikas
PIP	Interphalangealgelenk
PMPRB	Patented Medicine Prices Review Board
POO	Patientenorientiertes Ergebnis, engl.: Patient-Oriented Outcome
PREMIER	(Studie)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRO	Patientenberichtete Zielgröße, engl.: Patient-Reported Outcome
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr
Q-TwiST	Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity

### Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

RA	Rheumatoide Arthritis
RAPID2	(Studie)
RAQoL	Rheumatoid Arthritis Quality of Life
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, engl.: Randomized Controlled Trial
REFLEX	Randomised Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (Studie)
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Relatives Risiko
RSCL	Rotterdam Symptomcheckliste
SAE	Schwere Nebenwirkung
SBU	Swedish Council for Health Technology Assessment
SD	Standardabweichung
SDS	Symptom Distress Scale (McCorkle)
SF-36	Shortform-36
SF-6D	Shortform-6D
SGB	Sozialgesetzbuch
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
SRM	Standardisierte Mittelwertdifferenz, engl.: Standard Response Mean
TEMPO	Trial of Etanercept and Methotrexat with Radiographic and Patient Outcomes (Studie)
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor-Nodes-Metastases
VAS	Visuelle Analogskala, engl.: Visual Analogue Scale
VATAP	Veterans Affairs Technology Assessment Program
WHO	Weltgesundheitsorganisation, engl.: World Health Organisation
WMD	Gewichtete mittlere Differenz, engl.: Weighted Mean Difference
ZBMED	Deutsche Zentralbibliothek für Medizin

### Glossar

Abstract	Zusammenfassung einer Publikation
ACR-Kriterien	Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) zur Klassifikation der rheumatoiden Arthritis <sup>15</sup> .
ACR20/ACR50/ACR70	Zusammengesetzte Endpunkte zur Definition einer Verbesserung des Zustands bei rheumatoider Arthritis. Sie bestehen aus sieben Kriterien. Die Kriterien müssen einer 20-, 50- oder 70-prozentigen Verbesserung unterliegen, damit der Endpunkt als erreicht gilt <sup>106</sup> .
Änderungssensitivität	Die Fähigkeit eines Instruments klinisch relevante Veränderungen zu identifizieren <sup>278</sup> .
Alopezie	Haarausfall.
AUC (Area Under the Curve = Fläche unter der Kurve)	Methode zur Summierung der Information aus einer Reihe von Messungen an einem Individuum zur Erreichung einer Dosis-Wirkungs-Kurve. Normalerweise kalkuliert durch die Addition der Flächen unter der Kurve zwischen einzelnen Messzeitpunkten <sup>100</sup> .

**Glossar – Fortsetzung**

Asthenie	Schwäche, Kraftlosigkeit.
Augenscheinvalidität	Oberflächliche Einschätzung, ob ein Instrument das misst, was es messen soll <sup>147</sup> .
Ausschlusskriterien	Bei klinischen und epidemiologischen Studien wird die Studienpopulation über explizite Ausschluss- und Einschlusskriterien definiert. Ausschlusskriterien beschreiben negativ formulierte Eigenschaften, die potenzielle Kandidaten von einer Studienteilnahme ausschließen. Sie leiten sich zum großen Teil aus der klinischen oder epidemiologischen Studienfragestellung ab (z. B. Ausschluss von besonderen Risikopatienten), zum Teil auch aus ethischen und rechtlichen Vorgaben. Letztere kommen vor allem bei Interventionsstudien zum Tragen <sup>81</sup> .
Bias (systematischer Fehler)	Tendenz der Studienergebnisse, systematisch von den „wahren“ Ergebnissen abzuweichen. Bias führt entweder zu einer Über- oder Unterschätzung der wahren Wirkung einer Maßnahme oder Exposition. Die Ursachen dafür liegen vor allem im Design und der Durchführung der Studie und führen zu systematischen Unterschieden zwischen den Vergleichsgruppen, z. B. bei der Auswahl der Teilnehmer (Selektionsbias), der Erhebung der Endpunkte (measurement bias oder Messungsbias) oder dem Verlust von Teilnehmern in der Studie (attrition bias oder Verschleißbias). Ergebnisse aus Studien mit geringem Risiko für Bias werden als valide angesehen <sup>81</sup> .
Bidirektional	In zwei Richtungen weisend.
Biologika	Medikamente, die in die immunologischen Abläufe einer Entzündungsreaktion eingreifen. Entweder wirken sie als Kopie natürlich vorkommender Entzündungshemmer ebenfalls entzündungshemmend, oder sie fangen entzündungsfördernde Botenstoffe ab und sorgen so für eine Verminderung entzündlicher Prozesse im Körper.
Chemotherapeutika	Sammelbezeichnung für Substanzen, die Tumorzellen weitgehend selektiv schädigen können. Wirkungsentfaltung über Blockierung des Stoffwechsels von Tumorzellen.
Chronische Polyarthritis	Synonym zu rheumatoider Arthritis.
Computeradaptiertes Testen (CAT)	Computergestützte Befragungsart, bei der speziell auf die Belange des Patienten zugeschnittene Items per Computer ausgegeben werden, die auf den vorherigen Antworten beruhen <sup>227</sup> .
Deckeneffekt	Häufung von Messergebnissen am oberen Ende einer Skala. Das Instrument ist in diesem Bereich nicht differenzierungsfähig.
Demografie	Bevölkerungszusammensetzung.
Differential Item Functioning (DIF)	Störgröße bei der Nutzung von Item-Response-Theorie (IRT) und computeradaptivem Testen (CAT). Sie gibt die unterschiedliche Wahrnehmung eines Items durch verschiedene Personen <sup>227</sup> wieder.
Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD)	Unter DMARD (Disease modifying anti-rheumatic drugs, sog. Basistherapeutika) wird eine Gruppe von Medikamenten gefasst, die, über symptomatische Effekte hinaus, krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzt. Diese Medikamente sollen einer Gelenkzerstörung vorbeugen bzw. diese verzögern und somit die Funktionsfähigkeit der Gelenke erhalten. Im Gegensatz zu einer symptomatischen Therapie soll eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs erzielt werden. Die Wirkung nahezu aller zur Verfügung stehender Substanzen tritt verzögert ein, der Zeitraum bis zum Wirkeintritt beträgt vier bis 16 Wochen. Die Versorgung mit DMARD wird auch als Basistherapie bezeichnet <sup>299</sup> .
Diskriminierende Validität	Fähigkeit zur Differenzierung zwischen inhaltlich verschiedenen Konstrukten <sup>85</sup> .
Divergente Validität	Unterform der Konstruktvalidität. Sie bezieht sich auf den Grad, bei dem eine Messung mit einem Instrument zu einem anderen Ergebnis kommt als ein Instrument, das ein anderes Konstrukt misst <sup>219</sup> .

**Glossar – Fortsetzung**

Doppelblindstudie	Sonderform der kontrollierten Studie, bei der weder Patient noch Behandler die Zuordnung eines Individuums zur Verum- oder Kontrollgruppe kennen.
Effektmaß	Maßzahl, um die Stärke eines Effekts zu quantifizieren. Gebräuchliche Effektmaße für dichotome Endpunkte sind das relative Risiko (RR) oder die Odds Ratio (OR), gebräuchliche Effektmaße für kontinuierliche Endpunkte sind in Einzelstudien die standardisierte mittlere Differenz (SMD) und in Metaanalysen die gewichtete mittlere Differenz (WMD) <sup>81</sup> .
Einfachblindstudie	Studienform, bei der eine Partei der Studie (Patienten, Ärzte, Auswerter) die Zuordnung eines Individuums zur Verum- oder Kontrollgruppe nicht kennt.
Einschlusskriterien	Bei klinischen und epidemiologischen Studien wird die Studienpopulation über explizite Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert. Einschlusskriterien beschreiben positiv formulierte Eigenschaften, die die potenziellen Studienteilnehmer erfüllen müssen. Sie leiten sich einerseits ab aus der klinischen oder epidemiologischen Studienfragestellung, andererseits aus rechtlichen und ethischen Vorgaben. Typische Einschlusskriterien sind das Vorliegen einer bestimmten Erkrankung, gegebenenfalls spezifiziert nach Schweregrad, bisherigem Verlauf und Vorbehandlungen oder die Zugehörigkeit zu einer definierten Altersgruppe. Bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern wird zunächst die Erfüllung der Einschlusskriterien festgestellt, in einem zweiten Schritt wird überprüft, ob Ausschlusskriterien die Studienteilnahme verbieten <sup>81</sup> .
Endokrin	Stoffe in den Blutkreislauf absondernd (z. B. endokrine Drüsen).
Endpunktmodell	Plan der Endpunktmessung, in dem Hierarchien und Beziehungen zwischen den Endpunkten abgebildet sind <sup>262</sup> .
Evidenzbasierte Medizin (EbM)	Unter evidenzbasierter Medizin im engeren Sinn versteht man eine Vorgehensweise des medizinischen Handelns, individuelle Patienten auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten zu versorgen <sup>81</sup> .
Faktorenanalyse	Eine Prozedur, die unterstellt, dass Korrelationen oder Kovarianzen zwischen einem Satz von beobachteten Variablen aus dem Verhältnis dieser Variablen mit einer kleinen Zahl zugrunde liegender, nicht beobachteter, latenter Variablen erwachsen. Ziel ist das Hervorbringen einer einfachen Struktur, in der eine latente Variable nur eine kleine Anzahl an beobachteten Variablen beeinflusst <sup>100</sup> .
Generische Instrumente	Generische Instrumente dienen dazu den Zustand eines Probanden über verschiedene Gesundheitszustände, Verfassungen oder Erkrankungen hinweg zu messen <sup>52</sup> .
Goldstandard	Referenzmethode, die allgemein anerkannt als bester Standard angesehen wird.
Guidance-Dokument	Rechtlich unverbindliches Leitlinienpapier.
Health Technology Assessment (HTA)	Die systematische Bewertung von Nutzen, Risiken, Kosten sowie ethischen, sozialen, juristischen und organisatorischen Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien. Unter Technologie fallen dabei neben Medikamenten auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren und Organisationsstrukturen <sup>80</sup> .
Indexinstrument	Zählt oft zu den präferenzbasierten Instrumenten. Diese Instrumente geben einen einzigen Wert als Ergebnis aus <sup>337</sup> .
Individuelle Instrumente	Legen den engsten Fokus und fragen nur Bereiche ab, die der befragte Proband im Vorhinein als relevant bezeichnet hat <sup>160</sup> .
Inhaltsvalidität	Das Ausmaß, bis zu dem eine bestimmte Messmethode alle Dimensionen des Konstrukts, das man zu messen beabsichtigt, und nichts darüber hinaus, erfasst <sup>108</sup> .
Interne Konsistenz	Bildet den Grad ab, zu dem ein Instrument frei von Zufallsfehlern ist <sup>67</sup> und alle Items des Instruments das gleiche Thema messen <sup>37</sup> . Maßzahl der internen Konsistenz ist Cronbachs Alpha.
Interrater-Reliabilität	Grad, zu dem zwei unabhängige Befrager in der gleichen Situation zum gleichen Ergebnis kommen <sup>52</sup> .

**Glossar – Fortsetzung**

Intra-Klassenkoeffizient (ICC)	Übereinstimmungsmaß. Der Intra-Klassenkoeffizient stellt das Verhältnis zwischen der Varianz, die zwischen Gruppen (oder Befragungszeitpunkten) besteht, und der Gesamtvarianz dar <sup>266</sup> .
Item-Response-Theorie (IRT)	Theorie, die davon ausgeht, dass die Beantwortung eines spezifischen Items eines Tests bestimmt wird durch eine der befragten Person innewohnende Eigenschaft <sup>100</sup> .
Klassische Testtheorie (CTT)	Gilt als die vorherrschende Testtheorie seit der Mitte des 20. Jahrhunderts <sup>227, 233</sup> . Sie stellt ein mathematisch-statistisches Modell auf, in dem der Zusammenhang zwischen Messergebnissen und theoretischen Konstrukten abgebildet wird. Im Zentrum stehen der wahre Wert eines Merkmals und die Messfehler, die bei der Messung mit einem Instrument auftreten <sup>85</sup> .
Kleinster relevanter Unterschied (MID)	Der kleinste Unterschied im Endwert eines Instruments, den ein informierter Patient als bedeutend betrachtet, ob im positiven oder negativen Sinn, und der den Arzt oder Patienten eine Änderung des Managements erwägen lässt <sup>38, 68</sup> .
Klinimetrie	Entwicklung und Evaluation von Mess- und Testinstrumenten für die medizinische Diagnostik.
Klinische Studie	Unschärf definierter Begriff für eine Studie, in der eine Intervention an einer Gruppe von Patienten untersucht wird. Oberbegriff für unterschiedliche Studientypen, z. B. nicht-kontrollierte, kontrollierte und randomisierte klinische Studien <sup>81</sup> .
Konkurrierende Validität	Siehe Kriteriumsvalidität.
Konstruktvalidität	Beschreibt, wie die Messung mit anderen Messungen desselben Phänomens übereinstimmt <sup>108</sup> .
Konvergente Validität	Korrelation zwischen den Messergebnissen verschiedener Methoden zur Erfassung des gleichen Konstrukts <sup>85</sup> .
Kriteriumsvalidität	Beschreibt, wie Messungen ein direkt zu beobachtendes Phänomen voraussagen <sup>108</sup> .
Längsschnittstudien	Studien, die im Laufe der Zeit wiederholte Messungen an den Studienteilnehmern vornehmen <sup>100</sup> .
Likert-Skala	Skala mit einer graduellen Folge von Antwortmöglichkeiten, z. B. von entschiedener Ablehnung, über Gleichgültigkeit bis entschiedener Zustimmung <sup>100</sup> .
Medical Subject Headings (MeSH)	MeSH ist das kontrollierte Vokabular der US-amerikanischen Nationalbibliothek für Medizin, das zur Indexierung von Artikeln in MEDLINE/PubMed genutzt wird ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh">www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh</a> ).
Metaanalyse	Statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) zu erhöhen. Metaanalysen werden mit zunehmendem im Kontext von systematischen Reviews eingesetzt. Allerdings beruht nicht jede Metaanalyse auf einem systematischen Review <sup>81</sup> .
Morbidität	Ausdruck zur Beschreibung der Erkrankung in einer Population <sup>100</sup> .
Mortalität	Ausdruck zur Beschreibung der Sterblichkeit in einer Population <sup>100</sup> .
Multicenterstudie	Studie an mehreren Zentren (Krankenhäusern).
Multitraitanalyse	Eine Form der Faktorenanalyse bei der verschiedene Methoden zur Messung einer latenten Variablen herangezogen werden <sup>100</sup> .
Muskuloskeletale Erkrankung	Erkrankung des Bewegungsapparats.
Number-needed-to-treat (NNT)	Klinisch intuitives Effektmaß für dichotome Endpunkte, um die Auswirkung einer Behandlung zu beschreiben. Gibt die Anzahl an Patienten an, die behandelt werden müssten, um ein zusätzliches ungünstiges Ereignis zu verhindern. Die Number-needed-to-treat wird als 1/Absolute Risikoreduktion berechnet <sup>81</sup> .
Ökonometrie	Teilgebiet der Wirtschaftswissenschaft, das die ökonomische Theorie, die Mathematik, die Wirtschaftsstatistik und die Analytische Statistik zusammenführt, um ökonomische Phänomene zu analysieren.

**Glossar – Fortsetzung**

Partizipation [Teilhabe]	Komponente der Internationalen Klassifikation von Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF), Teil: Funktionsfähigkeit und Behinderung. Partizipation ist das Einbezogenensein in eine Lebenssituation. Eine Beeinträchtigung der Partizipation ist ein Problem, das ein Mensch im Hinblick auf sein Einbezogenensein in Lebenssituationen erleben kann <sup>79</sup> .
Pathomechanismen	Feststellbare (Körper-) Vorgänge, die zur Entstehung von Krankheiten führen.
Periartikulär	Ein Gelenk umgebend (z. B. periartikuläre Schwellung).
Prädiktive Validität	Bezieht sich auf die Korrelation mit anderen Messungen in der Zukunft <sup>52</sup> .
Präferenzbasierter Messansatz	Misst den Wert, den Patienten einem Gesundheitszustand zuordnen. Dieser Messansatz wird vor allem mit gesundheitsökonomischen Fragestellungen in Verbindung gebracht <sup>135</sup> .
Profilinstrument	Ergibt für verschiedene Dimensionen (physisch, psychisch, sozial, etc.) einen separaten Wert <sup>25</sup> .
Proxy	Stellvertreter (z. B. Angehörige für einen Patienten).
Psychometrischer Messansatz	Im Zentrum dieses Ansatzes steht die Beschreibung der externen, internen und antizipierten Erfahrungen des Individuums, durch das Individuum <sup>233</sup> . Diese Erfahrungen können sich auf das Vorhandensein, die Häufigkeit und die Intensität von Symptomen, Verhaltensweisen, Fähigkeiten oder Gefühle des Befragten beziehen <sup>135</sup> .
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Eine experimentelle Studie, bei der die Probanden nach einem Zufallsverfahren einer Verum- bzw. Kontrollgruppe zugeordnet (Randomisierung) werden <sup>81</sup> .
Rasch-Analyse	Verwendet in der Theorie kognitiver Tests. Gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Befragter mit einem bestimmten Fähigkeitsmerkmal ein Item korrekt beantwortet <sup>100</sup> .
Ratingskala	Bewertungsskala.
Recall	Erinnerung.
Reliabilität	Die Konsistenz, Stabilität und Reproduzierbarkeit von Werten unter unveränderten Bedingungen zu verschiedenen Zeitpunkten <sup>67</sup> .
Responder	Personen, die auf eine spezifische Behandlung (z. B. Medikamente) in der erwünschten Weise reagieren, z. B. Anteil an Patienten mit diabetischer Proteinurie, die auf ACE-Hemmer mit dem erwarteten Rückgang der Proteinurie reagiert (vergleiche auch Therapieversager) <sup>81</sup> .
Responsiveness	Siehe Änderungssensitivität.
Revalidierung	Überprüfung der Gütekriterien nach Modifikation eines Instruments <sup>35</sup> .
S3-Leitlinie	Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung. Hierzu gehören eine Logikanalyse, ein formales Konsensusverfahren, die Beachtung der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EbM), eine Entscheidungsanalyse und eine Outcomeanalyse (leitlinien.net).
Spezifische Erhebungsinstrumente	Sind im Gegensatz zu generischen Instrumenten auf spezifische Bereiche (Krankheiten, Indikationen, Populationen) zugeschnitten <sup>52</sup> .
Standardabweichung (SD)	Maß für die Streuung von Messwerten um den Durchschnittswert <sup>81</sup> .
Strukturelle Validität	Grad, zu dem die Skalenstruktur des Fragebogens, sprich die Kombination von Items innerhalb eines Konstrukts, unterstützt wird <sup>52</sup> .
Surrogatparameter	Endpunkte, die selbst nicht von unmittelbarer Bedeutung für die Patienten sind, aber stellvertretend für wichtige Endpunkte stehen können (z. B. Blutdrucksenkung als Surrogatparameter für Vermeidung eines Schlaganfalls). Surrogatendpunkte sind oft physiologische oder biochemische Marker, die sich relativ schnell und einfach messen lassen und denen eine Vorhersagefunktion für spätere klinische Ereignisse zugestanden wird.

### Glossar – Fortsetzung

Surrogatparameter (Fortsetzung)	Voraussetzung für zuverlässige Aussagen über die Wirksamkeit einer Behandlung ist ein enger kausaler Zusammenhang zwischen Surrogatparameter und dem eigentlichen Endpunkt. Für die allermeisten Surrogatparameter ist ein kausaler Zusammenhang nicht belegt, was den Nutzen von Surrogatparametern für die Vorhersagekraft von klinisch relevanten Endpunkten infrage stellt <sup>81</sup> .
Survey	Eine Untersuchung, die geplante Informationen von Individuen über ihre Geschichte, Gewohnheiten, Kenntnisse, Einstellungen oder Verhaltensweisen sammelt <sup>100</sup> .
Symptomstatus	Beschreibung von Schwere, Intensität, Belästigung und Auswirkung. Symptome können über ihre unangenehme Dimension hinaus auch hinweisenden Charakter haben <sup>308</sup> .
Synovitis	Entzündung der Gelenkinnenhaut.
Systematischer Review; synonym mit systematischer Literaturübersicht	Sekundärforschung, bei der zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt und kritisch bewertet und die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ (Metaanalyse) zusammengefasst werden <sup>81</sup> .
Test-Retest-Reliabilität	Bezeichnet die Stabilität der Ergebnisse über den Zeitraum zwischen zwei Messungen hinweg <sup>52</sup> .
Triangulation	Verfahren zur Vereinheitlichung eines Werts aus verschiedenen Messdaten.
Unidimensionalität	Eigenschaft der klassischen Testtheorie. Unidimensionalität bedeutet, dass mehrere Items, die eine Variable messen sollen, nur die Beziehung zu dieser Variablen gemeinsam haben dürfen. Außerdem muss gewährleistet sein, dass die Fehler der Items unabhängig voneinander und dem Wert der Variablen sind, dass jedes Item ein ebenso guter Indikator für den wahren Wert ist, wie jedes andere Item in einem Satz, und dass der Beitrag des Fehlers, den ein Item zur totalen Varianz beiträgt, unter allen Items identisch ist <sup>82</sup> .
Unidirektional	In eine Richtung weisend.
Validität (interne)	Auch interne Validität, Glaubwürdigkeit. Interne Validität bezeichnet das Ausmaß, mit dem die Ergebnisse einer Studie die „wahren“ Effekte einer Intervention/Exposition wiedergegeben werden, d. h. frei von systematischen Fehlern (Bias) sind. Die innere Validität beruht auf der Integrität des Studiendesigns und ist Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Studienergebnisse in der Routineversorgung <sup>81</sup> .
Varianz	Quadrat der Standardabweichung (siehe Standardabweichung).
Verblindung	Geheimhaltung der Gruppenzuordnung (Therapie oder Kontrolle) vor Patienten, Studienärzten, Pflegepersonal und Auswertern, die an einer Studie teilnehmen. Damit soll verhindert werden, dass durch das Wissen um die Gruppenzugehörigkeit die Therapieantwort der Patienten, das Verhalten der Ärzte oder die Bewertung der Ergebnisse beeinflusst werden. In einfach-blinden Studien wissen nur die Patienten nicht über ihre Zuordnung Bescheid, in doppel-blinden Studien bleibt die Zuordnung Patient und behandelndem Arzt verborgen. Die Verblindung von Ärzten und Patienten ist nicht immer durchführbar (z. B. beim Vergleich von chirurgischen mit medikamentösen Verfahren), wobei eine Verblindung der Endpunkt-Auswerter in der Regel möglich ist (siehe auch Bias) <sup>81</sup> .
Visuelle Analogskala (VAS)	Skala, die Quantitäten wie Schmerz oder Zufriedenheit misst. Besteht aus einem Strich an dessen Enden sich extreme, gegenteilige Zustände befinden. Der Patient soll den Punkt der Linie markieren, der den aktuellen Zustand angibt <sup>100</sup> .



## Zusammenfassung

### Hintergrund und Zielsetzung

Patient-Reported Outcome (PRO) wird als Oberbegriff für unterschiedliche Konzepte zur Messung subjektiv empfundener Gesundheitszustände verwendet. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass der Patient selbst seine Einschätzung berichtet. Um den Stellenwert von PRO im Kontext von HTA-Verfahren (HTA = Health Technology Assessment) zu beschreiben, wird zunächst eine Übersicht über Konzepte, Klassifikationen und methodische Messansätze erstellt. Diese Übersicht wird ergänzt um eine empirische Analyse von klinischen Studien und HTA-Berichten mit dem Ziel, Art, Häufigkeit und Konsequenzen der verwendeten PRO zu dokumentieren.

### Methodik

Beide Fragestellungen werden mithilfe von systematischen Literaturübersichten bearbeitet. Für den methodischen Teil wird in den medizinischen Datenbanken des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) mit einer Recherchestrategie aus drei Modulen im Zeitraum von 1990 bis 2009 gesucht. Die Recherche nach randomisierten klinischen Studien (RCT) zu den Krankheitsbildern rheumatoide Arthritis (RA) und Mammakarzinom erfolgt ebenfalls in den Datenbanken des DIMDI, für den Zeitraum von 2005 bis 2009. Die Recherche nach HTA-Berichten und -Methodenpapieren umfasst die Datenbanken des Centre for Reviews and Dissemination (CRD) und Handsuchen. Für alle Fragestellungen werden spezifische Ein- und Ausschlusskriterien zur Literaturselektion definiert. Die methodische Qualität der RCT wird mithilfe eines in Anlehnung an das „Risk of Bias Tool“ der Cochrane Collaboration konzipierten Instruments bewertet. Die Informationsextraktion erfolgt für den methodischen Teil strukturiert durch die Kapitelgliederung, für den empirischen Teil in Extraktionsbögen. Alle Informationen werden qualitativ beschreibend zusammengefasst.

### Ergebnisse

Aus den Recherchen können 158 Dokumente zur Bearbeitung der methodischen Fragestellungen (87 Dokumente zu Definition/Klassifikation; 125 Dokumente zur Operationalisierung) und 225 RCT (77 RA, 148 Mammakarzinom) sowie 40 HTA-Berichte zur Bearbeitung der empirischen Fragestellungen gewonnen werden. Die Analysen zu Definitionen bestätigen PRO als Oberbegriff für eine Vielzahl von patientenberichteten Endpunkten. Das neueste Klassifikationssystem ermöglicht die Beschreibung der PRO nach dem Konstrukt, der Zielpopulation und der Messmethode. Ausführungen zur Operationalisierung beziehen sich auf den Konzeptrahmen, die Instrumentenentwicklung, -eigenschaften und -modifikationsmöglichkeiten. Von 59 Studien zur Antikörpertherapie der RA verwenden sieben ausschließlich PRO, 38 gemischte Zielgrößen (American College of Rheumatology [ACR], Disease Activity Score [DAS]) und zehn rein klinische bzw. radiologische Parameter als primäre Outcomes. Von 123 Studien zur Chemotherapie des Mammakarzinoms stützen sich nur sechs auf PRO als primäre Zielgröße; 98 Studien gebrauchen klinische Parameter (Überlebenszeit, Tumoransprechen, Progression). Abweichungen von der Gesamtzahl resultieren aus ungenauen Angaben der Zielgrößen. Diese Verteilung spiegelt sich auch in den analysierten HTA-Berichten wieder. In den Berichten zur RA werden durchweg PRO-Zielgrößen berichtet, während in den Berichten zum Mammakarzinom dies in knapp der Hälfte der Publikationen der Fall ist. Zusammenhänge zwischen Studienqualität und der Verwendung von PRO sind nicht erkennbar.

### Schlussfolgerungen

Für die Definition und die Klassifikation von PRO existieren inzwischen schlüssige Konzepte, deren Umsetzung wissenschaftlichen Kriterien genügen muss. Die Häufigkeit und die Art der in klinischen Studien verwendeten PRO variieren abhängig vom untersuchten Krankheitsbild. Im Kontext von HTA wird die Notwendigkeit zur Erfassung von PRO wahrgenommen, bei fehlenden Daten wird Forschungsbedarf formuliert.



## Abstract

### Background

“Patient-Reported Outcome“ (PRO) is used as an umbrella term for different concepts for measuring subjectively perceived health status e. g. as treatment effects. Their common characteristic is, that the appraisal of the health status is reported by the patient himself. In order to describe the informative value of PRO in Health Technology Assessment (HTA) first an overview of concepts, classifications and methods of measurement is given. The overview is complemented by an empirical analysis of clinical trials and HTA-reports on rheumatoid arthritis and breast cancer in order to report on type, frequency and consequences of PRO used in these documents.

### Methods

For both issues systematic reviews of the literature have been performed. The search for methodological literature covers the publication period from 1990 to 2009, the search for clinical trials of rheumatoid arthritis and breast cancer covers the period 2005 to 2009. Both searches were performed in the medical databases of the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI). The search for HTA-reports and methodological papers of HTA-agencies was performed in the CRD-Databases (CRD = Centre for Reviews and Dissemination) and by handsearching the websites of INAHTA member agencies (INAHTA = International Network of Agencies for Health Technology Assessment). For all issues specific inclusion and exclusion criteria were defined. The methodological quality of randomized controlled trials (RCT) was assessed by a modified version of the Cochrane Risk of Bias Tool. For the methodological part information extraction from the literature is structured by the report's chapters, for the empirical part data extraction sheets were constructed. All information is summarized in a qualitative manner.

### Results

Concerning the methodological issues the literature search retrieved 158 documents (87 documents related to definition or classification, 125 documents related to operationalisation of PRO). For the empirical analyses 225 RCT (rheumatoid arthritis: 77; breast cancer: 148) and 40 HTA-reports and method papers were found.

The analysis of the methodological literature confirms the role of PRO as an umbrella term for a variety of different concepts. The newest classification system facilitates the description of PRO measures by construct, target population and the method of measurement. Steps of operationalisation involve defining a conceptual framework, instrument development, exploration of measurement properties or, possibly, the modification of existing instruments.

Seven out of 59 RCT analysing the effects of antibody therapy for rheumatoid arthritis define PRO as the primary endpoint, 38 trials utilize composite measures (ACR, DAS) and ten trials report clinical or radiological parameters as the primary endpoint. Six out of 123 chemotherapy trials for breast cancer define PRO as the primary endpoint, while 98 trials report clinical endpoints (survival, tumour response, progression) in their primary analyses. Discrepancies in the number of trials result from inaccurate specifications of endpoints in the publications. This distribution is reflected in the HTA-reports: while almost all reports on rheumatoid arthritis refer to PRO, this is only the case in about half of the reports on breast cancer.

### Conclusions

As definition and classification of PRO are concerned, coherent concepts are found in the literature. Their operationalisation and implementation must be guided by scientific principles. The type and frequency of PRO used in clinical trials largely depend on the disease analysed. The HTA-community seems to pursue the utilization of PRO proactively – in case of missing data the need for further research is stated.



## Kurzfassung

### Gesundheitspolitischer Hintergrund

In Deutschland stellen die gesetzlichen Rahmenbedingungen des Sozialgesetzbuchs (SGB) V die Bewertung des medizinischen Nutzens in das Zentrum der Verfahrensbewertung, wobei eine Operationalisierung des Begriffs „Nutzen“ im Gesetz nicht zu finden ist. Die Formulierungen im § 27 legen jedoch nahe, dass sich die Anforderungen des SGB V über die Parameter Morbidität, Mortalität und Lebensqualität abbilden lassen. Eine weitere Charakterisierung dieser Endpunkte findet sich im Methodenpapier 3.0 vom 27.05.2008 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)<sup>175</sup>. Hier wird im Abschnitt 3.1 „patientenrelevant“ beschrieben als „...wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder überlebt“. Neben Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) und Lebensqualität werden auch der interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung als potenzielle sekundäre Zielgrößen erwähnt. Für alle Endpunkte wird gefordert, dass sie direkt und zuverlässig Änderungen des Gesundheitszustandes abbilden müssen. Bei der Lebensqualität, dem empfundenen Gesundheitszustand sowie der Zufriedenheit handelt es sich um Endpunkte, über die letztendlich nur der Patient selbst Auskunft geben kann – sie werden als Patient Reported Outcomes (PRO) bezeichnet.

### Wissenschaftlicher Hintergrund

PRO wird als Oberbegriff für viele verschiedene Konzepte zur Messung subjektiv empfundener Gesundheitszustände gebraucht. Die gemeinsame Grundlage dieser Konzepte ist, dass der Patient selbst seinen Zustand einschätzt und berichtet. Die Definition der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) drückt dies wie folgt aus: „A PRO is any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else“. PRO werden angewendet, wenn ein Konzept am besten durch den Betroffenen selbst erfasst werden kann. Sie können entweder als feststehender Wert, beispielsweise in Form der Symptomstärke, oder als Veränderung zwischen zwei Zeitpunkten gemessen werden.

Zur Messung von PRO existieren zwei prinzipiell unterschiedliche Ansätze. Mit dem psychometrischen Ansatz werden erlebte Symptome (Vorhandensein, Häufigkeit, Stärke), Fähigkeiten, Verhaltensweisen oder psychische Konstrukte, wie Befindlichkeiten oder Emotionen, erfasst. Einzelne Dimensionen lassen sich zu komplexen Konzepten (z. B. Lebensqualität, siehe unten) zusammenführen. Mithilfe des präferenzbasierten Ansatzes wird der Wert bestimmt, den die Befragten einem definierten Gesundheitszustand beimessen. Die dazu verwendeten Methoden entstammen dem Bereich der Ökonometrie und basieren auf den Ansätzen der Entscheidungstheorie. Die folgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf psychometrische PRO.

Außer in der Gesundheitsökonomie wird im Rahmen der Qualitätssicherung von Gesundheitsleistungen und bei der Bestimmung der Wirksamkeit von Interventionen mit PRO argumentiert. Da das primäre Interesse von Health Technology Assessment (HTA) der Feststellung des Nutzens von gesundheitsrelevanten Technologien gilt, wird sich die Feststellung des Stellenwerts von PRO im vorliegenden Bericht auf das Einsatzgebiet von klinischen Studien konzentrieren.

Als Grundvoraussetzung für die valide Erfassung von PRO in klinischen Studien ist sicher zu stellen, dass die verwendeten Messinstrumente (Fragebögen) den gängigen psychometrischen Gütekriterien entsprechen. Validität, Reliabilität und die Änderungssensitivität gelten dabei als zentrale Merkmale. Weitere Aspekte sind die administrative und ökonomische Umsetzbarkeit sowie die Akzeptanz seitens des Patienten.

Um den Stellenwert von PRO im Kontext von HTA-Verfahren beschreiben zu können, wird zunächst eine Übersicht über Konzepte, Klassifikationen und methodische Messansätze gebraucht, die das sehr breite und heterogene Feld der PRO beschreibt. Grundlage für diese Übersicht bildet eine systematische Literaturrecherche nach Publikationen, die sich aus theoretischer Perspektive mit der Konzeption und der Messung von PRO befassen.

Die Rolle, die PRO derzeit im Kontext von HTA spielen, soll anhand von zwei empirischen Analysen herausgearbeitet werden. Die Häufigkeit der Nutzung von PRO, die Art der genutzten PRO und die

anhand von PRO gefunden Studienergebnisse (im Abgleich zu den konventionellen klinischen Ergebnisparametern) aus aktuellen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu den Beispielthemen rheumatoide Arthritis und Mammakarzinom sollen dokumentiert werden.

Die zweite empirische Analyse befasst sich mit der Verwendung von PRO für HTA im engeren Sinn: Aus der Analyse von Methodenpapieren internationaler HTA-Organisationen wird untersucht, welchen Stellenwert PRO die HTA-Agenturen beimessen. Des Weiteren soll eine Analyse von aktuellen HTA-Berichten zu den beiden Beispielkrankheitsbildern zeigen, inwieweit die Ergebnisse von PRO-Messungen eine Rolle bei der Formulierung von Schlussfolgerungen der HTA-Berichte spielen.

Diese Ziele werden in acht Forschungsfragen präzisiert.

## Forschungsfragen

1. Wie sind PRO im Kontext von klinischen Studien definiert?
2. Welche Klassifikationssysteme zur Charakterisierung von Endpunkten für klinische Studien gibt es und welchen Stellenwert nehmen PRO in diesen Systemen ein?
3. Welche methodischen Ansätze zur Messung von PRO gibt es, was sind ihre spezifischen Stärken und Schwächen?
4. Wie häufig wurden PRO als primäre oder nachgeordnete Zielgröße in RCT aus den Indikationsbereichen Mammakarzinom und rheumatoide Arthritis definiert und berichtet?
5. Welche PRO werden in den genannten Studien als Zielgrößen definiert und berichtet?
6. Wie ist die Übereinstimmung von Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit der zu bewertenden Therapien basierend auf PRO im Vergleich zu anderen Endpunkten?
7. Wie wird der Stellenwert von PRO für die Nutzenbewertung von medizinischen Technologien in der methodologischen HTA-Literatur beurteilt?
8. Inwieweit werden PRO in HTA-Berichten zu den Beispielthemen berücksichtigt, insbesondere bei der Ableitung von Schlussfolgerungen und Empfehlungen?

## Methodik

Die Beantwortung der Forschungsfragen erfordert drei Literaturrecherchen. Die erste dient dem Auffinden von methodisch-theoretischen Publikationen. Die Recherche wird in den medizinnahen Datenbanken des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt und umfasst den Zeitraum von 1990 bis 2009. Die Literaturselektion wird in zwei Schritten mittels definierter Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Ziel ist die Identifikation von Publikationen, die sich mit der Definition, Klassifikation und Operationalisierung von PRO beschäftigen. Eine standardisierte Datenextraktion mittels Extraktionsbögen ist aufgrund der Beschaffenheit der Literatur nicht möglich. Sie erfolgt durch die Zuordnung der Publikationen zu den Forschungsfragen und im nächsten Schritt der relevanten Inhalte zu Kategorien, die aus der Literatur abgeleitet werden.

Die zweite Recherche dient der Identifikation von klinischen Studien zur Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis und zur Chemotherapie des Brustkrebses. Die Recherche wird ebenfalls in den medizinnahen Datenbanken des DIMDI durchgeführt und umfasst den Zeitraum von 2005 bis 2009. Die Literaturselektion basiert auf definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Ziel der Selektion ist die Identifikation von RCT zu den Beispielindikationen. Die relevanten Informationen aus den Studien werden in Extraktionsbögen dokumentiert. Die methodische Qualität der RCT wird mithilfe eines in Anlehnung an das „Risk of Bias Tool“ der Cochrane Collaboration konzipierten Instruments bewertet.

Die dritte Recherche zielt auf das Auffinden von Methodenpapieren und Berichten von HTA-Agenturen und Institutionen der Arzneimittelbewertung. Die Recherche wird als internetgestützte Handrecherche durchgeführt. Auf den Internetseiten der Mitglieder des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) und der Institutionen, die im HTA-Bericht „Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte“ dargestellt werden, wird nach Methodenpapieren recherchiert. Um HTA-Berichte zu rheumatoider Arthritis und dem Mammakarzinom zu finden, wird eine Recherche in der HTA-Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination (CRD) mit kontrollierten

Suchbegriffen durchgeführt. Die Literaturselektion erfolgt über definierte Ein- und Ausschlusskriterien. Auch für diesen empirischen Teil werden relevante Informationen aus den Papieren in Extraktionsbögen dokumentiert.

## Ergebnisse

Nach dem Prozess der Zweitselektion werden 158 Quellen zur Beantwortung der Forschungsfragen 1 bis 3 zu methodisch-theoretischen Aspekten eingeschlossen. Weiterhin werden 129 Publikationen zur Chemotherapie des Mammakarzinoms und 73 zur Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis identifiziert, die zur Beantwortung der Forschungsfragen 4 bis 6 dienen. Zur Beantwortung der Forschungsfragen 7 und 8 werden 34 HTA-Methodenpapiere, zwölf HTA-Berichte zur Chemotherapie des Mammakarzinoms sowie neun zur Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis gefunden.

### Methodisch-theoretische Fragestellungen

Der Begriff PRO wird seit Beginn des neuen Jahrtausends in seiner heutigen Form genutzt. PRO ist eine pragmatische Definition und bezieht sich auf die Herkunft der Daten. Zentrale Kriterien sind der Patientenbericht und die dem Patienten überlassene Deutungshoheit. Der Begriff PRO hat den Begriff „Lebensqualität“ als Oberbegriff für patientenberichtete Endpunkte abgelöst. Eine inhaltliche Ausgestaltung erhält der Begriff PRO durch die Zuordnung von Konstrukten. Hierzu gehören in erster Linie die vom Patienten erlebten Symptome, Funktionsfähigkeiten, Gesundheitswahrnehmungen, Zufriedenheit und (gesundheitsbezogene) Lebensqualität. Die meisten Konstrukte sind noch nicht allgemeingültig definiert.

Mehrere Autorenguppen versuchen, verschiedene Konstrukte in umfassende Endpunktmodelle zu integrieren. Diese Modelle sollen vor allem Beziehungen und Wechselwirkungen zwischen einzelnen Parametern abbilden und externe Einflüsse aufzeigen. Wilson und Cleary entwerfen ein fünfstufiges, lineares Modell. Biologische bzw. physiologische Zielgrößen bilden den objektiven Pol, die Gesamtlebensqualität den subjektiven. Zwischen diesen beiden Extrema sind die Konstrukte Symptom-, Funktionsstatus und allgemeine Gesundheitswahrnehmung angeordnet. Zwischen zwei benachbarten Konstrukten werden gegenseitige Beeinflussungen angenommen.

Ein weiteres Modell stellt die Internationale Klassifikation von Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) dar. Im Zentrum der ICF steht die Beschreibung des „Gesundheitszustandes“ eines Individuums in den Dimensionen „Körperstrukturen und Funktionen“ (Anatomie/Physiologie), „Aktivitäten“ („...die Durchführung einer Aufgabe oder Handlung [Aktion] durch einen Menschen“) und Partizipation („Einbezogenheit in eine Lebenssituation“). Der nach der ICF klassifizierbare Gesundheitszustand steht in unmittelbarer Wechselwirkung mit dem Gesundheitsproblem (klassifiziert nach Internationaler Klassifikation der Krankheiten [ICD]) sowie mit umwelt- und personenbezogenen Kontextfaktoren.

Valderas und Alonso nehmen für ihr Klassifikationssystem eine umfassende Integration der beiden oben beschriebenen Modelle vor. Die Grundlage liefert das Modell von Wilson und Cleary, in das die Kategorien der ICF integriert werden. Im Gegensatz zu den beiden oben beschriebenen Modellen, die lediglich eine Definition und Ordnung von Endpunkten nach inhaltlichen Aspekten liefern, wird das Modell von Alonso und Valderas konzipiert, um Instrumente, die zur Messung von PRO eingesetzt werden, zu klassifizieren. Die Beschreibung und Gruppierung der Instrumente erfolgt unter drei Gesichtspunkten: den zu messenden Konstrukten, der (Ziel-) Population und den Messeigenschaften.

Der größte Teil der gefundenen Literatur befasst sich mit der Operationalisierung von PRO. Grundsatz einer PRO-Erhebung ist der konzeptionelle Rahmen. Er ermöglicht die Identifikation der für den jeweiligen Kontext angemessenen Konstrukte, die Definition der Zielpopulation und die Darstellung der geplanten Messungen in einem Endpunktmodell. Letzteres umfasst auch die Spezifikation relevanter Variablen und geeigneter Messinstrumente.

Zur Messung von PRO stehen unterschiedliche Instrumententypen zur Verfügung. Psychometrische Instrumente erfragen eine Zustandsbeschreibung aus der Perspektive des Patienten. Präferenzbasierte Instrumente dagegen erfassen die Wertschätzung eines Zustands. Weiterhin sind generische von spezifischen Messinstrumenten zu unterscheiden. Generische Instrumente sind unabhängig vom zu

untersuchenden Krankheits- oder Störungsbild einsetzbar, spezifische Instrumente sind für Untersuchungen in definierten Patientenpopulationen konzipiert. Generell gilt, dass spezifische Instrumente präzisere Messergebnisse für die jeweils interessierende Patientenpopulation liefern, jedoch sind die Ergebnisse nicht über Krankheitsgrenzen hinweg vergleichbar. Dies wird erst durch die Verwendung von generischen Instrumenten möglich – eventuell auf Kosten der Präzision. Des Weiteren existieren Profil- und Indexinstrumente. Profilinstrumente geben für jedes gemessene Konstrukt oder einen Teil hiervon einen eigenen Wert aus, während Indexinstrumente die Ergebnisse zu einem einzigen Wert aggregieren.

Im Zuge der Entwicklung von neuen Messinstrumenten kommt der Generierung von Testfragen (Items) eine zentrale Bedeutung zu. Die Fragen bestimmen, ob das neue Instrument in der Lage ist, das interessierende Konstrukt valide und präzise zu messen. Zur Itemgenerierung gilt als die optimale Herangehensweise ein gemischter Ansatz mit Fokusgruppen (mit Patienten), Expertenbefragung und Literaturstudium. Zur Fragebogenentwicklung ist die Unterscheidung zwischen klassischer Testtheorie und Item-Response-Theorie ebenfalls ein relevantes Merkmal. Die meisten Erhebungsinstrumente basieren auf der klassischen Testtheorie. Ein neuerer Ansatz, der kürzere und präzisere Fragebögen liefert, wird mit der Item-Response-Theorie verfolgt.

Entscheidend für die Einsatzfähigkeit eines Instruments sind seine Gütekriterien. Als zentral wichtige Kriterien gelten Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität eines Messinstruments. Im Bereich der Validität wird besonders auf die Inhalts-, die Konstrukt- und die Kriteriumsvalidität hingewiesen. Die Reliabilität bezieht sich vor allem auf die Test-Retest-Reliabilität und die interne Konsistenz. Bei der Bestimmung der Änderungssensitivität werden zwei prinzipielle Herangehensweisen unterschieden: Verteilungsbasierte Verfahren ziehen Effektgrößen zur Bewertung der Änderungssensitivität heran, ankerbasierte Verfahren vergleichen die Messwerte und ihre Änderungen mit einem externen (Gold-) Standard.

Zentrale Bedeutung bei der Interpretation von PRO-Ergebnissen hat der kleinste relevante Unterschied (Minimal Important Difference, MID). Hierbei handelt es sich um den kleinsten Unterschied zwischen zwei Messwerten, den ein Patient für bedeutsam hält. Ein Standardverfahren zur Festlegung der MID existiert nicht. Die gebräuchlichen Verfahren entsprechen denen, die zur Bestimmung der Änderungssensitivität herangezogen werden.

Aus methodischen wie auch aus ökonomischen Gründen ist die Verwendung von bereits bestehenden standardisierten und validierten Instrumenten der Neuentwicklung vorzuziehen. In manchen Situationen kann es aber erforderlich werden, ein bestehendes Instrument an die Erfordernisse eines spezifischen Messkontexts anzupassen. Als besonders kritischer Punkt gilt die Übersetzung eines Instruments in eine andere Sprache. Hierzu liegen Leitlinien vor, die einen zehnschrittigen Prozess mit Vorwärts- und Rückwärtsübersetzungen vorsehen. In jedem Fall muss ein modifiziertes Instrument erneut validiert werden.

### **PRO in klinischen Studien**

Die gefundenen 73 Publikationen zur Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis entstammen 59 Studien. Die Bewertung der Qualität der einzelnen Studien weist keinen Unterschied zwischen Studien aus, die PRO nutzen, und solchen, die dies nicht tun. Die am häufigsten genutzte primäre Zielgröße ist der Effektivitätsparameter des American College of Rheumatology (ACR). Dieses sieben Konstrukte umfassende Endpunktmaß enthält drei patientenberichtete Parameter: Schmerzen, globale Einschätzung des Gesundheitszustands, Funktionsfähigkeit im Alltag. Von diesen muss mindestens ein Parameter positive Veränderungen aufweisen um das Gesamtkriterium zur Erfüllung zu bringen. In 23 RCT wird das ACR20-Kriterium (erfordert 20-prozentige Verbesserung des Kriteriumswerts) als primäre Zielgröße verwendet. Reine PRO werden seltener als primärer Endpunkt genutzt. Am häufigsten werden sie mit dem Health Assessment Questionnaire (HAQ) ermittelt, ein aus 20 Fragen bestehender Fragebogen zum Funktionsstatus. Dieser wird in sechs Studien als primärer Endpunkt verwendet.

Unter den sekundären Endpunkten ist der Disease Activity Score (DAS) der meistgenutzte Endpunkt (in 39 Studien). Der DAS ist eine aus vier Kriterien zusammengesetzte Zielgröße. Eines der Kriterien, die Gesundheitswahrnehmung, ist den PRO zuzurechnen. Reine PRO werden in 34 Studien als sekundäre Endpunkte verwendet. Die dominierenden Konstrukte sind der Funktionsstatus und die

Gesundheitswahrnehmung. Die am häufigsten verwendeten PRO-Instrumente sind abermals der HAQ (32 Studien) und der Shortform 36 (SF-36), ein aus 36 Fragen bestehender Fragebogen zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (16 Studien).

Fünf Studien berichten Widersprüche zwischen patientenberichteten und traditionellen Endpunkten. In einem Fall betrifft dies radiologische Endpunkte (Synovitis, Gelenkerosion, Ödeme) und den HAQ, die für zwei zu vergleichende Interventionen zu gegenläufigen Ergebnissen kommen. In den übrigen vier Studien bilden sich beobachtete unerwünschte Wirkungen nicht in den Ergebnissen von HAQ und SF-36 ab. Hierbei handelt es sich um kurzfristig auftretende Nebenwirkungen wie Fieber, Kopfschmerzen, Asthenie und Infektionen. In den Diskussionsteilen der meisten Studien werden die Ergebnisse von PRO kommentiert. In den 35 Studien, die eine Abwägung zwischen traditionellen und patientenberichteten Endpunkten vornehmen, werden von 19 Studien die PRO als Befund betrachtet, der die Ergebnisse traditioneller Parameter bestätigt. Widersprüchliche Befunde, wie sie in den Ergebnisteilen der fünf oben angesprochenen Publikationen gezeigt werden, werden nicht diskutiert. Zusammenhänge zwischen PRO und traditionellen Parametern werden in zwölf Studien diskutiert. Häufig beschrieben wird eine positive Korrelation von Krankheitsaktivität und den HAQ-Ergebnissen.

15 Studien nehmen in ihren Schlussfolgerungen Bezug auf PRO – vor allem auf den Funktionsstatus und/oder die Gesundheitswahrnehmung. Hierbei handelt es sich zumeist um Studien, in denen die PRO-Ergebnisse den Resultaten traditioneller Parameter entsprechen und somit gleichlautende Therapieempfehlungen abgeleitet werden können. Zwei Studien verwenden PRO-Ergebnisse, um Therapieempfehlungen zu differenzieren. Die Differenzierung bezieht sich in einem Fall auf die Berücksichtigung von Ergebnissen zur Therapietreue, in einem anderen Fall auf die Begründung einer Therapieempfehlung mit dem Verweis auf positive Effekte im Bereich der Lebensqualität. Sechs Studienautoren formulieren Forschungsbedarf zur Optimierung der Verwendung von PRO. Hier werden in erster Linie die Notwendigkeit von Langzeitdaten und die weitere Ausarbeitung von Zusammenhängen zwischen klinischen und patientenberichteten Endpunkten angeführt.

Den 129 Publikationen zur Chemotherapie des Mammakarzinoms liegen 123 RCT zugrunde. Der am häufigsten verwendete primäre Endpunkt ist die Überlebenszeit (66-mal in 53 Studien). Sechs Studien nutzen PRO als primären Endpunkt, zumeist Lebensqualität. Am häufigsten (in drei Studien) ist das verwendete Instrument der 30 Fragen umfassende Lebensqualitätsfragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Als sekundärer Endpunkt werden PRO in 22 Studien genutzt. Auch hier ist die Lebensqualität das am häufigsten gemessene Konstrukt. In diesem Bereich werden die Lebensqualitätsfragebögen der EORTC am häufigsten eingesetzt (zwölf Studien). 26 Studien nennen PRO-Ergebnisse, von denen 15 signifikante Resultate präsentieren. Eine Studie findet mithilfe von PRO Therapieeffekte, die traditionelle Parameter nicht entdecken. Dies betrifft als traditionelle Parameter die Gesamtüberlebenszeit und das progressionsfreie Überleben sowie als PRO den Lebensqualitätsfragebogen der EORTC. In 24 von 28 Studien, in denen PRO gemessen werden, werden die Ergebnisse auch im Diskussionsteil kommentiert. PRO und traditionelle Parameter werden in 18 Studien verglichen. In drei Diskussionsteilen wird auf Diskrepanzen zwischen PRO und traditionellen Parametern eingegangen. Zusammenhänge werden in sechs Studien diskutiert, von denen drei eine Verbindung zwischen Lebensqualität und beobachteten Nebenwirkungen ausmachen. In neun Studien wird Forschungsbedarf für die weitere Nutzung von PRO formuliert, insbesondere Aspekte der Verwendbarkeit von PRO-Informationen im klinischen Alltag werden angesprochen.

### **PRO in HTA-Methodenpapieren**

Es liegen 34 Dokumente aus 20 Institutionen vor, von denen sich 18 Dokumente eingehend mit der Thematik PRO auseinandersetzen. Schwerpunkte der Darstellungen liegen auf der Begründung für die Verwendung von PRO und auf der Charakterisierung von Messinstrumenten. Einen hohen Stellenwert nimmt weiterhin die Verwendung von Lebensqualitätsmessungen als Datengrundlage für gesundheitsökonomische Evaluationen ein (Bestimmung von qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY), Kosten-Nutzwert-Analysen).

HTA-Berichte zur rheumatoiden Arthritis: In den Recherchen werden neun Berichte zum Thema Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis gefunden. Durch den Verweis auf die Auswirkungen der Erkrankung auf den Funktionsstatus und die Lebensqualität wird bereits in den Hintergrundkapiteln von sieben Berichten die Bedeutung von PRO als Studienendpunkt herausgehoben.

In den HTA-Berichten werden vor allem die zusammengesetzten Endpunkte ACR20, ACR50 und ACR70 als relevante Zielgrößen für die Nutzenbewertung von Therapien der rheumatoiden Arthritis identifiziert. Weiterhin werden die Schmerz-, Funktionsfähigkeits- und Lebensqualitätsmessung thematisiert. Dabei wird in etwa der Hälfte der Berichte klar, dass die Forderung nach der Berücksichtigung von PRO von den jeweiligen HTA-Autoren formuliert wird.

In allen neun Berichten werden die PRO-Ergebnisse explizit diskutiert, wobei insbesondere auf die Ergebnisse der ACR-Effektivitätsparameter eingegangen wird. Die Ergebnisse von traditionellen Endpunkten und PRO werden nur in zwei Berichten verglichen.

HTA-Berichte zur Chemotherapie des Mammakarzinoms: In drei von zwölf identifizierten Berichten werden bereits im Hintergrundkapitel Lebensbereiche erwähnt, in denen sich durch die Chemotherapie des Mammakarzinoms ausgelöste Veränderungen mittels PRO abbilden lassen. Symptome und Lebensqualität sind die angesprochenen Konstrukte. Die Linderung von Symptomen gilt neben der Lebensverlängerung als Ziel der Chemotherapie. Eine unausweichliche Beeinträchtigung der Lebensqualität bei systemischer Chemotherapie ist der zweite Bereich, für den auf die Bedeutung der Erfassung von PRO hingewiesen wird.

Fünf Berichte verweisen im Methodenkapitel auf die Bedeutung von Lebensqualitätsdaten, weitere angesprochene Konstrukte sind Schmerz, Angst, Depression und Funktionsstatus. Ein Bericht führt die Nutzung von PRO nur im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung an.

Vier Berichte liefern Daten zu PRO, zumeist zur Lebensqualität. Auch zu den anderen, in den Methodenteilen erwähnten Konstrukten finden sich Ergebnisse, die belegen, dass die jeweiligen HTA-Autoren den Studienautoren in der Gewichtung der Endpunkte folgen. Insgesamt werden sieben PRO-Ergebnisse ausgewiesen. Drei Berichte diskutieren die Bedeutung der PRO-Ergebnisse, zwei weitere stellen sie in Relation zu traditionellen Parametern. Die Autoren kommen zum einen zu dem Schluss, dass eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens sich nicht in der Lebensqualität niederschlägt, zum anderen wird auf die Relation von Toxizität und reduzierter Lebensqualität verwiesen.

## Diskussion

Die vorliegende Arbeit unterliegt einigen methodisch-bedingten Limitationen. Für den Bereich der methodisch-theoretischen Darstellungen kann nicht ausgeschlossen werden, dass möglicherweise relevante Publikationen übersehen werden – bedingt durch das Fehlen eines kontrollierten Vokabulars für die Thematik, die Beschränkung der Datenbankauswahl auf medizinische Datenbanken und des Recherchezeitraums auf 1990 bis 2009. Es ist jedoch davon auszugehen, dass fehlende Schlüsselpublikationen über Querverweise in der vorliegenden Literatur gefunden worden wären. Weiterhin werden möglicherweise Publikationen in den Literaturpool aufgenommen, die keine originären Arbeiten repräsentieren. Der Grund ist, dass die methodisch-theoretischen Publikationen nicht nach dem Kriterium eines bestimmten Studientyps selektiert werden können. Dieses Problem scheint jedoch von untergeordneter Bedeutung, da im Bereich der theoretisch-methodischen Literatur keine quantitativen Auswertungen vorgenommen werden.

Zusammenfassend lassen sich die Forschungsfragen wie folgt beantworten:

Der Begriff PRO wird aktuell als Oberbegriff für patientenberichtete Zielgrößen verwendet. Der bisherige Oberbegriff der Lebensqualität wird als eines von mehreren Konstrukten (ebenso wie Symptome, Funktions- und Gesundheitsstatus) dem neuen Oberbegriff zugeordnet. Über die Frage, welche Konstrukte neben den oben genannten weiterhin den PRO zuzurechnen sind, besteht noch kein Konsens. Die strikte Trennung von traditionellen Endpunkten und PRO wird nicht mehr für sinnvoll gehalten. Eine integrierte Sichtweise liefert ein ganzheitliches Bild der Erkrankung, da die Abbildung gegenseitiger Beeinflussungen zwischen den einzelnen Endpunkten möglich wird. Auf diesem Weg ist die Klärung von Ursache und Wirkung eines Phänomens einfacher zu erreichen. Mehrere Autorengruppen haben versucht, diese Zusammenhänge in Modellen abzubilden, wobei das Modell von Alonso und Valderas den komplexesten und zugleich pragmatischsten Ansatz liefert.

Für die Messung von PRO stehen verschiedene Modelle zur Verfügung. Psychometrische und nutzen-theoretische Ansätze, Profil- und Indexinstrumente, generische und spezifische Instrumente besitzen Stärken und Schwächen und müssen je nach Forschungsvorhaben ausgewählt werden. Validität,

Reliabilität und Änderungssensitivität charakterisieren die Güte von Messinstrumenten. In den meisten Fällen ist aus methodischen sowie aus ökonomischen Gründen die Verwendung von standardisierten und validierten Instrumenten einer Neuentwicklung vorzuziehen. Müssen Instrumente auf einen spezifischen Messkontext angepasst werden, z. B. durch Übersetzung, wird gegebenenfalls eine neue Validierung erforderlich. Im Hinblick auf die Interpretation von PRO-Ergebnissen ist der MID eines Instruments entscheidend. Im Bereich der Itementwicklung liegt der Schwerpunkt immer noch auf der klassischen Testtheorie. Jedoch entwickeln sich Ansätze der Item-Response-Theorie weiter, die kürzere und präzisere Instrumente versprechen.

An der Häufigkeit der Nutzung von PRO in Studien zur rheumatoiden Arthritis ist festzustellen, dass PRO ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Der Schwerpunkt liegt auf der Verwendung von zusammengesetzten Endpunkten (Effektivitätskriterien des ACR, DAS), die die theoretisch geforderte Integration von PRO mit klinischen Zielgrößen vornehmen. Reine PRO, speziell Funktionsstatus und Gesundheitswahrnehmung (HAQ, SF-36), sind als nachgeordnete Endpunkte relevant. Eine differenzierte Diskussion zum Zusammenhang von PRO und traditionellen Endpunkten in Bezug auf die spezifische Indikation ist den Studien zumeist nicht zu entnehmen.

In klinischen Studien zum Mammakarzinom werden PRO-Ergebnisse nicht so oft (24 % der gefundenen Studien) und vorwiegend als nachgeordnete Zielgrößen berichtet. Zur Messung kommen ausschließlich Lebensqualitätsfragebögen (vorwiegend der der EORTC) zur Anwendung. Auch bei dieser Indikation findet keine integrierende Diskussion statt.

In etwa der Hälfte der gefundenen Methodenpapiere von HTA-Institutionen wird der Stellenwert von PRO thematisiert und begründet, sowohl im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung als auch für gesundheitsökonomische Evaluationen. Konkrete Ausführungen finden sich vor allem zum verfügbaren Messinstrumentarium. HTA-Berichte zu den Beispielindikationen reflektieren den Stellenwert von PRO in den Primärstudien. Hervorzuheben ist aber, dass in den meisten HTA-Berichten Forschungsbedarf im Hinblick auf die Verwendung patientenberichteter Endpunkte formuliert wird, was andeutet, dass die Verwendung von PRO in HTA-Institutionen vorausschauend verfolgt wird.



## Summary

### Health political background

In Germany the legal framework of the SGB V puts the evaluation of the “medical benefit” in the centre of a technology assessment, although the term “benefit” is not defined by legislation. However, the wording of § 27 suggests, that the requirements of SGB V can be fulfilled by reporting a technology’s effects on morbidity, mortality and quality of life. Further characterisations of these endpoints are found in the “Methodenpapier 3.0 (05/27/2008)” of the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). In chapter 3.1. the expression “patient-relevant” is defined as “... how a patient feels, is able to function and participate or survive.” Aside from morbidity, mortality and quality of life, intervention- or disease-specific efforts and patients’ satisfaction with treatment may constitute secondary endpoints. It is mandatory, that all kinds of endpoints directly and reliably indicate changes in health status. Finally, the only way to validly assess patients’ quality of life, some aspects of morbidity and patient satisfaction is by direct questioning of the patients – that is why they are called Patient-Reported Outcomes (PRO).

### Scientific background

PRO is used as an umbrella term for different concepts aiming at the measurement of subjectively perceived health status e. g. as treatment effects. Their common characteristic is, that the appraisal of the health status is reported by the patient himself. The American Food and Drug Administration (FDA) defines PRO as follows: “A PRO is any report of the status of a patient’s health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient’s response by a clinician or anyone else”. PRO are used if a concept may be assessed best by the patient himself. PRO may be elicited either as a single value (e. g. severity of pain) or as a value of change between two measurements (e. g. pain cessation).

The measurement of PRO is based on two different approaches. The psychometrical approach refers to the reporting of perceived symptoms (e. g. their presence and severity), capabilities, behaviours, or emotional or mental state. Single dimensions may be summarised forming complex concepts (e. g. quality of life). The preference-based approach refers to the value a patient assigns to a specific health status. Methodological approaches to elicit preferences are based on econometrics and decision theory. The following text exclusively refers to the psychometrical approach.

Aside from health economics, there are two main applications for PRO measurements: as indicators for quality management in health care and as an endpoint in clinical trials. Assessing the benefit of a health care technology on the basis of published clinical trials is the main goal of Health Technology Assessment (HTA). Therefore, determining the role of PRO in HTA will focus on their application in clinical trials.

Psychometric properties such as sufficient validity (content, construct, and criterion), reliability and responsiveness are basic requirements for instruments measuring PRO in clinical trials. Other aspects are administrative and economic feasibility and acceptability.

In order to outline the informative value of PRO in HTA, first of all an overview of concepts, classifications and methods of measurement for PRO is needed. Strengths and weaknesses of the different concepts and measurement approaches need to be pointed out, especially with regard to their psychometric properties and interpretability of results. The overview is based on a systematic analysis of publications that deal with the theoretical framework for the evaluation of PRO.

The current role of PRO measurements in HTA is outlined by two empirical analyses. The first one determines the frequency, the type and consequences of PRO measurement in randomized controlled trials (RCT). Treatment of rheumatoid arthritis with biologicals and chemotherapy of breast cancer were chosen as examples. These indications – treatment pairs were selected in order to represent one chronic disease and one life-threatening acute disease.

The second empirical analysis focuses on the role of PRO in the work of HTA-agencies. HTA-reports on the two example conditions are analysed to determine to which extent conclusions of the reports are based on PRO. Furthermore, method guides of international HTA-agencies are screened in order

to determine the role that these agencies attribute to PRO measurements. These overarching objectives are broken down into eight research questions.

## Research questions

### Theoretical background

1. How are PRO defined in the context of clinical trials?
2. What are the classification systems to characterise endpoints for clinical trials and how are PRO fitted into these systems?
3. What are the methodological approaches for PRO measurements, what are their specific strengths and weaknesses?

### Empirical analyses

4. How frequently are PRO chosen and reported as primary and/or secondary endpoints in RCT analysing the effects of antibody treatment of rheumatoid arthritis and chemotherapy of breast cancer?
5. Which PRO are utilized in these trials?
6. Do conclusions on the effectiveness of treatments based on PRO match with the conclusions based on clinical or radiological endpoints?
7. As concerns assessing the health benefit of medical interventions, what is the informative value attributed to PRO by the methodological literature, especially methods guides of HTA-agencies?
8. Do HTA-reports on rheumatoid arthritis and breast cancer refer to PRO results – especially in their conclusions and recommendations?

## Methods

Answering the research questions requires three different literature search strategies.

The first one aims at identifying publications, which report on definition, classification and operationalisation of PRO. It covers the publication period from 1990 to 2009 and is performed in the medical databases of the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI). The selection of relevant publications is executed by a two-step approach based on defined inclusion and exclusion criteria. A standardised extraction of data employing extraction sheets is impossible, because of the narrative nature of the publications. The extraction of relevant information is performed by matching the publications to a research question in a first step and then by matching relevant information to categories derived from the literature.

The second search strategy aims at identifying RCT that examine the efficacy of biologicals for the treatment of rheumatoid arthritis and chemotherapy for the treatment of breast cancer. Again the search is performed in the medical databases of DIMDI. It covers the publication period from 2005 to 2009. The two-step selection procedure is based on two sets of inclusion and exclusion criteria. Methodological quality of RCT is assessed by a modified version of the Cochrane Risk of Bias Tool. All relevant data are extracted into extraction sheets.

The third search strategy is constructed to retrieve methodological guidance documents from HTA-agencies and institutions of pharmaceutical evaluation as well as HTA-reports on rheumatoid arthritis and breast cancer assessing the treatments specified above. Methodological guidance documents are searched for by hand on the websites of the INAHTA member agencies and institutions (INAHTA = International Network of Agencies for Health Technology Assessment), which are identified by the HTA-report "Methods for the comparative evaluation of pharmaceuticals". HTA-reports on the two example topics are searched for in the HTA-database of the Centre for Review and Dissemination. The selection of the literature is based on inclusion and exclusion criteria, data extraction is performed into extraction sheets.

## Results

After the selection 158 relevant publications remained to answer the methodological research questions (1 to 3). Furthermore, 129 RCT reporting results of chemotherapy in breast cancer patients and 59 RCT reporting results of treatment of rheumatoid arthritis with biologicals are included to answer the empirical research questions related to clinical trials (4 to 6). To answer the empirical questions concerning HTA-reports (7, 8) 34 methodological guidance documents, twelve reports on chemotherapy of breast cancer and nine reports on biological therapy of rheumatoid arthritis are included.

### Theoretical issues

In its current meaning the term PRO is used since about the year 2000. Its definition is pragmatic and refers to the source of information. Essential aspects of a PRO are the patient report and his or her prerogative of interpretation of the health status. PRO substituted the term “quality of life” as the umbrella term for endpoints reported by patients themselves. Constructs subsumed under the umbrella term PRO are perceived symptoms, functioning, health perception, satisfaction and (health related) quality of life. In the methodological literature there is no consensus regarding the definition of these constructs.

Several research groups try to integrate the different constructs into comprehensive models, which display the relationships and interactions between parameters and illustrate external influences. Wilson and Cleary created a linear, five-step model. Its poles represent biological and physiological variables on the one side and overall quality of life on the other side. Symptom status, functional status and general health perceptions bridge the gap between the two poles. Between two neighbouring constructs interdependencies are assumed.

Another comprehensive model is the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) of the World Health Organisation (WHO). The key intention of the ICF is the description of the health state of an individual with regard to the dimensions body structures, body functions and activities and participation. The health state assigned by the ICF is influenced directly by the underlying disease (classified by International Classification of Diseases (ICD)) and environmental as well as personal factors.

Valderas and Alonso integrate both approaches. Their model is designed to classify instruments measuring patient reported endpoints. Definition and classification take three aspects into consideration: construct, target population and measurement approach.

The major part of the methodological literature provides information related to the operationalisation of PRO. Any PRO measurement should be based on a conceptual framework, which specifies the relevant constructs, the definition of the target population and an endpoint model specifying relevant variables and instruments.

There is a variety of instruments available to measure PRO. Most of them are based on classical test theory, some of them on a newer approach called item response theory. Instruments based on item response theory are shorter and produce more focussed results. Psychometric instruments document the description of a health status from the perspective of the patient. Preference based instruments require the valuation of a health status by the patient. Generic instruments may be applied independently of population characteristics while specific instruments may only be utilized in populations with certain characteristics (e. g. disease specific instruments). Usually results from measurements with specific instruments are more precise than those from generic instruments, while the latter allow comparisons across patient populations with different diseases. Furthermore, there are profile and index instruments. While profile instruments present separate values for every construct measured the results of index instruments are summarised into one figure.

During the development of new instruments item generation is a pivotal step. According to the literature a mixed approach consisting of literature studies, expert input and focus groups is considered state of the art.

Measurement properties are crucial for the applicability of an instrument. Main properties are validity, reliability and responsiveness. Validity may be determined as content, construct or criterion validity –

depending on the type of instrument and the available comparisons. Reliability primarily refers to test-retest-reliability and internal consistency. Responsiveness describes the ability of an instrument to record changes of an endpoint. It is determined by a distribution based or an anchor based approach. The former utilizes effect size while the latter requires comparisons with an external anchor (gold standard).

A pivotal concept for the interpretation of results from PRO measurements is the minimal important difference (MID) – describing the smallest difference between two measurement results that a patient considers relevant. There is no standard approach to determine the MID. The most frequently used approaches correspond with the approaches used to determine responsiveness.

For methodological and economical reasons the use of existing standardised and validated instruments is preferable to the development of new instruments. In some situations it may be necessary to modify an instrument to match a specific context. A particularly critical point is the translation of instruments into a foreign language. Guidelines suggest a ten-step process of forward and backward translations. In any case a modified instrument needs to be revalidated.

### **PRO in clinical trials**

The literature searches retrieved 73 publications reporting on 59 RCT that investigate the effects of treating rheumatoid arthritis with biological drugs. Most frequently the American College of Rheumatology (ACR) core set of disease activity measures is used as the primary endpoint. This composite endpoint consists of seven criteria, among them three PRO (pain, global assessments of health status and functioning). For a positive score, improvements in at least one PRO criterion are required. The 20-percent criterion, which requires an overall 20-percent improvement is used as primary endpoint in 23 studies. Pure PRO are less frequently used as primary endpoints. The most frequently applied PRO is the health assessment questionnaire (HAQ), a questionnaire investigating functional status by 20 items. It is defined as the primary endpoint in six trials. The disease activity score (DAS) is the most frequently studied secondary endpoint (39 trials). The DAS again is a composite endpoint consisting of four criteria, among them one PRO (health perception). Pure PRO are defined secondary endpoints in 34 trials. The dominant constructs are functional status and health perception. The HAQ (32 trials) and the SF-36 (16 trials) are the most frequently applied questionnaires. The SF-36 measures health perception by asking 36 questions across eight domains. Stratified analysis by methodological quality of trials indicates that trial quality does neither predict the use or non-use of PRO nor the type of constructs investigated.

Five trials report contradictory results of clinical and patient reported outcomes. In one trial worsening of radiological endpoints (synovitis, oedema, and erosions) is not reflected in HAQ results. In the other four trials the occurrence of adverse events (fever, headache, asthenia, and infections) is not reflected by the results of the HAQ or SF-36 respectively. These findings are not commented by the authors. In general, PRO results are commented in the discussion parts of most trials that applied PRO measures. Of 35 trials that discuss the comparison of PRO results and results from traditional endpoints 19 authors come to the conclusion that PRO results are supportive. Interdependencies between PRO and traditional endpoints are discussed in twelve studies. Findings are not always coherent, e. g. between progression of radiologically attested joint erosions and HAQ results. Still, frequently interdependency between disease activity and the HAQ results is reported.

15 studies take reference to PRO in their conclusions – mostly to functional status and health perception. This is particularly true for trials where PRO results and results from traditional endpoints are congruent and therefore suggest identical conclusions. In two trials results from PRO (adherence to therapy, quality of life) are used to refine recommendations. Six trials identify the need for further research to optimise the use of PRO. They recommend the generation of long-term data and the further analysis of interdependencies between clinical and patient reported outcomes.

The literature searches retrieved 129 publications reporting on 123 RCT that investigate the effects of chemotherapy in breast cancer patients. In these trials the most frequently used primary endpoint is survival (66 times in 53 studies). Only six studies utilize PRO as primary endpoint, mostly quality of life. Three of these studies apply the cancer specific EORTC questionnaire. In 22 trials PRO are defined as secondary endpoints. Again, the quality of life questionnaire of the EORTC is the most

commonly applied instrument (twelve trials). As for the rheumatology trials, stratified analysis by methodological quality again indicates that trial quality does neither predict the use or non-use of PRO nor the type of constructs investigated.

Of 26 studies, which present results of PRO, 15 report statistically significant differences between treatment groups. One trial detects improvements of quality of life that are not reflected in overall survival and progression free survival. 24 of 28 trials reporting PRO results comment them in the discussion section: 18 trials by comparing PRO and traditional endpoint results, three trials by pointing out inconsistencies. Interdependencies are discussed in six studies of which three find a strong influence of adverse events on quality of life. Nine trials identify the need for further research, especially on how to implement PRO information into routine patient management.

### **PRO in methodological guidance documents of HTA-agencies**

The searches retrieved 34 methodological guidance documents from the websites of 20 HTA-agencies and pharmaceutical regulatory bodies. 18 of these papers address the topic of PRO to a relevant extent. Three aspects are discussed in some detail: The role of PRO in decision making – some agencies equally weigh PRO results and clinical results while others regard results from PRO measurements as supplementary information only. Furthermore, technical aspects of PRO measurement (choice of instrument, psychometric properties) and the role of quality of life measurement in economic evaluation are addressed.

### **PRO in HTA-reports (rheumatoid arthritis)**

Handsearches and database searches identified nine HTA-reports addressing the treatment of rheumatoid arthritis with biological drugs. In their background section seven reports justified the use of PRO for this indication by referring to the disease's impact on functional status and quality of life.

Analyses of the methods section of reports revealed that nearly half of the documents prospectively specified PRO as relevant endpoints for the assessment. Predominantly the composite endpoints ACR20, ACR50 and ACR70 are referred to but single measures of symptoms (pain scale), functioning (HAQ) or quality of life are mentioned as well.

In all reports results of PRO measurements are discussed explicitly, with a special focus on the ACR criteria. Two reports compare the results from traditional endpoints with PRO results. In the majority of reports the results from PRO measurements are regarded insufficient yet for decision making. The authors point out the need for more research in order to bridge the gap.

### **PRO in HTA-reports (breast cancer)**

Twelve HTA-reports were found that assess different types of chemotherapy for breast cancer. In their background section only three of these twelve reports refer to aspects of everyday life that may be impacted by chemotherapy. These reports regard symptom relief and quality of life along with prolongation of life as the main goals of chemotherapy.

As specified in the methods sections, quality of life data and other constructs such as pain, fear, depression and functional status are taken into consideration by five reports. One report refers to PRO for input into cost-utility-analyses.

PRO results, mainly quality of life data, are presented in the results section of four reports. In their discussion section, three reports refer to quality of life data. Of these, two reports discuss the fact that improvements in disease-free survival not necessarily translate into improvements of quality of life. On the other hand the inevitable relation of toxicity and reduced quality of life is pointed out.

## **Discussion**

The results of the presented report may be compromised by some methodological limitations. First, since there is no controlled vocabulary covering the issue of PRO and the range of databases and search period was limited, some theoretical and methodological publications may be missed. Still it may be assumed that key publications would have been found in reference lists of the publications

available. Second, some of the theoretical publications may not represent original research. The selection was hampered by the fact, that there is no specific study type that can guide a selection of methodological literature. This problem may be subordinate though, since no quantitative analyses of the theoretical literature have been performed.

In summary, the research questions may be answered as follows:

Currently the term PRO is used as an umbrella term for patient reported endpoints. Quality of life, which has formerly been used as the umbrella term, is now one of several constructs subordinated to PRO (e. g. symptoms, functional status, health perception, quality of life). There is actually no consensus, which other constructs are part of PRO. Most authors find a rigorous separation of traditional outcomes and PRO unreasonable. Models offer an integrated perspective which presents a holistic impression of the disease and its consequence. Furthermore, interdependencies between endpoints may be visualised. The most complex and most pragmatic approach is presented by Valderas and Alonso.

There are different approaches for the measurement of PRO. Psychometric and preference-based approaches, profiles and indices, generic and specific instruments all have their own strengths and weaknesses and must be chosen depending on the context of the research project. Validity, reliability and responsiveness represent the psychometric properties of an instrument. For methodical and economic reasons the use of existing standardised and validated instruments is preferable to the development of new instruments. If it is necessary to modify an existing instrument, a revalidation of the modified version is required. Relating to the interpretation of results the MID is the pivotal aspect. Item generation for new instruments is still based on the principles of the classical test theory. But new approaches, e. g. the item response theory, which provides shorter and more precise instruments, are improving.

The frequency of PRO in RCT relating to rheumatoid arthritis indicates that the informative value of PRO is regarded high. Composite endpoints (ACR criteria, DAS) which combine clinical endpoints and PRO are most frequently used. Pure PRO, especially functioning and health perception (HAQ, SF-36) are often found as secondary endpoints. A sophisticated discussion of the interdependencies of PRO and traditional endpoints, referring to the specific condition is seldom found.

The RCT of breast cancer use PRO only to a limited extent (24 % of studies) and mainly as secondary endpoints. Quality of life is the only construct that is referred to in these trials. Again, an integrating discussion of PRO and traditional endpoints is hardly found.

About half of the retrieved methodological guidance papers address the informative value of PRO for the evaluation of health benefits as well as for economic evaluations. Comprehensive information is presented for measurement instruments. Reports relating to the indications reflect the informative value of PRO in primary studies. It needs to be pointed out that in most reports a need for further research concerning PRO is stated – this implies, that HTA-agencies promote the use of PRO in a proactive manner.

## Hauptdokument

### 1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Health Technology Assessment (HTA) wird als Instrument der Politikberatung verwendet, in der Regel um eine Basis für Entscheidungen über Einsatz oder Nicht-Einsatz gesundheitsrelevanter Technologien zu liefern. In Deutschland ist dies vor allem für den Kontext der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), in der über 80 % der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland versichert sind, von Relevanz.

Im Sozialgesetzbuch (SGB) V<sup>3</sup> ist festgelegt, welchen Zweck gesundheitsrelevante Leistungen erfüllen und welchen Kriterien sie entsprechen müssen, damit die Kosten durch die GKV übernommen werden. Das SGB V macht in § 27 Abs. 1 Satz 1, Angaben zur Krankenbehandlung. Hier heißt es: „Versicherte haben Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern“. Weiterhin ist im neunten Abschnitt des SGB V, in den §§ 135 und 137b festgelegt, dass der diagnostische und/oder therapeutische Nutzen der zu erbringenden Leistungen sowie ihre Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch den Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt sein müssen.

Diese gesetzlichen Rahmenbedingungen stellen die Bewertung des medizinischen Nutzens in das Zentrum der Verfahrensbewertung, wobei eine Operationalisierung des Begriffs „Nutzen“ im Gesetz nicht zu finden ist. Die Formulierungen im § 27 legen jedoch nahe, dass sich die Anforderungen des SGB V über die Parameter Morbidität, Mortalität und Lebensqualität abbilden lassen. Durch die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses<sup>131</sup> wird diese Wahrnehmung bestätigt: Im Abschnitt 2 „Bewertung medizinischer Methoden“, Abschnitt 4 „Entscheidungsfindung“ wird in § 13 Abs. 2 herausgestellt, dass der Nutznachweis nach Möglichkeit anhand von „patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)“ zu führen ist.

Eine weitere Charakterisierung dieser Endpunkte findet sich im Methodenpapier 3.0 vom 27.05.2008 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)<sup>174</sup>. Hier wird im Abschnitt 3.1 „patientenrelevant“ beschrieben als „...wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder überlebt“, wobei es sich um beabsichtigte als auch um unbeabsichtigte Interventionseffekte handeln kann. Neben Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) sowie Lebensqualität finden auch der interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung als potenzielle sekundäre Zielgrößen Erwähnung. Für alle Endpunkte wird gefordert, dass sie direkt und zuverlässig Änderungen des Gesundheitszustands abbilden müssen.

Bei der Lebensqualität, Aspekten der Morbidität und Patientenzufriedenheit handelt es sich um Endpunkte, über die letztendlich nur der Patient selbst Auskunft geben kann – sie werden als Patient Reported Outcomes (PRO) bezeichnet. Ihr Spektrum reicht von der eindimensionalen Erfassung einer Symptomausprägung (z. B. Schmerz) bis hin zu komplexen multidimensionalen Konzepten wie Lebensqualität. Gemeinsam ist den Parametern jedoch, dass ihre Ausprägung stark von subjektiven Empfindungen des Patienten abhängt. Ihre zuverlässige Messung ist daher ungleich schwieriger und aufwändiger als die Messung von harten Endpunkten wie Mortalität, klar definierten klinischen Zielgrößen oder Surrogatparametern (wie Laborwerten oder elektrophysiologischen Messgrößen). Weiterhin ist es durchaus denkbar, dass die Bewertungen einer Intervention in Abhängigkeit vom verwendeten Endpunkt (PRO oder Nicht-PRO) zu divergierenden Ergebnissen kommen. Um mithilfe von PRO gewonnene Studienergebnisse interpretieren zu können, ist es daher unabdingbar, dass die Messung von PRO den gleichen wissenschaftlichen Kriterien (hinsichtlich Validität, Reliabilität, Veränderungssensitivität) genügen muss, die auch für die harten Endpunkte gelten. Diese Forderung wird nicht nur vom IQWiG, sondern beispielsweise auch von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) ausgesprochen.

Um den Stellenwert von PRO für HTA zu beschreiben, werden im vorliegenden Dokument anhand einer systematischen Literaturübersicht eine Definition und eine Klassifikation der im Kontext von klinischen Studien verwendeten PRO versucht. Im Weiteren werden gebräuchliche methodische Ansätze mit ihren spezifischen Stärken und Schwächen dargestellt. Im anschließenden zweiten, empirischen Teil wird anhand von zwei Beispielindikationen (Mammakarzinom, rheumatoide Arthritis)

untersucht, wie häufig welche PRO in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) eingesetzt werden und ob ihre Ergebnisse kongruent mit den Resultaten aus der Messung von harten Endpunkten sind. Im dritten und letzten Teil wird ermittelt, welchen Stellenwert HTA-Agenturen PRO in den Methodenpapieren beimessen und inwieweit PRO bei der Ableitung von Schlussfolgerungen und Empfehlungen in HTA-Berichten zu den beiden Beispielthemen berücksichtigt werden.

## 2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Ausführungen in diesem Abschnitt geben lediglich einen kurzen Überblick über das Themengebiet PRO, machen mit der gängigen Nomenklatur vertraut und führen an die Fragestellungen des Berichts heran. Die eigentlichen wissenschaftlichen Informationen zu PRO (Definition, Klassifikationen, Messmethoden, Einsatzgebiete) werden systematisch aus der Literatur erarbeitet. Sie bilden einen Hauptteil der Ergebnisse des vorliegenden Berichts.

### 2.1 Begriffsbestimmung und Begründung für den Einsatz von PRO

PRO ist der Oberbegriff für viele verschiedene Konzepte zur Messung subjektiv empfundener Therapieeffekte<sup>6, 375</sup>. Gemeinsame Grundlage der PRO-Konzepte ist, dass der Patient seinen Gesundheitszustand selbst einschätzt. Die amerikanische FDA definiert wie folgt: „A PRO is any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else“<sup>110</sup>. PRO werden angewendet, wenn ein Konzept am besten durch den Betroffenen selbst erfasst werden kann. Sie können entweder als feststehender Wert, beispielsweise in Form der Symptomstärke, oder als Veränderung zwischen zwei Zeitpunkten abgebildet werden. Eine Unterscheidung zwischen direkter und indirekter Veränderungsmessung nimmt die FDA nicht vor<sup>110</sup>.

Dieser Definition liegt der psychometrische Ansatz zugrunde, der auf die Messung von erlebten Symptomen (Vorhandensein, Häufigkeit, Stärke), Fähigkeiten, Verhaltensweisen oder psychischen Konstrukten, wie Befindlichkeiten oder Emotionen, zielt. Einzelne Dimensionen lassen sich auch zu komplexen Konzepten (z. B. Lebensqualität, siehe unten) zusammenführen. Methodische Stringenz vorausgesetzt, lassen sich durch diesen Ansatz Interventionseffekte aus der Patientenperspektive detailliert abbilden. Wie bedeutsam die vorliegende Problemlage für den Einzelnen oder eine Gruppe ist, geht aus dem psychometrischen Ansatz allerdings nicht hervor<sup>47</sup>.

Von den psychometrischen Ansätzen abzugrenzen sind die präferenzbasierten Herangehensweisen. Hier wird der Wert bestimmt, den die Befragten einem definierten Gesundheitszustand beimessen<sup>135</sup>. Die dazu verwendeten Methoden entstammen dem Bereich der Ökonometrie und basieren auf den Ansätzen der Entscheidungstheorie. Die meisten präferenzbasierten Instrumente sind Indexinstrumente (siehe unten)<sup>337</sup> und werden für den Einsatz in gesundheitsökonomischen Evaluationen (wie Kosten-Nutzwert-Analysen) konzipiert. Als Endpunkte für klinische Studien sind sie weniger geeignet, da der Differenzierungsgrad der Ergebnisse gering ist<sup>47</sup>.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf psychometrische PRO.

Neben der Gesundheitsökonomie gibt es zwei weitere große Einsatzgebiete für PRO: einerseits im Rahmen der Qualitätssicherung von Gesundheitsleistungen und andererseits als patientenrelevante Zielgrößen in klinischen Studien. Diese Bereiche unterscheiden sich hinsichtlich ihrer inhaltlichen Schwerpunktsetzung (Qualitätssicherung: vorwiegend Struktur- und Prozessqualität, starke Gewichtung von Patientenzufriedenheit; klinische Studien: kausaler Nutznachweis im Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen), den Forschungsdesigns und den Modalitäten der Datenerhebung voneinander. Da das primäre Interesse von HTA der Feststellung des Nutzens gesundheitsrelevanter Technologien gilt, wird sich die Feststellung des Stellenwerts von PRO im vorliegenden Bericht auf klinische Studien konzentrieren.

Hauptanliegen der Instrumentenentwicklung ist die Sicherstellung der psychometrischen Gütekriterien. Hier werden die Inhalts-, die Konstrukt- und die Kriteriumsvalidität, die Reliabilität sowie die Änderungssensitivität als zentrale Gütekriterien behandelt<sup>40, 233, 278</sup>. Weitere Aspekte sind unter anderem die administrative und ökonomische Umsetzbarkeit sowie die Akzeptanz seitens des Patienten<sup>19</sup>.

## 2.2 Konzeptionelle Ansätze

Die FDA bezieht sich in ihrem Guidance-Dokument explizit auf die Anwendung von PRO zur Messung des Einflusses einer medizinischen Intervention auf Konzepte wie einzelne Symptome, Gruppen von Symptomen, einzelne Funktionen, Gruppen von Funktionen bzw. ihre Einflüsse auf den Gesundheitszustand<sup>110</sup>.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health related quality of life [HRQoL]) gehört zu den bekanntesten und gleichzeitig komplexesten Konzepten, die unter dem Oberbegriff PRO zusammengefasst werden. Bisher gibt es keine allgemein anerkannte Definition der HRQoL<sup>6</sup>. Es besteht jedoch weitgehender Konsens, dass drei Charakteristika die HRQoL bestimmen: ihre Subjektivität, ihr Beruhen auf der Auskunft von Patienten und ihre Multidimensionalität<sup>6, 52, 300</sup>. Multidimensionalität meint, dass verschiedene Bereiche der Eigenwahrnehmung, auch als Domänen oder Dimensionen bezeichnet, die HRQoL bestimmen. Solche Dimensionen sind unter anderem die physische und die Rollenfunktion, das psychische Wohlergehen, soziale Funktionsfähigkeit und Krankheitssymptome. Hierzu ist anzumerken, dass über die in der HRQoL enthaltenen Domänen ebenfalls kein Konsens besteht<sup>86</sup>. So unterscheiden manche Autoren PRO im engeren und PRO im weiteren Sinn: Nach Fung et al. zählen HRQoL und Patientenzufriedenheit zu den PRO im engeren Sinn, die übrigen Konzepte (wie z. B. Symptome, körperliche Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlergehen, Therapietreue) zu den PRO im weiteren Sinn. Für letztere wird der synonym zu verwendende Begriff „Patient Reported Measures“ vorgeschlagen<sup>6, 122</sup>.

Lipscomb et al. stellen zusammenfassend fest, dass im Hinblick auf multidimensionale Konzepte und Messinstrumentarien Weiterentwicklungsbedarf hinsichtlich der Identifikation und Charakterisierung relevanter Dimensionen und ihrer Verbindungen untereinander besteht<sup>215</sup>.

## 2.3 Messinstrumente für PRO

Neben den zu messenden Konzepten führt die FDA weitere Charakteristika zur Beschreibung von PRO-Instrumenten an. Sie unterscheidet zwischen generischen und krankheits- oder populations-spezifischen Instrumenten. Generische Instrumente liefern Ergebnisse, die Vergleiche zwischen verschiedenen (Patienten-) Populationen oder mit der Normalbevölkerung ermöglichen. Da sie nicht auf bestimmte Krankheitsaspekte fokussieren, sind generische Instrumente auch in der Lage, Auswirkungen von Komorbiditäten oder unerwünschte Behandlungseffekte mit abzubilden<sup>160</sup>. Spezifische Instrumente hingegen sind speziell auf besondere Problemlagen in einer bestimmten (Patienten-) Population zugeschnitten. Ihr Vorteil ist, dass sie Veränderungen in diesem spezifischen Krankheitszustand besser abbilden können und gegebenenfalls durch ihren direkten Bezug zur Erkrankung, größere Akzeptanz beim Patienten erreichen. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist allerdings auf Populationen mit dem gleichen Krankheitsbild eingeschränkt.

Der Umfang und der Aufbau von PRO-Instrumenten richten sich nach dem zu messenden Konzept. Die Spannweite reicht auch hier von Einzelitems zur Messung des interessierenden Konzepts (z. B. VAS-Skala [VAS = Visuelle Analogskala] zur Messung der Schmerzstärke), über multiple Items zur Messung eines Konzepts (z. B. Funktionsfragebogen Hannover zur Messung der krankheitsspezifischen körperlichen Funktionsfähigkeit bei Rückenschmerzpatienten<sup>196</sup>) bis hin zu komplex konstruierten Instrumenten mit multiplen Items zur Messung verschiedener Domänen innerhalb eines Gesamtkonzepts (z. B. Shortform-36 (SF-36) zur generischen Messung der HRQoL). Einzelmessungen liefern einzelne Werte (z. B. Wert auf der VAS-Skala), in der Klassifikation werden sie zu den Indexinstrumenten (siehe unten) gerechnet<sup>337</sup>. Profilinstrumente weisen einen Wert für jede gemessene Dimension aus, die alle zum gleichen Konzept gehören. Mit „Batterie“ werden dagegen die Ergebnisse aus multiplen Messungen unabhängiger Konzepte bezeichnet. Indexinstrumente liefern ein zusammenfassendes Ergebnis für alle gemessenen (und zu einem Konzept gehörigen) Dimensionen<sup>67, 380</sup>. Unabhängig vom Typ des Instruments besteht die Möglichkeit, einzelne Items oder Dimensionen nach ihrer Bedeutung für das Gesamtkonzept unterschiedlich zu gewichten, d. h. dass ihre Resultate sich unterschiedlich stark auf das Gesamtergebnis auswirken.

Weitere kennzeichnende Merkmale sind die Art der Datenerhebung (z. B. per Interview, überwachte oder nicht-überwachte Selbstausfüllfragebögen, elektronische oder elektronisch assistierte Datenerhebung oder interaktive Erhebungssysteme), die unterschiedlichen Antwortformate (z. B. Skalen, Checklisten) Zeitpunkt und Häufigkeit der Datenerhebung (z. B. anlässlich bestimmter Ereignisse, in regelmäßigen Intervallen während der Studienlaufzeit, zu Studienbeginn und -ende).

Derzeit laufende Forschungsaktivitäten zur methodischen Verfeinerung der PRO-Messungen konzentrieren sich einerseits auf die Interpretation von PRO-Daten, andererseits auf die Datenerhebung selbst. Zur Interpretation gehören die Entwicklung von Konzepten zur Festlegung einer minimalen relevanten Differenz (MID) sowie der Umgang mit systematisch verzerrenden Faktoren, insbesondere solchen, die spezifisch für PRO sind (z. B. Response shift)<sup>215</sup>. Zur Datenerhebung werden derzeit Verfahren erprobt, die die Item-Response-Theorie (IRT) nutzen. Bei diesem Verfahren stehen die Eigenschaften einzelner Items, latente Eigenschaften des Befragten und deren Wechselwirkungen im Mittelpunkt<sup>51</sup>. Es bietet im Vergleich zur klassischen Testtheorie (CTT), auf der die gängigen PRO-Instrumente beruhen, unter anderem den Vorteil, dass mit Computerunterstützung kürzere und präzisere Erhebungsinstrumente konstruiert werden können, die auf den einzelnen Probanden zugeschnitten sind<sup>215</sup>.

## 2.4 PRO und HTA

Die kurzen, oben stehenden Ausführungen zeigen, dass, um den Stellenwert von PRO im Kontext von HTA-Verfahren beschreiben zu können, zunächst eine Übersicht über Konzepte, Klassifikationen und methodische Messansätze notwendig ist, die das sehr breite und heterogene Feld der PRO schildert. Dabei ist ein wichtiger Punkt die Darstellung der Stärken und Schwächen einzelner Konzepte sowie ihrer Messmethoden, insbesondere im Hinblick auf die Erfüllung der Ansprüche an die methodische Validität, die Messgenauigkeit und die Interpretierbarkeit der Ergebnisse im Zusammenhang mit klinischen Studien. Grundlage dieser Übersicht bildet eine systematische Literaturrecherche nach Publikationen, die sich aus einer theoretischen Perspektive mit der Konzeption und der Messung von PRO befassen.

Die Rolle, die PRO derzeit im Kontext von HTA spielen, soll anhand von zwei empirischen Analysen herausgearbeitet werden. Die Häufigkeit der Nutzung von PRO, die Art der genutzten PRO und die anhand von PRO gefunden Studienergebnisse (im Vergleich zu den konventionellen klinischen Ergebnisparametern) aus aktuellen RCT werden dokumentiert. Als Beispiele dienen eine Tumorerkrankung (Mammakarzinom), bei der vor allem unerwünschte Behandlungseffekte eine Rolle spielen, und eine chronische Erkrankung (rheumatoide Arthritis) mit sehr variablen Krankheitsverläufen. Beide Erkrankungen legen die Verwendung von PRO zur Nutzenbewertung von Therapien nahe. Die zweite empirische Analyse befasst sich mit der Verwendung von PRO für HTA im engeren Sinn: Anhand der Untersuchung von Methodenpapieren internationaler HTA-Organisationen wird herausgearbeitet, welchen Stellenwert HTA-Agenturen PRO beimessen. Des Weiteren zeigt eine Analyse aktueller HTA-Berichte zu den beiden Beispielkrankheitsbildern, welche Rolle die Ergebnisse von PRO-Messungen bei der Formulierung von Schlussfolgerungen der HTA-Bericht spielen.

### 3 Forschungsfragen

Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bestimmung des Stellenwerts von PRO für die Bewertung des medizinischen Nutzens im Kontext von HTA. Hierzu konzentriert sich der Bericht auf die Verwendung von PRO im Kontext von klinischen Interventionsstudien.

Um dieser Zielsetzung angemessen zu begegnen, müssen einige Aspekte aus der Betrachtung ausgeklammert werden, da ihre Behandlung dem Bericht eine neue Richtung oder einen zu großen Umfang geben würde.

Ausgeschlossen ist die Betrachtung der Nutzung von PRO im Bereich der Qualitätssicherung. Zu diesem Zweck werden PRO bereits systematisch im britischen National Health Service (NHS) zur Begleit-evaluation bestimmter Versorgungsmodalitäten genutzt<sup>83</sup>. Für diesen Bericht sind diese Aspekte allerdings weniger relevant, da PRO dort nicht zur Bewertung einer medizinischen Technologie angewandt werden, sondern zur Überprüfung und Sicherung der Versorgungsqualität vor allem unter Struktur- und Prozess- aber weniger unter Ergebnis Gesichtspunkten.

Die Nutzung von PRO im Kontext von Qualitätssicherung wird im vorliegenden Bericht nicht thematisiert. Einerseits weil nach SGB V die Nutzenbewertung im Zentrum eines HTA steht; andererseits weil die Verwendung von PRO in der Gesundheitsökonomie eng mit der Problematik der Nutzwerte verknüpft ist. Für die Aufarbeitung des Stellenwerts von Nutzwerten (z. B. qualitätsadjustiertes Lebensjahr [QALY]) wäre eine Erweiterung dieses Berichts oder ein eigener Bericht notwendig, sowohl vom Umfang als auch von der thematischen Geschlossenheit.

Das gilt auch für die Messung von PRO in besonderen Populationen, in denen aus Gründen mangelnder Kognition keine Befragungen mit Standardinstrumenten möglich sind. Speziell sei hier, in Anlehnung an die FDA-Guidance<sup>110</sup>, auf die Populationen von Kindern und Personen mit kognitiven Einschränkungen und Kommunikationsstörungen hingewiesen.

Die Stellenwertbestimmung von PRO für die Bewertung des medizinischen Nutzens im Kontext von HTA erfolgt auf drei Grundlagen:

#### a) Methodisch-theoretisch

1. Wie sind PRO im Kontext von klinischen Studien definiert?
2. Welche Klassifikationssysteme zur Charakterisierung von Endpunkten für klinische Studien gibt es und welchen Stellenwert nehmen PRO in diesen Systemen ein?
3. Welche methodischen Ansätze zur Messung von PRO gibt es, was sind ihre spezifischen Stärken und Schwächen?

#### b) Empirisch: PRO in klinischen Studien

4. Wie häufig wurden PRO als primäre oder nachgeordnete Zielgröße in RCT aus den Indikationsbereichen Mammakarzinom und rheumatoide Arthritis definiert und berichtet?
5. Welche PRO wurden in den genannten Studien als Zielgrößen definiert und berichtet?
6. Wie ist die Übereinstimmung von Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit der zu bewertenden Therapien basierend auf PRO im Vergleich zu anderen Endpunkten?

#### c) Empirisch: PRO im HTA

7. Wie wird der Stellenwert von PRO für die Nutzenbewertung von medizinischen Technologien in der methodologischen HTA-Literatur beurteilt?
8. Inwieweit werden PRO in HTA-Berichten zu den Beispielthemen berücksichtigt – insbesondere bei der Ableitung von Schlussfolgerungen und Empfehlungen?

## **4 Methodik**

### **4.1 Literaturrecherchen**

Die Literaturrecherche erfolgt aufgrund der Heterogenität der Forschungsfragen in zwei Teilschritten. Der erste Teil dient dem Finden von Methodenpapieren, die theoretische und konzeptionelle Aussagen zur Definition, Klassifikation und Operationalisierung von PRO machen. Hierzu werden Publikationen aus HTA-Agenturen, Institutionen der Arzneimittelbewertung und einschlägigen Fachzeitschriften herangezogen.

In einem zweiten Recharteil wird systematisch nach randomisierten kontrollierten Therapiestudien und HTA-Berichten zu zwei ausgewählten Beispielthemen gesucht, dem Mammakarzinom und der rheumatoiden Arthritis.

#### **4.1.1 Recherchen nach methodisch-theoretischen Publikationen**

Publikationen in Fachzeitschriften werden systematisch in den medizinischen Datenbanken des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) recherchiert. Hierzu wird eine Suchstrategie bestehend aus drei Modulen gebildet: Modul 1 umfasst eine Freitextterminologie zu PRO, Modul 2 enthält methodische Freitexttermini, die im Zusammenhang mit der Entwicklung und dem Einsatz von PRO im Gebrauch sind (identifiziert aus bekannten einschlägigen Publikationen sowie aus orientierenden Vorrecherchen im PubMed-System) und Modul 3 beinhaltet Termini zu den gleichen inhaltlichen Konzepten als kontrolliertes Vokabular. Die Verknüpfung des Moduls 1 mit Modul 2 bzw. 3 erfolgt über den Operator AND, die sich ergebenden Zwischenergebnisse werden über den Operator OR zu einem Gesamtergebnis zusammengeführt. Der Recherchezeitraum erfasst zwischen 1990 und heute erschienene Publikationen. Die praktische Umsetzung der Recherche erfolgt durch die Firma Infobroking Lutz, am 12.05.2009. Die genutzten Datenbanken und die Suchstrategie sind im Anhang, Abschnitt 9.1 und 9.2, Tabelle 19 und Tabelle 21 aufgeführt.

#### **4.1.2 Empirische Recherche: PRO in klinischen Studien**

Die Recherchen nach Publikationen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften zu den Beispielthemen Mammakarzinom und rheumatoide Arthritis werden für jede der beiden Erkrankungen getrennt durchgeführt. Beide Suchstrategien bestehen aus drei Modulen. Modul 1 beinhaltet ein kontrolliertes und freies Vokabular zum Konzept der RCT, Modul 3 enthält eine Freitextterminologie zu den Konzepten Therapie und Rehabilitation. Diese Module kommen in beiden Recherchestrategien zur Anwendung. Für das zweite Modul wird eine Suchterminologie aus Freitext und kontrolliertem Vokabular zu den Beispielkrankheitsbildern zusammengestellt. In beiden Strategien erfolgt die Verknüpfung der drei Module mit dem Operator AND. Der Zeitraum der Recherche erstreckt sich von 2005 bis 2009. Dieser Zeitraum ist ein Kompromiss zwischen dem Wunsch einen zeitlichen Verlauf der Nutzung von PRO abbilden zu können und dem Bemühen, die Masse an Literatur überschaubar zu halten. Die praktische Umsetzung der Recherche erfolgt durch die Firma Infobroking Lutz, am 05.08.2009. Die Suchstrategien werden in Abschnitt 9.3 des Anhangs in Tabelle 22 (Rheumatoide Arthritis) und Tabelle 23 (Mammakarzinom) aufgeführt.

#### **4.1.3 Empirische Recherche: PRO im HTA**

Zur Identifikation von Methodenpapieren internationaler HTA-Agenturen und Institutionen der Arzneimittelnutzenbewertung wird eine Internetrecherche durchgeführt. Als Ausgangspunkt dient die Internetseite des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Über die Menüfunktion „Members“ werden die Internetauftritte nationaler HTA-Agenturen besucht und entweder per Hand oder unter Verwendung angebotener Suchmasken nach Methodenpapieren durchsucht. Eine Liste der recherchierten Internetseiten ist im Anhang, Abschnitt 9.1, Tabelle 17, dokumentiert.

Zur Identifikation der relevanten Institutionen der Arzneimittelnutzenbewertung wird der HTA-Bericht „Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte“ herangezogen. Eine Liste der recherchierten Institutionen findet sich im Anhang 9.1, Tabelle 18.

Das Datum der Recherchen ist der 02.04.2009. Aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus der Internetseiten der verschiedenen HTA-Agenturen kann keine einheitliche Suchstrategie verfolgt und dokumentiert werden.

Die Recherchen nach HTA-Berichten zu den Themen Rheumatoide Arthritis und Mammakarzinom wird in der HTA-Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination (CRD) durchgeführt. Hierzu werden zwei unabhängige Rechenschritte unter Verwendung der Medical Subject Headings (MeSH) Arthritis, Rheumatoid und Breast Neoplasms durchgeführt. Der Recherchezeitraum wird auf die Jahre 2005 bis 2009 begrenzt, die zu berücksichtigenden Publikationssprachen auf Deutsch und Englisch eingeschränkt. Der Zeitpunkt der Recherche ist der 08.10.2009.

## 4.2 Literaturselektion

### 4.2.1 Methodisch-theoretische Recherche

Die erste Selektion des Rechercheergebnisses erfolgt anhand von Titeln und Abstracts, durch zwei unabhängige Bewerter (Christian Brettschneider (CB), Dagmar Lühmann (DL)). Publikationen, die von mindestens einem der Bewerter als relevant erachtet werden, werden bestellt. Es gelten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

#### Einschlusskriterien

- Publikationen zum Einsatz von PRO in den Anwendungsgebieten: klinische Studien, HTA und Nutzenbewertung von medizinischen Interventionen
- Publikationen (Übersichtsarbeiten, Konzeptpapiere, Editorials, Stellungnahmen), die sich von einer theoretisch-methodischen Perspektive mit dem Thema PRO auseinandersetzen
- Systematische Übersichtsarbeiten, die sich mit methodischen Aspekten der Erhebung von PRO befassen
- Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

#### Ausschlusskriterien

- Duplikate
- Anwendungsbeispiele, Evaluationen bei spezifischen Krankheitsbildern
- Methodische Arbeiten zu spezifischen Messinstrumenten (Entwicklungen, Validierungen, Übersetzungen, etc.)
- Einsatz von PRO in den Anwendungsgebieten: Qualitätssicherung, Benchmarking, Klinikvergleiche
- Publikation vor 1990
- Mehrfachpublikationen identischen Inhalts

Die zweite Selektion erfolgt anhand der Sichtung des Volltexts zunächst durch einen Bewerter (CB), in unklaren Fällen durch einen weiteren Bewerter (DL). Das Ziel ist die Identifikation von Publikationen, die zur Beantwortung der Forschungsfragen 1 bis 3 herangezogen werden können. Es finden alle Publikationen Einschluss, die (gegebenenfalls) beide Bewerter als relevant betrachten. Folgende Kriterien dienen bei der zweiten Selektion als Ein- und Ausschlussgründe:

#### Einschlusskriterien:

- Publikationen, die sich aus methodisch-theoretischer Perspektive mit der Definition von PRO beschäftigen
- Publikationen, die sich aus methodisch-theoretischer Perspektive mit der Klassifikation und der Abgrenzung von PRO von anderen Outcomeparametern auseinandersetzen
- Publikationen, die aus methodisch-theoretischer Perspektive Aspekte der Operationalisierung von PRO beschreiben

**Ausschlusskriterien:**

- Publikationen, deren Hauptfokus nicht auf der theoretisch-methodischen Auseinandersetzung mit PRO liegt (z. B. Veröffentlichungen klinischer Studien, die PRO zur Nutzenbewertung heranziehen)
- Publikationen methodisch-theoretischer Natur, die sich mit der Entwicklung einzelner Instrumente (z. B. Validierung, Übersetzung) beschäftigen
- Publikationen, die sich nicht auf PRO beziehen

#### **4.2.2 Empirische Recherche: PRO in klinischen Studien**

Die erste Selektion erfolgt anhand von Titel und Abstract. Sie wird von zwei unabhängigen Bewertern (CB, DL) vorgenommen. Von mindestens einem Bewerter als relevant erachtete Publikationen werden eingeschlossen. Für die Erstselektion gelten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

**Einschlusskriterien:**

- RCT, in denen Therapieergebnisse von Patientinnen/Patienten mit Mammakarzinom bzw. rheumatoider Arthritis berichtet werden
- Sprache: Deutsch oder Englisch

**Ausschlusskriterien:**

- Duplikate
- Studien zu anderen Erkrankungen als Mammakarzinom oder rheumatoider Arthritis
- Reviews, Metaanalysen
- Gesundheitsökonomische Studien
- Klinische Studien, deren Methodik nicht einem RCT entspricht
- Tierversuche, Laborstudien
- Editorials, Kommentare
- Methodische Publikationen
- Publikationen ohne Abstract
- Veröffentlichung außerhalb des Zeitraums 2005 bis 2009
- Mammakarzinom des Mannes
- Einschluss weiterer Krebsarten neben dem Mammakarzinom

Die Zweitselektion wird als Volltextscreening von zwei unabhängigen Bewertern durchgeführt. Die Beschreibung der Zweitselektion ist nicht möglich, ohne einen kleinen Vorgriff auf die Rechercheergebnisse. Nach der Abstract-Selektion werden 430 potenziell relevante RCT zu Behandlungen des Mammakarzinoms und 404 potenziell relevante RCT zu Behandlungen der rheumatoiden Arthritis identifiziert. Da diese Menge an Literatur im für das Projekt zur Verfügung stehenden Zeitraum nicht zu bearbeiten ist, sind weitere Eingrenzungen notwendig. Scoggins und Patrick berichten eine Analyse von Studienprotokollen ( $n = 17.704$ ), die im Zeitraum von 2004 bis 2007 in der Datenbank ClinicalTrials.gov registriert werden<sup>302</sup>. In 14 % der Protokolle finden die Autoren Hinweise auf die Verwendung von PRO. Auf dieser Basis wird eine Fallzahlkalkulation vorgenommen. Sie dient der Abschätzung, wie viele Studien für die eigenen Fragestellungen gesichtet werden müssen, um einen potenziellen Anteil von 10 % (95 % KI 5-15 %; KI = Konfidenzintervall) von Arbeiten mit PRO im Studienpool zu den Beispielindikationen zu finden. Dabei wird ein Wert von 138 Studien pro Beispielindikation errechnet.

Damit die Häufigkeit und Art der verwendeten PRO auch im zeitlichen Verlauf abbildbar bleiben, wird auf eine Verkleinerung des Studienpools über das Ausschließen von Publikationsjahrgängen verzichtet. Die Eingrenzung erfolgt stattdessen über die einzuschließenden Therapieoptionen (Chemotherapie beim Mammakarzinom und Antikörpertherapie bei der rheumatoiden Arthritis) und den Ausschluss von Phase-I- und Phase-II-Studien.

### 4.2.3 Empirische Recherche: PRO im HTA

Die Sichtung von Methodenpapieren aus internationalen HTA-Institutionen dient der Beschreibung des Stellenwerts, der der Beurteilung von gesundheitsrelevanten Interventionen anhand von PRO bemessen wird. Die Selektion durch den Erstautor (CB) erfolgt in einem Arbeitsgang mit der Recherche der Internetpräsenzen der Institutionen. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien werden zugrunde gelegt:

#### Einschlusskriterien:

- Methodenpapiere, die sich auf die Erstellung von HTA-Berichten beziehen
- Methodenpapiere, die sich auf die Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung beziehen
- Sprache: Deutsch oder Englisch

#### Ausschlusskriterien:

- Einzelne, themenbezogene HTA-Berichte
- Berichte zur Bewertung von Arzneimitteln
- Pressemitteilungen
- Publikationen zu Verfahrensweisen, die sich nicht auf die Erstellung von HTA-Berichten beziehen
- Publikationen zu Verfahrensweisen, die sich nicht auf die Erstellung von Berichten der Arzneimittelbewertung beziehen

Die Analyse von HTA-Berichten zu den beiden Beispielindikationen zeigt, inwieweit die Ergebnisse von PRO-Messungen in den Schlussfolgerungen und bei der Ableitung von Empfehlungen berücksichtigt werden. Die Selektion wird durchgeführt mittels eines zweistufigen Verfahrens anhand der strukturierten Abstracts der CRD-Datenbank und anschließend der potenziell relevanten Volltexte durch einen Bewerter (CB) sowie in unklaren Fällen durch einen weiteren Bewerter (DL). Es werden alle Publikationen eingeschlossen, die beide Bewerter als relevant erachten. Für beide Selektionsschritte gelten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

#### Einschlusskriterien:

- Publikationen, die eine Nutzenbewertung von therapeutischen Interventionen zur kausalen Behandlung des Mammakarzinoms/der rheumatoiden Arthritis vornehmen
- Vollständige HTA-Berichte bzw. Summaries
- Sprache: Deutsch oder Englisch
- Publikationszeitraum 2005 bis 2009

#### Ausschlusskriterien:

- Protokolle, Abstract-Publikationen, Publikationen ohne Zugriff auf Volltext oder Summary
- Andere Erkrankungen außer Mammakarzinom/rheumatoide Arthritis
- HTA-Berichte zur Evaluation der Testgüte von diagnostischen Verfahren
- HTA-Berichte mit methodischem Hintergrund
- Duplikate

## 4.3 Datenextraktion

Die Heterogenität der eingeschlossenen Publikationen bedingt, dass unterschiedliche Herangehensweisen an die Datenextraktion gewählt werden. Die Dokumentation kann auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

### 4.3.1 Methodisch-theoretische Fragestellungen

Für den methodisch-theoretischen Teil werden die vorliegenden Arbeiten zunächst nach inhaltlichen Kriterien den Forschungsfragen zugeordnet. Da es sich bei der methodischen Literatur nicht um Studienberichte im engeren Sinn handelt, ist eine standardisierte Datenextraktion z. B. mithilfe von Formularen schlecht möglich. Die relevanten Inhalte aus den einzelnen Publikationen werden daher zu definierten, der entsprechenden Forschungsfrage zugeordneten, Gliederungspunkten in Textform dargestellt.

Für Forschungsfrage 1 (Definition von PRO im Kontext von klinischen Studien) gelten folgende Gesichtspunkte:

- Allgemeine Begriffsklärung
- Inhaltliche Konzepte
- Zusammenhänge zwischen inhaltlichen Konzepten
- Ziele der Nutzung

Die Inhaltsanalyse zu Forschungsfrage 2 (Klassifikationssysteme für PRO) hat folgende Gliederung:

- Bestehende Klassifikationen
- Weiterentwickelte Klassifikationen
- Zusammenhänge und Abgrenzung zwischen verschiedenen Parametern/Systemen

Der Punkt der Operationalisierung von PRO-Konzepten (Forschungsfrage 3) ist der komplexeste unter den theoretisch-methodischen Fragestellungen. Weiter ausdifferenziert werden:

- Instrumentenentwicklung und -selektion
- Planung und Studiendesign
- Analyse und Interpretation

### 4.3.2 Empirische Fragestellungen: PRO in klinischen Studien

Ziel des empirischen Berichtsteils zu klinischen Studien ist die Feststellung, wie häufig und welche PRO (inkl. Messtechnik) in klinischen Therapiestudien (RCT) zu den beiden Beispielkrankheitsbildern eingesetzt werden. Es wird darüber hinaus geprüft, ob die auf PRO basierenden Schlussfolgerungen hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit mit denen auf anderen klinischen Ergebnisparametern beruhenden Schlussfolgerungen übereinstimmen. Zur Vorbereitung werden zunächst allgemeine Angaben zu den Studien (Autor, Titel, Erscheinungsjahr) und Aspekte des Studiendesigns extrahiert (Anzahl und Lokalisation der Studienzentren, Anzahl der Teilnehmer, Methodik von Randomisierung und Verblindung, Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme und Informationen zu den eingesetzten Behandlungsmodalitäten).

Weiterhin wird die methodische Qualität der vorliegenden Studien beurteilt. Hierzu wird ein Kriterienkatalog in Anlehnung an das „Risk of Bias Tool“ der Cochrane Collaboration verwendet. Mithilfe des Instruments werden sechs Aspekte der Studienmethodik beurteilt:

1. Randomisationsprozess
2. Geheimhaltung der Allokation (allocation concealment)
3. Verblindung gegenüber Patient, Personal und Untersucher
4. Vorliegen von und den Umgang mit fehlenden Daten
5. Vorhandensein des selektiven Berichtens von Endpunkten
6. Existenz anderer Verzerrungsquellen

Ein Kriterium gilt als „erfüllt“, wenn der Studienbericht auf eine einwandfreie Bearbeitung des Problembereichs schließen lässt, „nicht erfüllt“ wird vergeben, wenn dem Studienbericht zu ent-

nehmen ist, dass die Bearbeitung nicht nach dem aktuellen Wissensstand in der Ärzteschaft erfolgt ist. Sind dem Studienbericht keine präzisen Angaben zu entnehmen, wird das Kriterium mit „unklar“ bewertet (siehe Tabelle 24: Kriterien zur Bewertung der methodischen Studienqualität, im Anhang).

Zur Häufigkeitszählung der PRO-Nutzung wird zunächst die (relativ grobe) Definition der FDA von 2009 gebraucht. Eine Bestandsaufnahme, welche Art von PRO eingesetzt werden, erfolgt anhand der für Forschungsfrage 2 identifizierten Klassifikationsschemata. Hierzu müssen die relevanten Informationen zu den verwendeten PRO aus den Studienpublikationen extrahiert werden. Um ein einheitliches Vorgehen zu gewährleisten, wird der Extraktionsbogen „Zielgrößen“ verwendet. In diesem Extraktionsbogen werden allerdings nicht nur die Angaben zu den verwendeten PRO erfasst, sondern auch die relevanten Angaben zu den übrigen Zielgrößen der Studie. Letzteres ist bereits eine Vorbereitung zur Beantwortung der dritten empirischen Forschungsfrage.

Die relevanten Daten für die dritte empirische Fragestellung (Übereinstimmung der PRO-Ergebnisse mit denen harter Endpunkte sowie ihre Interpretation in der Diskussion und in den Schlussfolgerungen der Studienberichte) werden mithilfe des Extraktionsbogens „Ergebnisse und Diskussion“ ermittelt.

### **4.3.3 Empirische Fragestellungen: PRO im HTA**

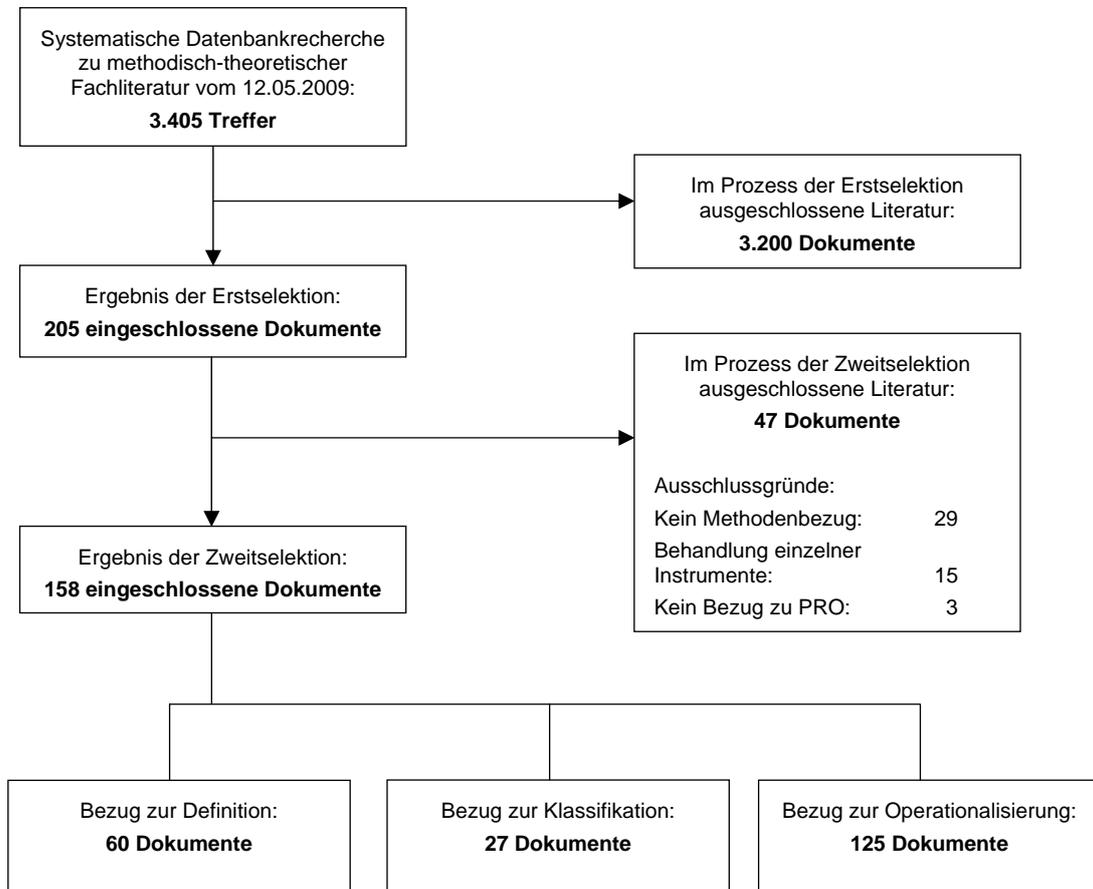
In diesem Teil wird der Frage nachgegangen, welchen Stellenwert internationale HTA-Agenturen der Messung von PRO in ihren Methodenhandbüchern beimessen. Hierzu werden folgende Informationen extrahiert: Titel, Herausgeber/Autoren, Land, Erscheinungsjahr und die grundsätzliche Feststellung, ob PRO thematisiert werden. Im nächsten Schritt werden die methodischen Anforderungen an den Einsatz von PRO extrahiert (Typus von PRO, Anforderungen an die Entwicklung und Gütekriterien sowie Hinweise zur Erhebung und Interpretation von Daten).

Den Methodenpapieren wird sich, wo vorhanden, durch das Inhaltsverzeichnis genähert. Es werden gezielt die Kapitel bewertet, die sich mit Endpunkten oder der Messung des Nutzens bzw. der Effektivität beschäftigen. Kurze Dokumente ohne Inhaltsverzeichnis werden komplett bearbeitet. Da alle Dokumente im \*.doc- oder \*.pdf-Format vorliegen, wird zusätzlich die Suchfunktion der Textprogramme genutzt. Suchbegriffe sind Outcome, Endpoint, Patient, Quality, Symptome, Function, Perception, Satisfaction bzw. die deutschen Äquivalente. Auf diese Art identifizierte Textstellen werden auf ihren Inhalt untersucht.

Gleichzeitig soll festgestellt werden, inwieweit die Ergebnisse von PRO-Messungen zu den beiden Beispielindikationen in aktuellen HTA-Berichten berücksichtigt werden. Hierzu wird dokumentiert, ob und wie in den Berichtskapiteln Hintergrund, Methodik, Ergebnisse, Diskussion und Schlussfolgerung auf die Verwendung von PRO verwiesen wird.

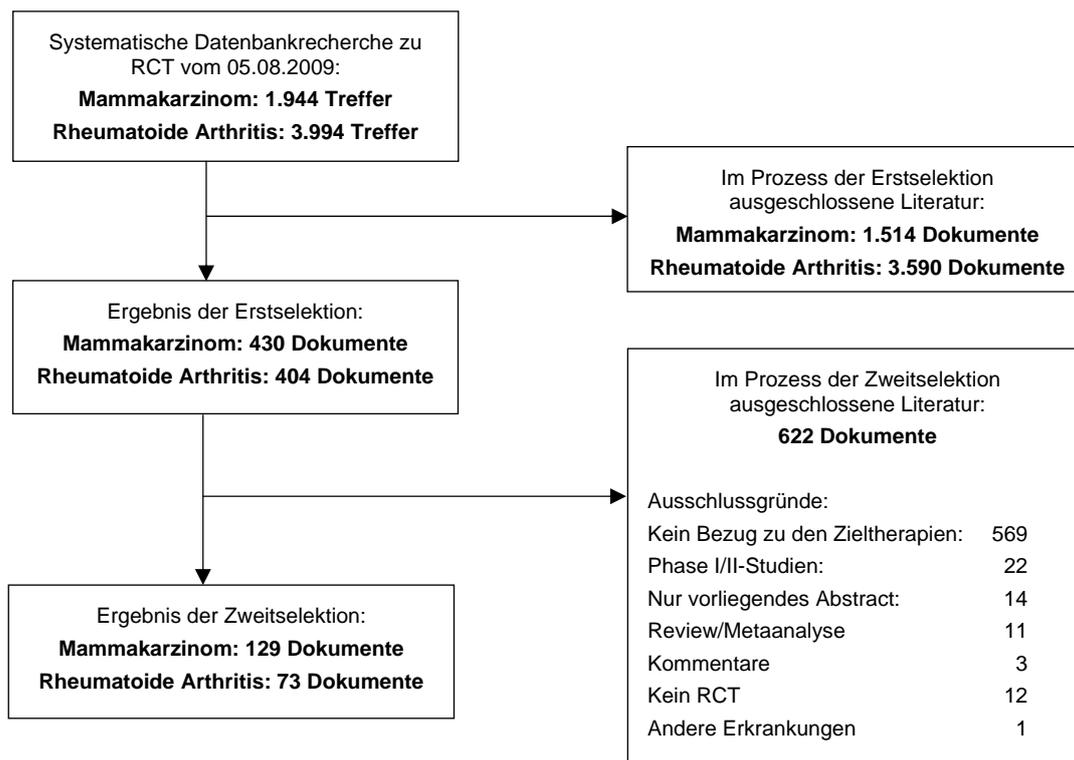
## 5 Ergebnisse

### 5.1 Literaturrecherchen und -selektion



**Abbildung 1: Flowchart: methodisch-theoretische Recherche**

PRO = Patientenberichtete Zielgröße. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.



**Abbildung 2: Flowchart: empirische Recherche**

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Zu den empirischen Recherchen zu HTA wird auf die Anfertigung eines Flowchart verzichtet, da die Ergebnisse der Handrecherchen in Textform angemessen dargestellt werden können.

33 Methodenleitfäden für HTA-Berichte lassen sich Informationen zur Verwendung von PRO entnehmen. 20 Dokumente entfallen hierbei auf HTA-Agenturen und 13 Dokumente auf Institutionen der Arzneimittelbewertung.

Zur Frage nach der Nutzung von PRO in HTA-Berichten werden 100 Berichte zum Mammakarzinom identifiziert, von denen 36 einem Volltextscreening unterzogen werden. Von diesen erfüllen 12 die Einschlusskriterien und werden zur Beantwortung der Fragestellung eingeschlossen. Zur rheumatoiden Arthritis werden mittels Datenbankrecherche 36 Berichte gefunden, von denen 16 im Volltext gesichtet werden. Hiervon erfüllen 9 Berichte die Einschlusskriterien. Die Listen der ausgeschlossenen Publikationen mit dem jeweiligen Ausschlussgrund finden sich in Abschnitt 9.7.

## 5.2 Methodisch-theoretische Fragestellungen

### 5.2.1 Definition und Konstrukte

Die Forschungsfragen 1 und 2 fragen nach der Definition und der Klassifikation von PRO. Bedingt durch große inhaltliche Überschneidungen innerhalb der Themengebiete werden die Literaturbefunde zu beiden Fragestellungen im Ergebnisteil gemeinsam dargestellt. Eine getrennte Betrachtung und Beantwortung der Forschungsfragen erfolgt im Diskussionsteil dieses Berichts.

Zu Beginn des Abschnitts werden grundsätzliche Aussagen zur Begriffsklärung und Zielsetzung der Nutzung von PRO angeführt. Es folgt die Darstellung von Konzepten, die unter dem Begriff PRO subsummiert werden. Das Kapitel schließt mit der Darstellung von drei Klassifikationssystemen.

### 5.2.1.1 Begriffsklärung und Zielsetzung

#### Begriffsklärung

Die Prägung des Begriffs PRO wird auf ein Treffen einer internationalen Harmonisierungsgruppe 2001 zurückgeführt<sup>309</sup>. Zu den Mitgliedern der Harmonisierungsgruppe gehören Regulierungsbehörden, wissenschaftliche Fachgesellschaften und Verbände der pharmazeutischen Industrie (European Regulatory Issues on Quality of Life Assessment [ERIQA] Group, Health Outcomes Committee of Pharmaceutical Research and the Manufacturers of America [PhRMA HOC] und der FDA, der International Society for Quality of Life Research [ISOQOL], der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research [ISPOR]).

Hauptergebnis der Konferenz ist die Definition der PRO als Oberbegriff für alle patientenberichteten Endpunkte, im Wortlaut: „...patient reported outcomes represent the patient's report of a health condition and its treatment...“. PRO bezieht sich somit zunächst nur auf die Messung von Zielgrößen mittels Patientenbericht, die inhaltliche Ausgestaltung erfolgt erst über die untergeordneten Konstrukte<sup>6</sup>. Damit löst der Begriff PRO den der HRQoL als Oberbegriff ab<sup>98, 35</sup>. HRLQ, wird von der Harmonisierungsgruppe wie folgt definiert: „...HRQ[o]L represents the patient's evaluation of the impact of a health condition and its treatment on daily life“. Sie gehört fortan zu den Konstrukten, die unter dem Begriff PRO subsumiert werden.

Weiter verfeinert wird die PRO-Definition in einer aus der Perspektive der FDA geschriebenen Übersichtsarbeit<sup>262</sup>, die die Subjektivität der PRO-Berichte explizit macht und eine Interpretation durch Dritte untersagt: „A PRO is any report coming directly from patients, without interpretation by physicians or others, about how they function or feel in relation to a health condition and its therapy“<sup>262</sup>. Eine Vielzahl von Publikationen schließt sich dieser stringenten Sichtweise an<sup>18, 50, 101, 130, 160, 219, 233, 262, 369</sup>. Kritisch bewertet bzw. ausgeschlossen wird weiterhin die Erfassung von PRO über Proxyberichter-erstatte (wie Angehörige oder Pflegepersonal)<sup>6, 18</sup>.

In der Literatur werden für Endpunkte, die die subjektive Wahrnehmung des Patienten reflektieren, außerdem die Begriffe Patient-Centered Outcome (PCO), Patient-Oriented Outcome (POO) und Patient-Assessed Outcome (PAA) gefunden, allerdings gibt es für keinen der Termini eine eindeutige inhaltliche Definition. Alle Begriffe werden, wie der Terminus PRO, zur Kennzeichnung von PRO verwendet<sup>20, 227, 226, 258, 170, 348, 213, 147</sup>. PCO dient auch als Sammelbegriff für Zielgrößen, denen aus der Sicht der Untersucher eine besondere Relevanz für Patienten beigemessen wird<sup>72</sup>. Die Verwendung der Begriffe erfolgt nicht schlüssig, was in der deutschsprachigen Literatur auch auf Übersetzungsprobleme zurückzuführen sein mag<sup>321-323</sup>.

Haywood sieht PRO als die objektive Messung eines subjektiven Konstrukts<sup>160</sup> und stellt hierbei die Verbindung her zu einer weiteren Diskussion, die im Rahmen der PRO geführt wird. Diese Diskussion befasst sich mit der Frage, ob PRO weiche Endpunkte sind. Der entscheidende Aspekt bei der Bezeichnung eines Endpunkts als weich ist die subjektive Einschätzung des Patienten<sup>101</sup>. Cleeland grenzt die PRO über dieses Kriterium von harten Endpunkten ab, wie Überleben oder Zeit bis zum Rückfall, bei deren Bestimmung keine subjektive Einschätzung über einen Zustand erforderlich ist. Er vertritt den Standpunkt, dass die Zuverlässigkeit von PRO-Ergebnissen von der Fähigkeit des Patienten abhängt, seinen jetzigen Zustand mit einem vorangegangenen zu vergleichen. Hierbei spielt die Erinnerung eine zentrale Rolle<sup>57</sup>. Andere Autoren widersprechen dieser Einschätzung. Curtis macht die Härte der PRO-Erhebung von der Reliabilität des Instruments abhängig. PRO-Instrumente sind in der Lage reliable Ergebnisse zu produzieren und somit Aspekte adäquat abzudecken, die klinische Endpunkte nicht repräsentieren können<sup>72</sup>. Fairclough erweitert diese Sichtweise und nennt weitere Gütekriterien als Maßstab. Wie Sloan und Dueck<sup>307</sup>, kommt sie zu dem Schluss, dass manche PRO besser auf ihre Messqualitäten hin getestet sind als klinische Endpunkte. Abweichend wäre nur der innere Referenzrahmen, den der Patient zur Bewertung heranzieht<sup>101</sup>.

#### Zielsetzung

In neun Publikationen finden sich Angaben zur Zielsetzung von PRO-Messungen und zu ihrem Stellenwert bei Entscheidungsprozessen. Die PRO-Harmonisierungsgruppe sieht vier Gründe für die Verwendung von PRO<sup>6</sup>:

1. Einige Störungs- und Beschwerdebilder sind nur über Patientenberichte zu erfassen. Beispiele sind: funktionale Darmstörungen, sexuelle Dysfunktion oder Schlaflosigkeit.
2. Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Behandlungen bei Störungsbildern, die über den Bericht von PRO definiert sind (siehe Punkt 1), sind PRO unabdingbar. Ebenso betrifft dies Störungsbilder, bei denen Behandlungen nur einen kleinen Effekt auf das Überleben, aber einen großen Einfluss auf PRO-Konstrukte wie die Lebensqualität, den Funktionsstatus und das Wohlbefinden haben. Auch in Situationen, in denen mehrere zur Verfügung stehende Behandlungsmethoden gleiche Auswirkungen auf klinische aber unterschiedliche Auswirkungen auf PRO zeigen, kann die Kenntnis von PRO eine wichtige Entscheidungshilfe bieten.
3. Bei der Interpretation von Behandlungsergebnissen sind PRO erforderlich, um die Veränderung biologischer und klinischer Zielgrößen unter Berücksichtigung der Patientenperspektive zu deuten. Diese Begründung wird auch in anderen Publikationen unterstrichen bzw. es wird auf die Synergie von klinischen Ergebnisparametern und Patientenbericht verwiesen<sup>210, 219, 348</sup>. Konkretisiert wird dieser Gedanke in einem Kommentar der Mayo-Klinik zur FDA-Entwurf-Guidance von 2006 durch Sloan et al. Die Autoren betrachten verschiedene Zielgruppen für PRO-Informationen und identifizieren Patienten und Leistungserbringer als Hauptadressaten<sup>309</sup>. Patienten interessieren sich vor allem für die Veränderungen im täglichen Leben, die sich durch eine Behandlung ergeben, Leistungserbringer benötigen z. B. zur Umsetzung des Konzepts einer partizipativen Entscheidungsfindung (shared decision making) Studien, die patientenberichtete Endpunkte liefern.
4. PRO haben eine Schlüsselfunktion in der Begründung von Behandlungsentscheidungen<sup>6</sup>. Hiermit gemeint sind Entscheidungen auf der Grundlage von methodisch hochwertigen klinischen Studien, die eine methodisch valide Messung von PRO-Endpunkten beinhalten. Vorschläge im Sinn von Leitlinien für klinische Studien werden von einer Anzahl krankheitsspezifischer und übergreifende Gruppierungen gemacht (z. B. Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials [OMER-ACT]; Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science [GREES]). Die Ansicht, dass die Verwendung von PRO in klinischen Studien hilft, die Patientenperspektive bei Therapieentscheidungen zu berücksichtigen, vertreten auch andere Autoren<sup>160, 50, 309</sup>.

Eine weitere Begründung für die Verwendung von patientenberichteten Endpunkten liefert die Bewegung des „Patienten-Empowerment“. Empowerment bezeichnet Maßnahmen und Strategien, die das Maß an Selbstbestimmung und Autonomie im Leben der Menschen erhöhen, um sie in die Lage zu versetzen, ihre Belange (wieder) eigenmächtig, selbstverantwortlich und selbstbestimmt zu vertreten und zu gestalten<sup>163</sup>. Klinische Studien, die PRO als Endpunkte verwenden, sollen hierzu die relevanten Informationen liefern<sup>210</sup>.

Aus der Perspektive der Industrie (medizinische und pharmazeutische Produkte) begründen auch Marketingargumente die Verwendung von PRO. Vor dem Hintergrund, dass für viele Krankheitsbilder eine Vielzahl von Versorgungsoptionen zur Verfügung steht und gleichzeitig begrenzte Ressourcen Kostendruck generieren, ermöglichen PRO, Produkte am Markt auffallend zu positionieren. Die Nutzung von PRO gilt als bedeutende Möglichkeit, den zusätzlichen Wert von neuen und potenziell teureren Produkten zu repräsentieren<sup>210</sup>.

Aus Sicht der Kostenträger ist das Ziel der PRO-Erhebung die Vorhersage von Behandlungsergebnissen<sup>309</sup>. Guyatt ergänzt, dass eine Verbesserung von PRO-Resultaten mit einer Reduzierung von Behandlungsansprüchen und damit von Kosten verbunden ist, weswegen Kostenträger an der Nutzung von PRO-Ergebnissen interessiert sind<sup>151</sup>.

### 5.2.1.2 Inhaltliche Konstrukte

Der Terminus PRO wird als Oberbegriff (umbrella term) gebraucht, dem verschiedene Konstrukte zuzuordnen sind<sup>6</sup>. Zu diesen Konstrukten gehören Symptome, Funktionsstatus, Wohlbefinden und Lebensqualität, aber auch Patientenzufriedenheit und Therapietreue<sup>16, 18, 35, 57, 50, 98, 216, 233, 129, 285, 210, 375, 6, 72</sup>.

## Symptome

Für die Definition von Symptomen verweist Cleeland 2007 in seinem Übersichtsartikel zur Symptomlast auf Websters Third New International Dictionary: „...the subjective evidence of disease or physical disturbance observed by a patient...“<sup>57</sup>. In dieser Definition werden zwei charakteristische Eigenschaften von Symptomen angesprochen: die Subjektivität der Wahrnehmung und ihr negativer Charakter. Die Subjektivität ist es, die Symptome definitorisch von Krankheitszeichen abgrenzt.

Informationen zu Symptomen beinhalten die Beschreibung von Schweregrad, Intensität, Belästigung (bothersomeness) und eventuell von den Auswirkungen auf Alltagsfähigkeiten<sup>6</sup>. Sie gelten als das Konstrukt der PRO, das dem Krankheitsprozess am nächsten ist. Allerdings erlaubt bereits das Vorliegen eines Symptoms zunächst noch keinen Rückschluss auf seine Entstehung. Symptome können auf die Grunderkrankung, auf Begleiterkrankungen aber auch als unerwünschte Effekte auf Behandlungsmaßnahmen zurückzuführen sein.

Auf die Nähe zum Krankheitsverlauf gründet sich auch die Hoffnung, dass Änderungen des Symptomstatus einen fortschreitenden Krankheitsprozess oder das Ansprechen auf therapeutische Bemühungen besser abbilden als die HRQoL, obwohl HRQoL-Skalen in den meisten Instrumenten zur Erfassung von Symptomen (z. B. Schmerz, Depression, Erschöpfung, Übelkeit) enthalten sind<sup>57</sup>.

Zur Messung und Interpretation von Einzelsymptomen, z. B. Schmerz, existiert eine Fülle von Literatur und es gibt eine Reihe von Initiativen, die Vorschläge zum standardisierten und harmonisierten Vorgehen bei der Symptommessung in klinischen Studien entwickeln<sup>333</sup>.

Neben der Erfassung von Einzelsymptomen gibt es, vor allem in der Onkologie, Bestrebungen, die Veränderungen eines Krankheitszustands mithilfe der Bestimmung der Symptomlast abzubilden. Hierzu wird das Vorliegen mehrerer Symptome gleichzeitig erfasst. Im Ergebnis drückt die Symptomlast aus, wie schwer und beeinträchtigend eine spezifische Erkrankung oder Behandlungsform für den größten Teil der betroffenen Patienten verläuft<sup>57</sup>.

Im Gegensatz dazu bezeichnet „Symptomcluster“ das gemeinsame Auftreten von Symptomen, die sich in ihrer Ausprägung und in ihrer zeitlichen Entwicklung synchron verhalten. Es wird vermutet, dass Symptomcluster eine gemeinsame Ursache haben, wobei der auslösende Pathomechanismus oft nicht eindeutig geklärt ist. So gehen viele chronische Erkrankungen mit einem Symptomcluster bestehend aus Schmerz, Erschöpfung, Konzentrations- und Schlafstörungen einher, ohne dass eine gemeinsame Ursache klar erkennbar wird.

## Funktionsstatus

Wenn im Folgenden von Funktionsstatus gesprochen wird, geschieht dies immer vor dem Hintergrund des Patientenberichts. Rein physiologische Funktionsmessungen, wie Muskelkraft oder Gelenkbeweglichkeit, sind nicht Inhalt der Betrachtungen.

Eine differenzierte Beschreibung des Konstrukts „Funktionsstatus“ bzw. „Funktionsfähigkeit“ findet sich in der Internationalen Klassifikation von Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO): „... Funktionsfähigkeit ist ein Oberbegriff für Körperstrukturen, Körperfunktionen, Aktivitäten und Partizipation. Sie bezeichnet die positiven Aspekte der Interaktion zwischen einer Person (mit einem Gesundheitsproblem) und ihren Kontextfaktoren (Umwelt- und personenbezogene Faktoren)“<sup>79</sup>.

Die Systematik der ICF unterscheidet vier Kategorien, die in drei Kapiteln behandelt werden: Körperstruktur, Körperfunktionen sowie Aktivität und Partizipation [Teilhabe]. Sie interagieren jeweils mit Umweltfaktoren.

Auf die Körperstrukturen soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden. Die Klassifikation der Körperfunktionen besteht aus acht Unterkapiteln, die vor allem die Funktionen der Sinne und einzelner Körperteile mit einem starken physisch-funktionalen Bezug beschreiben. Eine Ausnahme bildet das Kapitel 1, in dem Aspekte der mentalen Funktion klassifiziert werden. Neben grundsätzlichen Funktionalitäten wie Bewusstsein, Orientierung oder Intelligenz werden hier spezifischere Funktionsfähigkeiten genannt. Zu diesen gehören z. B. Temperament und Persönlichkeit (b126), psychische Stabilität, Selbstvertrauen und Umgänglichkeit oder psychische Energie und Antrieb (b130) sowie emotionale Funktionen (b152). Ein Beispiel für den zu Kapitelanfang angesprochenen Unterschied zwischen dem

Patientenbericht und einer rein physiologischen Funktionsmessung ist der Code b410: Herzfunktionen. Herzfrequenz und -rhythmus sind für den Patientenbericht weniger geeignet als eine physiologische Messung durch die Pulsmessung oder ein Elektrokardiogramm (EKG).

Die Klassifikation von Aktivität und Partizipation deckt in acht Kapiteln Bereiche ab, wie Lernen und Wissen, allgemeine Aufgaben, Kommunikation, Mobilität, Häusliches und Selbstversorgung. Gesichtspunkte der sozialen Funktionalität finden sich in den Kapiteln 7 bis 9. Kapitel 7 „Interpersonelle Interaktion und Beziehungen“ erstreckt sich von elementaren interpersonellen Aktivitäten, wie Respekt (d7100), Anerkennung (d7101) und Toleranz in Beziehungen (d7102), über Aspekte des Eingehens (d7200) und Beendens von Beziehungen (d7201), bis hin zu formellen (d740), familiären (d760) und intimen Beziehungen (d770). Kapitel 8 „Besondere Lebensbereiche“ umfasst die Funktionsfähigkeit in Erziehung und Bildung (d810 bis d839), über das Erwerbsleben (d840 bis d859), und das wirtschaftliche Leben (d860 bis d879). Kapitel 9 „Gemeinschafts-, soziales und staatsbürgerliches Leben“ deckt beispielsweise Aktivitäten ab in informellen (d9100) und formellen (d9101) Gemeinschaften, Beteiligung an Spiel (d9200), Sport (d9201), Kunst und Kultur (d9202), Spiritualität (d9301), den Genuss von Menschenrechten (d940) und das politische Leben (d950).

Weitere Ausführungen zum patientenberichteten Funktionsstatus machen vier Publikationen. Aus ihnen lassen sich zwei Konzepte ableiten:

Im Übersichtsartikel von Curtis et al.<sup>72</sup> zur Definition und Anwendung von PCO in der Intensivversorgung wird der Funktionsstatus als Fähigkeit des Individuums beschrieben, die Aufgaben des Alltags zu bewältigen. Zu dieser Bewältigung werden physische, mentale und soziale Funktionen eingesetzt. Eine engere, auf physische Funktionen beschränkte, Definition des Begriffs „Funktionsstatus“ findet sich in der allgemeinen Übersichtarbeit zur PRO-Messung und -Analyse von Meyer und Clayton<sup>233</sup>.

Diese beiden unterschiedlichen Auslegungen des Konstrukts bewerten Acquadro et al.<sup>6</sup> in ihrem Kommentar kritisch: Sie stellen fest, dass der vom Patienten berichtete Funktionsstatus und seine Änderung bei der Beurteilung von chronischen Erkrankungen wichtige, wenn nicht die primären klinischen Indikatoren für das Krankheitsfortschreiten bzw. das Therapieansprechen sind. Allerdings wird anhand von vergleichenden klinischen Studien aus dem Gebiet der muskuloskeletalen Erkrankungen darauf verwiesen, dass rein physiologische Funktionsmessungen (wie Muskelkraft, Gelenkfunktionen) keinen ausreichenden Aufschluss über die Funktionsfähigkeit eines Individuums in seinem Lebensumfeld geben.

### **Gesundheitswahrnehmung/-status**

Unter den recherchierten Publikationen finden sich drei Arbeiten, die sich zur Definition des Konstrukts Gesundheitsstatus äußern.

Die oben bereits zitierte Arbeit von Meyer und Clayton von 2009 liefert eine sehr enge Definition des Begriffs Funktionsstatus. Sie bezeichnet die Ergänzung des physiologisch beschriebenen Funktionsstatus um die Dimension der seelischen Funktionsfähigkeit als Gesundheitsstatus<sup>233</sup>.

In einer Arbeit zu statistischen Fragestellungen der Lebensqualitätsmessung in klinischen Studien wird der Gesundheitsstatus als eine Bewertung des Gesamtgesundheitszustands definiert, die typischerweise in einer einzelnen Frage durchgeführt wird. In der Folge wird dieses Maß als ordinalskaliert definiert<sup>307</sup>.

In einer weiten Definition, aus dem Bereich der Intensivversorgung, ist der Gesundheitsstatus der Mittler zwischen Funktionsstatus und Lebensqualität<sup>72</sup>. Er ist die Messung des Effekts, den eine Behandlung auf die Fähigkeit des Patienten hat, alltägliche Tätigkeiten auszuführen und dies zu genießen.

Zwei weitere Publikationen setzen sich mit den Zusammenhängen und Abgrenzungen zum Konzept der Lebensqualität auseinander<sup>35, 160</sup>.

Im Einführungsartikel von Haywood<sup>160</sup> werden lediglich die Konstrukte Gesundheitszustand (health status) und HRQoL unter dem Oberbegriff PRO zusammengefasst. Dabei spricht sie dem Konstrukt Gesundheitszustand einen engen Blick auf die Symptome und Funktionen zu, während aus ihrer Sicht das Konstrukt HRQoL zusätzlich emotionale und soziale Befindlichkeiten umfasst.

Bradley<sup>35</sup> differenziert ähnlich. Der Gesundheitsstatus ist für sie enger gefasst als die Lebensqualität. Er beschreibt die Qualität der Gesundheit. Die Autorin weist auf die Bedeutung dieser Unterscheidung

hin und bemängelt, dass die Bezeichnungen in der praktischen Nutzung nicht scharf getrennt werden. Teilweise käme dem Begriff des Gesundheitsstatus bereits die Bedeutung eines Oberbegriffs zu, unter dem sich verschiedene Konzepte versammeln.

## Lebensqualität

Der größte Anteil an Literatur wird zur Lebensqualität bzw. zur HRQoL gefunden. Für diesen Bereich liegen 27 Publikationen vor. 20 davon beziehen sich auf die Definition der Lebensqualität.

Sechs Autoren betonen, dass es sich bei der Lebensqualität um ein Konstrukt handelt, das dem Oberbegriff PRO untergeordnet ist. Lebensqualität wird somit nicht als Sammelbegriff verstanden. Diese Ansicht vertreten akademische Arbeitsgruppen, Zulassungsbehörden und die pharmazeutische Industrie<sup>35, 98, 122, 215, 285, 370</sup>. Im Bericht der Harmonisation Task Force, einer Gruppe deren Mitglieder einen privatwirtschaftlichen Hintergrund haben, wird folgendermaßen unterschieden: PRO erfassen ein Krankheits- (und Behandlungs-) Geschehen aus der Perspektive des Patienten. Dagegen werden mithilfe der HRQoL die Auswirkungen des Krankheits- (bzw. Behandlungs-) Geschehens auf das Erleben des Patienten abgebildet<sup>6</sup>.

In der klinischen Literatur finden sich zwei unterschiedliche Lebensqualitätskonzepte: Die HRQoL schätzt den Gesundheitszustand aus der Perspektive des Individuums ein. Ihre Hauptdimensionen physische Gesundheit, psychisches Wohlbefinden und soziale Integration leiten sich aus der Gesundheitsdefinition der WHO von 1948 ab<sup>52, 67, 135, 270, 298</sup>. Der Fokus liegt hier vor allem gemäß den Aussagen von Übersichtsarbeiten der FDA auf der Betrachtung der Gefühle und der körperlichen sowie mentalen Funktionsfähigkeit des Patienten<sup>285, 262</sup>. In älteren Quellen wird der Begriff des Gesundheitszustands (health status) synonym zu dem der HRQoL verwendet<sup>19</sup>.

Die allgemeine Lebensqualität dagegen wird, wie aus Quellen verschiedener Perspektiven ersichtlich, von einer Reihe weiterer Faktoren wie z. B. Wohlstand, Arbeitszufriedenheit, Freiheit, Bildung, Kultur oder Religion beeinflusst<sup>135, 16, 285, 262, 19, 307, 72</sup>. Im Zentrum steht hierbei die Akzeptanz, die der Patient seinen Lebensumständen entgegenbringt<sup>135, 16, 285</sup>. Dieses Konstrukt wird als nicht angemessen zur Bewertung der Wirksamkeit medizinischer Interventionen betrachtet<sup>135, 285, 262</sup>.

Gerszten verfolgt in diesem Zusammenhang in seiner Übersichtsarbeit den Ansatz einer chronologischen Unterscheidung: Die allgemeine Lebensqualität bezeichnet er als einen älteren und die HRQoL als einen neueren Ansatz. Des Weiteren stellt er die Wahrnehmung des Patienten und den Vergleich dieser Wahrnehmung mit einem inneren Referenzwert in den Vordergrund<sup>135</sup>.

Der oben genannten Bevorzugung der HRQoL widersprechen Doward und McKenna<sup>86</sup>, die die Perspektive eines privatwirtschaftlichen Forschungsinstituts vertreten. Sie gehen in ihrer Übersichtsarbeit davon aus, dass die HRQoL durch ihren Fokus auf Schädigungen und Funktionseinschränkungen kein komplettes Bild des Lebens des Patienten liefert. In ihren Augen bleiben die Leistungen von Personen unbeachtet, die ihre normale Rollenfunktion nicht ausführen können, weil sie arbeitslos oder behindert sind. Die Lebensqualität ist im Gegensatz dazu in der Lage, Anpassungsleistungen an Schädigung und Funktionseinschränkungen zu berücksichtigen. Nur auf diesem Weg sei ein vollständiges Bild der Lage des Patienten zu erreichen.

An einigen Stellen wird darauf hingewiesen, dass es keinen Konsens über die Definition des Begriffs der Lebensqualität gibt<sup>6, 37, 47, 52, 67, 227, 307, 370</sup>.

Als allgemein anerkannte zentrale Charakteristika von Lebensqualität gelten: Multidimensionalität<sup>6, 52, 126, 160, 270, 285</sup>, Subjektivität<sup>6, 52, 37, 270</sup> und die Notwendigkeit der Selbstauskunft<sup>52, 37, 270, 6, 307</sup>.

Ebenso fehlt beim Begriff der Multidimensionalität eine einheitliche inhaltliche Definition. Chassany et al. beschreiben für die ERIQA-Gruppe, eine der Privatwirtschaft nahestehende Arbeitsgruppe, in ihrem europäischen Guidance-Dokument zur fortgeschrittenen Integration der Erhebung der Lebensqualität in den Zulassungsprozess von Medikamenten eine große Anzahl von Dimensionen<sup>52</sup>. Sie nennen die physische, psychische, soziale und sexuelle Funktionsfähigkeit, die Rollenfunktion, die Gesundheitswahrnehmung, die Vitalität und Symptome, wie Schmerz, Schlafstörungen. In Bezug auf die physische, psychische und soziale Funktionsfähigkeit zeigt sich ein breiter Konsens mit anderen Quellen<sup>126, 19, 67, 160</sup>.

## Weitere Konstrukte

In den Literaturrecherchen werden zwölf Publikationen gefunden<sup>6, 16, 25, 50, 78, 129, 135, 198, 215, 258, 305, 309</sup>, die Ausführungen zum Konstrukt der Patientenzufriedenheit enthalten. Wie für die anderen PRO-Konstrukte gibt es auch für die Patientenzufriedenheit keine allgemeingültige Definition.

Gerszten<sup>135</sup> behandelt das Thema der Patientenzufriedenheit in einem Übersichtsartikel zur Geschichte und zu Methoden der Outcomeforschung. Das in den 1970er Jahren aufkommende Interesse an Messungen der Patientenzufriedenheit seitens der Leistungserbringer wird einerseits auf marktwirtschaftliche Einflüsse und andererseits auf Qualitätssicherungsbemühungen zurückgeführt. Gerszten charakterisiert die Patientenzufriedenheit als einen Ausdruck des Verhältnisses von Erwartung und Erleben. Es wird unterschieden zwischen der Zufriedenheit mit dem Zugang zur Versorgung, mit der Stetigkeit der Versorgung, mit der Verfügbarkeit von Diensten und mit dem Verhalten des Arztes, wobei sich die Zufriedenheit auf die Struktur, den Prozess oder das Ergebnis der Leistungserbringung beziehen kann. Aus Sicht des Autors bilden Zufriedenheitsmessungen die Präferenzen der Patienten für Art und Umfang der Versorgung sowie die Wertschätzung der erzielten Ergebnisse ab. Die Verwendung von Zufriedenheitsmessungen als Zielgröße für klinische Studien wird nicht thematisiert.

Arpinelli et al.<sup>16</sup> gehen auf diesen Aspekt ein. Sie merken zur Messung der Patientenzufriedenheit kritisch an, dass diese in großem Maß von Faktoren, wie der persönlichen Beziehung zwischen Arzt, Pflegekraft und Patient, beeinflusst werden kann. Diese Aspekte werden den variablen Struktur-faktoren zugerechnet. Aus diesem Grund soll der Patientenzufriedenheit eine geringere Bedeutung zuerkannt werden.

Die Intention des Artikels von Oliver und Greenberg<sup>258</sup> ist es, eine Übersicht über Typen von patientenzentrierten Ergebnismaßen und ihre Messung bei onkologischen Patienten zu geben. Der Kontext ist die onkologische Versorgungsforschung, unter der Qualitätssicherungsprojekte aber auch klinische Studien subsumiert werden können. Ausgenommen von der Darstellung ist das Thema der Lebensqualitätsmessung. Nach Oliver und Greenberg bedeutet Patientenzufriedenheit die emotionale oder kognitive Bewertung eines Kontakts mit dem medizinischen Versorgungssystem durch den Patienten. Dabei kann es sich um die Bewertungen von Leistungen (und ihrer Ergebnisse) selbst oder die Durchführung von Leistungen handeln. Die Autoren verweisen auf elf Dimensionen der Zufriedenheitsmessung: interpersonelle Aspekte, technische Qualität, Verfügbarkeit von, Zugang zu und Stetigkeit von Versorgungsmaßnahmen, Bequemlichkeit für den Patienten, Setting, finanzielle Belastungen, Kommunikation, Wirksamkeit, Respekt, Zeitaufwand und Bedenken, die während des Kontakts zur Versorgung auftreten. Jede Dimension wiederum liefert eine Vielzahl von möglichen Messgegenständen. Im Bereich der Zufriedenheit mit der interpersonellen Kommunikation (z. B. Arzt-Patientenkontakt) wären Zufriedenheit mit der Kommunikationsqualität, dem gegenseitig entgegengebrachten Respekt, der für Kommunikation zur Verfügung stehenden Zeit oder dem empfundenen Verständnis für Problemlagen abfragbar.

Auch Korolija et al.<sup>198</sup> erwarten aus der Patientenzufriedenheit, die sie ebenfalls als Interpretation des Verhältnisses von Erwartungen und erhaltener Versorgung deuten, Aufschluss über Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität von Versorgungsleistungen.

Mehrere Arbeitsgruppen spezifizieren Subtypen von Zufriedenheit, die Shikiar und Rentz<sup>305</sup> in einer Arbeit zu einem hierarchischen System zusammenfassen. Die Autoren vertreten einen international tätigen Dienstleister für Gesundheitsökonomie und Outcomeforschung. Ihre Übersichtsarbeit umfasst neben der Definition von Zufriedenheit, deren Klassifikation bis hin zur Entwicklung adäquater Zufriedenheitsinstrumente. Die breite Basis der dargestellten Hierarchie bildet die Zufriedenheit mit der Bereitstellung der Gesundheitsversorgung auf Systemebene. Hierunter fallen Fragen des Zugangs, der Kommunikation zwischen Arzt und Patient sowie der wahrgenommenen Qualität von Personal und Ausstattung. Auf der mittleren Ebene der Hierarchie ist die Behandlungszufriedenheit angesiedelt. Sie beinhaltet neben Aspekten der Medikation weitere Elemente der Behandlung, wie Ernährungsumstellungen, Verhaltensänderungen oder ergänzende Therapieformen. An der Spitze der Hierarchie, als engster Bereich, steht die Zufriedenheit mit der Medikation. Dennoch wird eingeräumt, dass andere Aspekte, wie die Arzt-Patienten-Beziehung oder der Kommunikationsstil, in die Bewertung einfließen können, da Wechselwirkungen zwischen den Ebenen nicht auszuschließen sind. Die Autoren definieren Medikationszufriedenheit als die subjektive Sichtweise des Patienten auf die Anwendung und die Wirkung von Medikationen. Die Medikationszufriedenheit beschreiben sie ihrerseits mit fünf Kate-

gorien: Nachlassen von Symptomen, Nebenwirkungen, Erleichterung und Vereinfachung der Anwendung, ihr Einfluss auf die Lebensqualität und die generelle Zufriedenheit.

Ebenfalls auf die Medikationszufriedenheit beziehen sich Sloan et al.<sup>309</sup> in ihrer Arbeit, einer Art Editorial mit einem Überblick über weitere Artikel. Der Großteil der Autoren steht im Dienst verschiedener Mayo-Kliniken. Die Autoren stellen die Zufriedenheit mit der Medikation in Bezug zur Therapietreue. Überzeugungen und Werte, die sich im Laufe der Zeit ändern können, beeinflussen über ihre Auswirkungen auf die Medikationszufriedenheit die Therapietreue.

Rothmann et al.<sup>287</sup> sprechen zwei weitere Arten von Zufriedenheit an, ohne diese weiter zu präzisieren: Behandlungszufriedenheit und Zufriedenheit mit der professionellen Kommunikation.

Fünf Publikationen beziehen sich auf die Patientenpräferenzen<sup>129, 122, 47, 194, 258</sup>. Patientenpräferenzen basieren ihrer Messung nach auf dem präferenz- bzw. nutzentheoretisch-fundierten Ansatz. Zentral in diesem Ansatz ist, dass nicht, wie bei psychometrischen Ansätzen, die Eigenschaften eines Gesundheitszustands abgefragt werden, sondern der Wert, den Individuen diesem Gesundheitszustand beimessen<sup>135, 37</sup>. Die Erfassung und die Kenntnis von Patientenpräferenzen ist ein wichtiger Teil der Umsetzung der Idee der Patientenpartizipation (shared decision making). Erst durch diese wird es möglich die Relevanz von PRO-Ergebnissen richtig einzuordnen.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Einige Autoren ordnen die Erfassung unerwünschter Wirkungen medizinischer Behandlungen als eigenes, inhaltliches Konstrukt den PRO zu<sup>111</sup>. Die Notwendigkeit patientenberichtete Nebenwirkungen mit eigenen Instrumenten zu messen, erwächst daraus, dass gewöhnliche Instrumente zwar Krankheitssymptome, aber keine negativen Behandlungssymptome messen können. Dieser Aspekt wiegt deswegen schwer, da Nebenwirkungen einer Therapie die Therapietreue negativ beeinflussen können. In diesem Fall können sowohl negative Gesundheitseffekte als auch höhere Kosten entstehen.

Wichtig ist außerdem, dass Nebenwirkungen direkt durch den Patienten erfasst werden und nicht durch den Arzt oder anderes Personal. Dies liegt in der unterschiedlichen Wahrnehmung von Nebenwirkungen durch den Arzt und den Patienten begründet. Ärzte betrachten eher schwere Nebenwirkungen, die auch zum Tod führen können, während Patienten auch milde Nebenwirkungen berichten.

## **5.2.2 Klassifikationsmodelle**

In Klassifikationsmodellen wird versucht, gesundheitsbezogene Indikatoren, bzw., um in der Nomenklatur von klinischen Studien zu bleiben, Endpunkte, in eine logische Ordnung zu bringen und nach Möglichkeit kausale Zusammenhänge aufzuzeigen.

### **5.2.2.1 Das Modell nach Wilson und Cleary**

Motiviert durch die zunehmende Fokussierung der medizinischen Versorgung auf PRO entstehen verschiedene Arbeiten. Das bekannteste und am häufigsten zitierte Klassifikationsmodell publizieren 1995 Wilson und Cleary<sup>376</sup>.

Ziel der Modellbildung ist die Entwicklung einer Systematik, die es ermöglicht zwei gegenläufige medizinische Paradigmen zu vereinen. Bei diesen Paradigmen handelt es sich einerseits um das klinische, auf einem biomedizinischen Modell basierende und andererseits um das sozialwissenschaftliche, auf einem Modell der Lebensqualität basierende. Durch die Vereinigung oder zumindest Verbindung dieser beiden Paradigmen erweitert sich eine Zustandsbeschreibung um die spezifische Patientenperspektive.

Ausgangsbasis des Modells nach Wilson und Cleary ist eine biomedizinische Zustandsbeschreibung, abgebildet durch biologische und physiologische Variablen. Die Gesamtlebensqualität (overall quality of life) markiert die Endstufe. Die logische Verbindung zwischen diesen beiden paradigmatischen Zustandsbeschreibungen wird über drei Zwischenstufen erreicht: die Symptome, den funktionellen Status und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Dabei bewegt sich die Argumentation unidirektional, d. h. die Begründung für eine höhere Stufe kann aus der vorangegangenen abgeleitet werden und nicht umgekehrt. Reziproke Einflüsse werden allerdings nicht kategorisch ausgeschlossen. Außer für

die biophysiological Ebene postulieren die Autoren auf allen Ebenen Einflüsse von individuellen Patientencharakteristika und von Umweltfaktoren auf die Zustandswahrnehmung. Die letzte Ebene, die Lebensqualität, ist zudem abhängig von nicht-medizinischen Einflussgrößen. Abbildung 3 zeigt die Struktur des Modells.

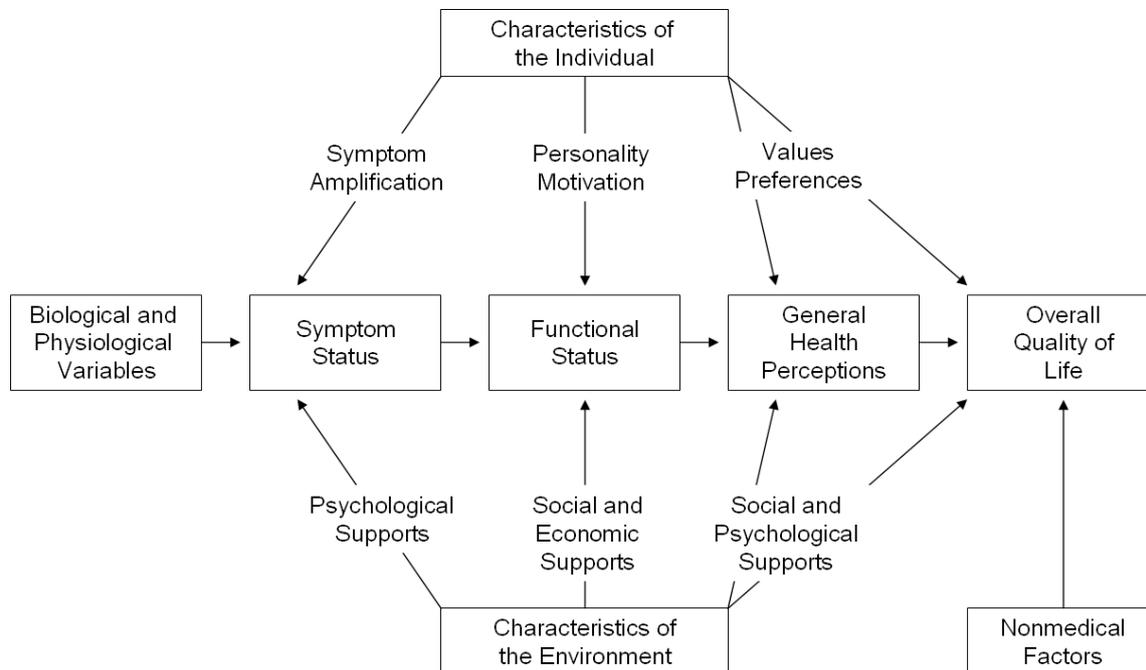


Abbildung 3: Modell nach Wilson und Cleary<sup>376</sup>

### Endpunkte im Modell von Wilson und Cleary

Die Zustandsbeschreibung auf der ersten Ebene basiert auf biologischen und physiologischen Variablen, die als Indikatoren für den Zustand von Zellen, Organen und Organsystemen erhoben werden. Konkret geht es um Laborwerte, physiologische Tests oder körperliche Untersuchungsbefunde.

Im Unterschied zu der ersten Stufe weitet sich bei der zweiten Stufe der Fokus von einzelnen Zellen oder Organen auf den ganzen Organismus. Hier werden als Symptome (symptoms, symptom status) Phänomene erfasst, die definiert sind als „...die Wahrnehmung von anormalen körperlichen, emotionalen oder kognitiven Zuständen durch den Patienten“. Berichte über Symptome unterliegen dabei subjektiven Erfahrungen, in denen sich Eindrücke und Einflüsse aus verschiedensten Quellen sammeln. In wie weit Symptome dem Einfluss der vorgelagerten Ebene unterliegen, in welchem Umfang also biologische oder physiologische Parameter Symptome beeinflussen, wird als komplexes Gebiet dargestellt. Biologische und physiologische Abweichungen können ohne Symptome vorliegen, ebenso wie Symptome ohne eine Abweichung in biologischer oder physiologischer Hinsicht auftreten können. Als Beispiele für die beiden Extreme führen Wilson und Cleary die Einschränkung der Lungenkapazität an (FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde), die erst ab einem Rückgang von 30 % dem Patienten Beschwerden bereitet oder das Vorliegen depressiver Symptome, für die es keinen biologischen oder physiologischen Anhaltspunkt gibt. Aus diesen Gedanken lässt sich als Schlussfolgerung für den Bereich der Behandlungsplanung ableiten, dass differenziert betrachtet werden muss, ob eine Therapie, die biologische oder physiologische Faktoren beeinflusst, einen entsprechenden Einfluss auf die symptomatische Ebene hat.

Auf der nächsten Ebene des Modells wird der Zustand des Patienten über den Funktionsstatus (functioning, functional status) beschrieben. Wilson und Cleary siedeln hier die Fähigkeit einer Person an, bestimmte Aufgaben zu erfüllen. In ihrem Modell werden physische, soziale, Rollen- und psycho-

logische Funktionen unterschieden und als „minimaler Konsens“ bezeichnet. In Flussrichtung des Modells ist davon auszugehen, dass der vorgelagerte Symptomstatus einen wichtigen, wenn auch nicht den einzigen, Einfluss auf den Funktionsstatus hat.

Zum besseren Verständnis der Dimensionen des Funktionsstatus soll an dieser Stelle kurz auf den Unterschied zwischen sozialer und Rollenfunktion eingegangen werden: Soziale Funktionsfähigkeit basiert auf den sozialen Kontakten und der sozialen Partizipation sowie sozialen Netzwerken und Ressourcen. Sie bezieht sich auf die Funktion in diesen Bereichen. Die Rollenfunktion berücksichtigt die Möglichkeit und Fähigkeit sich seiner Rolle entsprechend zu verhalten, sei es im Berufsleben, in der Schule oder im Haushalt. Eine Nähe zu anderen Funktionsdimensionen ist vorhanden, da diese sich in der Rollenfunktion spiegeln<sup>359</sup>.

In die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (general health perception), die die Zustandsbeschreibung auf der vierten Modellebene liefert, fließen die Wahrnehmungen aus den vorangegangenen Ebenen ein. Diese Wahrnehmung liefert eine aggregierte Messgröße. Während auf den vorgelagerten Ebenen Aussagen sowohl auf objektiven Aspekten als auch auf subjektiven Wahrnehmungen basieren, erfolgt die Aggregation innerhalb dieses Modells auf dieser Ebene erstmalig rein subjektiv. Ein Einfluss von biophysiological Befunden, des Symptom- und des Funktionsstatus auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wird angenommen, wobei unklar ist, wie stark sich einzelne Faktoren auf das Gesamturteil auswirken. Es wird von hoher Variabilität ausgegangen. Ergänzt werden diese Informationen durch weitere Faktoren, wie dem Konzept der seelischen Gesundheit (mental health).

Am Ende des Modells steht als ultimativer Endpunkt die Gesamtlebensqualität (overall quality of life). Sie wird der Lebenszufriedenheit gleichgesetzt. Allerdings lässt sie sich nicht direkt aus der Gesundheitswahrnehmung ableiten, sondern sie wird in erheblichem Maß von Faktoren außerhalb des medizinischen Systems beeinflusst. Der Einfluss der untergeordneten Ebenen ist nicht so stark, wie man annimmt. Aber es kann der Schluss gezogen werden, dass das Ganze mehr ist als die Summe seiner Teile. Wilson und Cleary verweisen aus diesem Grund auf die Notwendigkeit einer spezifischeren Herangehensweise an die Lebenszufriedenheit.

### **Interne und externe Einflussfaktoren**

Abgesehen von der Ebene der biologischen und physiologischen Faktoren wird die Zustandswahrnehmung neben den modellinhärenten Einflüssen durch zwei weitere Faktoren interner und externer Natur stark beeinflusst. Zu den internen Einflussgrößen gehören die Individualität der Wahrnehmung, die sich auf der Ebene der Symptome als modulierend (z. B. als Amplifikation) auswirkt, Persönlichkeitsfaktoren und individuelle Motivation, die Funktionen beeinflussen sowie Wertschätzungen und Präferenzen, die sowohl die auf die Gesundheitswahrnehmung als auch auf die Lebensqualität wirken. Als externe Einflussgrößen werden die soziale und die psychologische Unterstützung genannt, die auf die Zustandswahrnehmung auf allen Ebenen wirken können.

### **Kommentare und Weiterentwicklungen**

Fünf identifizierte Quellen kommentieren bzw. modifizieren das Modell von Wilson und Cleary. Gerszten<sup>135</sup> nutzt das Modell nach Wilson und Cleary in seiner Übersichtsarbeit über die Geschichte der medizinischen Outcomes und die Methodologie in der Outcomeforschung zur Untermauerung der Wichtigkeit der HRQoL. Modifikationen oder eine Kritik des Modells werden nicht vorgenommen.

Shikiar und Rentz<sup>305</sup> erweitern in einer Übersichtsarbeit zur Patientenzufriedenheit das Modell von Wilson und Cleary, um das Konzept der „Zufriedenheit mit einer Medikation“ (satisfaction with medication). Sie stellen die Patientenzufriedenheit (hier in ihrem spezifischen Bezug auf eine Medikation) auf eine weitere Ebene nach der Wahrnehmung der HRQoL. Diese wird durch die Erwartungen des Patienten gefiltert und führt so zu einem Urteil über die Zufriedenheit. In Bezugnahme auf das komplexe System der individuellen und umweltbezogenen Einflussfaktoren äußern sich Shikiar und Rentz in dem Sinn kritisch, dass hierdurch eine große Komplexität entsteht, die im Zusammenhang mit den meisten Zufriedenheitsstudien nicht gerechtfertigt ist. Ein genereller Ausschluss der Erfassung dieser Faktoren erfolgt allerdings nicht.

Fairclough<sup>101</sup> sieht in ihrer Arbeit zur Rolle von PRO als Endpunkte in der klinischen Forschung das Modell von Wilson und Cleary in der Gegenüberstellung zur traditionellen Betrachtung von klinischen Parametern, wie Ansprechraten, Krankheitskontrolle oder Überleben. Sie bezeichnet das Modell als Kette, in deren Fortschreiten den Einflüssen physiologischen Ansprechens von Stufe zu Stufe weniger Bedeutung zuerkannt wird, während andere Faktoren auf den folgenden Stufen mehr Bedeutung gewinnen. Hieraus leitet sie ab, dass das physiologische Ansprechen nicht als optimaler Endpunkt zu betrachten ist, da es sowohl bestimmte Bereiche wie Schmerz, Müdigkeit oder Depression nicht angemessen abbilden kann, als auch keine Schlüsse zulässt, wie der Patient zu diesen Änderungen steht.

Osoba<sup>259</sup> bezieht sich in seiner Arbeit zur Integration von PRO in die klinisch-praktische Arbeit auf die Annahme von Wilson und Cleary, dass die Flussrichtung innerhalb des Modells vornehmlich unidirektional von einer unter- auf eine übergeordnete Ebene führt. Diesen Umstand modifiziert Osoba und erweitert das Modell auf bidirektionale Flussrichtungen, so dass ebenso auch übergeordnete Ebenen untergeordnete beeinflussen können. Hierzu zitiert er zwei Arbeiten<sup>103, 104</sup>, in denen sich die Verbindung zwischen der globalen Lebensqualität und Symptomen bzw. der kognitiven Funktion, nicht bestimmen lässt. Teils scheint es, dass die schlechten Werte für Symptome und Funktion schlechten Werten in der Lebensqualität vorausgehen, teils, dass diese diesen folgen. Osoba betrachtet den Vorteil der Einführung von bidirektionalen Flussrichtungen in einer genaueren Abbildung von Ursache- und Wirkungsprinzipien zwischen den einzelnen Ebenen. Die einzige unidirektionale Verbindung bleibt zwischen physiologischen Variablen und Symptomen bestehen.

Ganz und Goodwin<sup>125</sup> beziehen sich in ihrer Arbeit zur Rolle der HRQoL in Studien zum Symptommanagement auf die Ausführungen Osobas. Sie beurteilen die Berücksichtigung bidirektionaler Einflüsse als bedeutsam, da bei einer Behandlung die Ursache der Angriffspunkt einer Therapie sein soll und nicht der nachfolgende Effekt. Diese Möglichkeit ergibt sich erst durch die Anerkennung gegenseitiger Beeinflussungen zwischen verschiedenen Ebenen. Als Beispiel überlegen sie, dass Symptome sowohl Ursache (z. B. Übelkeit) einer Lebensqualitätsproblematik sein können als auch deren Ausdruck (z. B. Müdigkeit, Schwäche, Niedergeschlagenheit).

### 5.2.2.2 Die ICF der WHO

Die ICF geht auf den Beschluss WHA54.21 der 54. Vollversammlung der WHO im Mai 2001 zurück. Sie löst die vorher gültige Internationale Klassifikation der Schädigungen, Fähigkeitsstörungen und Beeinträchtigungen (ICIDH) ab. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Vollversion der deutschen Ausgabe der ICF, Stand Oktober 2005<sup>79</sup>. Die ICF gehört zu den von der WHO herausgegebenen Klassifikationssystemen, zu denen auch die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD) gehört.

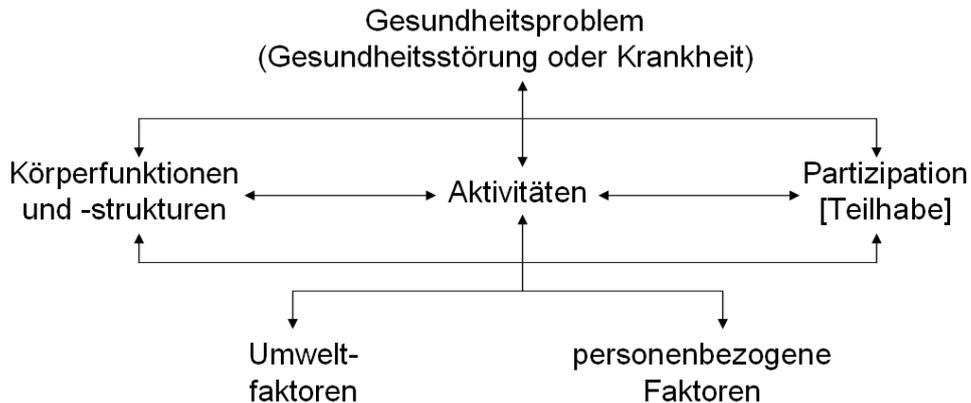
Ziele der ICF sind:

- Lieferung einer wissenschaftliche Grundlage für das Verständnis eines Gesundheitszustands
- Angebot einer gemeinsamen Sprache für die Abbildung von Gesundheitszuständen
- Ermöglichung (auch internationaler) Datenvergleiche
- Systematisches Verschlüsselungssystem.

Im Zentrum der ICF steht die Beschreibung des Gesundheitszustands eines Individuums in den Dimensionen „Körperstrukturen und Funktionen“ (Anatomie/Physiologie), „Aktivitäten“ („...die Durchführung einer Aufgabe oder Handlung [Aktion] durch einen Menschen“) und Partizipation („Einbezogenheit in eine Lebenssituation“).

Der nach der ICF klassifizierbare Gesundheitszustand steht in unmittelbarer Wechselwirkung mit dem Gesundheitsproblem (klassifiziert nach ICD) sowie mit umwelt- und personenbezogenen Kontextfaktoren. Umweltbezogene Kontextfaktoren sind materielle, soziale und einstellungsbezogene Einflussgrößen, die dem individuellen (z. B. Familie, Arbeitsplatz, Schule) oder gesellschaftlichen (z. B. Behörden, informelle Netzwerke, Arbeitsumwelt, Gesetze, Weltanschauungen) Lebensumfeld des Betroffenen entstammen oder dort wirksam werden.

Personenbezogene Faktoren hingegen betreffen nur einen einzigen Menschen, seinen Hintergrund und seine Lebensführung. Beispielhaft werden in der ICF genannt: „Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Alter, andere Gesundheitsprobleme, Fitness, Lebensstil, Gewohnheiten, Erziehung, Bewältigungsstile, sozialer Hintergrund, Bildung und Ausbildung, Beruf sowie vergangene oder gegenwärtige Erfahrungen (vergangene oder gegenwärtige Ereignisse), allgemeine Verhaltensmuster, Charakter und individuelles psychisches Leistungsvermögen“<sup>79</sup>. Da diese Faktoren sehr unterschiedlich sind und von Person zu Person variieren, werden sie in der ICF nicht weiter dargestellt. Abbildung 4 zeigt die Struktur der ICF.



**Abbildung 4: Komponenten der ICF, Darstellung nach<sup>79</sup>**

ICF = Internationale Klassifikation von Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit.

Die nach der ICF standardisierte Beschreibung eines Gesundheitszustands basiert auf einem alpha-numerischen Code, der sich über vier Ebenen erstrecken kann und aus bis zu sechs Stellen besteht (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Beispielkodierung (ICF)**

Code	Beschreibung	Ebene
b2	Sinnesfunktionen und Schmerz	Erste Ebene
b280	Schmerz	Zweite Ebene
b2801	Schmerz in einem Körperteil	Dritte Ebene
b28010	Kopf- und Nackenschmerz	Vierte Ebene

ICF = Internationale Klassifikation von Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit.

Der Code dient zunächst der Beschreibung (Verortung) eines Konstrukts im System. Er erhält eine wertende Aussage, wenn ihm ein erstes Beurteilungsmerkmal zugeteilt wird. Dieses wird mittels eines Punkts vom Code abgetrennt und erstreckt sich vom Wert 0 bis zum Wert 4. 0 bedeutet, dass kein Problem vorliegt, 1, dass das Problem leicht, 2 mäßig, 3 erheblich und 4 voll ausgeprägt ist.

Die ICF gibt vor, welche Konstrukte zur standardisierten Beschreibung von Gesundheitszuständen zu erfassen sind, nicht aber wie diese gemessen werden sollen<sup>160, 321</sup>. An dieser Stelle ergibt sich die Verbindung zum Thema der PRO. Körperfunktionen, die Fähigkeit, Aktivitäten ausführen zu können und die Fähigkeit zur sozialen Teilhabe gehören zu den Kernkonstrukten, die mithilfe von PRO abbildbar sind. Von einem WHO-Kooperationszentrum (ICF research branch) werden weiterhin sogenannte „Core sets“ definiert, die differenzierter vorgeben, welche Unterkategorien zur Beschreibung welcher Krankheitsbilder zum Einsatz kommen sollten – Messinstrumente werden allerdings auch in den „Core sets“ nicht vorgegeben. Beispielhaft illustrieren lässt sich diese Beziehung anhand der Arbeiten des OMERACT-Netzwerks: Während in der Rheumatologie Einigkeit darüber herrscht, dass die Kategorien der ICF sinnvoll zur Beschreibung von PRO für rheumatische Krankheitsbilder sind, besteht keine Einigkeit darüber, wie diese zu messen sind. Die Zusammenstellung geeigneter Messinstrumente hat sich die OMERACT zur Aufgabe gemacht<sup>321</sup>.

## Modifikation

Doward und McKenna<sup>86</sup> beschreiben eine Erweiterung der ICF um das Konzept der Gesamtlebensqualität. Aus Praktikabilitätsgründen beziehen sie sich in ihrer Beschreibung zur Anwendung der ICF auf deren Vorgängerin, die ICIDH. Sie stellen somit die Kategorien Schädigung (impairment), Funktionsstörung (disability) und Beeinträchtigung (handicap) in den Mittelpunkt. In diesen Kategorien sehen sie eine lineare Progression, die aber nicht gezwungenermaßen ablaufen muss<sup>228</sup>. Das Modell, das Doward und McKenna auf Basis dieser drei Faktoren entwickeln, will im Endeffekt eine Aussage zur HRQoL machen<sup>86</sup>. Diese wird, nach Ansicht der Autoren, durch Schädigungen und Funktionsstörungen (in Form von Symptomen und beeinträchtigten physischen oder psychischen Funktionen) beeinflusst. In ihrem Fazit bezeichnen sie die Summe von Symptomen und Funktionsstörungen als Indikator für die HRQoL, die sie explizit mit dem Gesundheitsstatus gleichsetzen. Da nach der Logik dieser Systematik aber eine eingeschränkte Person niemals eine gute Lebensqualität haben könnte, gehen die Autoren im nächsten Schritt dazu über, die Gesamtlebensqualität als Endpunkt ihres Modells zu betrachten. Die Gesamtlebensqualität geht über die WHO-Klassifikationen hinaus. Sie umfasst die HRQoL, die sich als Ergebnis aus Symptomen und Funktionsstörungen ergibt und somit im Rahmen der WHO-Klassifikationen bewegt, aber unterliegt auch anderen Einflüssen, wie der Persönlichkeit, dem sozialen Umfeld, der Umwelt, der Kultur, der Ökonomie und der Demografie. Für diese Endstufe wird so die nachdrückliche Linearität der Entwicklung verworfen.

### 5.2.2.3 Das Modell von Valderas und Alonso

Valderas und Alonso<sup>337</sup> nehmen für ihr Klassifikationssystem eine umfassende Integration der beiden oben beschriebenen Modelle vor. Die Grundlage liefert das Modell von Wilson und Cleary, in das die Kategorien der ICF integriert werden (siehe Abbildung 5).

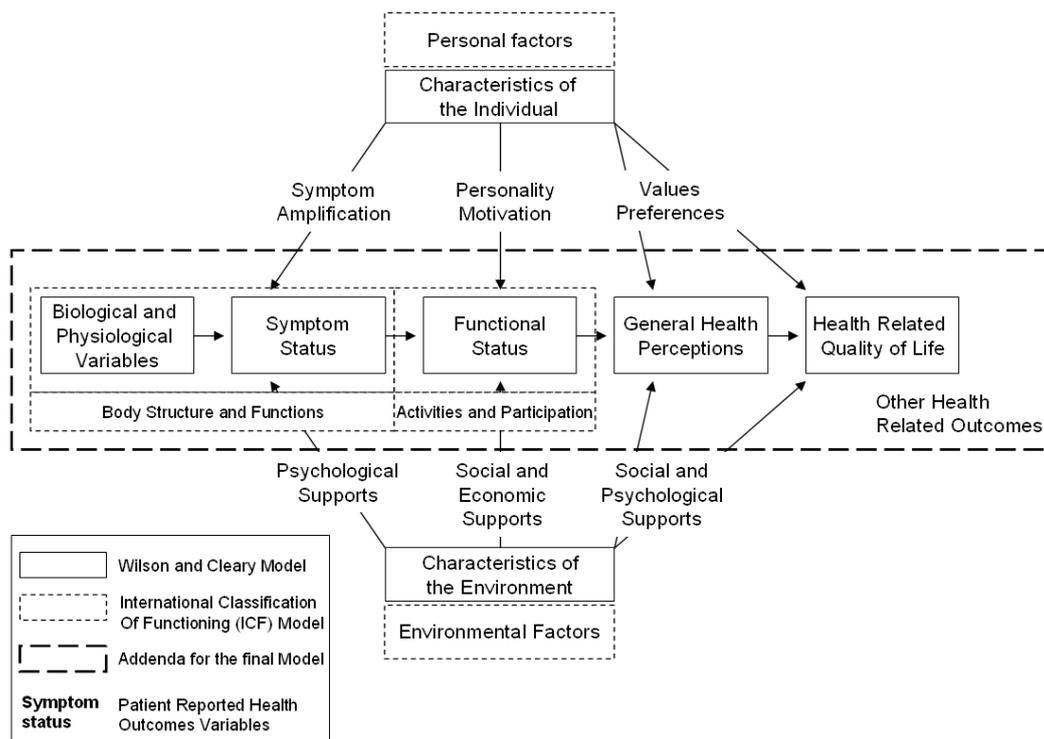


Abbildung 5: Modell nach Valderas und Alonso, Darstellung nach<sup>337</sup>

Im Gegensatz zu den beiden oben beschriebenen Modellen, die lediglich eine Definition und Ordnung von Endpunkten nach inhaltlichen Gesichtspunkten liefern, klassifiziert das Modell von Valderas und Alonso Instrumente, die zur Messung von PRO eingesetzt werden.

Die Beschreibung und Klassifikation erfolgt unter drei Gesichtspunkten:

1. Konstrukte
2. (Ziel-) Population
3. Messung.

Die Klassifikation liefert somit Informationen darüber, welche und wessen Daten wie erhoben werden. Die Beschreibung der Konstrukte orientiert sich eng am Modell von Wilson und Cleary. Unterschieden werden:

- Symptome, klassifiziert mittels ICD
- Funktionsstatus, klassifiziert mittels ICF
- Gesundheitswahrnehmung
- HRQoL
- Andere gesundheitsbezogene PRO (z. B. Zufriedenheit [mit der Versorgung], Benachteiligung, Belastbarkeit).

Die Zielpopulation ist zu beschreiben nach:

- Alter
- Geschlecht
- Erkrankung, klassifiziert mittels ICD
- Kulturkreis (Nationalität, Sprache)

Die Messung der Konstrukte erfolgt nach folgenden Gesichtspunkten:

- Metrik, mit den Unterkategorien Psychometrie, Ökonometrie, Klinimetrie und einer Sammelkategorie für nicht zuordbare Systeme (vergleiche auch Abschnitt 5.2.3).
- Dimensionalität mit den Unterkategorien Index-, Profilinstrumente und Instrumente, die sowohl zur Index- als auch zur Profilbildung geeignet sind.
- Adaptationsfähigkeit (adaptability) nach dem Ausmaß der Standardisierung: komplette Standardisierung, Teilstandardisierung, keine Standardisierung (Individualisierung).

### 5.2.3 Operationalisierung

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Messung von PRO. Die grobe Gliederung des Kapitels orientiert sich am Modell für die Entwicklung und Modifikation von PRO-Messinstrumenten aus dem Guidance-Dokument der FDA<sup>110</sup>. In diesem Modell werden folgende Verfahrensschritte abgebildet:

- Festlegung des konzeptionellen Rahmens für ein Messinstrument,
- Instrumentenentwicklung,
- Bestimmung der Messeigenschaften des Instruments sowie
- Anwendung und Modifikation.

Dabei ist festzuhalten, dass es sich bei der Instrumentenentwicklung in der Regel um keinen linearen sondern um einen iterativen Prozess handelt<sup>262</sup>. Spezifische Verfahrensschritte, die sich auf die FDA-konforme Medikamentenbeschreibung (labelling claims) beziehen, werden für den vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt.

#### 5.2.3.1 Konzeptioneller Rahmen

Die FDA sieht auf der ersten Entwicklungsstufe drei Schritte vor. Diese umfassen die Identifikation von den im jeweiligen Kontext relevanten Konstrukten und Domänen, die Festlegung der Zielpopulation und die Aufstellung eines Modells potenzieller Beziehungen zwischen den Konstrukten.

## Beschreibung des konzeptionellen Rahmens

Im konzeptionellen Rahmen für eine PRO-Messung wird festgeschrieben, wie der in einer Forschungsfrage definierte Informationsbedarf in ein Messkonzept für PRO überführt wird. Dabei ist es zunächst irrelevant, in welchem Kontext die PRO-Messung stattfindet – im Kontext von epidemiologischen oder klinischen Studien, Qualitätssicherungsmaßnahmen oder im Rahmen der Versorgung individueller Patienten<sup>301</sup>. Für den konzeptionellen Rahmen werden die entscheidungsrelevanten Konstrukte und Zielgrößen identifiziert und theoretisch begründet, die relevante Zielpopulation eingegrenzt und die zu untersuchenden Hypothesen formuliert. Es folgt die Auswahl von Items, die geeignet sind, in der beschriebenen Population die in den Hypothesen angesprochenen Konstrukte abzubilden<sup>287, 334</sup>.

## Identifikation von Konstrukten und Zielgrößen

Die terminologische Unterscheidung zwischen Konzepten (und gegebenenfalls Domänen bei multidimensionalen Konzepten), Zielgrößen, Endpunkten und Instrumenten ist bei der Beschreibung des konzeptionellen Rahmens essenziell. Am Beispiel der Erfassung der Schmerzstärke lässt sich die Terminologie erläutern:

- Konzept: Schmerzstärke
- Zielgröße: Veränderung der Schmerzstärke
- Messinstrument: VAS
- Endpunkt: Veränderung der Schmerzstärke, gemessen mit der VAS in einem definierten Beobachtungszeitraum<sup>262</sup>.

Von der FDA<sup>262</sup> wird vorgeschlagen, die zur Beantwortung einer Forschungsfrage notwendigerweise zu messenden Konstrukte mit ihren relevanten Zielgrößen und Endpunkten in einem Endpunktmodell darzustellen. Im Fall von Therapiestudien bestimmen das Krankheitsbild (mit seinen spezifischen Symptomen) und der Krankheitsverlauf die Wahl von relevanten Konstrukten und Zielgrößen. Die Forschungsfrage dagegen bestimmt die Priorisierung der gewählten Konstrukte. Das Endpunktmodell, das nicht auf PRO beschränkt ist, erlaubt die Darstellung der Beziehungen zwischen Konstrukten und Endpunkten sowie ihre Hierarchisierung (z. B. als primäre, sekundäre und weitere Endpunkte).

**Beispiel:** Eine Zulassungsstudie für ein progressionshemmendes Medikament gegen maligne Kopfhals-Tumore wählt die Lebensverlängerung und das progressionsfreie Überleben (radiologisch und klinisch gemessen) als prioritäre Konstrukte, Verbesserung des Lebens gemessen als arztberichteter Funktionsstatus, sowie patientenberichtete Schluck-, Sprechfähigkeiten und die Fähigkeit Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) auszuführen als hierarchisch nachgeordnete Konstrukte. Bei einer chronischen Erkrankung, die nicht akut lebensbedrohlich ist, könnte eine Hierarchisierung genau entgegengesetzt aussehen<sup>262</sup>.

Das Aufstellen von hypothesengesteuerten Endpunktmodellen als Leitfaden für die Planung von klinischen Studien wird, in Abwandlung, auch von anderen Autorengruppen propagiert<sup>33, 211, 216</sup>.

## Zielpopulation

In der gesichteten Literatur besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass Instrumente zur Erfassung von PRO auf die zu untersuchende Population zugeschnitten sein müssen<sup>266, 259, 216, 279, 121</sup>. Die Verwendung von nicht angepassten Instrumenten kann zum Verlust von Informationen führen<sup>266, 121</sup>. Zu den Populationscharakteristika, die die Instrumenteneigenschaften bestimmen, gehören in erster Linie das Krankheitsbild (mit seinen vorliegenden Symptomen, Ausprägungen und gegebenenfalls geplanten therapeutischen Interventionen) und demografische Charakteristika<sup>115, 334</sup>. Instrumenteneigenschaften, die auf Populationscharakteristika adaptierbar sind, sind z. B. die Art der Erhebung (Interview, Fragebögen, elektronische Datenerfassung), die Länge und Komplexität des Erhebungsinstruments. Populationscharakteristika bestimmen auch den Anteil potenziell fehlender Werte, die bei Studien- und Analyseplanung einzukalkulieren sind<sup>279</sup>.

Letztendlich bestimmen auch Populationscharakteristika, in welchem Umfang die Erhebung von PRO überhaupt möglich ist. In einigen Fällen, in denen es den Betroffenen nicht möglich ist angemessene

Antworten zu geben, muss auf eine ergänzende oder ausschließliche Befragung von Proxies (z. B. Eltern, Pflegende, Partner) zurückgegriffen werden, obwohl dieses Vorgehen nicht der Vorgabe „patient reported“ entspricht<sup>334</sup>.

### 5.2.3.2 Zweite Stufe: Instrumentenentwicklung

Wenn im Nachfolgenden der Terminus „Instrument“ verwendet wird, sind Fragebögen, d. h. Befragungsinstrumente gemeint.

Nach der FDA-Guidance<sup>110</sup> umfasst die Entwicklung eines Instruments zur Messung von PRO folgende Arbeitsschritte:

- Einbindung von Patienten in den Prozess
- Generierung von Items
- Festlegung von Erinnerungszeitraum, Antwortmöglichkeiten und -formaten
- Festlegung von Applikationswegen und Modalitäten der Datensammlung
- Validierung durch kognitive Interviews mit Patienten
- Pilottestung
- Dokumentation der Inhaltsvalidität.

Auf die Darstellung der prozeduralen Arbeitsschritte wird an dieser Stelle verzichtet, es werden lediglich die Punkte, die die Instrumenteneigenschaften charakterisieren, herausgegriffen.

#### Grundlegende Instrumentencharakteristika

Die im Folgenden genannten Instrumententypen repräsentieren den psychometrischen Ansatz (im Gegensatz zum präferenzbasierten Ansatz). Im Zentrum des psychometrischen Ansatzes stehen die Beschreibungen der externen, der internen und der antizipierten Erfahrungen des Individuums<sup>233</sup>. Diese Erfahrungen können sich auf das Vorhandensein, die Häufigkeit und die Intensität von Symptomen, Verhaltensweisen, Fähigkeiten oder Gefühlen des Befragten beziehen<sup>135</sup>.

Dem psychometrischen Ansatz lassen sich zwei Instrumententypen zuordnen: das Profil- und das Indexinstrument. Einige Autoren ordnen ausschließlich das Profilinstrument dem psychometrischen Ansatz zu<sup>67</sup>. Es ergibt für verschiedene Dimensionen (physisch, psychisch, sozial, etc.) separate Werte<sup>25, 160</sup>. Hierin liegt für Klinik und Forschung der Vorteil, dass die Effekte, die durch eine Intervention erzielt werden, in verschiedenen Dimensionen abgebildet werden können und somit ein multidimensionales Bild des Zustands des Patienten entsteht<sup>67</sup>. Die Bildung eines Summenscores, der alle Dimensionen zusammenfasst, ist grundsätzlich nicht ausgeschlossen<sup>25, 160</sup>.

Als Beispiel für ein psychometrisches Profilinstrument, für das Summenscores gebildet werden können, lässt sich der weitverbreitete SF-36 nennen. Dieser besteht aus 36 Fragen, die sich in acht Dimensionen unterteilen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, emotionale Rollenfunktion, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden). Zehn Einzelfragen lassen sich mit einem Wert auf der Skala der Dimension „physische Funktionsfähigkeit“ erfassen, ebenso wie vier individuelle Fragen sich zu einem Wert auf der Skala der Dimension körperliche Rollenfunktion zusammenfassen lassen. Die Ergebnisse der acht Dimensionen bilden ein Profil des Befragten. Jeweils vier Dimensionen, die vier erst- und die vier letztgenannten, lassen sich darüber hinaus weiter gruppieren zu einem körperlichen und einem psychischen Summenscore. Diese können mit den Resultaten eines Indexinstruments verglichen werden.

Indexinstrumente unterscheiden sich von Profilinstrumenten dadurch, dass sie nur einen einzigen Wert ausgeben<sup>67</sup> anstelle mehrerer Werte für verschiedene Dimensionen. Sie werden zumeist dem präferenzbasierten Messansatz zugeordnet<sup>67, 47, 135, 25, 160</sup>. Ihr Haupteinsatzgebiet ist die Generierung von Nutzwerten für ökonomische Evaluationen.

Befragungsinstrumente lassen sich nach verschiedenen Eigenschaften kategorisieren und klassifizieren. Die erste dieser Eigenschaften ist die Populationsspezifität. Hier existieren generische, spezifische und individuelle Instrumente. Generische Instrumente sind unabhängig von spezifischen Populations-

charakteristika einsetzbar<sup>67, 19, 37, 52, 370, 216, 130</sup>. Sie sind weder alters-, krankheits- oder behandlungs-spezifisch<sup>160, 259, 258</sup>, sondern ermöglichen Vergleiche von Ergebnissen über Krankheits- und Populationsgrenzen bis zur Normalpopulation<sup>19, 370, 380, 160, 25, 259, 128</sup>. Dies betrifft auch unvorhersehbare Effekte<sup>128</sup>. Gerade die Fähigkeit, unvorhersehbare Effekte zu erkennen, führt dazu, dass generische Instrumente im Bereich neuer Technologien, deren komplettes Wirkungsprofil noch nicht bestimmt ist, eingesetzt werden<sup>160</sup>. Ihre Sensitivität für Veränderungen gilt allerdings als eingeschränkt<sup>19, 25, 52, 370</sup>. Außerdem drohen Deckeneffekte, da generische Instrumente in den betroffenen Bereichen nicht präzise genug messen können<sup>25</sup>.

Spezifische Instrumente hingegen fokussieren sich auf die Untersuchung von Populationen mit bestimmten Eigenschaften. Am häufigsten finden sich krankheitsspezifische Instrumente<sup>19, 67, 37, 52, 370, 380, 25, 160, 258</sup>. Es gibt auch Instrumente, die zum Einsatz in Populationen mit umschriebenen Funktionsstörungen, Symptomen, einer bestimmten Behandlungsform oder einer Kombination der genannten Charakteristika konzipiert werden<sup>160, 259, 130</sup>. Im Vergleich zu den generischen Instrumenten sind sie sensitiver in der Abbildung von krankheitstypischen Veränderungen<sup>37, 19, 52, 380, 160, 128, 258</sup>. Ihre Fokussierung auf unmittelbar relevante Domänen verringert den Befragungsaufwand und führt möglicherweise zu einer gesteigerten Akzeptanz durch den Patienten<sup>52, 160, 25</sup>. Ein Nachteil dieser Instrumentenart ist jedoch, dass sie zur Untersuchung von (gesunden) Kontrollgruppen nicht geeignet ist<sup>37</sup>.

Individuelle Instrumente befassen sich mit Bereichen, die ein einzelner Patient als wichtig erachtet<sup>160</sup>. Der Gedanke hinter diesen Maßen ist, dass nicht jedes Individuum die gleiche Reaktion auf einen Lebensumstand zeigt und unterschiedliche Dinge als wichtig erachtet<sup>37</sup>. Diese Instrumente sind nicht standardisiert<sup>160</sup>. Die Ergebnisinterpretation erfolgt auf einer Fall-zu-Fall-Basis und nicht im Rahmen aggregierter Werte. Ihre Verwendbarkeit in klinischen Studien ist eingeschränkt, da mit der Anwendung ein hoher Aufwand verbunden ist<sup>160</sup>.

Im Gegensatz zum psychometrischen Ansatz werden im präferenzbasierten bzw. nutzentheoretischen Ansatz keine Eigenschaften eines Gesundheitszustands erfasst, sondern der Wert, den Individuen diesem Gesundheitszustand beimessen<sup>135, 37</sup>. Dieser Messansatz wird vor allem bei der Bearbeitung von gesundheitsökonomischen Fragestellungen angewendet<sup>25, 47, 135, 380, 130</sup>.

Die Wertschätzung eines Gesundheitszustands wird mit verschiedenen Methoden erfasst: beispielsweise einfache Bewertungsskalen (numeric rating scales) zur Registrierung der Bereitschaft, Lebenszeit zur Verbesserung des Gesundheitszustands zu opfern (time-trade-off) oder ein quantifiziertes Sterberisiko zur Verbesserung eines Gesundheitszustands in Kauf zu nehmen (standard gamble)<sup>47, 233</sup>. Als Vorteile der präferenzbasierten Methoden werden ihre Nähe zur Entscheidungsfindung<sup>37</sup> sowie die direkte Integration von Risikopräferenzen in den Messprozess angeführt<sup>135</sup>. Als nachteilig gelten vor allem die Komplexität der (meisten) Messmethoden und Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse<sup>135</sup>.

### Itemgenerierung

Die FDA definiert ein Item wie folgt: „An individual question, statement, or task (and its standardized response options) that is evaluated by the patient to address a particular concept“.

Grundsätzlich ist die Nutzung bestehender Instrumente und somit bereits existierender Items der Generierung neuer Items vorzuziehen. Die Generierung von neuen Items ist ein komplexer und methodisch aufwändiger Prozess<sup>233</sup>. So werden hierzu Literaturreviews, Reviews von anderen Instrumenten, Fokusgruppen, Tiefeninterviews, Surveys der Zielpopulation, Inhaltsanalysen aus vorhandenen Datenquellen oder Expertenpanels angewendet<sup>334</sup>.

Es herrscht Konsens darüber, dass Sichtweisen, Erfahrungen und Meinungen von Patienten (Fokusgruppen!), von Experten, die im betreffenden Bereich tätig sind (ausdrücklich nicht nur Ärzte) und aus der Literatur zum betreffenden Thema bei der Generierung von Items zu berücksichtigen sind<sup>266, 305</sup>.

Foster et al.<sup>111</sup> benennen allerdings auch spezifische Schwächen der einzelnen Zugangswege. Patienteninterviews und Fokusgruppen bergen die Gefahr, dass sehr lange Itemlisten entstehen, von denen nicht jeder Punkt in Verbindung zur Fragestellung der Untersuchung steht. Die Heranziehung von Expertenmeinungen und Literatur hingegen kann zur Integration einer Fachsprache in den Prozess führen, die für Patienten nicht ohne Weiteres verständlich ist. Ebenso kann ein Konflikt dadurch entstehen, dass sich die Einschätzung der Bedeutung eines Items zwischen Arzt und Patient wider-

spricht. Die Autoren empfehlen daher sowohl die Sichtweise Betroffener als auch die von Experten zu berücksichtigen.

Verschiedene Autoren sehen eine besondere Bedeutung der Fokusgruppen als Instrument für eine konstruktive Patientenbeteiligung an der Itemgenerierung bzw. am Gesamtprozess der Fragebogenentwicklung. Meyer und Clayton<sup>233</sup>, Atkinson<sup>17</sup> et al. und Leidy und Vernon<sup>211</sup> betonen die spezielle Rolle der Fokusgruppen bei der Sicherung von Messeigenschaften, insbesondere der Inhaltsvalidität. Eine besondere Form, unter Verwendung moderner Informationstechnologie, sind internetbasierte Fokusgruppen, die z. B. zur interkulturellen Abstimmung bei der Itemgenerierung genutzt werden können<sup>17</sup>.

### CTT und IRT

Die CTT und die IRT stellen das gedankliche Grundgerüst für die Entwicklung von Fragebögen und Items dar.

Seit der Mitte des 20. Jahrhunderts gilt die CTT als vorherrschend<sup>227, 233</sup>.

DeVellis fasst in seinem Übersichtsartikel die Prinzipien der CTT zusammen<sup>82</sup>. Im Zentrum steht die Annahme, dass ein wahrer Wert für eine Variable vorliegt. Das Ziel einer Messung ist es, diesen wahren Wert möglichst genau abzubilden. Ein gemessener Wert setzt sich also immer aus dem wahren Wert und einem Fehlerwert zusammen. Da die Fehlerwerte zufällig und unabhängig voneinander sind, so die Annahme, neutralisieren sie sich in der Mittelwertbildung über mehrere Messungen hinweg. Die Voraussetzung, um Genauigkeit in der Messung zu erreichen, ist, dass mehrere Items, die eine Variable messen sollen, nur die Beziehung zu dieser Variablen gemeinsam haben dürfen. Hierbei spricht man von Unidimensionalität und kann die strikte Parallelität der Items als gegeben ansehen. Außerdem muss gewährleistet sein, dass die Fehler der Items unabhängig voneinander und dem Wert der Variablen sind, dass jedes Item ein ebenso guter Indikator für den wahren Wert ist, wie jedes andere Item in einem Satz und dass der Beitrag des Fehlers, den ein Item zur totalen Varianz beiträgt, unter allen Items identisch sein muss.

Wichtige Aspekte in diesem Kontext sind die Reliabilität und Validität der Skalen, zu denen einzelne Items zusammengefasst werden. Die Frage der Reliabilität einer Skala steht im Zusammenhang mit der Überlegung, dass ein Item die Variable möglichst präzise abbilden muss. Das relevante Maß, das von der Korrelation zwischen den Items und der Anzahl der Items abhängt, ist Cronbachs Alpha. Das Vorliegen der Reliabilität einer Skala ist eine Notwendigkeit für das Vorhandensein ihrer Validität; jedoch muss dieser Zusammenhang nicht zwangsläufig bestehen. Grundsätzlich unterliegt die Validierung einer Skala zwei Zielen: Erstens soll bewiesen werden, dass der Fokus der Items der interessierenden Variablen entspricht. Zweitens soll gezeigt werden, dass die abgebildeten Werte inhaltlich mit dem Verständnis dessen harmonisieren, was man von den Manifestationen des zugrunde liegenden Phänomens in der Realität erwartet.

Es gibt einige Kritikpunkte an der CTT. McHorney nennt zwei Aspekte. Verschiedene Items, die dasselbe Konstrukt messen, können nicht unbedingt zu einer gemeinsamen Metrik zusammengefasst werden. Man spricht hier von Testabhängigkeit. Weiterhin wird kritisiert, dass verschiedene Stichproben unterschiedliche Maße für Items und Skalenparameter ergeben. Dadurch wird die Nützlichkeit eines Satzes von Items für verschiedene Stichproben beschränkt. Man spricht in diesem Fall von Gruppenabhängigkeit<sup>227</sup>. Meyer und Clayton beanstanden, dass die Übertragung einer Skala in eine neue Population mit einer erneuten Messung der Reliabilität und der Festlegung neuer Normwerte einhergehen muss. Ebenso sehen sie es als negativ, dass die CTT nicht zwischen den Charakteristiken des Instruments und der messenden Person unterscheidet. Eine weitere Limitation ist für sie, dass die CTT nur einen einzigen Reliabilitätswert für eine Skala angibt, obwohl es bekannt ist, dass die Präzision mit dem Level der zugrunde liegenden Eigenschaft variiert, und dass die Instrumente der CTT lang und umfangreich sein müssen, um das Ziel einer präzisen und breiten Informationsgewinnung zu gewährleisten<sup>233</sup>.

Die IRT dagegen wird in der Literatur zu PRO als Alternative zur CTT betrachtet<sup>227, 51, 216, 233</sup>. Auch bei der IRT geht es darum, die Ausprägung einer unbeobachtbaren (latenten) Eigenschaft anhand von Indikatoren (Antworten auf ein Befragungssitem) abzuschätzen. Der Schätzung liegt ein statistisches Modell zugrunde, wonach die Wahrscheinlichkeit eine bestimmte Antwort auf ein Befragungssitem zu

geben von der Ausprägung der zu schätzenden Eigenschaft bestimmt wird (z. B. ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass ein Patient mit einer schweren Depression die Frage „Haben Sie aufgrund emotionaler Probleme in der letzten Zeit weniger leisten können als Sie sich vorgenommen hatten?“ mit „Ja“ beantwortet). Die mathematische Funktion, die den Zusammenhang zwischen Antwortwahrscheinlichkeit und Merkmalsausprägung beschreibt, heißt Item-Response-Funktion und stellt sich grafisch, im einfachsten Fall, als S-förmige Kurve dar. Aus der Item-Response-Funktion lassen sich weiterhin der Schwellenwert des Items (Wahrscheinlichkeit „Ja“ oder „Nein“ zu antworten: 50 %) und die Diskriminationsfähigkeit ableiten. Zur Messung eines Konzepts werden in der Regel aus mehreren Items bestehende Skalen verwendet, wobei jedes einzelne Item zur Modellierung des Ergebnisses beiträgt (IRT-Modelle). Die einfachen Modelle setzen Unidimensionalität (alle Items messen die gleiche latente Eigenschaft) und statistische Unabhängigkeit der Itemantworten voraus. Eine weitere wichtige Kenngröße ist die Informationsfunktion, die ausdrückt, wie gut das IRT-Modell zwischen Individuen mit verschiedener Merkmalsausprägung unterscheiden kann. Im Gegensatz zur Reliabilität in der CTT gibt die Informationsfunktion auch Auskunft darüber, wie gut die Differenzierung bei unterschiedlichen Graden der Merkmalsausprägung funktioniert. Die Abschätzung der Itemparameter und die Beurteilung der Passgenauigkeit des IRT-Modells werden als IRT-Kalibrierung bezeichnet<sup>51</sup>.

Bei der Entwicklung von Messinstrumenten auf der Grundlage der IRT ist es möglich, den Zusammenhang zwischen jedem einzelnen Item und dem zu messenden Konzept darzustellen und so den Beitrag der Einzelitems zur Messung zu bestimmen. Hierdurch werden nicht-korrelierte Items entfernt, um das Messinstrument zu verkürzen. Die Information zur Messgenauigkeit der Items bei unterschiedlichen Merkmalsausprägungen kann verwendet werden, um das Instrument bedarfsgerecht zu adaptieren<sup>50</sup>.

Das im nächsten Abschnitt vorgestellte Computeradaptive Testen (CAT) basiert auf der IRT.

## CAT

Das CAT ist die Anwendung der IRT im Rahmen der Messung<sup>227</sup> und nicht mit computergestützten Befragungsmethoden zu verwechseln<sup>102</sup>.

Das CAT verwendet einen iterativen Algorithmus zur Auswahl der Fragen. Dieser zieht aus der Antwort auf die vorangegangene Frage Rückschlüsse auf die Ausprägung des zu messenden latenten Merkmals des Probanden. Anhand dessen wird aus einem Itempool die nächste Frage ausgewählt, die für die geschätzte Merkmalsausprägung die besten Messeigenschaften aufweist. Der Befragungsprozess wird so lange fortgeführt, bis vorbestimmte Eigenschaften, wie z. B. der minimale Standardfehler oder die maximale Skalenlänge erreicht sind. Hierdurch wird die Auswahl der Befragungsisems individuell an jeden einzelnen Probanden angepasst<sup>227, 51</sup>.

Die Protagonisten sehen folgende Vorteile der CAT gegenüber einer papierbasierten Befragung:

- Sie erfordert weniger Fragen bei gleicher Präzision der Messung.
- Sie erlaubt unmittelbare Rückschlüsse auf den Zustand des Probanden.
- Sie erlaubt Kommunikation zwischen Nutzern auf der Grundlage einer gemeinsamen (vom zugrunde liegenden IRT-Modell vorgegebenen) Metrik.
- Sie passt die Itemauswahl und die Testschwierigkeit an die Eigenschaften des Probanden an.
- Sie vermeidet ausgeprägte Decken- und Bodeneffekte.
- Sie eliminiert menschliche Fehler bei der Datenerfassung, -verarbeitung und -auswertung<sup>51</sup>.

Die Items, die zum CAT genutzt werden, stammen aus Itembanken, die eine große Anzahl Items enthalten<sup>227, 273</sup>, die mittels Fokusgruppen, semistrukturierter Interviews oder anderer qualitativer Techniken entwickelt werden. Diese Itembanken bestehen aus IRT-kalibrierten Fragen zu bestimmten Konzepten, die auf eine gemeinsame Metrik gebracht werden. Ein Aspekt, der bei der Zusammenstellung von Itembanken zu berücksichtigen ist, ist das Vorliegen des sogenannten „Differential Item Functioning“ (DIF)<sup>227, 273, 102</sup>. Hierunter versteht man die unterschiedliche Wahrnehmung eines Items durch verschiedene Personen, die über die gleichen Charakteristika verfügen. Es entstehen unterschiedliche Antworten, ohne dass hierfür das zu messende Phänomen verantwortlich ist. Der Einfluss des DIF ist umso größer, je kleiner die Anzahl der abgefragten Items ist. In diesem Zusammenhang ist

die Unidimensionalität von besonderer Bedeutung, da die Wahrnehmung eines Items durch verschiedene Probanden beim Bruch der Unidimensionalität das Ergebnis verzerrt.

Ein Beispiel für eine Itembank ist das Patient Reported Outcomes Measurement Information System<sup>118, 127, 157</sup>.

### **Ausgabeform, Recall und Skalen**

PRO werden üblicherweise mittels Selbstausfüllfragebögen erhoben<sup>52</sup>. Diese Fragebögen können entweder in Papierform oder elektronisch vorliegen. Die meisten Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass beide Verfahren vergleichbare Ergebnisse liefern<sup>361, 5, 152</sup>. Dale und Hagen beziehen in ihrem systematischen Review aus RCT und Quasi-RCT im Vergleich von computergestützten und papierlichen Befragungen den Standpunkt, dass die computergestützte Erhebung von PRO der in Papierform in den meisten Bereichen, wie z. B. Dauer der Befragung, Compliance oder Fehlerfreiheit der Daten, überlegen ist<sup>74</sup>. Einen Nachteil der computergestützten PRO sehen die Autoren in den häufigen technischen Fehlfunktionen. Der Einfluss des Mediums der Erhebung auf das Ergebnis wird auch an anderer Stelle thematisiert<sup>167, 121</sup>.

Wenn Probanden nicht in der Lage sind Fragebögen auszufüllen, kommen Erhebungsinstrumente wie Interviews oder die Befragung von Proxies zum Einsatz<sup>52, 279, 121, 219</sup>. Grundsätzlich gilt, dass bei jedem Verfahren, bei dem eine andere Person als der Patient in den Prozess der Beantwortung involviert ist, diese Person nur dann Hilfestellung bieten soll, wenn es unbedingt notwendig ist<sup>52</sup>.

Die Recall-Periode bezeichnet den Zeitraum, den der Befragte zur Beantwortung der Frage überblicken muss<sup>121</sup>. Ihre Länge ist abhängig von der Art der Erkrankung, der Symptome und/oder der Art einer zu untersuchenden Behandlungsform. Je kürzer die Recall-Periode ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit für eine systematische Ergebnisverzerrung durch Erinnerungsfehler (Recall-Bias)<sup>52, 121</sup>. Hufford und Shiffman betrachten den Recall-Bias sogar als den wichtigsten methodischen Faktor, der PRO-Daten beeinflusst<sup>167, 168</sup>. Dies führen sie auf die komplexen Erinnerungsvorgänge zurück, die bei einer Frage, die einen Rückblick erfordert, ausgelöst werden. Diese hängen, neben einigen Heuristiken, die zur Erinnerung herangezogen werden, auch von der Verankerung der Erinnerung in der Vergangenheit ab<sup>167, 168</sup>.

Die Graduierung von Antwortmöglichkeiten in Skalen muss so fein sein, dass auch kleine Unterschiede erfasst werden können<sup>52</sup>. Chassany et al. legen eine Unterscheidung zwischen Likert-Skalen und der VAS zugrunde<sup>52</sup>. Eine Likert-Skala umfasst, den Angaben der Autoren nach, vier bis sieben Antwortmöglichkeiten. Eine VAS lässt hingegen eine Erfassung von noch feineren Unterschieden zu. Dieses Konzept gilt aber als komplex und ist deshalb nicht für alle Patienten geeignet<sup>52</sup>. Auch Coons spricht die Likert-Skala und die VAS in ihrer Rolle als mögliche Antwortskalen an<sup>66</sup>. Er kritisiert allerdings die Vermischung der beiden Begriffe. Er definiert eine Likert-Skala als eine summative Multiitemskala und nicht als ein einziges Item. Außerdem ist eine Likert-Skala nicht an eine bestimmte Antwortskala gebunden, sie muss allerdings bipolar sein und einen neutralen Mittelpunkt haben. Eine VAS hingegen ist für ihn eine horizontale Linie, deren Endpunkte mit Ankern oder Beschriftungen versehen sind und die keine weitere Skalierung aufweist. Liegt eine weitere Skalierung von Abschnitten vor, bezeichnet er diese Skala als eine numerische Ratingskala<sup>66</sup>.

### **5.2.3.3 Dritte Stufe: Erfassung der Instrumenteneigenschaften**

Nach dem Vorschlag der FDA<sup>110</sup> gehören die Charakteristika Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität (responsiveness) zu den relevanten Eigenschaften eines Messinstruments.

#### **Validität**

Die Validität ist in der Literatur das am häufigsten besprochene Gütekriterium (in 16 der in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen).

Im Grunde gibt die Validität an, ob ein Messverfahren das misst, was es messen soll<sup>19, 37, 52, 262, 161, 147, 121, 233</sup>. In der Literatur werden mehrere Ansätze zur Prüfung von Validität unterschieden: Von Augenscheinvalidität wird gesprochen, wenn ein Instrument, oberflächlich betrachtet, das misst, was es messen soll<sup>37, 325, 121, 161, 266, 147, 111</sup>. Die Bewertung der Augenscheinvalidität ist rein subjektiv<sup>37</sup>.

Eine hohe Augenscheinvalidität eines Befragungsinstrumentes führt in der Regel zu einer hohen Akzeptanz unter den Befragten<sup>111</sup>.

Die Kriteriumsvalidität ist erreicht, wenn das mit einem neuen Messinstrument erzielte Ergebnis dem Resultat einer Messung mit dem Goldstandardverfahren entspricht<sup>67, 121, 111</sup>. Als Goldstandard gilt das Verfahren, das nach dem aktuellen Kenntnisstand das zu messende Konzept mit höchstmöglicher Sicherheit erfasst<sup>37, 40, 111</sup>. Da oft kein Goldstandard verfügbar oder seine Anwendung mit erheblichem Aufwand verbunden ist, wird bei PRO-Instrumenten häufig auf die Bestimmung der Kriteriumsvalidität verzichtet<sup>121, 219, 40</sup>.

Inhaltsvalidität wird der Grad abgebildet, in dem eine Zusammenstellung von Items ein Konstrukt abdeckt<sup>37, 40, 52, 67, 111, 161, 219, 325</sup>. Eine andere Betrachtung kommt zu dem Schluss, dass die Inhaltsvalidität zeigt, ob der Wert, den das Instrument ausgibt, repräsentativ für den eigentlichen Zustand ist<sup>130</sup>. Perfekte Inhaltsvalidität gilt als unerreichbar<sup>37</sup>. Um Inhaltsvalidität zu dokumentieren, ist es notwendig mit Experten und Patienten darüber zu sprechen, ob das Instrument in Hinsicht auf Fragen und Antwortmöglichkeiten verständlich, umfassend und akzeptabel ist<sup>52, 219</sup>. Die Sicherung der Inhaltsvalidität ist bereits im Prozess der Instrumentenentwicklung zu berücksichtigen<sup>121, 161, 278, 111</sup> z. B. durch die Nutzung von Fokusgruppen oder anderen qualitativen Methoden<sup>121, 278, 40</sup>. Über die Übereinstimmung von Augenschein- und Inhaltsvalidität bestehen unterschiedliche Meinungen<sup>278</sup>. Meyer und Clayton benutzen die Ausdrücke synonym<sup>233</sup>.

Konstruktvalidität stellt den Grad dar zu dem ein Instrument seiner theoretischen Fundierung entsprechend misst, was es messen soll<sup>40, 121, 130, 147, 219, 233, 266</sup>. Sie beschreibt, ob die Messung zu einem ähnlichen Ergebnis kommt wie ein Instrument, das vorgibt das selbe Konstrukt zu messen (konvergente Validität), und, ob die Messung zu einem anderen Ergebnis kommt als ein Instrument, das ein anderes Konstrukt misst (divergente Validität)<sup>219</sup>. Außerdem stellt sie dar, ob ein Instrument zu einem anderen Ergebnis kommt, wenn dies zu erwarten ist, z. B. in Gruppen verschiedener Patienten (diskriminante Validität)<sup>67, 278, 266, 147, 219</sup>. Die Konstruktvalidität lässt sich, nach der Ansicht von Chassany et al., in weitere Unterformen unterteilen<sup>52</sup>.

- Zur Erfassung der strukturellen Validität wird mittels verschiedener statistischer Verfahren (Faktoranalyse, Multitraitanalyse, Rasch-Analyse) untersucht bis zu welchem Grad die Skalenstruktur des Fragebogens, sprich die Kombination von Items innerhalb eines Konstrukts, unterstützt wird.
- Die klinische Validität bildet die logische Verbindung zu anderen Maßen.
- Die prädiktive Validität bezieht sich auf die Korrelation mit anderen Messungen in der Zukunft<sup>52, 130, 147, 266</sup>.
- Letztendlich wird sogar die Kriteriumsvalidität, unter dem Namen konkurrierende Validität, unter der Konstruktvalidität subsumiert<sup>52, 147, 266, 130, 233</sup>.

Die Konstruktvalidität spielt im Übrigen eine zentrale Rolle, wenn kein Goldstandard zur Verfügung steht<sup>37</sup>.

## Reliabilität

14 in der Literaturrecherche gefundene Publikationen beschäftigen sich inhaltlich mit der Reliabilität. Die Reliabilität bezieht sich auf die Konsistenz, Stabilität und Reproduzierbarkeit von Werten unter unveränderten Bedingungen<sup>67, 121, 130, 219, 266</sup>. Zusammengefasst gibt sie den Grad an, zu dem man zu unterschiedlichen Gelegenheiten zu identischen Ergebnissen gelangt<sup>37</sup>. Sie stellt das Verhältnis zwischen der Varianz des wahren Werts und der beobachteten Varianz dar<sup>67, 266</sup>. Die Reliabilität hängt von den Charakteristika der Instrumente und der befragten Population ab<sup>233</sup>.

Die Test-Retest-Reliabilität (auch als Intrarater-Reliabilität<sup>19</sup> oder Reproduzierbarkeit<sup>52</sup>) bezeichnet die Stabilität der Ergebnisse mehrerer Messungen eines konstanten Messgegenstands über einen Zeitraum hinweg<sup>37, 52, 147, 161, 219, 233, 262</sup>. Die Ergebnisse der Test-Retest-Reliabilität werden zumeist mithilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC)<sup>37, 52, 161, 266</sup> ausgedrückt. Der ICC drückt das Verhältnis zwischen der Varianz, die zwischen Gruppen (oder Befragungszeitpunkten) besteht, und der Gesamtvarianz aus<sup>266</sup>. Ein Wert von 0,7 für Gruppenvergleiche und ein Wert von 0,9 für individuelle Vergleiche werden als Mindestgrenze erachtet<sup>52, 161, 219</sup>. Die Test-Retest-Reliabilität wird in erster Linie

deswegen als problematisch angesehen, da die zugrunde liegenden Konstrukte, die gemessen werden sollen, nicht konstant sondern dynamisch sind. Sie sagt in der Bewertung dynamischer Prozesse wenig aus<sup>67, 147</sup>.

Die interne Konsistenz erfasst die Fähigkeit von Items, eine einzelne Domäne zu messen<sup>161</sup> bzw. stellt fest, ob alle Items des Instruments das gleiche Konzept messen<sup>37</sup>. An anderer Stelle wird die interne Konsistenz definiert als die Abbildung der Korrelation zwischen Items verschiedener Domänen und zwischen allen Items eines Fragebogens<sup>52, 121, 147, 219</sup>. Sie betrifft Instrumente mit vielen Items<sup>262, 161</sup>, wird durch eine einmalige Untersuchung erhoben<sup>266</sup> und normalerweise durch Cronbachs Alpha abgebildet<sup>37, 52, 121, 262, 161, 266, 147, 219, 40</sup>. Für dichotome Variablen wird die Kuder-Richardson-Formel<sup>37, 52</sup> zur Bestimmung der internen Konsistenz gebraucht. Ein Wert von mehr als 0,9 wird bei Vergleichen zwischen Individuen gefordert<sup>67, 121</sup>. Beim Vergleich zwischen Gruppen existieren verschiedene Mindestwerte, wie 0,5<sup>67</sup> oder 0,7<sup>52, 121, 219</sup>.

Die Interrater-Reliabilität bildet ab, ob zwei Untersucher zum gleichen Ergebnis kommen. Sie besitzt z. B. Relevanz bei der Nutzung von Interviewinstrumenten<sup>67</sup>. Eine Korrelation von mehr als 0,8 wird als Beleg für eine ausreichende Übereinstimmung gewertet<sup>52</sup>.

### Änderungssensitivität/Responsiveness

Die Begriffe Änderungssensitivität und Responsiveness werden in 14 Publikationen thematisiert. Grundsätzlich stellen diese Eigenschaften die Fähigkeit eines Instruments dar, klinisch relevante Veränderungen der Messgröße zu identifizieren<sup>19, 37, 52, 266, 278, 161, 111, 219, 130</sup>. Die Termini werden allerdings nicht immer einheitlich verwendet. Liang et al. verstehen unter Änderungssensitivität die Fähigkeit eines Instruments Veränderungen, unabhängig von ihrer Relevanz, zu erfassen, während sie für Responsiveness die Definition auf die Erfassung relevanter Unterschiede einschränken<sup>213</sup>. Andere Autoren betrachten die Responsiveness als Teil der Validität<sup>276, 278, 161, 275, 219</sup>. Ein standardisiertes Verfahren zur Bestimmung der Änderungssensitivität gibt es nicht<sup>37, 213</sup>.

In der Literatur finden sich zwei Ansätze, die unterschiedlichen Aspekte der Responsiveness beschreiben: Die interne Responsiveness (oder Veränderungssensitivität) gibt an, wie gut ein Instrument in der Lage ist, im Verlauf der Zeit auftretende Veränderungen der Messgröße zu erfassen. Beispielsweise lässt sie sich in Längsschnittstudien ermitteln<sup>276, 275</sup>, in denen eine Behandlungsmethode mit bekannter Wirksamkeit bei einem Krankheitsbild mit bekanntem klinischen Verlauf eingesetzt wird.

Zur Feststellung der internen Responsiveness kann ein verteilungsbasiertes Verfahren dienen. Dieses Verfahren setzt die durchschnittliche Veränderung zu einem Maß der Variabilität in Verbindung<sup>40, 161</sup>. Zu ihrer Prüfung werden verschiedene Messzahlen vorgeschlagen. Zu Beginn ist der paarweise T-Test zu nennen<sup>169</sup>. Die Maßzahl dieses Verfahrens stellt sich als Quotient aus der Differenz der Mittelwerte zu zwei Messzeitpunkten und dem Quotienten aus der SD dieser Differenz und der Wurzel der Befragten dar. Übersteigt der Wert des Quotienten 1,96, ist von einem änderungssensitiven Verfahren auszugehen. Eine weitere Herangehensweise ist die Erfassung der standardisierten Effektgröße<sup>37, 52, 307, 276, 266, 161, 262, 219, 169</sup>. Diese ist der Quotient aus der Differenz der Mittelwerte zu zwei Messzeitpunkten und der SD der Werte zum ersten Messzeitpunkt. Husted et al. sehen einen Wert bis 0,2 als kleinen, bis 0,5 als mittleren und einen Wert ab 0,8 als großen Effekt an<sup>169</sup>. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz (Standardised Response Mean (SRM)) ist ein weiteres Verfahren<sup>52, 307, 276, 266, 161, 219</sup>. Sie ist definiert als der Quotient der Differenz der Mittelwerte zu zwei Messzeitpunkten und ihrer SD. Die Bewertung des Effekts entspricht der der standardisierten Effektgröße. Laut Husted et al. ist die Verwendung der SRM der des T-Tests vorzuziehen, da diese unabhängig von der Stichprobengröße ist<sup>169</sup>. Sie führen ein weiteres Maß an, den Responsiveness-Index nach Guyatt. Dieser ist der Quotient aus dem Wert der mindestbedeutsamen Veränderung eines Instruments und der Wurzel aus der doppelten mittleren quadratischen Abweichung. Die Einteilung der Effektgrößen entspricht dem der vorangegangenen beiden Verfahren.

Die externe Responsiveness dagegen zeigt an, ob mit dem neuen Messinstrument erfassten Veränderungen der Messgröße über die Zeit mit den Veränderungen korrelieren, die mit einem Standardmessinstrument erfasst werden.

Das Verfahren zur Beurteilung der externen Responsiveness orientiert sich an subjektiven oder objektiven externen Ankern (anchor-based). An diesen Ankern, wie klinischen Endpunkten, globalen sub-

jektiven Einschätzungen des Patienten oder PRO mit bekannter Responsiveness, wird die Veränderung dokumentiert und in Relation zum Ergebnis der PRO-Erhebung gesetzt<sup>307, 306, 276, 278, 161, 275, 40</sup>. Husted et al. stellen hierzu drei Methoden vor<sup>169</sup>:

1. Die erste nutzt die Receiver Operating Characteristic (ROC). Die Änderungssensitivität wird hier durch Sensitivität und Spezifität beschrieben, also der Fähigkeit eines Instruments das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen eines Merkmals in Anlehnung an einen externen Standard zu erkennen.
2. Die zweite nutzt die Korrelation, die Aufschluss darüber gibt, wie die Messungen zweier Instrumente gemeinsam variieren.
3. Die dritte bezieht sich auf ein Regressionsmodell. Dieses sieht wie folgt aus:  $D_{yi} = a + b d_{x1} + e_i$ .  $D_{yi}$  stellt die Differenz zwischen zwei Messungen zu zwei Messzeitpunkten dar.  $a$  steht für die Werte der mittleren Veränderung des Standardinstruments.  $b$  repräsentiert die Veränderung im Wert des Standardinstruments bei der Veränderung von einer Einheit im neuen Instrument. Die Nutzung dieses Verfahrens wird von den Autoren als natürlich und einleuchtend beurteilt. Sie sehen den Vorteil, dass ein Regressionsmodell einen einfach zu interpretierenden Index, das  $b$ , hervorbringt<sup>169</sup>.

Die Wahl eines subjektiven Ankers wird nur dann empfohlen, wenn kein objektiver verfügbar ist<sup>68</sup>. Nach Möglichkeit sollten in verschiedenen Stichproben mehrere Anker, verwendet werden<sup>276, 278</sup>, die Relevanz für die vorliegende Erkrankung haben, die den PRO zuzurechnen sind und über klinische Akzeptanz sowie Validität verfügen<sup>275</sup>. Die Responsiveness sollte vor der Anwendung des Instruments untersucht werden<sup>6, 52, 262</sup>. Dies kann z. B. in Form einer kleinen, verblindeten Studie erfolgen<sup>262</sup>. Ihre Ergebnisse bilden die Voraussetzung zur Festlegung der MID, einer Größe, die zur Interpretation der PRO unverzichtbar ist<sup>16, 266</sup>.

### **Akzeptanz und Umsetzbarkeit**

Drei Publikationen äußern sich zur Akzeptanz von Instrumenten. Die Akzeptanz zählt zu den praktischen Eigenschaften<sup>161</sup>. Ihr liegt die Frage zugrunde, ob der Proband fähig und Willens ist, das Instrument zu bearbeiten<sup>19, 161</sup>. Zu den Faktoren, die die Akzeptanz am stärksten beeinflussen, gehören die Bearbeitungszeit sowie der körperliche und geistige Zustand der Probanden<sup>52</sup>. Eine direkte Messung der Akzeptanz stellt sich als schwierig heraus<sup>161</sup>. Somit ist man auf die Feststellung von Antwortraten, durch den Anteil kompletter Fragebögen und fehlender Werte angewiesen<sup>52, 161</sup>. Die Erfassung der Akzeptanz sollte grundsätzlich in einer Pilotstudie vor der eigentlichen Untersuchung erfolgen<sup>52</sup>.

Ebenso zählt die Umsetzbarkeit zu den praktischen Eigenschaften<sup>161</sup>. Sie wird ebenfalls in drei Publikationen angesprochen und deckt teilweise Aspekte der Akzeptanz ab<sup>219</sup>. Sie setzt sich aus administrativen und ökonomischen Komponenten zusammen<sup>19</sup>. Zeit und Kosten sind zwei wesentliche Bestimmungsfaktoren<sup>161</sup>: Die administrativen Komponenten beziehen sich z. B. auf den personellen Aufwand der Messung und auf die Länge des Fragebogens<sup>19</sup>. Die ökonomischen Komponenten betreffen in erster Linie den finanziellen Aufwand der Messungen<sup>19</sup>. Fragen der Umsetzbarkeit werden als eine Hauptbarriere für die Nutzung von PRO betrachtet<sup>161</sup>.

#### **5.2.3.4 Vierte Stufe: Anwendung des Instruments**

In der FDA-Guidance<sup>110</sup> werden auf der vierten Stufe der PRO-Entwicklung Arbeitsschritte betrachtet, die den praktischen Einsatz des Instruments betreffen. Für den vorliegenden Bericht sind folgende Aspekte von Bedeutung:

- Definition des Responder-Status (welche gemessene Veränderung repräsentiert ein „Ansprechen“ des Patienten?), inklusive Bestimmung der minimalen klinisch relevanten Differenz (MID).
- Umgang mit Verzerrungsquellen (Belastung durch die Befragung, Umgang mit fehlenden Daten)

### **MID**

Die MID lässt sich definieren als der kleinste Unterschied zwischen zwei Messwerten, die ein informierter Patient als bedeutend erachtet. Während einige Arbeitsgruppen die MID nur positiv definieren<sup>16, 277, 266</sup>,

bezeichnen andere eine relevante Veränderung, sowohl eine positive als auch eine negative, als MID<sup>38, 68</sup>.

In Therapiestudien gelten Patienten, deren Messwerte im definierten Endpunkt die MID erreichen oder diese überschreiten, als Responder<sup>68</sup>. Die MID hilft bei der Interpretation von PRO-Ergebnissen, indem sie die Patientenperspektive mit der klinischen Sichtweise verbindet. Im Zuge der Studienplanung unterstützt die Kenntnis der MID die Fallzahlplanung<sup>38</sup>. Hier ist allerdings zu beachten, dass die MID eines Messverfahrens nicht für alle Patientengruppen und Anwendungen identisch ist<sup>276, 275</sup>. Weiterhin ist die MID abhängig von den Ausgangswerten: Zeigt der Ausgangswert einen relativ guten Gesundheitszustand an, ist das Potenzial für klinisch relevante Veränderungen gering, die MID groß. Umgekehrt, kann bei einem schlechten Ausgangszustand eine geringfügige Besserung bereits klinisch relevant sein<sup>371</sup>.

Ein Standardverfahren zur Bestimmung der MID existiert nicht<sup>306, 38, 277</sup>. Grundsätzlich lässt sich eine MID aus unterschiedlichen Perspektiven bestimmen (Patienten, Kliniker, Bevölkerung), wobei sich zu meist verschiedene Ergebnisse ergeben<sup>38, 276</sup>. Im Prinzip werden zur Ermittlung einer MID für eine Untersuchungssituation die gleichen Ansätze gewählt wie zur Ermittlung der Responsiveness: intern und verteilungsbasiert oder mit externer Verankerung.

Zur ankerbasierten Bestimmung der MID werden zwei Vorgehensweisen beschrieben<sup>38</sup>: Es existieren Verfahren, die in einem Schritt die MID festlegen, indem sie einen Wert oder eine Spannweite von Werten, die der MID entsprechen, festlegen und für diese Werte die entsprechenden Scores des Zielinstruments berechnen. Andere Verfahren gehen zweischrittig vor. Sie legen erst die MID fest, um dann den Anteil der Patienten zu untersuchen, die diese erreichen. Bei diesem Ansatz wird meist nur ein Anker zur Festlegung einer Schwelle, die zwischen unbedeutenden und bedeutenden Veränderungen unterscheidet, genutzt.

Verteilungsbasierte Verfahren formulieren Grenzwerte wie 0,5 Einheiten auf einer 7-Punkt-Likert-Skala<sup>370</sup>, einer halben Standardabweichung (SD)<sup>306</sup>, einer xx-prozentigen Wertänderung<sup>371, 259, 281</sup> oder einer spezifischen Number-needed-to-treat (NNT)<sup>52, 370</sup>. Zwar ist davon auszugehen, dass Veränderungen in der beschriebenen Größenordnung als klinisch relevant gelten können, wobei aber ungeklärt bleibt, ob sie die kleinste klinisch relevante Veränderung abbilden. Hierzu ist es erforderlich, die Patienten- (oder auch Kliniker-) Perspektive einzubinden<sup>276</sup>, was über die extern verankerten Verfahren erreicht werden soll. Der Vorteil der verteilungsbasierten Verfahren liegt darin, dass die Werte, im Gegensatz zu denen der ankerbasierten Verfahren, sehr leicht zu generieren sind<sup>38</sup>. Der Nachteil ist, dass die Variabilität von Studie zu Studie anders gemessen wird und die Effektgröße keinen intuitiven Zugang bietet<sup>38</sup>. Außerdem lassen die Ergebnisse dieses Verfahrens keinen Hinweis zu, ob die beobachtete Veränderung für Patienten und Kliniker wichtig ist<sup>277</sup>.

Keine der beiden Verfahrensweisen gilt für sich als die perfekte Lösung<sup>300, 16</sup>. Normalerweise wird ein gemischtes Verfahren gewählt, das aus verschiedenen Ankern besteht, die Bezug zu wichtigen klinischen und patienten-basierten Indikatoren haben. Zusätzlich werden die verteilungsbasierten Maße bestimmt<sup>16, 216, 277</sup>. Die MID ist dann Ergebnis einer Triangulation, in deren Verlauf aus einer Reihe von verschiedenen Werten ein schmales Intervall bestimmt werden soll, in dem sich die relevanten Messwerte befinden<sup>276, 277</sup>.

### **Befragungslast**

Vier der in den Recherchen gefundenen Publikationen thematisieren die Befragungslast als Kriterium, das die Akzeptanz von Messinstrumenten und die Bereitschaft an Befragungen teilzunehmen beeinflusst. Chassany et al. betrachten die Befragungslast als die Zeit, die es bedarf, das Instrument zu bearbeiten, und den Stress, den diese Bearbeitung beim Befragten auslöst<sup>52</sup>. Physische und psychische Limitationen können das Problem verschärfen<sup>279</sup>. Die Qualität der erhobenen Daten und die Bereitschaft an der Untersuchung teilzunehmen hängen von der Befragungslast ab. Um diese gering zu halten, empfehlen die Autoren, die Anzahl genutzter Instrumente auf ein Minimum zu beschränken. Deshalb werden Kurzfragebögen entwickelt. Es besteht eine enge Verbindung zwischen der Akzeptanz des Instruments, der Teilnahmebereitschaft und der Befragungslast<sup>215</sup>.

Aus der Sicht von Granda-Cameron et al. tragen vier Faktoren zur Befragungslast bei: die Relevanz der Domänen und Items für den Befragten, die Länge des Fragebogens, die Dauer seiner Bearbeitung, die Häufigkeit und das Timing der Befragung sowie Stress<sup>147</sup>.

### Umgang mit fehlenden Daten

Der Umgang mit fehlenden Daten wird in zehn der gefundenen Publikationen thematisiert.

Es lassen sich drei verschiedene Arten fehlender Daten unterscheiden: Kompletzt zufälliges Fehlen (completely missing at random) tritt auf, wenn die Gründe für eine fehlende Erhebung in keiner Verbindung zum Outcome des Patienten stehen<sup>101</sup>. Dieses Phänomen gilt allerdings als schwer zu belegen<sup>52</sup> bzw. als real nicht existent, weil meist ein Zusammenhang zwischen schlechter Befindlichkeit und dem Fehlen von Daten einer Befragung unterstellt werden kann<sup>101</sup>.

Von einem zufälligen Fehlen (missing at random) wird gesprochen, wenn sich fehlende Antworten gleichmäßig über alle Items eines Fragebogens bzw. sich fehlende Fragebögen gleichmäßig über die Behandlungsgruppen verteilen<sup>52</sup>. Unter diesem Gesichtspunkt werden die Annahmen des komplett zufälligen Fehlens gelockert und es besteht nur noch die Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit, dass Daten einer Befragung fehlen, unabhängig ist von der aktuellen Darstellung des Endpunkts<sup>101</sup>. Durch zufällig verteilte fehlende Daten werden die Studienergebnisse unpräziser, es gibt keine systematischen Verzerrungen.

Ein nicht-zufälliges Fehlen (missing but not at random) liegt vor, wenn ein oder mehrere Items innerhalb eines Fragebogens häufiger unbeantwortet bleiben als die übrigen Items bzw. wenn die Häufigkeit unbeantworteter Fragebögen in zu vergleichenden Behandlungsgruppen unterschiedlich ist<sup>52</sup>. An anderer Stelle wird ein nicht-zufälliges Fehlen als das Auftreten eines Zusammenhangs zwischen der Wahrscheinlichkeit, dass Daten einer Befragung fehlen, und dem Wert, den die Befragung beispielsweise auf einer Skala ergeben hätte, beschrieben<sup>101</sup>.

Fehlende Daten sind in PRO-Erhebungen zumeist ein größeres Problem als bei klinischen oder technischen Untersuchungen. Eine systematische Ursache kann selten ausgeschlossen werden<sup>52, 101, 370, 285, 309, 233</sup>. So kann es zum Beispiel dazu kommen, dass Patienten, die wegen einer Verschlechterung oder Verbesserung ihres Zustands aus der Untersuchung ausscheiden und nicht mehr zur weiteren Befragung zur Verfügung stehen, das Ergebnis besser oder schlechter erscheinen lassen, als es in Wirklichkeit ist<sup>101, 285</sup>. Schlimmstenfalls können fehlende Daten Ergebnisse sogar umkehren<sup>309, 219</sup>.

Bereits bei der Studienplanung kann fehlenden Daten, speziell der PRO-Messungen, vorgebeugt werden. Die Bedeutung der PRO-Erhebung ist in klinischen Studien als wertvoll und wichtig zu kommunizieren, damit die Befragung nicht den Charakter einer zusätzlichen Last erhält. Sinnvoll ist die Bestimmung von Personen, die sich speziell um die Erhebung der PRO kümmern<sup>309</sup>. Zur Reduktion der Befragungslast für Personal und Probanden tragen die Wahl von kurzen Instrumenten, die Erteilung klarer Bearbeitungsanweisungen für die Patienten und eine umfassende Einführung in die Fragebogennutzung für das Personal bei<sup>52, 285, 309</sup>. Auch die Reduktion der Befragungszeitpunkte auf ein Mindestmaß, der Versand von automatischen Erinnerungen und die zeitnahe Befragung von aus der Studie ausscheidenden Probanden können den Anteil fehlender Daten senken<sup>52, 216</sup>.

Sind private oder intime Themen, z. B. Sexualität, Inhalt der Untersuchung, ist zu erwägen diesen Bereich mit einem eigenen Fragebogen abzufragen, um die Response-Rate der Gesamtbefragung nicht zu senken<sup>52</sup>. Eine Befragung von Stellvertretern (Proxies) bei mangelnder Fähigkeit zur Beantwortung eines Fragebogens wird kritisch betrachtet. Sie wird sowohl als Alternative befürwortet<sup>52</sup> als auch abgelehnt<sup>285</sup>.

Die Ursache für das Fehlen von Daten sollte in jedem Fall ergründet werden<sup>370, 18</sup>.

50 % fehlende Daten gelten als Richtwert für die Auswertbarkeit einer Befragung, unabhängig von der Ursache für die fehlenden Daten<sup>52, 370, 309</sup>. Im Bereich von 20 % bis 50 % fehlender Daten kann das Ergebnis ernsthaft beeinflusst sein<sup>309</sup>. In diesen Fällen empfiehlt sich die umfassende Anwendung von Sensitivitätsanalysen<sup>370, 309</sup>. Bei weniger als 20 % fehlender Daten kann davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis nicht schwer beeinflusst ist, dennoch empfehlen sich ausgewählte Sensitivitätsanalysen<sup>309</sup>. Bei weniger als 10 % fehlender Daten ist das Verzerrungspotenzial gering<sup>309</sup>.

Für den Ausgleich fehlender Daten gibt es verschiedene methodische Ansätze, allerdings keine universelle Lösung<sup>370, 233</sup>. Der Ausschluss von Probanden mit unvollständigen Datensätzen aus den Auswertungen ist sehr anfällig für die Induktion systematischer Fehler, so dass er nach Möglichkeit unterbleiben sollte<sup>309, 219</sup>.

Einige wenige Befragungsinstrumente halten für den Fall fehlender Items innerhalb einer Domäne standardisierte Auswertungsregeln vor<sup>370, 309, 219</sup>.

Eine andere Herangehensweise stellen Ersetzungsverfahren dar. Bei diesen wird ein einzelner, fehlender Wert für einen spezifischen Messzeitpunkt ersetzt<sup>219</sup>. Ein einfacher Weg ist die Mittelwertsubstitution. Der fehlende Wert wird durch den Mittelwert der vorliegenden Items einer Skala ersetzt. Diese Daten werden entweder aus den bisherigen Antworten des Probanden bzw. aus den Angaben der gesamten Befragungsgruppe gewonnen<sup>52, 126, 219, 101</sup>.

Ein anderer Weg zum Ersatz fehlender Daten führt über die Generierung eines Werts mittels Regression, ebenfalls auf der Grundlage bereits vorliegender Antworten<sup>52, 126, 219, 101</sup>.

Methoden wie der Last-value-carried-forward (LVCF) oder Last-observation-carried-forward (LOCF) sind einsetzbar, wenn in seriellen Befragungen bereits Daten zu dem aktuell fehlenden Parameter existieren. Der letzte bekannte Wert des Patienten wird fortgeschrieben<sup>370, 219, 101</sup>.

Weiterhin sind Plausibilitätsverfahren denkbar. Beispielhaft hierfür wird von Sloan et al.<sup>309</sup> ein Fragebogen angeführt (McCorkle Symptom Distress Scale) der zwei Items zur Häufigkeit und Schwere von Übelkeit beinhaltet. Hat der Proband keine Übelkeit und gibt dies bei der Häufigkeit an, lässt dann aber die Frage nach der Schwere aus, so ist es möglich logisch auf die Antwort zur Frage der Schwere zu schließen und einen Wert einzusetzen.

Ein letztes Verfahren sieht vor, dass der Wert 0 eingesetzt wird für Patienten, die verstorben sind oder sich zurückgezogen haben. Dieses Verfahren ist allerdings kritisch zu betrachten<sup>101</sup>, da es die Ergebnisse verzerrt.

### 5.2.3.5 Fünfte Stufe: Instrumentenmodifikation

Die Modifikation eines bestehenden Instruments kann nach den Ausführungen der FDA die Veränderung des gemessenen Konzepts, der zu untersuchenden Population, der Forschungsanwendung, des Instrumentenaufbaus oder der Ausgabeform<sup>110</sup> betreffen. Modifikationen können aus Veränderungen von Wortwahl oder Inhalt<sup>316, 262</sup>, der Antwortmöglichkeiten<sup>262</sup>, der Itemreihenfolge<sup>316</sup>, der Entfernung oder Ergänzung von Items<sup>262</sup>, der optischen Aufmachung<sup>262</sup> sowie der Übersetzung oder kulturellen Adaption des Instruments<sup>316</sup> bestehen.

Fünf Publikationen machen allgemeine Angaben zur Modifikation eines bestehenden Instruments.

Grundsätzlich sollte jedes Originalinstrument in seinem vollen Umfang und unter Beachtung der originalen Anwendungshinweise angewendet werden<sup>52, 35</sup>. Eine Modifikation gilt dann als akzeptabel, wenn die Fragen im angepassten Instrument relevant und angemessen für die Zielsetzung sind, das Instrument im neuen Setting nutzbar ist, eine neue Interpretationsleitlinie erstellt werden kann und das modifizierte Instrument unter Anwendung einer adäquaten Methodik validiert wird<sup>316</sup>. In welchem Umfang eine Revalidierung nötig ist, ist abhängig vom Umfang des Eingriffs in das bestehende Instrument<sup>316, 262, 40</sup>. Für jede Modifikation ist ein Studienprotokoll zu erstellen, das auch die Prozeduren zur Qualitätskontrolle und die monetären und personellen Ressourcen beschreibt<sup>52</sup>. Des Weiteren müssen die psychometrischen Instrumenteneigenschaften überprüft werden<sup>35</sup>.

Die Übersetzung als Teil der Modifikation wird in drei der identifizierten Publikationen behandelt.

Die Task Force for Translation and Cultural Adaptation der ISPOR legt ein zehnschrittiges Programm zur Übersetzung und kulturellen Adaption von PRO-Instrumenten vor<sup>373</sup>.

Der erste Schritt befasst sich mit der Vorbereitung. Schritt 2 umfasst die Vorwärtsübersetzung in die neue Sprache durch zwei unabhängige Übersetzer. Im dritten Schritt erfolgt der Abgleich der zwei Übersetzungen zu einer gemeinsamen. Schritt 4 ist die Rückübersetzung in die Ursprungssprache. Das Review der Rückübersetzung mit der Ursprungssprache erfolgt in Stufe 5, um auf diese Art Diskrepanzen zu entdecken. Der sechste Schritt betrifft die Harmonisierung verschiedener Übersetzungsfassungen, die im Zuge von Schritt 5 entstanden sind, mit der Ursprungsversion. In Schritt 7 wird eine kognitive Auswertung der Rückübersetzung mit Patienten der Zielpopulation durchgeführt. Die Über-

prüfung der Ergebnisse dieser Auswertungen und der Abschluss sind Inhalt von Schritt 8. Der neunte Schritt sieht das Korrekturlesen der Übersetzung vor und Schritt 10 die letztendliche Erstellung des Abschlussberichts.

Acquadro et al. finden in ihrem Review über Übersetzungsmethodiken von Instrumenten 17 Methodensätze<sup>7</sup>. Am weitesten verbreitet sind mehrschrittige Methodiken, die über einen zentralen Reviewprozess verfügen. Es gibt Belege dafür, dass ein mehrstufiger Prozess die Qualität der Übersetzung steigert.

Zweifel an der Praxis der Rückübersetzung stammen von McKenna und Doward<sup>229</sup>. Diese stellen die wissenschaftliche Basis der Rückübersetzung infrage, da sie stark von der Qualität der Übersetzer abhängt. Denn die Übersetzer liefern, sofern sie gut sind, eine zur Ursprungsversion identische Rückübersetzung. Es kommt also zu keinem Informationsgewinn, sondern nur zu einer gesteigerten Gefahr von Irrtümern. Des Weiteren betonen die Autoren, dass der Prozess der Übersetzung nur ein Teil einer neuen Sprachversion des Instruments ist. Erst das psychometrische Testen bietet die Grundlage für eine vollständige Adaptation.

## 5.3 Empirische Fragestellungen: PRO in klinischen Studien

### 5.3.1 Rheumatoide Arthritis

Die detaillierten Angaben zu den im Abschnitt 5.3.1 beschriebenen Studien können auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

#### 5.3.1.1 Beschreibung des Studienpools

Zum Thema „Antikörpertherapie der rheumatoiden Arthritis“ werden im Publikationszeitraum vom 01.01.2005 bis zum 05.08.2009 73 Veröffentlichungen zu 59 RCT gefunden. Darunter befinden sich 50 Multicenterstudien (zwei bis 147 Zentren, im Mittel 40 Zentren, SD = 42; wobei für fünf Multicenterstudien die Zahl der Zentren fehlt) und neun Studien aus einem einzelnen Studienzentrum. Deutsche Studienzentren sind an 13 Multicenterstudien beteiligt, elf Studien rekrutieren ausschließlich aus europäischen Zentren, an 32 Studien sind amerikanische Zentren beteiligt, asiatische Studienzentren sind in 14 Studien eingeschlossen.

Vier der RCT werden offen durchgeführt und drei einfach verblindet. Bei den übrigen Studien handelt es sich um Doppelblindstudien. Eine nach Jahren geordnete Aufstellung der Publikationen findet sich in Tabelle 2.

**Tabelle 2: Publikationen nach Jahr (Rheumatoide Arthritis)**

Jahrgang	Anzahl Publikationen	Referenzen
2005	5	133, 142, 190, 272, 343
2006	24	4, 10, 28, 59, 62, 76, 96, 156, 178, 201, 220, 271, 312, 315, 319, 320, 328, 341, 342, 349, 362, 367, 368, 378
2007	11	88, 123, 140, 141, 182, 192, 250, 289, 340, 363, 365
2008	18	23, 93, 95, 134, 143, 185, 187, 189, 193, 217, 236, 251, 292, 294, 311, 339, 364, 366
2009 (Januar bis einschließlich Juli)	15	53, 61, 94, 176, 179, 188, 191, 252, 263, 310, 313, 314, 338, 344, 345

#### 5.3.1.2 Methodische Studienqualität

Die Qualitätsbewertung der Studien anhand der Kriterien Randomisierung, verdeckte Zuordnung, Verblindung, Umgang mit unvollständigen Daten, selektive Ergebnisberichte und andere Verzerrungsquellen basiert auf den Angaben in den Publikationen, die in Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Studienprotokolle können nicht eingesehen werden. Neben der grundsätzlichen Schwierigkeit bei der Unterscheidung von Berichts- und Studienqualität wirkt sich dieser Umstand insbesondere auf die Beurteilbarkeit des Kriteriums „Freiheit von selektiver Berichterstattung“ aus. Hier kann lediglich ein Abgleich zwischen in der Publikation spezifizierten Endpunkten und berichteten Ergebnissen vorge-

nommen werden. Die Beurteilung des Kriteriums „Sonstige Aspekte“ beschränkt sich auf die Bewertung der Strukturgleichheit der Untersuchungsgruppen.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die methodische Qualität der im Studienpool zur rheumatoiden Arthritis enthaltenen RCT. Die erste Spalte nennt die Anzahl der erfüllten Qualitätskriterien, die zweite weist aus, ob Qualitätskriterien klar nicht erfüllt sind und in der dritten findet sich die Angabe, wie viele Studien die vorbeschriebene Konstellation aufweisen. Aufgrund der eingeschränkten Publikationsqualität ist es in vielen Fällen nicht möglich, eindeutig festzustellen ob bestimmte Qualitätskriterien erfüllt sind oder nicht. Betrachtet man beispielsweise die Studien mit drei erfüllten Qualitätskriterien ist festzustellen, dass in elf Studien die Bewertung der übrigen Kriterien unklar bleibt, in 19 Studien sind dagegen auch klar nicht-erfüllte Kriterien zu verzeichnen.

**Tabelle 3: Bewertung der Studienqualität (Rheumatoide Arthritis)**

Erfüllte Kriterien	Nicht-erfüllte Kriterien	Anzahl Studien
6	0	Keine
5	0	6
5	1	Keine
4	0	7
4	≥ 1	5
3	0	11
3	≥ 1	19
2	0	1
2	≥ 1	8
1	0	Keine
1	≥ 1	2
0	0	Keine

Obwohl das verwendete Bewertungsinstrument keine Scorebildung vorsieht, ist Tabelle 3 zu entnehmen, wie sich anhand der Zahl erfüllter Qualitätskriterien die Qualität des Studienpools darstellt. So erfüllen 18 Studien vier bis sechs Qualitätskriterien, 41 Studien ein bis drei Qualitätskriterien. Ebenfalls aus Tabelle 3 ist abzuleiten, dass nicht nur klar „nicht-erfüllte“ Qualitätskriterien den Verdacht auf systematisch verzerrte Ergebnisse nahe legen, sondern auch viele mit „unklar“ bewertete Aspekte.

Von 59 Studien erfüllte keine alle Qualitätskriterien. Sechs Studien (10 %) decken fünf von sechs Kriterien ab, unklare Angaben finden sich in diesen Studien in vier Fällen zur Randomisierung und in je einem Fall zur verdeckten Zuordnung und zum Umgang mit unvollständigen Daten. Von den zwölf Studien (20 %), die vier Qualitätskriterien erfüllen, sind lediglich in fünf Studien klar nicht-erfüllte Kriterien zu verzeichnen – dreimal ist hier der Umgang mit fehlenden Werten zu kritisieren, weiterhin in zwei Fällen eine mangelhafte Verblindung. Die Hälfte der analysierten Publikationen erfüllt (N = 30, 50 %) drei Qualitätskriterien. Zwei bzw. nur ein Qualitätskriterium decken neun (15 %) bzw. zwei (3 %) der Studien ab.

Hinsichtlich der Art der nicht-erfüllten Kriterien lassen sich einige Auffälligkeiten verzeichnen:

- Die Angaben in den Publikationen zur Generierung der Randomisationssequenz müssen als fehlerhaft eingestuft werden – nur eine Publikation macht hier präzise Angaben. In den übrigen Veröffentlichungen findet sich lediglich die Feststellung, dass randomisiert zugeordnet wird.
- Auch das Kriterium der nach den Regeln durchgeführten verdeckten Allokation kann nur in 22 % der Studien als erfüllt gelten, in den übrigen Publikationen wird kein Verfahren genannt.
- Das Kriterium „doppelte Verblindung“ kann in (53 von 59, 90 %) der Studien als erfüllt gelten. Drei Studien werden offen durchgeführt, dreimal wird nur einfach verblindet.
- Mit der Einschränkung, dass nur Publikationsdaten und keine Studienprotokolle zur Verfügung stehen, ist für das Kriterium „keine selektive Berichterstattung“ ein identisches Bild zu verzeichnen. 53 (90 %) Publikationen führen für alle im Methodenkapitel aufgeführten Endpunkte Ergebnisse auf. Sechs Veröffentlichungen (10 %) entsprechen dieser Anforderung nicht, da für einzelne Endpunktkategorien Resultate fehlen.

- Ein weniger einheitliches Bild weist das Kriterium „Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen“ auf. Bei 48 Publikationen (81 %) wird keine Ungleichheit festgestellt. In drei Veröffentlichungen (5 %) finden sich Ungleichheiten in der Stichprobenszusammensetzung, die allerdings nicht weiter angesprochen oder untersucht und somit als unklar kategorisiert werden. Acht Publikationen (14 %) weisen ein signifikantes Ungleichgewicht in den Charakteristika der Behandlungsgruppen auf.
- Das Kriterium mit der größten Heterogenität ist der „Umgang mit fehlenden Daten“. In nur 21 Veröffentlichungen (36 %) wird dieser Aspekt adäquat behandelt. 18 Publikationen (31 %) geben keine Informationen, das Kriterium wird mit „unklar“ bewertet. In den übrigen 20 Publikationen (33 %) sind Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen hinsichtlich Anzahl der Studienabbrecher und den Gründen für Abbruch zu verzeichnen, ohne dass die Autoren den Umgang mit der Problematik berichten.

### 5.3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studien werden ausschließlich erwachsene Probanden eingeschlossen, für die 32 Studien eine untere Altersgrenze von 18 Jahren und sechs Studien eine untere Altersgrenze von 20 Jahren (darunter vier Studien aus Japan, wo 20 Jahre die Volljährigkeitsgrenze bildet) definieren. Eine obere Altersgrenze wird lediglich in sechs Studien festgesetzt, sie liegt zwischen 60 und 80 Jahren. Drei Studien geben lediglich an, dass in die zugrunde liegenden Studien nur Erwachsene eingeschlossen werden. In 17 Studien finden sich keine Angaben zum Alter. Hieraus ergeben sich Studienpopulationen mit einem mittleren Alter zwischen 46 und 60 Jahren.

Keine der eingeschlossenen Studien schränkt hinsichtlich des Geschlechts ein.

In sieben Studien fehlen Angaben zur Definition der zugrunde liegenden rheumatoiden Arthritis. Die Übrigen beziehen sich in ihren Einschlusskriterien auf die Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR) von 1987. Zur Diagnose einer rheumatoiden Arthritis müssen gemäß dieser Klassifikation mindestens vier von sieben Kriterien erfüllt sein. Die Symptome der ersten vier Kriterien müssen für mindestens sechs Wochen bestehen (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: ACR-Klassifikationskriterien (nach Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie<sup>197</sup>)**

Kriterium	Erläuterung
Morgensteifigkeit	Morgensteifigkeit in und um die Gelenke von mindestens einer Stunde Dauer bis zur maximalen Besserung.
Arthritis von drei oder mehr Gelenkregionen	Mindestens drei Gelenkregionen gleichzeitig mit Weichteilschwellung und Erguss (nicht allein knöcherne Verdickung), Arztbeobachtung. Die 14 möglichen Regionen sind die rechten oder linken PIP-, MCP-, Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und MTP-Gelenke.
Arthritis der Hand	Schwellung mindestens einer Gelenkregion (wie oben definiert) in einem Hand-, MCP- oder PIP-Gelenk.
Symmetrische Arthritis	Simultane Beteiligung der gleichen Gelenke auf beiden Körperseiten (beidseitige Beteiligung der PIP-, MCP- oder MTP-Gelenke gilt auch ohne absolute Symmetrie).
Rheumaknoten	Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen, an den Streckseiten oder in Gelenknähe durch Arztbeobachtung.
Rheumafaktor im Serum nachweisbar	Abnormaler Titer des Serum-Rheumafaktors mit einer Methode, die bei weniger als 5 % der normalen Kontrollpersonen positiv ist.
Radiologische Veränderungen	Für die chronische Polyarthritis typische radiologische Veränderungen auf einer p. a.-Aufnahme der Hand und der Handgelenke, Erosionen oder eindeutige Knochenentkalkung lokalisiert an den betroffenen Gelenken oder unmittelbar an diese angrenzend (arthrotische Veränderungen allein gelten nicht).

ACR = American College of Rheumatology. MCP = Metacarpophalangealgelenk. MTP = Metatarsophalangealgelenk. p. a. = posterior-anterior. PIP = Intraphalangealgelenk.

Die Erkrankungsdauer wird in 44 Studien als Einschlusskriterium genannt (Minimum: drei Monate, Maximum: 20 Jahre).

Gemäß der Leitlinie des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) gilt die rheumatoide Arthritis bei einer Dauer von weniger als zwei Jahren als „kürzlich ausgebrochen“ (recent onset) und nach längerem Bestehen als „etablierte Erkrankung“ (established)<sup>239</sup>. Betrachtet man den Studienpool unter dem Aspekt dieser Einteilung, zeigen sich zwei Studien, die ausschließlich Patienten mit kürzlich ausgebrochener Erkrankung, und vier Studien, die ausschließlich Patienten mit etablierter Erkrankung einschließen. Von den anderen Studien mit Patienten beider Untergruppen ist eine Gruppe von neun Studien hervorzuheben, die eine Mindesterkrankungsdauer von einem Jahr fordern, wodurch sehr frühe Fälle ausgeschlossen werden.

Der joint count, die Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke, wird in 41 Studien als Einschlusskriterium verwendet. In elf Studien wird darüber hinaus auch der Bezugsrahmen angegeben, auf welche Gelenke sich die Zählung bezieht. Der am häufigsten genutzte Bezugsrahmen ist der joint count 68/66, der in sieben Studien verwendet wird. Bei diesem Verfahren werden 68 Gelenke dahingehend untersucht, ob sie schmerzhaft, und 66 Gelenke dahingehend, ob sie geschwollen sind. Die höchste Anzahl schmerzhafter Gelenke, die als Mindestanforderung innerhalb der Einschlusskriterien genannt wird, beträgt zwölf, die der geschwollenen Gelenke zehn. Die kleinste Anzahl beträgt vier (schmerzhaft) und vier (geschwollen). Zwölf Studien legen eine Anzahl von mindestens zwölf schmerzhaften und zehn geschwollenen Gelenken fest. Ein Rückschluss auf den Schweregrad der Erkrankung ist schwer zu ziehen, da zum einen bei vielen Studien der Bezugsrahmen fehlt und zum anderen es wenig gesicherte Informationen gibt, wie man die Anzahl identifizierter Gelenke in einen Schweregrad übersetzt. Zieht man die ursprüngliche Dokumentation der Entwicklung des 68/66-joint count heran, lässt sich das Verhältnis 12/10 als ein Schweregrad E auf einer Schweregradskala aufsteigender Schwere von A bis J einordnen. In weiteren sieben Studien wird die Anzahl von mindestens zehn schmerzhaften Gelenken als Einschlusskriterium genannt, dies entspricht einem Schweregrad D. Des Weiteren findet sich eine Anzahl von 13 Studien, die acht oder neun schmerzhaft Gelenke als Mindestbedingung festlegen. Auf Seiten der geschwollen Gelenke wird die Anzahl von sechs in 14 Studien als Mindestanforderung genannt.

Mindestens leicht erhöhte Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) werden in 38, bzw. 26, Studien als Einschlusskriterien definiert. Acht Studien setzen einen positiven Rheumafaktor voraus.

Radiologische Einschlusskriterien (periartikuläre Erosionen) werden in neun Studien spezifiziert.

47 Studien definieren eine Vorbehandlung mit Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) als Einschlusskriterium. DMARD werden im Deutschen auch Basistherapeutika genannt. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) definiert DMARD in ihrer Leitlinie zum Management der frühen rheumatoiden Arthritis von 2007 als „... eine Gruppe von Medikamenten ..., die, über symptomatische Effekte hinaus, krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen. Sie sollen einer Gelenkzerstörung vorbeugen bzw. diese verzögern und somit die Funktionsfähigkeit der Gelenke erhalten. Im Gegensatz zur symptomatischen Therapie soll eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs erzielt werden“<sup>299</sup>.

33 Studien schließen Patienten mit einer stabilen, bestehenden DMARD-Therapie ein. 15 Studien schließen nur Patienten mit einem Therapieversagen der DMARD-Behandlung ein. Der Wirkstoff, auf den in 31 Studien am häufigsten Bezug genommen wird, ist Methotrexat (MTX). Dieser Umstand erklärt sich aus der Tatsache, dass gemäß bestehender Leitlinie eine MTX-Behandlung als Therapie der ersten Wahl gilt. In 26 Studien wird eine stabile Dosis MTX über einen bestimmten Zeitraum als Einschlusskriterium genannt, in fünf Studien wird ein Versagen der MTX-Therapie gefordert. Therapien mit Biologika oder Antikörpern werden in acht Studien vorausgesetzt, drei dieser Studien verlangen eine inadäquate Reaktion auf Etanercept oder Infliximab.

Medikamentöse Vorbehandlungen werden in 27 Studien als Ausschlusskriterien definiert. In 22 Studien führen dazu eine vorangegangene Antikörpertherapie an. 13 dieser Studien schließen eine Vorbehandlung mit Antikörpern grundsätzlich aus, fünf Studien schließen Patienten aus, bei denen eine Behandlung mit Tumornekrosefaktor-(TNF)-alpha-Inhibitoren erfolglos geblieben ist und acht schließen mindestens einzelne Antikörperpräparate aus, wenn diese in einem bestimmten Zeitraum vor Einschluss in die Studie verabreicht werden. Elf weitere Studien nennen andere DMARD außer Antikörpertherapeutika als Ausschlusskriterien. In drei Studien werden Patienten, die MTX erhalten haben, grundsätzlich ausgeschlossen, in zwei Studien diejenigen, die MTX entweder in den letzten sechs Monaten vor der Randomisierung bzw. in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn eingenommen haben.

Eine Studie schließt Patienten aus, deren MTX-Therapie wegen Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit abgebrochen wird. Ein kompletter Ausschluss aller DMARD außer MTX oder bestimmter DMARD wird in vier Studien durchgeführt. In fünf Studien werden alle Patienten mit DMARD-Behandlung im Zeitraum vor Studienbeginn ausgeschlossen.

Laborwerte führen in zehn Studien zum Ausschluss. Blutbildveränderungen (gesenktes Hämoglobin, gesenkte Thrombo- und Leukozytenzahlen) werden in sieben bzw. acht Studien als Ausschlusskriterium genannt. Erhöhte Kreatininwerte, die auf eine Schwäche der Nieren hindeuten können, werden in fünf Studien als Ausschlussgrund bezeichnet. Erhöhte Leberwerte, d. h. die Aspartat-Aminotransferase und die Alanin-Aminotransferase, die auf eine Schädigung der Leber schließen lassen, werden in sieben Studien zu den Ausschlussgründen gezählt, wenn sie um das 1,5- bis dreifache erhöht sind.

#### 5.3.1.4 Beschreibung der Behandlungsregime

Für den vorliegenden Bericht werden ausschließlich Studien mit Biologika eingeschlossen. Diese gehören ebenfalls zu den DMARD, bilden aber eine eigene Untergruppe. Zu den Wirkstoffen dieser Gruppe gehören die in Deutschland zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Infliximab, sowie der humane Interleukin-Rezeptorantagonist Anakinra. Die TNF-alpha-Inhibitoren werden, gemäß der Leitlinie der DGRh, im Fall des unzureichenden Ansprechens auf die Therapie der ersten Wahl mit DMARD angewendet. Anakinra wird zusätzlich angewendet, wenn MTX allein nicht ausreichend Wirkung zeigt, wobei anzumerken ist, dass die durch die Autoren der Leitlinie vorgefundene Datenlage keine endgültige Empfehlung zulässt.

In den gesichteten Studien werden verschiedene Behandlungsschemata einander gegenüber gestellt. 33 Studien berichten über zwei Gruppenvergleiche, 17 Studien über drei, sechs Studien über vier, zwei Studien über fünf und eine Studie über sieben Gruppenvergleiche. Bei 24 Studien handelt es sich um einfache Gegenüberstellungen, in denen jeweils ein einzelnes Medikament gegen ein anderes getestet wird. Unter diesen befinden sich 18 Studien, die eine aktive Behandlung gegen Placebo, sechs Studien, die eine aktive Behandlung gegen eine andere aktive Behandlung und vier Studien, die sowohl aktive Vergleiche als auch Placebovergleiche berichten. Die übrigen 35 Studien untersuchen komplexere Behandlungsschemata. Von diesen Studien untersuchen 22 Studien Schemata aus jeweils zwei Medikamenten. Eine Kontrolle der aktiven Behandlungen gegen Placebo findet in 20 Studien statt, eine Gegenüberstellung mehrerer aktiver Behandlungsschemata in zehn Studien. Vier dreiarmsige Studien vergleichen zwei Monotherapien mit einer Kombinationstherapie. Die restlichen neun Studien untersuchen komplexe kombinierte Medikationsregime.

Das Biologikum, das in den vorliegenden Studien am häufigsten genutzt wird, ist Etanercept. Die Häufigkeit der Verwendung der einzelnen Biologika in den Studien ist der Tabelle 5 zu entnehmen.

**Tabelle 5: Häufigkeit verwendeter Wirkstoffe**

Wirkstoff (Biologikum)	Häufigkeit der Verwendung
Etanercept	15
Infliximab	13
Abatacept	9
Tocilizumab	7
Adalimumab	7
Golimumab	4
Certolizumab	3
Rituximab	3

#### 5.3.1.5 Beschreibung der Zielgrößen

##### Primäre Zielgrößen

Die am häufigsten genutzte primäre Zielgröße ist das Effektivitätskriterium des ACR. Dieses Kriterium ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus sieben Parametern (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: ACRXX-Effektivitätsparameter**

>= 20/50/70 % Verbesserung der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (68 Gelenke)
>= 20/50/70 % Verbesserung der Anzahl geschwollener Gelenke (68 Gelenke)
>= 20/50/70 % Verbesserung bei 3 der 5 folgenden Kriterien:
• Schmerzangabe des Patienten (VAS 10 cm)
• Globalurteil des Patienten (VAS 10 cm)
• Globalurteil des Arztes (VAS10 cm)
• Patientenfragebogen HAQ
• Akute-Phase-Reaktion (BSG oder CRP)

ACRXX = American College of Rheumatology + Prozentsatz des Kriteriums. BSG = Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. CRP = C-reaktives Protein. HAQ = Health Assessment Questionnaire. VAS = Visuelle Analogskala.

Seine Relevanz und Aussage erhält das Effektivitätskriterium des ACR durch die Zuteilung eines Prozentsatzes, um den sich die einzelnen Parameter mindestens verbessern müssen. Am häufigsten wird in den vorliegenden Studien (N = 23) das 20-prozentige Effektivitätskriterium des ACR verwendet, das deswegen als ACR20 bezeichnet wird.

Von den ACR-Parametern sind drei zu den klassischen PRO zu rechnen: die Schmerzwahrnehmung, das Globalurteil des Patienten und der Patientenfragebogen Health Assessment Questionnaire (HAQ), der die Funktionsfähigkeit abfragt. Somit ist zur erfolgreichen Erfüllung des ACR20 mindestens die Verbesserung in einem PRO erforderlich.

Auf den gleichen Kriterien beruhen die Endpunkte ACR50 (zur Erfüllung ist jeweils eine 50-prozentige Verbesserung notwendig) und der American College of Rheumatology-N Parameter (ACR-N). Der ACR-N weicht allerdings in seiner Kalkulation von den übrigen ACR-Effektivitätskriterien ab. Während ACR20, ACR50 oder ACR70 lediglich die Erfüllung der Mindestanforderungen anzeigen, gibt der ACR-N einen Wert aus. Dieser Wert bildet sich aus der prozentualen Verbesserung der Anzahl schmerzhafter Gelenke, der prozentualen Verbesserung der Anzahl geschwollener Gelenke und dem Median der Veränderungen der übrigen fünf Parameter. Der Wert, den der ACR-N annimmt, ist der niedrigste Prozentsatz dieser drei Verbesserungswerte.

Ein weiterer Krankheitsaktivitätsscore, der in sieben Studien angewendet wird, ist der Disease Activity Score (DAS). Dieser ist ebenfalls ein zusammengesetzter Endpunkt. Er besteht aus der Anzahl geschwollener und der Anzahl druckempfindlicher Gelenke, aus der BSG nach Westergren und der Bewertung des eigenen Gesundheitszustands in den letzten sieben Tagen durch den Probanden.

Reine PRO werden in sieben Studien als primärer Endpunkt ausgewiesen (siehe Tabelle 7).

Die nachfolgende Tabelle präsentiert die gebrauchten Instrumente. Werden die verwendeten Fragebögen in die Systematik von Valderas und Alonso<sup>337</sup> eingeordnet, ist festzustellen, dass alle Fragebögen generisch, für Erwachsene und für beide Geschlechter ausgelegt sind. Ebenso sind sie komplett standardisiert und validiert. Zusätzliche Angaben werden in der Spalte „Bemerkungen“ aufgenommen.

**Tabelle 7: Als primäre Endpunkte verwendete PRO (Rheumatoide Arthritis)**

Instrument	Konstrukt	Beschreibung	Bemerkungen	Nennungen
HAQ	Symptome Funktionsstatus	20 Fragen verteilt auf 8 Dimensionen: Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen und Trinken, Gehen, Hygiene, Erreichen von Gegenständen, andere Tätigkeiten	Psychometrisch Profilinstrument	6
VAS	Symptome: Schmerzen		Ökonometrisch Indexinstrument	2

HAQ = Health Assessment Questionnaire. PRO = Patientenberichtete Zielgröße. VAS = Visuelle Analogskala.

Aus dem Bereich der radiologischen Endpunkte wird ausschließlich der Sharp-Score, bzw. eine seiner Modifikationen in insgesamt neun Studien genannt. Der Sharp-Score setzt sich zusammen aus einem Erosionsscore, der Anzahl und Grade der Gelenkerosionen an den Händen bewertet, sowie einem Gelenkspaltscore, der die Veränderung des Spalts dieser Gelenke misst. Die Anzahl der Gelenke, die

Einteilung der Schweregrade und die Kalkulation der Gesamtscores variieren unter den verschiedenen Modifikationen. Eine Übersichtsarbeit zur Weiterentwicklung des Sharp-Score liefern Boini und Guillemin<sup>29</sup>.

In zwei Studien werden Befunde einer Synovitis aus der Magnetresonanztomografie (MRT) als primärer Endpunkt angeführt.

### Sekundäre Zielgrößen

Die am häufigsten genutzte sekundäre Zielgröße ist der DAS. Er wird in 39 Studien aufgeführt. In elf Fällen ist der eigentliche Endpunkt allerdings das Vorliegen einer Remission, die über einen bestimmten DAS-Wert definiert ist.

Reine PRO werden in insgesamt 34 Studien als sekundäre Zielgrößen genannt. Die nachfolgende Tabelle präsentiert die gebrauchten Instrumente. Ebenso wie oben werden die verwendeten Fragebögen in die Systematik von Valderas und Alonso<sup>337</sup> eingeordnet. Auch bei den sekundären Zielgrößen sind alle Fragebögen für Erwachsene und für beide Geschlechter ausgelegt. Ebenso sind die meisten Fragebögen generisch. Fast alle Instrumente sind komplett standardisierte, psychometrisch fundierte Indexinstrumente. Außerdem ist der größte Teil der Fragebögen validiert. Abweichungen von diesen Angaben werden in der Spalte „Bemerkungen“ aufgenommen.

**Tabelle 8: Als sekundäre Endpunkte verwendete PRO (RA)**

Instrument	Konstrukt	Beschreibung	Bemerkungen	Nennungen
HAQ	Symptome Funktionsstatus	20 Fragen verteilt auf 8 Dimensionen: Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen und Trinken, Gehen, Hygiene, Erreichen von Gegenständen, andere Tätigkeiten	Profilinstrument	32
SF-36	Symptome Funktionsstatus Gesundheitswahrnehmung	36 Fragen verteilt auf 8 Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden	Profilinstrument	16
VAS	Symptome: Schmerzen		Ökonometrisch	7
VAS	Gesundheitswahrnehmung: allgemeine Gesundheitswahrnehmung		Ökonometrisch	6
FACIT-F	Symptome Funktionsstatus Gesundheitswahrnehmung	40 Fragen verteilt auf 5 Dimensionen: physisches, soziales/familiäres, emotionales und funktionales Wohlbefinden, zusätzliche Bereiche (spezifischer Bezug zu Erschöpfung (Fatigue))	Spezifisch: Chronische Erkrankungen Profilinstrument	4
EQ-5D	Symptome Funktionsstatus	5 Fragen verteilt auf 5 Dimensionen: Mobilität, Alltagsfunktionen, Aktivitäten, Schmerzen, Angst/Depression; zusätzlich eigene VAS	Ökonometrisch	4
VAS	Symptome: Erschöpfung		Ökonometrisch	3
VAS	Gesundheitswahrnehmung: Krankheitsaktivität		Ökonometrisch	2
RAQoL	Lebensqualität	30 Fragen. Antworten: ja/nein	RA	2
SF-6D	Symptome Funktionsstatus	11 Items des SF-36 verteilt auf 6 Dimensionen	Ökonometrisch	1
PGAD	Gesundheitswahrnehmung	Numerische Bewertungsskala (11 Punkte); höhere Werte repräsentieren höhere Krankheitsaktivität	RA	1

**Tabelle 8: Als sekundäre Endpunkte verwendete PRO (RA) – Fortsetzung**

Instrument	Konstrukt	Beschreibung	Bemerkungen	Nennungen
BDI	Symptom Funktionsfähigkeit	21 Fragen zur Intensität der Depression. 4 Antwortmöglichkeiten pro Frage. Je höher der Wert, desto schwerwiegender die Problemlage	Jugendliche und Erwachsene Spezifisch: Depression	1
MOS-Sleep	Symptom: Schlaf	12 Fragen zu Schlafdauer, Zeit bis zum Einschlafen, Schlafqualität		1
PGA	Gesundheitswahrnehmung: Krankheitsaktivität	VAS von keine bis komplett ausgeprägte Aktivität	Ökonometrisch	1
Studien-spezifischer Fragebogen	Funktionsstatus: Arbeitsfähigkeit	2 Fragen: Sind Sie beschäftigt? Fühlen Sie sich fähig zu arbeiten? Antwortmöglichkeiten: ja/nein	Spezifisch: RA Nicht validiert	1
Studien-spezifischer Fragebogen	Patientenzufriedenheit	5-Punkteskala zur Zufriedenheit mit der Studienmedikation. Antwortmöglichkeiten: sehr zufrieden, zufrieden, neutral, unzufrieden, sehr unzufrieden	Spezifisch: RA Nicht validiert	1
MBPI	Symptom: Schmerz	3 Fragen zur Schmerzschwere (schlimmster, durchschnittlicher, aktueller Schmerz), 7 Fragen zu Störungen durch den Schmerz (Bereiche: Aktivitäten, Stimmung, Kontakt zu anderen, Gehfähigkeit, Arbeit, Lebensgenuss, Schlaf)	Teilweise standardisiert	1
11-Punkte-FAS	Symptom: Erschöpfung	Numerische Skala (11 Punkte). Höherer Wert steht für höhere Erschöpfung		1
MACTAR	Funktionsstatus Gesundheitswahrnehmung Lebensqualität	Interview bestehend aus Baseline- und Follow-up-Befragung. Baseline: 10 Fragen; Follow-up: 16 Fragen	Spezifisch: RA Teilweise standardisiert	1

BDI = Becks Depressionsinventar. EQ-5D = EuroQoL-5-Dimension. FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. FAS = Fatigue Assessment Scale. HAQ = Health Assessment Questionnaire. MACTAR = McMaster Toronto Arthritis patient preference questionnaire. MBPI = Modified Brief Pain Inventory. MOS-Sleep = Medical Outcome Study-Schlaf. PGA = Patient Global Assessment of disease activity. PGAD = Patient Global Assessment of overall rheumatoid arthritis activity. PRO = Patientenberichtete Zielgröße. RA = Rheumatoide Arthritis. RAQoL = Rheumatoid Arthritis Quality of life. SF-6D = Shortform 6D. SF-36 = Shortform 36. VAS = Visuelle Analogskala.

Aus dem Bereich weiterer Krankheitsaktivitätsmaße sind der ACR50 mit 32 Nennungen, der ACR70 mit 28 und der ACR20 mit 21 Nennungen hervorzuheben.

Nebenwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellen in 25 Studien ein sekundäres Zielkriterium dar. Radiologische Parameter, d. h. der Sharp-Score, werden in zehn Studien als sekundäre Zielkriterien untersucht.

In der Gesamtheit führen 40 mindestens ein reines PRO als primären oder sekundären Endpunkt auf. Zählt man die Studien, die einen zusammengesetzten Endpunkt aufweisen, der aber mindestens einen PRO-Anteil enthalten muss, dazu, so beinhalten 56 von 59 Studien einen Endpunkt mit PRO-Bezug.

Die Verwendung von PRO als primärer oder sekundärer Endpunkt scheint nicht von der methodischen Studienqualität abhängig zu sein. Von 18 Studien, die vier bis sechs Qualitätskriterien erfüllen, verwenden zwölf (67 %) PRO. Von 41 Studien, die ein bis drei Qualitätskriterien erfüllen, berichten 26 (63 %) die Verwendung patientenberichteter Endpunkte.

### 5.3.1.6 Beschreibung der Ergebnisse und der Diskussion

Von den 40 Studien, die reine PRO als Endpunkt nutzen, berichten 39 hierzu auch Ergebnisse. 33 dieser Ergebniskapitel weisen auf einen statistisch signifikanten ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschied. Allerdings machten lediglich sechs Studien Angaben zum Erreichen oder Festlegen der MID. Insgesamt

werden 89 Ergebnisse reiner PRO berichtet. Von diesen weisen 77 auf einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied ( $p < 0,05$ ).

In fünf Studien, aus 29 die sowohl PRO- als auch Nicht-PRO-Ergebnisse berichten, sind Diskrepanzen zwischen den patientenberichteten und den nicht-patientenberichteten Zielgrößen feststellbar. Eine belgische Studie aus dem Jahr 2007 von Durez et al.<sup>88</sup> zur Behandlung der frühen rheumatoiden Arthritis mit MTX in Mono- und Kombinationstherapie kommt in radiologischen und PRO-Endpunkten zu unterschiedlichen Ergebnissen. In diesem Fall zeigen die radiologischen Parameter Erosion, Synovitis und Ödem die Überlegenheit der einen Intervention an, während der HAQ die Überlegenheit einer anderen Intervention repräsentiert.

Vier Studien liefern diskrepante Befunde hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen einerseits und HAQ- bzw. SF-36-Ergebnissen andererseits. Diskrepanz bedeutet hier, dass traditionelle Endpunkte und PRO unterschiedliche Interventionen im Vorteil sehen.

Zu diesen Studien gehören zwei internationale Studien der selben Arbeitsgruppe an 40 bzw. 29 Zentren, die im Zeitraum von 2006 und 2009 einen Vergleich der Wirksamkeit einer Etanerceptmono- sowie einer Kombinationstherapie von Etanercept und Sulfasalazin<sup>62, 61</sup> vornahmen. Die frühere Studie zeigte Abweichungen zwischen den Werten des HAQ und der Gesamtzahl von Infektionen und Fieber. Die neuere Studie zeigt Divergenzen zwischen dem HAQ und Kopfschmerzen, Asthenie und schweren Infektionen.

Die dritte Studie ist eine internationale Studie an 89 Zentren von 2006 (Trial of Etanercept and Methotrexat with Radiographic and Patient Outcomes [TEMPO]), die den Vergleich einer MTX-Mono- und einer MTX-Kombinationstherapie mit Etanercept im Fokus hat<sup>341</sup>. In dieser Studie werden HAQ und Übelkeit, Erbrechen, Bluthochdruck und Injektionsreaktionen unterschiedlich bewertet.

Bei der Studie, in der eine Diskrepanz zwischen HAQ- und SF-36-Ergebnissen sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen (akute Injektionsereignisse, Periinfusionsereignisse) festgestellt wird, handelt es sich um eine internationale Multicenterstudie zur Untersuchung des Nutzens von Abatacept bei Patienten mit MTX-Resistenz<sup>201</sup>.

Auf die Ergebnisse von PRO wird in den Diskussionsteilen von 36 der 40 Studien, die PRO verwenden, eingegangen. Rechnet man die ACR-Parameter und die DAS hinzu, sind es 53 Nennungen (von insgesamt 56 Studien, die diese Parameter verwenden).

35 Studien wägen zwischen traditionellen Outcomes und PRO ab. In 19 Studien davon wird gesagt, dass sowohl PRO als auch traditionelle Parameter die gleiche Wirkrichtung zeigen und somit das Ergebnis durch die Nutzung von PRO bestätigt wird. Es gibt keine Diskussion der oben angeführten widersprüchlichen Befunde. Durez et al. nennen PRO nicht explizit, sondern nur in Verbindung mit den ACR-Effektivitätsparametern. Funktionsfähigkeit wird nicht erwähnt. Die übrigen vier Studien nennen zwar die Ergebnisse für die PRO-Endpunkte, sprechen aber die diskrepanten Resultate hinsichtlich der Nebenwirkungsraten nicht an. Sie ordnen die PRO-Ergebnisse vielmehr in ihrer Aussage den gleichläufigen primären Zielgrößen unter und stellen heraus, dass diese die Aussagen unterstützen.

Zwei Publikationen weisen auf Therapieeffekte hin, die mit traditionellen Parametern nicht identifiziert worden wären<sup>366, 187</sup>.

Zwölf Publikationen diskutieren vermutete Zusammenhänge zwischen traditionellen Outcomes und PRO. Drei Publikationen stellen eine Verbindung zwischen DAS und reinen PRO dar. Die Wechselwirkungen zwischen joint count und Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), werden in einer Studie diskutiert und als nicht zusammenhängend identifiziert. Dieser Gedanke ergibt sich aus der Beobachtung, dass in der Studie die Einschlusskriterien niedrige joint counts erlauben, wogegen aber die Funktionswerte trotzdem stark beeinträchtigt sind<sup>314</sup>.

Der Zusammenhang zwischen Gelenkschädigung und verschiedenen PRO ist Inhalt von vier weiteren Publikationen, von denen zwei einen Zusammenhang erkennen, während zwei diesen nicht als gegeben betrachten.

Die Autoren der PREMIER-Studie<sup>271</sup>, eine Studie, die an 133 Zentren in Europa, Amerika und Australien durchgeführt wird und zwischen den Monotherapien mit Adalimumab und MTX sowie deren Kombination vergleicht, berichten Ergebnisse für die Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem HAQ, und das

radiografische Fortschreiten der Erkrankung, gemessen mittels des Sharp-Score. Diese Ergebnisse besagen, dass in beiden Monotherapiearmen der HAQ statistisch ähnliche Resultate erzielt, während der Sharp-Score eine bessere Entwicklung unter Adalimumab aufzeigt. Hieraus schließen die Autoren, dass für Funktionsfähigkeit und Gelenkerosion unterschiedliche Regelkreise bestehen.

Die Autoren der RAPID2-Studie<sup>310</sup> ziehen andere Schlüsse. RAPID2 ist eine internationale Studie an 76 Zentren. Certolizumab und MTX werden in verschiedenen Dosierungen gegeneinander sowie gegen Placebo und MTX getestet. Die Feststellung der Gelenkerosion erfolgt auf Basis des Sharp-Score, als PRO dienen der HAQ und der SF-36. Die Autoren kommen auf Basis ihrer Daten zu dem Ergebnis, das sie in anderen Quellen bestätigt sehen, dass die Funktionsfähigkeit mit der strukturellen Schädigung verbunden ist. Die Robustheit ihrer Resultate unterstreichen sie durch den Verweis auf eine nicht-berichtete Sensitivitätsanalyse.

Zu sich widersprechenden Aussagen kommen zwei Publikationen, die zu verschiedenen Zeitpunkten Daten aus einer Studie präsentieren. Bei dieser Studie handelt es sich um die Behandlungsstrategien-Studie (BeSt), die an 20 niederländischen Zentren durchgeführt wird. In dieser Studie werden vier Behandlungsgruppen miteinander verglichen, eine sequenzielle Monotherapie, eine sich stufenweise erweiternde Behandlung und eine initiale Kombinationstherapie mit hochdosiertem Prednison sowie eine initiale Kombinationstherapie mit Infliximab. Zur Messung der Funktionsfähigkeit dienen der HAQ und der McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire (MACTAR), zur Messung der Erosion der Sharp-Score. Goekoop-Ruiterman et al.<sup>141</sup> kommen in ihrer Untersuchung von 2007 zu dem Schluss, dass sich das Fortschreiten der Gelenkerosion nach zwei Jahren nicht in der Funktionsfähigkeit niederschlägt. Dies wird auf die geringe Differenz zwischen den Messwerten des Sharp-Score zurückgeführt. Van der Kooij et al.<sup>344</sup> folgern aus ihrer Untersuchung allerdings, dass PRO gut mit radiografischen Outcomes korrelieren. Dieser Schluss basiert nicht auf einer Analyse innerhalb der Untersuchung, sondern auf vorherigen Untersuchungen, unter anderem auch auf der von Goekoop-Ruiterman.

In zwei Arbeiten wird die Wirkung von klinischen Parametern, besonders der Krankheitsaktivität, auf PRO angesprochen. Van der Heijde et al.<sup>343</sup> führen in ihrer Studie zur Kombinationsbehandlung mit Etanercept und MTX eine Korrelationsanalyse zwischen den PRO HAQ, EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D), Patient Global Assessment of overall rheumatoid arthritis activity (PGAD) und General Health Visual Analogue Scale (GHVAS) auf der einen Seite sowie dem DAS und dem DAS28 auf der anderen Seite durch. Hierbei zeigen sie einen, mit Ausnahme des EQ-5D, positiven Zusammenhang auf. Combe et al.<sup>61</sup> führen in ihrer Studie zur Kombinationstherapie von Etanercept und Sulfasalazin eine ähnliche Untersuchung durch und betrachten die Korrelation des DAS mit dem HAQ, PGAD, der EuroQoL 5-Dimension-Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS) und einer GHVAS. Die Ergebnisse sind identisch.

Der Einfluss von Nebenwirkungen auf PRO, in Form des Einflusses auf die Entscheidung zum Verlassen der Studie, wird in zwei Fällen diskutiert. Ein positiver Zusammenhang wird hier identifiziert. Die Randomised Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (REFLEX)-Studie<sup>59</sup>, eine Untersuchung zur Nutzung von Rituximab bei Patienten, die nicht adäquat auf Anti-TNF-Therapie reagieren, macht diesen Einfluss durch die niedrigere Drop-out-Rate in der Interventionsgruppe fest. Ebenso äußern sich die Autoren der TEMPO-Studie, die die Kombinationstherapie von Etanercept und MTX untersuchen<sup>340</sup>.

Die Bedeutung der PRO-Erhebung wird in sieben Publikationen gesondert hervorgehoben. In drei Publikationen wird die Erhebung von PRO als Mittel bezeichnet Effektivität vollständig zu erfassen. Keystone et al.<sup>187</sup> berichten aus der REFLEX-Studie, in der der ACR20 den primären Endpunkt, sowie der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) sowie sich die physischen und psychischen Summenscores des SF-36 als die sekundären Endpunkte dafür darstellen, dass sich unter den Patienten, die das ACR20-Kriterium nicht erreichen, eine substantielle Anzahl befindet, die in den PRO-Endpunkten eine relevante Verbesserung aufweisen. Hieraus schließen sie, dass durch die Erhebung des ACR20 allein wichtige Verbesserungen übersehen würden. Aus der PREMIER-Studie, in der der ACR50 und der Sharp-Score als primäre Zielkriterien dienen, während PRO in Form des HAQ und des SF-36 sekundäre Endpunkte sind, berichten Kimel et al.<sup>193</sup>, dass klinische Endpunkte und PRO beide wichtig sind, um ein vollständiges Bild der Behandlung zu liefern. In ihrer Arbeit stellen sie heraus, dass mittels des SF-36 zusätzliche Ergebnisdimensionen abgebildet werden können. Wells et al.<sup>366</sup> ziehen aus den Ergebnissen ihrer an 98 Zentren durchgeführten Studie zum Vergleich von

Abatacept mit Placebo den Schluss, dass nur mithilfe von PRO für den Patienten wichtige Verbesserungen identifiziert werden können. Ebenso schließen sie, dass die von ihnen genutzten PRO (VAS zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, VAS zur Schmerzwahrnehmung, HAQ, SF-36) effizienter als die Anzahl schmerzhafter Gelenke einen Therapieeffekt erfassen können.

In zwei anderen Publikationen wird die Fähigkeit von einzelnen PRO hervorgehoben zwischen verschiedenen Behandlungen zu diskriminieren. Dies betrifft zum einen die Patientenpräferenz und zum anderen den HAQ. Goekoop-Ruiterman et al.<sup>140</sup> nehmen für die Patientenpräferenz Bezug auf die BeSt-Studie, in der eine retrospektive Befragung nach Therapiepräferenzen durchgeführt wird. Diese Präferenzhebung bildet eine Bevorzugung, der Therapien ab, die bereits aufgrund der DAS- oder HAQ-Ergebnisse als überlegen identifiziert worden sind. Darüber hinaus liefert die Präferenzhebung relevante Daten um zwischen zwei Behandlungen die durch traditionelle Endpunkte als gleichwertig identifiziert worden sind, zu unterscheiden. Strand et al.<sup>319</sup> beziehen sich auf den HAQ. In dieser Studie an vier Zentren in den USA, Großbritannien, Israel und der Tschechischen Republik werden eine Monotherapie mit Rituximab und eine Kombinationstherapie mit zusätzlichem Cyclophosphamid miteinander verglichen. Die Autoren sehen es durch die Standardeffektgröße als belegt an, dass der HAQ zwischen der aktiven Behandlung und der mit Placebo diskriminiert.

In 15 Studien beruhen die Schlussfolgerungen bzw. Empfehlungen zumindest zum Teil auf Ergebnissen von PRO-Messungen. Am häufigsten wird auf die Funktionsfähigkeit (fünf Studien) und die Gesundheitswahrnehmung (vier Studien) verwiesen. Vereinzelt wird auf Ergebnisse für Schmerz, Müdigkeit, Krankheitswahrnehmung, Wahrnehmung des kompletten physischen Zustands oder Compliance verwiesen. In den meisten Fällen entsprechen die PRO-Ergebnisse den klinischen Ergebnissen, so dass beide zur Unterstützung derselben Therapieempfehlung herangezogen werden können. Zwei Arbeiten, die nur PRO gemessen haben, ziehen weitergehende Schlussfolgerungen. Goekoop-Ruiterman et al.<sup>140</sup> ordnen ihre Befunde in die bisherigen Erkenntnisse der BeSt-Studie ein. Sie ziehen den Schluss, dass neben der Betrachtung von klinischen Behandlungseffekten, Nebenwirkungen und Kosten die Patientensichtweise mit eingeschlossen werden soll, da diese Rückschlüsse auf die Therapietreue ermöglicht. Westhovens et al.<sup>367</sup> ziehen aus ihrer placebokontrollierten Studie zur Wirksamkeit von Abatacept bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf eine Anti-TNF-Therapie den Schluss, dass die Feststellung von Lebensqualitätseffekten den bisherigen Kenntnisstand zum klinischen Nutzen erweitern und so treffendere Empfehlungen gegeben werden können.

Forschungsbedarf unter Verwendung von PRO wird in sechs Studien formuliert. In zwei Arbeiten wird die Notwendigkeit gesehen, die Befunde zu bestätigen und vor allem Langzeitdaten für patientenberichtete Endpunkte zu generieren<sup>193, 272</sup>. In zwei weiteren Publikationen wird weiterer Forschungsbedarf bezüglich des Zusammenhangs von Funktionsfähigkeit bzw. Krankheitsaktivität und Lebensqualität als Thema formuliert. Dieser Bedarf leitet sich aus einer Beobachtung innerhalb der Studie ab, nach der ein negativer Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere zu Beginn und der Veränderung der Lebensqualität besteht<sup>367</sup>. Um dieses Phänomen zu klären, fehlen derzeit die Daten.

### **5.3.2 Mammakarzinom**

Die detaillierten Angaben zu den in diesem Kapitel beschriebenen Studien liegen in den Extraktionsbögen vor und können auf Anfrage zugänglich gemacht werden. Jeder Datensatz enthält die Angaben zu einer Studie – Mehrfachpublikationen werden zu einem Datensatz zusammengefasst und im Folgenden angesprochen.

#### **5.3.2.1 Beschreibung des Studienpools**

Zum Thema „Chemotherapie des Mammakarzinoms“ werden im Publikationszeitraum vom 01.01.2005 bis zum 05.08.2009 129 Publikationen zu 123 Studien gefunden. Sie verteilen sich wie folgt auf die recherchierten Jahrgänge (siehe Tabelle 9):

**Tabelle 9: Publikationen nach Jahren (Mammakarzinom)**

Jahrgang	Anzahl Publikationen	Referenzen
2005	37	24, 30, 31, 34, 36, 42, 55, 56, 58, 65, 77, 99, 105, 114, 137, 146, 148, 171, 173, 180, 195, 207, 212, 218, 223, 235, 248, 253, 264, 267, 274, 293, 296, 347, 350, 351, 379
2006	25	21, 22, 87, 91, 117, 132, 136, 150, 155, 158, 164, 177, 181, 199, 203, 206, 221, 283, 284, 286, 288, 290, 353, 356, 357
2007	22	8, 12, 39, 41, 43, 90, 145, 159, 184, 186, 205, 214, 225, 234, 237, 249, 261, 280, 297, 318, 330, 374
2008	31	9, 13, 26, 27, 44, 46, 69, 71, 84, 113, 116, 124, 139, 144, 166, 208, 209, 222, 224, 232, 256, 265, 282, 291, 304, 317, 327, 332, 354, 355, 377
2009 (Januar bis einschließlich Juli)	14	49, 75, 92, 112, 138, 153, 154, 238, 257, 331, 336, 346, 352, 360

Unter diesen Veröffentlichungen befinden sich 115 Multicenterstudien (zwei bis 160 Zentren, im Mittel 38 Zentren, SD = 36; wobei für 49 Multicenterstudien die Zahl der Zentren fehlt) und neun Studien aus einem einzelnen Studienzentrum. Für drei Studien ist nicht feststellbar, ob es sich um multi- oder mono-zentrische Studien handelt. 76 Studien werden in einem Land durchgeführt, dem stehen 47 internationale Studien gegenüber. Deutsche Studienzentren sind an 20 Studien beteiligt, 52 Studien rekrutieren ausschließlich aus europäischen Zentren, an 41 Studien nehmen amerikanische Zentren teil, asiatische Studienzentren sind in sieben Studien eingeschlossen, australische und neuseeländische in vier und afrikanische (Israel, Ägypten, Saudi-Arabien, Südafrika) in acht Studien. Für sieben Multicenterstudien ist die Anzahl der beteiligten Zentren angegeben, nicht aber deren Nationalität.

121 der RCT wurden offen durchgeführt, eine Studie war einfach und eine doppelt verblindet.

### 5.3.2.2 Studienqualität

Die Qualitätsbewertung wird mit einem, in Anlehnung an das „Risk of Bias Tool“ der Cochrane Collaboration erstellten Fragenkatalog vorgenommen. Die in Kapitel 5.3.1.2 genannten Einschränkungen, die sich aus dem Fehlen der Studienprotokolle ergeben, gelten auch in diesem Kapitel.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die methodische Qualität der im Studienpool zum Mammakarzinom enthaltenen RCT. Wie im Abschnitt zur rheumatoiden Arthritis ausgeführt, wird auch hier in der ersten Spalte die Anzahl der erfüllten Qualitätskriterien genannt, die zweite Spalte weist aus, ob Qualitätskriterien klar nicht erfüllt sind und in der dritten Spalte findet sich die Angabe, wie viele Studien die vorbeschriebene Konstellation aufweisen.

**Tabelle 10: Bewertung der Studienqualität nach dem „Risk of Bias Tool“ der Cochrane Collaboration (Mammakarzinom)**

Erfüllte Kriterien	Nicht-erfüllte Kriterien	Anzahl Studien
6	0	Keine
5	0	2
5	1	3
4	0	6
4	≥ 1	6
3	0	13
3	≥ 1	24
2	0	16
2	≥ 1	26
1	0	5
1	≥ 1	22
0	0	Keine

In der Gesamtbetrachtung der 123 Studien erfüllt keine Studie alle Qualitätskriterien. 17 Studien (14 %) erfüllen vier bis sechs Qualitätskriterien, 106 Studien (86 %) ein bis drei Qualitätskriterien. Wie auch bei den Studien zur rheumatoiden Arthritis bedingt auch hier im Studienpool zum Mammakarzinom die schlechte Publikationsqualität eine hohe Anzahl von „Unklar“-Bewertungen.

Die methodischen Problembereiche ähneln denen der Studien zur rheumatoiden Arthritis:

- Fehlende Angaben zur Generierung der Randomisationssequenz sind ein häufiges Problem, nur 20 Studien (16 %) machen hier adäquate Angaben.
- Ähnlich verhält es sich mit den Angaben zur Geheimhaltung der Allokation. 28 Studien (23 %) beschreiben ein adäquates Verfahren.
- „Freiheit von selektiver Berichterstattung“ ist ein eher untergeordnetes methodisches Problem: 13 Studien (11 %) nennen nicht für jeden in den Methoden angesprochenen Endpunkt ein Ergebnis.
- Das Kriterium „Freiheit von anderen verzerrenden Faktoren“ (hier abgebildet über die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen) ist in 84 Studien (68 %) erfüllt, 26 (21 %) weisen ein signifikantes Ungleichgewicht in den Charakteristika der Behandlungsgruppen auf.
- Wie bei den Studien zur rheumatoiden Arthritis ist auch bei denen zum Mammakarzinom das Kriterium „Umgang mit fehlenden Daten“ ein wichtiges methodisches Problem. Nur 52 (42 %) Studien weisen in diesem Bereich ein geringes Risiko für Verzerrungen auf, 48 % machen unklare Angaben und bei 10 % sind klare Verletzungen des Kriteriums festzustellen.
- Hinsichtlich der Verblindung unterscheiden sich die RCT zum Mammakarzinom von denen zur rheumatoiden Arthritis: Nur eine Studie wurde doppelblind durchgeführt, bei 65 Studien fehlen alle Angaben und 57 Studien werden „offen“ durchgeführt.

### 5.3.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In allen 123 Studien besteht die Studienpopulation ausschließlich aus weiblichen Personen mit Brustkrebs. 67 Studien geben eine untere Altersgrenze als Einschlusskriterium an, zumeist 18 Jahre (42 Studien). Eine Untergrenze von 15 Jahren (eine Studie) bzw. 65 Jahren (eine Studie) bilden die Extreme. In 46 Publikationen wird eine Altersobergrenze als Einschlusskriterium definiert. Sie liegt im Mittel bei 66 Jahren (SD = 8,2). Die Extreme betragen 36 bzw. 79 Jahre. Eine Studie<sup>354</sup> ist mit einem Altersfenster von 18 bis 36 Jahren speziell auf junge Patientinnen zugeschnitten, eine andere mit einem Altersfenster von 65 bis 79 Jahren speziell auf ältere Frauen.

Spezifische Charakteristika der Tumorerkrankung werden in allen Studien als Einschlusskriterium definiert. 61 Studien setzen eine histologische Diagnosesicherung voraus. 27 Studien definieren Einschlusskriterien anhand der Tumor-Nodes-Metastases (TNM)-Tumorklassifikation. Hinsichtlich der Tumorgöße schließen die meisten Studien die Stufen T1 bis T3 ein. Zwei Studien schließen auch Patientinnen mit T0-Tumoren und sieben Studien Patientinnen mit T4-Tumoren ein. Zwölf Studien fordern einen NO-Lymphknotenstatus, 21 Studien rekrutieren gezielt Patientinnen mit Lymphknotenbefall. Von den 18 Studien, die auch den Fernmetastasenstatus als Einschlusskriterium definieren, schließt nur eine Patientinnen mit Fernmetastasen ein. Ohne Bezug zur TNM-Klassifikation schließen 38 weitere Studien Patientinnen mit Fernmetastasen aus.

Die Staging-Group-Klassifikation der American Joint Commission on Cancer (AJCC) wird in 21 Publikationen als Einschlusskriterium verwendet. Sie besteht aus den vier Stufen I, II, III und IV. Diese Klassifikation wird aus den Angaben der TNM-Klassifikation gebildet. Es gilt die grundsätzliche Aussage, dass je höher die Staging-Group ist, desto schwerer ist die Erkrankung. Patienten mit Stage-I-Tumoren werden in sieben Studien eingeschlossen, solche mit Stage-II-Tumoren in 16 Studien, Patienten, deren Tumore sich in Stage III (a, b oder c) befinden, in 17 Studien, Patientinnen mit Stage-IV-Tumoren nur in drei Studien.

Der Lymphknotenstatus ist in 66 Studien Einschlusskriterium; von diesen in 52 Studien explizit, in den übrigen 14 als Teil der TNM-Klassifikation. In fünf Studien werden ausschließlich Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus eingeschlossen. In fünf Studien ist der Status gleichgültig. Die Autoren der restlichen Studien fordern durchweg einen positiven Lymphknotenstatus.

Ein Mindestmaß an Leistungsfähigkeit (performance status) wird in 69 Publikationen als Einschlusskriterium verwendet. Dabei wird die Erfüllung des Einschlusskriteriums mit unterschiedlichen Instrumenten geprüft:

Der performance status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wird in 29 Studien verwendet. Hierbei handelt es sich um eine fünfstufige Skala, in die sich der Status der Leistungsfähigkeit des Patienten einordnen lässt. Die Stufen beschreiben folgende Zustände:

- 0 Asymptomatisch
- 1 Durchführung anstrengender Tätigkeiten nicht mehr möglich.
- 2 Nicht mehr arbeitsfähig, Gehfähigkeit und Selbstversorgung erhalten,  $\geq 50$  % der wachen Stunden frei beweglich.
- 3 Selbstversorgung eingeschränkt,  $\geq 50$  % der wachen Stunden immobil (bettlägerig, sitzend)
- 4 Komplette eingeschränkt. Unfähig zur Selbstversorgung. Komplette an Stuhl oder Bett gebunden
- 5 Tod

Nur eine der 29 Studien schließt Patientinnen mit einem Funktionsstatus von 3 ein, die übrigen fokussieren auf weniger stark betroffene Frauen (Status 1 und 2).

Dasselbe Einteilungsschema gilt für den Leistungsfähigkeitsstatus der WHO, das mit 20 Nennungen am zweithäufigste genutzte Instrument. Dieser setzt in 13 Fällen einen Maximalwert von 2 voraus, in sieben Fällen einen von 1.

Das am dritthäufigsten genutzte Instrument zur Messung des Leistungsfähigkeitsstatus ist der Karnofsky Performance Status (KPS). 16-mal wird er als Kriterium herangezogen. Er liefert prozentuale Ergebnisse zwischen 0 und 100 %, wobei 0 Tod bedeutet und 100 % einen Zustand ohne Beschwerden und Krankheitszeichen kennzeichnet. Fünf Studien legen die Untergrenze für den Einschluss bei 60 % fest, d. h. die Mehrzahl der Studien, die nach dem KPS einschließen, beziehen sich auf weniger stark eingeschränkte Patientinnen.

In 32 Studien werden Einschlusskriterien in Abhängigkeit von verschiedenen Hormonrezeptoren formuliert. Zehn Studien schließen gezielt Patientinnen mit positivem HER2-Rezeptorstatus (HER2 = Human Epidermal Growth Factor 2) ein, eine Studie nur HER2-negative Patienten, in fünf Studien wird ein positiver Östrogen-/Progesteronrezeptorstatus vorausgesetzt, in drei Studien ein negativer und in drei weiteren Studien lediglich die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus. Vier Veröffentlichungen erwähnen allgemein von hormonrezeptorpositiven Patienten. Sieben Studien benennen allgemein hormonrezeptornegative Patienten.

18 Studien thematisieren den Menopausenstatus bei den Einschlusskriterien. Neun Studien schließen ausschließlich prämenopausale Frauen ein, die übrigen neun berücksichtigen sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen.

75 der 123 Studien konzentrieren sich gezielt auf Patientinnen mit bestimmten Vorbehandlungen. 45 Studien schließen ausschließlich voroperierte Patientinnen ein. 18 Studien untersuchen Patientinnen, die bereits chemotherapeutisch vorbehandelt werden (elf Studien: Anthrazykline, sieben Studien: Taxane). Eine Therapie mit einem Anthrazyklinpräparat wird in der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe<sup>200</sup> als fester Bestandteil einer dreifachen Kombinationstherapie genannt, während ein Taxanpräparat in dieser Leitlinie als Therapeutikum bei befallenen Lymphknoten empfohlen wird.

Intakte Knochenmark-, Leber-, Herz- (v. a. linksventrikuläre Ejektionsfraktion) und Nierenfunktionen werden in 79 Studien als Einschlusskriterium definiert.

In 99 Studien führen Begleiterkrankungen bzw. fortgeschrittene oder außergewöhnliche Brustkrebs-erkrankungen (Metastasen: 63 Studien; inflammatorischer oder bilateraler Brustkrebs: neun Studien; lokal fortgeschrittene Erkrankung: vier Studien) zum Ausschluss von der Studienteilnahme.

Spezifische Vorbehandlungen stellen in 59 Studien ein Ausschlusskriterium dar. In 47 Studien umfasst dies generell chemotherapeutische Vorbehandlungen, in zwölf Studien nur Vorbehandlungen mit bestimmten Medikamenten. Eine Studie rekrutiert ausschließlich behandlungsnaive Patientinnen.

Auffällige Laborparameter, die auf gestörte Knochenmark-, Leber-, Herz- oder Nierenfunktion hinweisen, führen in zehn Studien zum Ausschluss von der Teilnahme.

#### **5.3.2.4 Beschreibung der Behandlungsregime**

In den 123 Studien werden unterschiedlich viele Behandlungsschemata miteinander verglichen. 102 Studien berichten über zwei Gruppenvergleiche, elf Studien über drei, sechs Studien über vier und eine Studie über sechs Gruppenvergleiche.

Bei neun Studien handelt es sich um einfache Gegenüberstellungen, in denen jeweils eine Intervention gegen eine andere getestet wird. Unter diesen Studien evaluiert eine Studie eine aktive Behandlung gegen das Unterlassen einer systemischen Behandlung; acht Studien untersuchen eine aktive Behandlung gegen eine andere.

Die übrigen 114 Studien analysieren komplexere Behandlungsschemata. Schemata, bei denen lediglich ein Wirkstoff in seiner Dosierung zwischen verschiedenen Armen variiert wird, werden in 38 Publikationen evaluiert. In 44 Studien werden in einzelnen Armen Therapeutika ergänzt. Die Hochdosischemotherapie wird in 22 Studien in den Vergleich einbezogen, in zwei Fällen werden verschiedene Hochdosisregime einander gegenüber gestellt.

Der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff ist Cyclophosphamid, er wird in 87 Studien angewendet. Es folgen 5-Flourouracil in 57 Studien, Epirubicin in 42 und MTX in 41 Anwendungen.

#### **5.3.2.5 Beschreibung der Zielgrößen**

##### **Primäre Zielgrößen**

Am häufigsten, 66-mal in 53 Studien, wird die Überlebenszeit als primäre Zielgröße definiert. Als spezifische Formen werden genannt:

- Krankheitsfreie Überlebenszeit (20 Studien, davon speziell auf invasive Erkrankungen bezogen)
- Rückfallfreie (relapse-free) Überlebenszeit (18 Studien, davon jeweils eine Studie auf die Fernmetastasen und auf lokoregionale Rückfälle bezogen)
- Gesamtüberlebenszeit (acht Studien)
- Progressionsfreie Überlebenszeit (acht Studien)
- Ereignisfreie Überlebenszeit (sieben Studien)
- Wiedererkrankungsfreie (recurrence-free) Überlebenszeit (vier Studien)
- Brustkrebspezifische Überlebenszeit (eine Studie)

Die Verwendung der Überlebenszeit als primäre Zielgröße entspricht den Empfehlungen der EMA (EMA05), die die Gesamtüberlebenszeit sowie die progressions- oder krankheitsfreie Überlebenszeit als akzeptable primäre Endpunkte betrachtet.

Sechs Studien verwenden PRO als primäre Endpunkte, drei davon ausschließlich. Im Einzelnen handelt sich dabei um die in Tabelle 11 angeführten Instrumente zur Messung der Lebensqualität.

**Tabelle 11: Als primäre Zielgröße verwendete PRO (Mammakarzinom)**

Instrument	Konstrukt	Beschreibung	Bemerkungen	Nennungen
EORTC-QLQ-C30	Symptome Funktionsstatus Gesundheitswahrnehmung Lebensqualität	30 Fragen zu 8 Symptomen: Erschöpfung, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe	Profilinstrument Spezifisch: Neoplasien	3
SF-36	Symptome Funktionsstatus Gesundheitswahrnehmung	36 Fragen verteilt auf 8 Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden	Profilinstrument	1
BCQ	Symptome Funktionsstatus Gesundheitswahrnehmung Lebensqualität	30 Fragen verteilt auf 7 Dimensionen: Haarverlust, positives Wohlbefinden, physische Symptome, Unannehmlichkeiten, Erschöpfung, emotionale Dysfunktion, Übelkeit	Spezifisch: Mammakarzinom, Chemotherapie Spezifisch: Frauen	1
HADS	Symptome Gesundheitswahrnehmung	14 Fragen verteilt auf 2 Dimensionen: Angst, Depression	Profilinstrument Spezifisch: Angst/ Depression	1
SDS	Symptome	13 Fragen verteilt auf 2 Dimensionen: physische und emotionale Symptome	Indexinstrument	1
FLIC	Lebensqualität	22 Fragen verteilt auf 5 Dimensionen: physische, psychologische und soziale Funktion, gastrointestinale Symptome, aktuelles Wohlbefinden. Antwortformat VAS	Index- und Profilinstrument Spezifisch: Neoplasien	1
BCCG 89	Symptome Funktionsstatus Zufriedenheit	17 Fragen	Profilinstrument Spezifisch: Mammakarzinom Spezifisch: Frauen	1
PAIS	Symptome Funktionsstatus	45 Fragen verteilt auf 7 Dimensionen: Zufriedenheit mit der Versorgung; berufliche, häusliche und soziale Funktion, sexuelle Beziehungen, erweiterte familiäre Beziehungen, psychische Belastung	Profilinstrument	

BCQ = Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire. DBCG 89 = Danish Breast Cancer Group 89. EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Cancer30. FLIC = Functional Living Index-Cancer. HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale. PAIS = Psychosocial Adjustment to Illness Scale. PRO = Patientenberichtete Zielgröße. SDS = Symptom Distress Scale (Mc Corkle). SF-36 = Shortform 36. VAS = Visuelle Analogskala.

Lebensqualität gehört nach den Empfehlungen der EMA zu den wertvollen sekundären Endpunkten. Hierbei bezieht sich die Arzneimittelagentur auf ihr Diskussionspapier zur Nutzung der HRQoL in der Bewertung medizinischer Produkte<sup>64</sup>, in dem sie darauf eingeht, dass die Erhebung der HRQoL die primäre Zielgröße zusätzlich erklären kann.

#### **Sekundäre Endpunkte:**

Als sekundäre Endpunkte werden PRO in 22 Studien gewählt (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Als sekundäre Zielgröße verwendete PRO (Mammakarzinom)**

Instrument	Konstrukt	Beschreibung	Bemerkungen	Nennungen
EORTC-QLQ-C30 EORTC-QLQ-BR23	Symptome Funktionsstatus Gesundheitswahrnehmung Lebensqualität	30 Fragen zur physischen, Rollen-, emotionalen, sozialen und kognitiven Funktion, Erschöpfung, Übelkeit/ Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe und finanziellen Problemen 23 Fragen verteilt auf 5 Dimensionen: Krankheitssymptome, Nebenwirkungen, Körperbild, Sexualität, Zukunftsperspektive	Profilinstrument Spezifisch: Neoplasien Spezifisch: Brustkrebs Spezifisch: Frauen	12
FACT-B	Symptome Funktionsstatus Gesundheitswahrnehmung	40 Fragen verteilt auf 5 Dimensionen: physisches, soziales/familiäres, emotionales und funktionales Wohlbefinden, zusätzliche Bereiche (spezifischer Bezug zu Brustkrebs)	Spezifisch: Brustkrebs Profilinstrument Spezifisch: Frauen	4
RSCL	Symptome Funktionsstatus Lebensqualität	Abfrage von 30 Symptomen	Profilinstrument Spezifisch: Frauen Spezifisch: Neoplasien	2
EQ-5D	Symptome Funktionsstatus	5 Fragen verteilt auf 5 Dimensionen: Mobilität, Alltagsfunktionen, Aktivitäten, Schmerzen, Angst/Depression; zusätzlich eigene VAS	Ökonometrisch fundiert	1
EQ-5D-VAS	Lebensqualität	VAS	Ökonometrisch fundiert	1
FLIC	Lebensqualität	22 Fragen verteilt auf 5 Dimensionen: physische, psychologische und soziale Funktion, gastrointestinale Symptome, aktuelles Wohlbefinden. Antwortformat VAS	Index- und Profilinstrument Spezifisch: Neoplasien	1
IBCSG-QL	Symptome Funktionsstatus Gesundheitswahrnehmung Lebensqualität	11 VAS zu 11 Dimensionen: physisches Wohlbefinden, Stimmung, Coping, Appetit, Erschöpfung, Hitze-wallungen, Übelkeit/Erbrechen, wahrgenommene soziale Unterstützung, Einschränkung in der Arm-bewegung, subjektive Gesundheits-bewertung	Profilinstrument Spezifisch: Frauen Spezifisch: Brustkrebs	1
Q-TwiST	Lebensqualität	Zusammengesetzter Parameter: Überlebenszeit ohne Symptome und schweren Nebenwirkungen wird mit einem ökonometrisch gemessenen Lebensqualitätsgewicht multipliziert	Ökonometrisch und psycho-metrisch fundiert	

EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Cancer30. EORTC-QLQ-BR23 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Breast23. EQ-5D = EuroQoL-5 Dimension. EQ-5D-VAS = EuroQoL-5-Dimension-Visual Analogue Scale. FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast. FLIC = Functional Living Index-Cancer. IBCSG-QL = International Breast Cancer Study Group-Quality of Life Instrument. PRO = Patientenberichtete Zielgröße. Q-TwiST = Quality-adjusted time without symptoms and toxicity. RSCL = Rotterdam Symptomcheckliste. VAS = Visuelle Analogskala.

Der am häufigsten genutzte sekundäre Endpunkt ist die Gesamtüberlebenszeit, die in 78 Studien genannt wird. 50 Studien definieren Toxizität als sekundären Endpunkt. Dieser Endpunkt richtet sich zum Beispiel an den allgemeinen Toxizitätskriterien (common toxicity criteria) des National Cancer Institute aus<sup>352, 49, 154</sup>, ein System, das Nebenwirkungen in verschiedenen Organen und Organsystemen definiert und diesen auf einer sechsstufigen Skala einen Schweregrad zuteilt. Die rückfallsfreie Überlebenszeit wird in 18, die Dauer des Ansprechens in zwölf, die krankheitsfreie Überlebenszeit in elf und die Zeit bis zur Progression, die sich als Zeit zwischen Randomisierung und dokumentierter Progression oder Tod definiert, in zehn Studien berichtet. Die objektive Rate des Ansprechens auf die

Therapie, definiert als ein komplettes oder teilweises Ansprechen mehr als vier Wochen nach dem ersten Ansprechen, wird in acht Studien genutzt. Diese Zielgröße wird von der EMA als wichtiger sekundärer Endpunkt (neben gesamter und progressionsfreier Überlebenszeit) genannt.

Betrachtet nach den Klassifikationskriterien von Valderas und Alonso finden sich in den RCT zum Brustkrebs 15 unterschiedliche PRO-Instrumente. Vier Instrumente decken das gesamte Spektrum der Konstrukte ab, d. h. Symptome, Funktionsstatus, Gesundheitswahrnehmung und Lebensqualität. Bei diesen Instrumenten handelt es sich um Teile des European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Cancer30 (EORTC-QLQ-C30), den European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Breast23 (EORTC-QLQ-BR23), den International Breast Cancer Study Group-Quality of Life Instrument (IBSCG-QL) und den Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B). Elf der 15 Instrumente (73 %) messen auf der Symptomebene, neun (60 %) den Funktionsstatus, neun (60 %) die Gesundheitswahrnehmung und acht (53,33 %) die Lebensqualität. 14 Instrumente sind zur Verwendung in erwachsenen Populationen ausgewiesen, eines ist für alle Altersgruppen geeignet. Sechs Instrumente (40 %) sind spezifisch für die Anwendung an weiblichen Populationen entwickelt, die übrigen neun (60 %) sind geschlechtsneutral. Weiterhin sind fünf Instrumente (33 %) als generisch zu klassifizieren, vier Instrumente (27 %) werden speziell für Krebspatienten konzipiert und eines (7 %) für Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen. Die letzten fünf Instrumente (33 %) sind spezifisch für Brustkrebspatienten. Unterscheidet man die genutzten Instrumente anhand ihres Messansatzes, so findet man zwölf Instrumente (80 %), die auf dem psychometrischen Ansatz basieren, und drei (20 %), die den ökonomischen Ansatz nutzen. Bei neun Instrumenten (60 %) handelt es sich um Profil- sowie bei fünf (33 %) um Indexinstrumente. Ein Instrument (7 %) gibt sowohl ein Profil als auch einen Index aus. Alle genutzten Instrumente sind vollständig standardisiert.

Auch in den RCT zum Mammakarzinom steht die Verwendung von PRO nicht in Verbindung mit der Studienqualität. Von 17 Studien, die vier bis sechs Qualitätskriterien erfüllen, verwenden vier (24 %) PRO. Von 106 Studien, die ein bis drei Qualitätskriterien erfüllen, berichten 24 (23 %) die Verwendung patientenberichteter Endpunkte.

### 5.3.2.6 Beschreibung der Ergebnisse und der Diskussion

Von den 28 Studien, die PRO als primäres oder sekundäres Zielkriterium spezifizieren, nennen 26 hierzu auch Ergebnisse. In 15 Studien werden statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Gruppenunterschiede hinsichtlich PRO angegeben.

In 26 Studien werden sowohl traditionelle Zielgrößen als auch PRO gemessen. Sieben dieser Studien finden Diskrepanzen zwischen PRO-Ergebnissen und den Resultaten traditionellen Zielgrößen. In diesem Zusammenhang treten in zwei Fällen Diskrepanzen zwischen Lebensqualitätsergebnissen und beobachteten Nebenwirkungen auf. Diese sehen Vorteile bei unterschiedlichen Interventionen.

Cassier et al.<sup>46</sup> berichten aus der ERASME3-Studie, einer französischen Multicenterstudie zum Vergleich von Doxorubicin und Docetaxel mit Doxorubicin und Paclitaxel. Die Ergebnisse zeigen zwei Diskrepanzen auf. Die erste betrifft sogar denselben Bereich. Die Dimension Kraftlosigkeit des EORTC-QLQ-C30 zeigt einen Vorteil für die Therapie mit zusätzlichem Docetaxel, während die Ergebnisse der Nebenwirkungsuntersuchung für den dritten und vierten Grad der Asthenie (schwere Beeinträchtigung bzw. Bettlägerigkeit) die Therapie mit zusätzlichem Paclitaxel begünstigen. Die zweite Diskrepanz besteht zwischen der EORTC-Dimension Diarrhoe, die die Paclitaxeltherapie im Vorteil sieht, und der Nebenwirkung Neutropenie. Aus diesen Beobachtungen lässt sich sogar eine dritte Diskrepanz benennen, die innerhalb der EORTC-Dimensionen besteht, da sich Kraftlosigkeit und Diarrhoe widersprechen.

Watanabe et al.<sup>360</sup> beschreiben den National Surgical Adjuvant Study for Breast Cancer 01 Trial. Vergleichstherapie sind hierbei die Gabe von oralem Uracil und Tegafur im Vergleich zur klassischen Cyclophosphamid-MTX-Fluorouracil (CMF)-Therapie als postoperative Chemotherapie in einer Gruppe von Patientinnen mit Hochrisikobrustkrebs ohne Lymphknotenbefall. Die Ergebnisse der EORTC-Instrumente C30 und BR23 zeigen hierbei einen Vorteil für die Uracil/Tegafurtherapie in den Dimensionen soziale Funktion, Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Haarverlust und unerwünschte Wirkungen auf, während das seltenere Auftreten einer Leukopenie der CMF-Therapie den Vorteil beimisst.

Weitere Diskrepanzen treten zwischen PRO und den Ergebnissen des progressionsfreien Überlebens in zwei Fällen auf.

Crump et al.<sup>71</sup> vergleichen in einer Multicenterstudie an kanadischen Zentren eine Hochdosismethode mit Stammzellengabe mit einer Standard-Dosis-Chemotherapie in einer Stichprobe von Frauen mit metastasierendem Brustkrebs. Hinsichtlich der Überlebenszeit ohne Progression ist die Hochdosismethode überlegen. Diesen Ergebnissen stehen die Resultate des EORTC-QLQ-C30 entgegen, dessen Dimensionen physische, soziale und Rollenfunktion, Kraftlosigkeit, Atemstörungen sowie globale Wahrnehmung bessere Ergebnisse unter der Standardtherapie zeigen.

Thomas et al.<sup>330</sup> berichten über eine internationale Studie an 160 Zentren. Inhalt dieser Studie ist der Vergleich einer Kombinationstherapie aus Ixabepilon und Capecitabin gegen eine Monotherapie aus Capecitabin allein in einer Stichprobe von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs und einer Resistenz gegen Anthracyclin und Taxan. Gemäß der progressionsfreien Überlebenszeit ist die Kombinationstherapie zu bevorzugen. Gemäß den Ergebnissen des FACT-B ist allerdings die Monotherapie im Vorteil.

Bei der Betrachtung der Gesamtüberlebenszeit und PRO treten zwei zusätzliche Diskrepanzen auf. Nitz et al.<sup>253</sup> vergleichen in einer deutschen Studie an 72 Zentren eine Hochdosismethode mit zusätzlicher Stammzellentransplantation gegen eine konventionell dosierte Chemotherapie. Der Median des Follow-up beträgt 48,6 Monate. Der Gesamtüberlebenszeit entsprechend ist die Hochdosistherapie zu bevorzugen. Die Ergebnisse des EORTC-QLQ-C30 dagegen sind ein Beleg für die konventionell dosierte Chemotherapie.

Feher et al. stellen die Ergebnisse einer internationalen Studie an 68 Zentren vor, in der die Erstbehandlung mit Gemcitabin und mit Epirubicin in einer Gruppe von postmenopausalen Frauen über 60 mit metastasierendem Brustkrebs verglichen wird. Basierend auf den Daten der Gesamtüberlebenszeit ist die Gemcitabintherapie zu bevorzugen. Der EORTC-QLQ-30 unterstützt diesen Befund, jedoch ohne die Dimensionen Körperbild und ernsthafte Nebenwirkungen, die den Vorteil in der Epirubicintherapie sehen.

Einzelne Diskrepanzen werden auch für den Vergleich von PRO mit der Überlebenszeit ohne Ereignis sowie der ohne Krankheit und der objektiven Rate des Ansprechens berichtet.

Die Divergenz zwischen PRO und der Überlebenszeit ohne Ereignis findet sich in der Studie von Nitz et al.<sup>253</sup>. Wie schon im Fall der Gesamtüberlebenszeit, favorisiert auch die Überlebenszeit ohne Ereignis, bei einem medianen Follow-up von 48,6 Monaten, die Hochdosistherapie im Gegensatz zum EORTC-QLQ-C30 mit der konventionellen Chemotherapie.

In der bereits genannten Studie von Thomas et al.<sup>330</sup> widersprechen sich die Befunde der objektiven Rate des Ansprechens und des FACT-B. Die objektive Ansprechrate spricht für die Kombinationstherapie, während der FACT-B die Monotherapie bevorzugt.

Marino et al.<sup>222</sup> präsentieren die Ergebnisse der PEGASE 01-Lebensqualitätsstudie, einer französischen Studie an 29 Zentren. Vergleichsbehandlungen sind eine Hochdosismethode mit Stammzellentransplantation und eine konventionelle Chemotherapie. Die Betrachtung der krankheitsfreien Überlebenszeit und die mediane Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten führen zur Bevorzugung der Hochdosismethode, ebenso die Betrachtung der Schmerzdimension des EORTC-QLQ-C30. Allerdings sprechen die Dimensionen der physischen und der Rollenfunktion des EORTC-QLQ-C30 bei einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr für die konventionelle Therapie.

Auf die Ergebnisse von PRO wird in den Diskussionsteilen von 24 der 28 Studien, die PRO verwenden, eingegangen.

Die Ergebnisse von traditionellen Zielgrößen und PRO werden in 18 Publikationen verglichen. Sechs dieser Studien beschäftigen sich mit einem Zusammenhang zwischen beiden Outcomearten. Unter diesen befinden sich fünf Studien, die sich auf das Zusammenwirken von Toxizität und Lebensqualität beziehen. Drei Veröffentlichungen argumentieren mit einem Zusammenhang.

Watanabe et al.<sup>360</sup> erklären die besseren Lebensqualitätswerte für eine Uracil/Tegafur- gegenüber einer CMF-Therapie mit früheren Befunden, dass Haarverlust, der bei einer Uracil/Tegafur-Therapie weniger schwerwiegend ist, für Patienten die schlimmste Art von Toxizität darstellt. Den gegenteiligen Effekt sprechen Richardson et al.<sup>280</sup> an. Sie berichten aus ihrer amerikanischen Studie an 46 Zentren

zur Rolle der Lebensqualität beim frühen Chemotherapieabbruch davon, dass Patientinnen mit weniger Haarverlust eher die Therapie frühzeitig abbrechen, als solche mit verstärktem Haarverlust. Insgesamt sehen sie einen Zusammenhang zwischen der Therapietreue und den Toxizitätserscheinungen. Diese Überlegung basiert auf den Befunden uni- und multivariater Modelle, die letztendlich die Faktoren Alter, Lebensqualitätsscore, neurosensorische Toxizität, Übelkeit und Alopezie als Prädiktoren identifiziert. Buijs et al.<sup>39</sup> berichten in ihrer Studie zum Vergleich von Hochdosischemotherapie und konventioneller Chemotherapie davon, dass die Rotterdam Symptomcheckliste (RSCL) am häufigsten sexuelles Desinteresse identifiziert. Dieses Phänomen versuchen sie durch Rückgriff auf frühere Arbeiten zu erklären und stellen fest, dass hierfür ein vorzeitiges Versagen der ovariellen Funktion, wie es bei Krebspatienten öfters zu beobachten ist, verantwortlich sein kann.

Keinen Zusammenhang hingegen entdecken zwei weitere Studien. Miller et al.<sup>234</sup> identifizieren in ihrer Arbeit zum Vergleich der Kombinationstherapie bestehend aus Paclitaxel und Bevacizumab und der Monotherapie mit Paclitaxel allein eine niedrigere Belastung in Hinsicht auf toxische Effekte (Infektionen, Erschöpfung, sensorische Neuropathie, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Proteinurie, cerebrovaskuläre Ischämie) auf der Seite der Monotherapie. Die Befunde des FACT-B weisen hingegen keinen Unterschied zwischen den Therapien auf. Aus dieser Beobachtung ziehen die Autoren den Schluss, dass kein Zusammenhang besteht. Diese These bestätigt die weitere Literatur. Jones et al.<sup>180</sup> berichten über ihre Studie zum Vergleich von Docetaxel und Paclitaxel in der Behandlung des metastasierenden Brustkrebses ähnliches. Auch hier schlagen sich die erhöhten Nebenwirkungen in der Docetaxelgruppe (Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie) nicht in den Ergebnissen des FACT-B nieder, der keinen Unterschied feststellt.

Die bereits oben erwähnte Arbeit von Marino et al.<sup>222</sup> setzt sich mit den Folgen einer Hochdosischemotherapie auseinander. Ihre Ergebnisse besagen, dass die Folgen länger anhalten als erwartet und selbst ein Jahr nach der Therapie die physische Funktionsfähigkeit noch gesenkt ist. Hierauf basierend diskutieren die Autoren den Verlust an Lebensqualität während und nach einer Hochdosischemotherapie sowie den Gewinn an Lebensqualität durch einen potenziell weiter nach hinten verlagerten Rückfall und kommen zu dem Schluss, dass hier abzuwägen ist.

Unter den übrigen elf Publikationen befinden sich sechs, die die Bedeutung von PRO, in Bezug auf die Lebensqualität, hervorheben.

Besonders zu betonen sind drei dieser Studien. Bottomley et al. berichten vom Vergleich zweier Therapieregime, einer kurzen intensiven Chemo- und einer Standardchemotherapie<sup>34</sup> in einer Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Auf der Basis vorheriger Untersuchungen, die zwischen beiden Regimen in Hinsicht auf die progressionsfreie Überlebenszeit keinen Unterschied feststellen können, wird die Lebensqualität betrachtet. Diese weist in den ersten drei Monaten der Therapie in der intensiver behandelten Gruppe schlechtere Werte auf, die sich allerdings nach einem Jahr wieder angepasst haben. Auf dieser Basis sagen die Autoren, dass die Lebensqualität das entscheidende Kriterium ist, wenn Therapien das Leben verlängern. An dieser Stelle ist der Patient zu fragen, ob er schneller, aber mit größeren Unannehmlichkeiten behandelt werden will oder schonender über einen längeren Zeitraum.

Groenvold et al.<sup>150</sup> kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie vergleichen eine Chemotherapie und eine Eierstockentfernung als adjuvante Therapie in einer Gruppe prämenopausaler Patientinnen mit rezeptor-positivem Brustkrebs. Sie kommen im Hinblick auf Wiedererkranken und Überleben zu dem Schluss, dass beide Therapien ähnliche Effekte besitzen. Umso wichtiger ist in diesem Fall die Lebensqualität, die in dieser Studie, gemessen mit dem EORTC-QLQ-C30 und dem Danish Breast Cancer Group Instrument 89 (DBC89-Instrument), eher durch die Chemotherapie negativ beeinflusst wird. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Entfernung der Eierstöcke gerade bei jüngeren Patientinnen mit Konsequenzen für die Lebensplanung verbunden ist.

Bernhard et al.<sup>26</sup> nähern sich dem Problem des Ausgleichs zwischen Lebensdauer und Lebensqualität an. Sie empfehlen eine Mischform zwischen beiden durch die Verwendung der quality-adjusted time without symptoms and toxicity, ein Konzept, das, wie das QALY-Konzept, eine definierte Zeit, ohne Symptome und Nebenwirkungen, mit einem patientenerfassten Lebensqualitätsindex gewichtet. Sie raten zur Nutzung dieses Konzepts für Phase-III-Studien bei Interventionen mit ausgeprägten Toxizitätsprofilen.

Von den 26 Studien, die Ergebnisse zu PRO-Endpunkten berichten, nehmen 20 Studien in ihren Empfehlungen bzw. Schlussfolgerungen Bezug auf diese Resultate. In vier Studien werden die PRO-Ergebnisse, die den Ergebnissen traditioneller Parameter widersprechen nicht thematisiert. Hierbei handelt es sich um die oben angesprochenen Studien von Cassier et al.<sup>46</sup>, Crump et al.<sup>71</sup>, Thomas et al.<sup>330</sup> und Nitz et al.<sup>253</sup>.

Insgesamt werden in 13 Veröffentlichungen PRO (Lebensqualität in zwölf Arbeiten, Patientenpräferenzen in einer Arbeit) als Teil der Schlussfolgerung genannt, in den übrigen Fällen wird der PRO-Unterschied als nicht relevant angesehen.

Drei Studien, in denen diskrepante Ergebnisse von PRO und traditionellen Endpunkten gefunden werden, berücksichtigen dieses Resultat in ihren Schlussfolgerungen. Watanabe et al.<sup>360</sup> empfehlen die Therapie mit Uracil und Tegafur, da bei dieser Therapie unter der Bedingung gleicher Effektivität die Lebensqualität besser ist.

Marino et al.<sup>222</sup> beziehen sich in ihrer Schlussfolgerung fast ausschließlich auf die Lebensqualität. Sie regen bei der Bewertung der Hochdosismethotherapie an, dass die durch den verzögerten Rückfall gewonnene Lebensqualität, mit den Verlusten an Lebensqualität während und nach der Behandlung gewichtet werden müsse – zumal die Therapie keinen Überlebenszeitvorteil bietet.

Feher et al.<sup>105</sup> treffen ihre Empfehlung ohne Beachtung der Lebensqualitätsergebnisse, da diese keinen klaren Vorteil eines Behandlungsarms erkennen lassen.

In neun Publikationen wird Forschungsbedarf hinsichtlich der Messung und Interpretation von PRO bei Patientinnen mit Mammakarzinom identifiziert. Eine Integration von PRO-Messungen in den klinischen Alltag fordern die Autoren in den Arbeiten von Hopwood et al.<sup>166</sup> und Richardson et al.<sup>280</sup>. Ihr Ziel ist die Unterstützung von Entscheidungsprozessen und hier insbesondere die Vermeidung von Therapieabbrüchen.

Vier Autorengruppen regen an, die wechselseitigen Beziehungen von Lebensqualitätsgewinn und -verlust im Rahmen von Hochdosismethoterapien genauer zu analysieren – mit dem Ziel sowohl kürzere als auch intensivere Therapieregime zu entwickeln, die dennoch für den Patienten verträglich und akzeptabel sind<sup>222, 26, 248, 264</sup>.

## 5.4 Empirische Fragestellungen: PRO in HTA

Die detaillierten Angaben zu den in den Abschnitten 5.4.1, 5.4.2 und 5.4.3 beschriebenen Papieren können auf Nachfrage zur Verfügung gestellt werden

### 5.4.1 Methodenpapiere

#### 5.4.1.1 Beschreibung des Literaturpools

Methodenpapiere sind Dokumente, in denen HTA-Institutionen ihren methodischen Ansatz zur Bewertung von gesundheitsrelevanten Technologien darlegen.

Per Internetrecherche werden die Seiten von 48 HTA- und Arzneimittelbewertungsinstitutionen durchsucht. Insgesamt werden 34 englisch- bzw. deutschsprachige Methodenpapiere aus 20 Institutionen gefunden (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13: Methodenpapiere (HTA-Agenturen und Institutionen der Arzneimittelbewertung)**

Institution	Land/ Publikationsjahr	Auftrag der Institution	Inhalte des Methodenpapiers	Adressaten des Methodenpapiers
AETSA	Spanien/ 1999	Untersuchung neuer Technologien für die Region Andalusien	Entwicklung und Anleitung zur Nutzung eines Fragebogens zur Bewertung einer neuen Technologie	Steller eines Zulassungsantrags
ASERNIP-S	Australien/ 2002/2008	Forschungsinstitut des Royal Australasian College of Surgeons. Zuständig für Qualitätssicherung in der Chirurgie, Verfahrensbewertung (HTA) chirurgischer Technologien, Horizon Scanning und Mitarbeit bei der Erstellung klinischer Leitlinien	Skizziert Ablauf und Inhalt einer Verfahrensbewertung zur Vorbereitung von Implementationsentscheidungen in Kliniken	(Chirurgische) Kliniken
CADTH	Kanada/ 1997/2003	Zentrale kanadische HTA-Agentur mit den Aufgabengebieten: HTA, Kosten-Nutzenbewertungen von Medikamenten, Erstellung von Verschreibungsleitlinien	2 Leitfäden für Autoren ökonomischer Evaluationen (1997) bzw. von HTA-Berichten (2003)	CADTH-Mitarbeiter, Öffentlichkeit
CRD	Großbritannien/ 2008	Teil des National Institute for Health Research und Abteilung der Universität York. Zuständig für die Anfertigung und Verbreitung von Reviews. Bereitstellung von Datenbanken zu systematischen Reviews, ökonomischen Analysen und HTA-Berichten	Methodik zur Anfertigung systematischer Reviews. Kapitel zu besonderen Fragestellungen und Bereichen	Forscher aus dem Bereich der Gesundheit mit und ohne Erfahrungen im Anfertigen systematischer Reviews
CVZ	Niederlande/ 1999/2006		Ein Leitliniendokument (1999) zur pharmakoökonomischen Forschung und ein dazugehöriges Update (2006). Bestehend aus 19 Leitlinien zu verschiedenen Themen.	Forscher im Bereich der Pharmakoökonomie
DACEHTA	Dänemark/ 2008	Anfertigung von HTA-Berichten zur Verbesserung der Qualität, der Standards und der Kosten-Effektivität. Integration von HTA-Prinzipien in die Planung und Durchführung der öffentlichen Gesundheitsversorgung auf allen Ebenen	Betrachtung und Beschreibung des HTA-Prozesses, von der Literatursuche bis zu Qualitätsbewertung und Präsentation	Alle, die mit der Planung und Durchführung von HTA beschäftigt sind: Fachkräfte des Gesundheitswesens, politische und administrative Entscheidungsträger, Interessengruppe, Forscher etc.
DIMDI	Deutschland/ 2008	Nachgeordnete Behörde des Bundesministeriums für Gesundheit. Aufgaben: Informationsverbreitung an die interessierte Öffentlichkeit. Gesetzlich verankerter HTA-Auftrag	Aufarbeitung des HTA-Prozesses nach Vorstellung des DIMDI	Autoren von HTA-Berichten im Auftrag des DIMDI

**Tabelle 13: Methodenpapiere (HTA-Agenturen und Institutionen der Arzneimittelbewertung) – Fortsetzung**

Institution	Land/ Publikationsjahr	Auftrag der Institution	Inhalte des Methodenpapiers	Adressaten des Methodenpapiers
HAS	Frankreich/ 2004/2007a/2007b	Unabhängige, öffentliche Einrichtung. Untersuchung von Medikamenten, medizinischer Apparaturen und Prozeduren, Publikation von Leitlinien, Akkreditierung von Versorgungs- organisationen und ärztliche Zertifizierung	Anleitung zur Bewertung von Screeningprogrammen (2004); Allgemeine Methoden zur Bewertung von Techno- logien (2007a) Methoden zur kurzfristigen Untersuchung medizi- nischer und chirurgischer Prozeduren (2007b)	
IQWiG	Deutschland/ 2008/2009	Unabhängiges, wissenschaftliches Institut. Objektive Überprüfung der Vor- und Nachteile medizinischer Leistungen für Patienten. Erstellung unabhängiger, evidenzbasierter Gutachten	Erklärung der allgemeinen Arbeitsweise des Instituts. Nutzenerfassung, Leitlinien und Disease- managementprogramme, Literaturarbeit etc. (2008) Erfassung von Kosten und Nutzenaspekten. Herleitung von Empfehlungen (2009)	Fachwissenschaftler
Ludwig Boltzmann Institut: Health Technology Assessment	Österreich/ 2007	Lieferung wissenschaftlicher Grundlagen für Entscheidungen zu Gunsten eines angemessen und effizienten Ressourceneinsatzes im Gesundheitswesen	Darstellung des Selbstverständnisses und der Arbeitsweise des Instituts	
MSAC	Australien/ 2005a/2005b/2005c	Instruktion des Ministers für Gesundheit über Belege zu Sicherheit, Effektivität und Kosten- Effektivität neuer medizinischer Technologien und Prozeduren	Leitfaden zur Einreichung von Anträgen und Leitlinie zur Erhebung von Daten (2005a) Leitlinie zur Untersuchung diagnostischer Technologien (2005b) Abschnitt der Leitlinien des MSAC zur ökonomischen Evaluation	
VATAP	USA/ 1996/1997	Nationales Programm zur Verbesserung der evidenzbasierten Entscheidungsfindung in der Gesundheitsversorgung ehemaliger Militärangehöriger	Leitlinie zur Untersuchung diagnostischer Technologien (1996) Hinweise zur Literaturrecherche im Bereich diagnostischer Technologien (1997)	Spezialisten (1997)
EAK	Schweiz/ 2008	Kommission des Innenministeriums	Leitfaden zu Formalia im Bereich der Aufnahme in die Spezialitätenliste	
HEK	Österreich/ 2009	Beratendes Gremium des Hauptverbands der Sozialversicherungsträger bei der Herausgabe des Erstattungskodex	Juristisches Regelwerk	
NICE	Großbritannien/ 2004/2006/2008	Evaluation medizinischer Technologien. Bereit- stellung von Leitlinien für den klinischen und den öffentlichen Sektor	3 Leitlinien zur Bewertung von Technologien (2004 und 2008 ergänzen einander)	
NoMA	Norwegen/ 2005	Vorbereitung von Empfehlungen; Verabschiedung von Beschlüssen zur Erstattungsfähigkeit von Medikamenten	Leitlinie zur Durchführung pharmakoökonomischer Analysen zum Zweck der Erlangung der Erstattungsfähigkeit	Interne Mitarbeiter, Antragsteller

**Tabelle 13: Methodenpapiere (HTA-Agenturen und Institutionen der Arzneimittelbewertung) – Fortsetzung**

Institution	Land/ Publikationsjahr	Auftrag der Institution	Inhalte des Methodenpapiers	Adressaten des Methodenpapiers
PBAC	Australien/ 2008	Bestimmung der Effektivität und der Kosten von Medikamenten und medizinischen Produkten. Beratung des Ministers für Gesundheit	Leitlinie zur Einreichung von Zulassungsanträgen	Pharmazeutische Industrie
PBB	Schweden/ 2003/2008	Bestimmung von Erstattungsfähigkeit und Preis von Medikamenten	Kurzleitlinie zur Durchführung ökonomischer Evaluationen (2003) Leitlinie zur Einbringung eines Antrags eines Medikaments oder einer medizinischen Technologie in das Erstattungssystem	Industrie
PHARMAC	Neuseeland/ 2005a/2005b/2007	Regierungsbehörde zum Beschluss der Erstattungsfähigkeit von Medikamenten	Leitlinie für Zulassungsanträge neuer medizinischer Funktionseinheiten, neuer Indikationen und Formeln, von Kombinationsprodukten und generischen Medikamenten (2005a) Methoden zum Gewinn von Effektivitätsdaten zur Vorlage bei der PHARMAC (2005b) Vorschriften zur Durchführung von Kosten-Nutzwert-Analysen (2007)	Industrie
PMPRB	Kanada/ 2008	Preisaufsicht und -bericht gegenüber der Politik	Methodenkompodium zur Untersuchung auf das Vorliegen exzessiver Preisgestaltung und Kategorisierung neuer Produkte	Alle Teilnehmer im Gesundheitswesen

AETSA = Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. ASERNIP-S = Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical. CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CRD = Centre for Reviews and Dissemination. CVZ = College Voor Zorgverzekeringen. DACEHTA = Danish Centre for Health Technology Assessment. DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. EAK = Eidgenössische Arzneimittelkommission. HAS = Haute Autorité de Santé. HEK = Heilmittlevaluierungskommission. HTA = Health Technology Assessment. IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. MSAC = Medical Service Advisory Committee. NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence. NoMA = Norwegian Medical Association. PBAC = Pharmaceutical Benefit Advisory Committee. PBB = Pharmaceutical Benefits Board. PHARMAC = Pharmaceutical Management Agency. PMPRB = Patented Medicine Prices Review Board. VATAP = Veterans Affairs Technology Assessment Program.

Fünf dieser Papiere stammen aus Australien, vier aus Großbritannien, je drei aus Deutschland, Frankreich, Kanada und Neuseeland, zwei jeweils aus den Niederlanden, Österreich und Schweden. Einzelne Methodenpapiere kommen aus den USA, Dänemark, Norwegen, der Schweiz und Spanien. Aus dem australischen Medical Service Advisory Committee (MSAC), der französischen Haute Autorité de Santé (HAS), dem britischen NICE und der neuseeländische Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) stammen je drei Methodenpapiere. Die Erscheinungsjahre der Publikationen erstrecken sich von 1996 bis 2009. 18 Dokumente werden zwischen 2007 und 2009 veröffentlicht, zehn Dokumente zwischen 2003 und 2006. Die übrigen fünf Dokumente datieren aus der Zeit vor 2000.

#### 5.4.1.2 PRO-Inhalte

Ausführungen zum Stellenwert von PRO und gegebenenfalls ihrer Messung und Interpretation finden sich in 24 Methodenpapieren. Zum größten Teil handelt es sich bei diesen Dokumenten, um methodische Leitlinien, die einen methodischen Standard in der Berichts-anfertigung setzen sollen. Im Bereich der Papiere der Agenturen der Arzneimittelzulassung finden sich ebenfalls Dokumente, die sich mit der formalen Ausgestaltung von Anträgen beschäftigen.

In neun Methodenpapieren spielen PRO und ihre Messung keine Rolle. Bei diesen handelt es sich um hoch spezifische Dokumente: z. B. zwei Ausführungen zur Evaluation der Genauigkeit von diagnostischen Testverfahren (VATAP = Veterans Affairs Technology Assessment Program), um stark prozedural ausgerichtete Handbücher (Papier der Evaluationskommission der österreichischen Sozialversicherungsträger, Papier der Eidgenössischen Arzneimittelkommission des Schweizer Bundesamtes für Gesundheit, Leitlinien der neuseeländischen PHARMAC zur Aufnahme von Pharmaka in das Arzneimittelverzeichnis, Leitlinienkompendium des kanadischen PMPRB (Patented Medicine Prices Review Board) und Leitlinie der australischen ASERNIP-S (Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical) zur Bewertung von chirurgischen Prozeduren oder um Kurzfassungen (HAS: General methods for assessing health technologies, rapid assessment methodologies for assessing medical and surgical procedures).

Sechs Dokumente erwähnen PRO, gehen aber nicht weiter auf sie ein. Hierzu zählen die spanische AETSA<sup>14</sup> (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía), die Lebensqualität an zwei Stellen an nachgeordneter Position anspricht, die CADTH<sup>329</sup> (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), die einige Beispiele für PRO in Aufzählungsform nennt und ihre Nutzung dann empfiehlt, wenn sie anwendbar sind, das DIMDI<sup>73</sup>, das lediglich von der Patientenperspektive spricht, die französische HAS<sup>97</sup>, die in ihrem Dokument zu Screeninguntersuchungen Lebensqualität an Stellen im Bereich Auswirkung der Krankheit oder Kosten-Nutzen-Analyse (cost-utility-analysis) erwähnt, das österreichische LBI-HTA<sup>372</sup> (Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment), das Lebensqualität und Patientenzufriedenheit als potenzielle Nutzenparameter vorschlägt, sowie das schwedische PBB<sup>89</sup> (Pharmaceutical Benefits Board), das in seinem Dokument zur Antragsstellung zur Aufnahme in den Erstattungskatalog erwähnt, dass der Effekt auf die Lebensqualität auch zu erfassen ist.

Die übrigen 18 Dokumente äußern sich umfassender zu PRO.

Die kanadische CADTH<sup>45</sup> befasst sich in Bezug auf die ökonomische Evaluation umfassend mit dem Hintergrund von PRO. Die Autoren erklären die generelle Vorstellung, generische und spezifische Instrumente und das QALY-Konzept. Es werden explizite Empfehlungen gegeben und weiterführende Literaturquellen angesprochen.

Das britische CRD<sup>48</sup> betont die Nutzung von Mortalität und Morbidität als Endpunkte. Es geht davon aus, dass Endpunkte wie Lebensqualität, Schmerz oder Funktionsfähigkeit in gewissen Situationen ihren Wert haben. Am Beispiel der Lebensqualitätsmessung unterstreichen sie die Bedeutung der Validierung von Instrumenten und sorgfältige Studienplanung zur Vermeidung von verzerrenden Effekten.

Das niederländische CVZ<sup>60, 162</sup> (College voor zorgverzekeringen) nimmt in seinen Dokumenten Bezug zur Lebensqualitätsmessung im Kontext von ökonomischen Evaluationen und erläutert grundlegende Instrumentencharakteristika (z. B. Unterschiede zwischen generischen, spezifischen und präferenzbasierten Instrumenten).

Das Methodenpapier des dänischen DACEHTA<sup>202</sup> (Danish Centre for Health Technology Assessment) enthält grundsätzliche Überlegungen zu Fragebögen, die zur Erfassung individueller Charakteristika

und Verhaltensweisen eingesetzt werden. Dabei geht die Publikation auf die Entwicklung von Fragebögen ein und gibt Verweise auf bestehende Instrumente. An anderer Stelle betonen die Autoren den Vorrang von Mortalität und Morbidität als Zielgrößen für die Nutzenbewertung. Sie weisen der Lebensqualitätsmessung den Stellenwert von ergänzenden Informationen zur Gewinnung eines „ganzheitlichen“ Bildes einer Erkrankung zu. Dabei wird auf methodische Grundlagen, wie den Unterschied zwischen generischen und spezifischen Fragebögen sowie den zwischen Index- und Profilinstrumenten eingegangen. Hinweise zur Entwicklung von Instrumenten und Gütekriterien erfolgen in einem weiteren Kapitel. Ein eigenes Kapitel wird der Patientenperspektive gewidmet, jedoch ohne direkten Bezug zu PRO. Zum Abschluss des Dokuments gehen die Autoren ebenfalls auf die Bedeutung der Lebensqualität in der ökonomischen Evaluation ein (Kosten-Nutzen-Analyse [cost-utility analysis]/QALY).

Das deutsche IQWiG stellt in seinen „Allgemeinen Methoden“<sup>174</sup> und seinem Methodenpapier zur Kosten-Nutzen-Bewertung<sup>175</sup> den Begriff der patientenrelevanten Endpunkte in den Mittelpunkt seiner Betrachtungen. Hierzu zählt neben Mortalität und Morbidität mit gleicher Gewichtung die HRQoL. Die Autoren sprechen sich für die ausschließliche Nutzung validierter Instrumente in klinischen Studien aus. Ebenso stellen sie fest, dass für Untersuchungen auf Basis von PRO die gleichen Qualitätsansprüche gelten, wie für Studien mit anderen Endpunkten. Dies hat eine besondere Bedeutung, da man davon ausgeht, dass patientenberichtete Endpunkte in offenen Studien besonders anfällig für systematisch verzerrte Ergebnisse sind.

Das australische MSAC gibt keine direkte Empfehlung zur Nutzung von PRO, stellt für den Kontext der Nutzenbewertung die Lebensqualität auf eine Ebene mit traditionellen Endpunkten<sup>231</sup>. Des Weiteren wird betont, dass das MSAC die Patientenperspektive in den Mittelpunkt stellt. In einem anderen Dokument zur Bewertung diagnostischer Methoden wird die Bedeutung der Lebensqualität thematisiert, wenn es die Evaluation von Testergebnis und Resultat der nachfolgenden Intervention betrifft. In einem dritten Dokument der MSAC, das sich mit der ökonomischen Evaluation beschäftigt, wird ebenfalls im größeren Umfang auf Lebensqualität eingegangen. Neben grundsätzlichen Verweisen auf die Kosten-Nutzen-Analyse (cost-utility-analysis) und das QALY-Konzept, wird ausführlich auf die Methodik der Gewinnung von Nutzwerten eingegangen.

Das britische NICE weist in seiner Leitlinie zum Prozess der Bewertung von Technologien<sup>244</sup> explizit auf Lebensqualitätsdaten als Teil der Evidenz hin. Die Autoren halten fest, dass die klinische Wirksamkeit entweder das Überleben beeinflussen muss oder die Lebensqualität. In einem weiteren Dokument zur Bewertung einer Technologie<sup>245</sup> wird die Lebensqualität zur Abbildung der Effektivität gleichberechtigt neben die Mortalität gestellt. In der gleichen Weise äußern sich die Autoren eines dritten Dokuments<sup>247</sup>. Die Lebensqualität steht auch hier neben der Mortalität als gleichberechtigtes Outcome, vorausgesetzt die Erhebung erfolgt mit standardisierten und validierten Instrumenten. Ebenso führen die Autoren die Konzepte der Akzeptanz, der Angemessenheit und der Präferenz ein, die eine Technologiebewertung vervollständigen. Das Dokument befasst sich letztendlich ausführlich mit den Aspekten der ökonomischen Evaluation und der Messung von gesundheitsrelevanten Effekten mithilfe von Instrumenten wie dem EQ-5D.

Die norwegische NoMA<sup>254</sup> (Norwegian Medical Association) bezieht sich in ihrem Dokument nur auf die ökonomische Evaluation. Die Autoren beschreiben die Kosten-Nutzen-Analyse und gehen grundsätzlich auf das QALY-Konzept ein. Außerdem geben sie Hinweise auf die Erhebung des Lebensqualitätsgewichts mittels EQ-5D.

Das australische PBAC zählt Lebensqualität zu den sekundären Endpunkten. Die Autoren gehen insbesondere auf messtechnische Aspekte der Erhebung von Lebensqualität ein (generische vs. spezifische Instrumente, Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität und MID). Ein weiteres Kapitel im Anhang beschäftigt sich mit präferenzbasierten Endpunkten. In diesem wird ausführlich Bezug genommen auf die Erhebung von Lebensqualitätsgewichten für QALY.

Das schwedische PBB<sup>89</sup> beschäftigt sich mit der ökonomischen Evaluation. Es geht auf das QALY-Konzept ein und nennt verschiedene Wege zur Gewinnung von Lebensqualitätsgewichten.

Die australische PHARMAC<sup>269</sup> stellt fest, dass die objektive Messung von patientenfokussierten Endpunkten methodische Expertise erfordert. Grundsätzlich wird die Relevanz der Lebensqualitätsmessung zur Generierung von QALY und Disability Adjusted Life Years (DALY) anerkannt. Nach Möglichkeit sollte der letztgenannte Parameter verwendet werden. In einem anderen PHARMAC-Dokument<sup>149</sup> zur

Kosten-Nutzen-Analyse wird der Lebensqualität ein eigenes Kapitel gewidmet. Das Konzept der QALY wird vorgestellt und verschiedene Erhebungswege aufgezeigt. Als Instrument wird der EQ-5D empfohlen.

Insgesamt machen 21 Dokumente Angaben zum Konstrukt der Lebensqualität. 15 von diesen beziehen sich auf die Gesamtlebensqualität, sechs auf die HRQoL.

Andere PRO, die angesprochen werden, sind jeweils zweimal Schmerz und Zufriedenheit sowie einmalig Unwohlsein, Funktionsfähigkeit, Akzeptanz, Stigmatisierung, Angst, sowie soziale und familiäre Rollenfunktionen.

## 5.4.2 Rheumatoide Arthritis

### 5.4.2.1 Beschreibung des Literaturpools

Es werden 31 Dokumente über die Recherche identifiziert. Von diesen müssen 22 ausgeschlossen werden. Fünf beziehen sich auf die juvenile Form der Arthritis, zwei auf die Osteoarthritis. Vier Berichte sind weder auf Deutsch noch Englisch zu erhalten. Zwei Berichte beschäftigten sich mit diagnostischen Verfahren. Fünf Berichte sind nicht zu beschaffen. Bei zwei Berichten handelt es sich um Leitlinien-dokumente, bei einem um eine Einzelstudie. Ein weiteres Dokument wird aus formalen Gründen ausgeschlossen, da sowohl die Autoren als auch die Quellen nicht angegeben sind. Insgesamt lassen sich neun Berichte zur Bearbeitung nutzen. Drei von diesen stammen aus Großbritannien, vier aus Kanada sowie jeweils einer aus Deutschland und Ungarn. Drei Berichte sind 2005, vier 2006 und zwei 2007 publiziert worden. Drei Berichte bewerten Infliximab und Etanercept, zwei Adalimumab, Rituximab und Abatacept sowie einer Certolizumab. Ein Bericht beurteilt die gesamte Klasse der TNF-alpha-Antagonisten. Von den zur Verfügung stehenden Dokumenten sind nur drei als vollständige HTA-Berichte anzusehen, bei den übrigen handelt es sich um Horizon Scanning-Dokumente oder Kurzfassungen (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14: HTA Berichte zu Biologika bei rheumatoider Arthritis**

Institution/Land	Jahr	Bewertete Medikamente	Bewertungsdimensionen	Fassung
CCOHTA, Kanada	2005	Abatacept	Wirksamkeit Sicherheit	Horizon Scanning Review
CCOHTA, Kanada	2006	Infliximab, Etanercept	Wirksamkeit Sicherheit Kosten-Nutzen	Langfassung
CADTH, Kanada	2006	Rituximab	Wirksamkeit Sicherheit Kosten	Horizon Scanning Review
CADTH, Kanada	2007	Infliximab, Etanercept	Wirksamkeit Sicherheit Kosten-Nutzen	Kurzfassung auf der Basis zweier (nicht verfügbarer) Langfassungen
NHSC, GB	2005	Certolizumab	Wirksamkeit Sicherheit	Horizon Scanning Review
NICE, GB	2006	Infliximab, Etanercept, Adalimumab	Wirksamkeit Sicherheit Kosten-Nutzen	Langfassung
SMC, GB	2007	Abatacept	Wirksamkeit Sicherheit Kosten	Kurzbewertung
HunHTA, Ungarn	2006	Rituximab	Wirksamkeit Kosten-Nutzen	Kurzfassung
DIMDI, Deutschland	2005	TNF-alpha Antagonisten	Wirksamkeit Sicherheit Kosten-Nutzen	Langfassung

CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CCOHTA = Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. HTA = Health Technology Assessment. HunHTA = Unit of Health Economics and Health Technology Assessment. NHSC = National Horizon Scanning Centre. NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence. SMC = Scottish Medicines Consortium. TNF = Tumornekrosefaktor.

#### 5.4.2.2 Beschreibung der Hintergrundkapitel

CADTH<sup>324</sup>: Rheumatoide Arthritis gilt als eine Erkrankung mit eingeschränkter Lebensqualität. Bei der Wahl der Zielgrößen wird die pathophysiologische Logik verfolgt: Knochenzerstörung führt zu Funktionseinschränkungen; diese wiederum bewirken eine verminderte Lebensqualität. Neben radiologischen Zielgrößen werden PRO (ACR50, ACR70 und physischer Funktionsstatus) prospektiv als relevante Zielgrößen identifiziert. Für die ökonomischen Analysen liegen keine gesonderten Spezifikationen vor.

CADTH<sup>260</sup>: Es gibt keine prospektive Definition von relevanten Zielgrößen.

HunHTA<sup>335</sup> (Unit of Health Economics and Health Technology Assessment): Hierbei handelte es sich um einen sehr knappen Bericht ohne eine prospektive Definition von relevanten Zielgrößen.

NHSC<sup>240</sup> (National Horizon Scanning Centre): PRO werden nicht erwähnt.

CCOHTA<sup>11</sup> (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment): Die der Nutzenbetrachtung zugrunde liegende Logik geht davon aus, dass die primäre Zielsetzung von DMARD die Verlangsamung des Prozesses der Knorpelzerstörung ist. Dennoch nutzen die Autoren die ACR-Kriterien als primär relevante Zielgröße.

Scottish Medicines Consortium<sup>303</sup> (SMC): Bei diesem Dokument handelt es sich um keinen klassischen HTA-Bericht, sondern lediglich um eine Kurzbewertung ohne Einleitung.

DIMDI<sup>204</sup>: Der Bericht enthält im Einleitungsteil ein Unterkapitel zu relevanten Zielgrößen und Outcomeparametern bei rheumatoider Arthritis. In diesem wird auf die Vorarbeiten internationaler Arbeitsgruppen (ACR, European League Against Rheumatism [EULAR], OMERACT) verwiesen. Als relevante Zielkriterien werden identifiziert: lokale und systemische Entzündungsparameter, patientenberichtete Beschwerden, mit validierten Instrumenten gemessene Funktionsparameter und Lebensqualität. Diese werden zusammengefasst in Indizes nach EULAR oder ACR. Weitere Zielgrößen sind die Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität durch Arzt oder Patient und standardisierte radiologische Parameter. Die radiologischen Zielgrößen dienen dabei als prognostische Frühindikatoren. An relevanten Instrumenten und Indizes werden genannt: Paulus-, ACR-, Pinals-, DAS28- und EULAR-Kriterien. Sie setzen sich zusammen aus patientenberichteten Endpunkten, aus klinischen Zeichen und teilweise aus Laborparametern. Ebenso wird der HAQ als Maß für Funktionsbeeinträchtigung als relevante Zielgröße erwähnt, wie fünf verschiedene standardisierte Scores zur Charakterisierung radiologischer Veränderungen im periartikulären Knochen (Steinbrocker, Sharp, modified Sharp, Larsen, van der Hejde).

CCOHTA<sup>70</sup>: Das Hintergrundkapitel dieses Berichts bildet die Auswirkungen der Erkrankung in Bezug auf Endpunkte ab. Probleme werden in Form von Schmerzen, Gelenkerosion und eingeschränkter physischer Funktionsfähigkeit identifiziert. Als reiner PRO-Endpunkt werden der HAQ und der modifizierte HAQ angesprochen. Aus dem Bereich der radiologischen Parameter werden zwei Instrumente behandelt: der Sharp-Score und der modifizierte Larsen-Score. Das ACR-Effektivitätskriterium findet als zusammengesetzter Endpunkt auch Erwähnung.

NHS HTA<sup>54</sup>: Als Fazit des Hintergrundkapitels kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es das Ziel der Behandlung ist, Symptome wie Gelenkschmerz und -steifigkeit zu reduzieren, Funktionsverlust zu minimieren und die Lebensqualität zu verbessern. Ebenso gilt es, das Risiko der Behinderung zu reduzieren. Als Endpunkte, die die Effektivität einer medikamentösen Therapie belegen können, werden die ACR-Effektivitätskriterien und der DAS genannt. Als radiologische Endpunkte werden sowohl der Sharp- als auch der Larsen-Score erwähnt.

Acht der neun Berichte beinhalten Hintergrundkapitel, in denen auf PRO Bezug genommen wird. Sieben Berichte setzen sich mit der Bedeutung von Lebensqualität im Zusammenhang mit rheumatoider Arthritis auseinander, wobei fünf Berichte eine eingeschränkte Lebensqualität bei Rheumapatienten annehmen. In zwei Berichten wird die Verbesserung der Lebensqualität als Ziel der Therapie herausgestellt. Weiterhin nehmen sechs Hintergrundkapitel Stellung zum Funktionsstatus. Fünf Berichte beziehen sich hierbei auf die Einschränkung des Funktionsstatus durch die Erkrankung, einer betont die Verbesserung des Funktionsstatus als das Ziel der Behandlung. In vier Berichten werden Schmerzen und Symptome als relevante Zielgrößen spezifiziert. Diese sind chronisch und wirken einschränkend, sie sollen durch die Behandlung positiv beeinflusst werden. Ein Bericht weist auf die Möglichkeit hin,

die Patientenperspektive über den Bericht der subjektiv wahrgenommenen Krankheitsaktivität zu erfassen.

### 5.4.2.3 Beschreibung der Methodenkapitel

CADTH<sup>324</sup>: siehe 5.4.2.2

CADTH<sup>260</sup>: siehe 5.4.2.2

HunHTA<sup>335</sup>: siehe 5.4.2.2

DIMDI<sup>204</sup>: Für den eigenen HTA-Bericht formulieren die Autoren als relevante Zielkriterien: die Unterdrückung der akuten entzündlichen Aktivität, die Verbesserung von Funktionsstatus und von Lebensqualität, die Hemmung der fortschreitenden Gelenkzerstörung und die Verhinderung von irreversiblen Funktionsseinschränkungen.

CCOHTA<sup>70</sup>: Als primäre Endpunkte für den Review werden der ACR20, ACR50 und ACR70 festgelegt. Als radiologische Endpunkte gelten für Studien von mehr als zwölf Monaten Dauer der Sharp- und der Larsen-Score. Als sekundäre Endpunkte bezeichnen die Autoren Lebensqualitäts- und Funktionsfähigkeitsmaße, wie den SF-36 oder den HAQ.

NHS HTA<sup>54</sup>: Als interessierende Endpunkte werden aus dem Bereich der Wirksamkeit der ACR20, ACR50 und ACR70 bezeichnet, ebenso die Anzahl geschwollener Gelenke, die Einschätzung des Patienten hinsichtlich der Krankheitsaktivität, der HAQ, der DAS, der DAS28 und akzeptierte radiologische Endpunkte, wie zum Beispiel der Sharp-van-der-Heijde-Score. Als Endpunkte für den Bereich der Tolerabilität gelten Studienaustritte wegen mangelnder Wirksamkeit, wegen unerwünschter Wirkungen oder aus anderen Gründen; für den Bereich der Sicherheit ernsthafte unerwünschte Wirkungen und ernsthafte Infektionen.

Vier Berichte führen ein Methodenkapitel auf. In drei Berichten wird gezielt auf den Einschluss von Studien hingewiesen, die den ACR20, den ACR50 oder den ACR70 als Endpunkt nutzen. Diese Berichte beziehen sich auf die Erfassung globaler Lebensqualität, Schmerzen und des Funktionsstatus. Ansonsten werden zweimal Daten zum Funktionsstatus recherchiert, erhoben mittels HAQ. In einem Bericht werden gezielt Daten des SF-36 verwendet und in einem anderen die Therapietreue, gemessen an der Quote der Studienabbrüche. Ein Methodenkapitel spezifiziert keine PRO.

### 5.4.2.4 Beschreibung der Ergebniskapitel

CADTH<sup>324</sup>: Die ACR-Endpunkte werden berichtet und zeigen signifikante, aber fraglich klinisch relevante Ergebnisse. Deutlichere Effekte treten bei den radiologischen Endpunkten auf. Die ökonomischen Analyseergebnisse kommen zu dem Schluss, dass keine Kosten-Effektivität vorliegt (Kosten-Nutzwert-Analysen: > 50.000 USD/QALY).

CADTH<sup>260</sup>: Die ACR-Endpunkte aus den Studien werden wiedergegeben, außerdem schwere Nebenwirkungen (SAE). Es gibt keine Angabe, ob alle in den Studien gemessenen Endpunkte dargestellt werden.

HunHTA<sup>335</sup>: Der Bericht stellt eine sehr knappe Zusammenfassung dar. Das relevante Konstrukt Symptome wird als günstig beeinflusste Zielgröße hervorgehoben. Es werden keine weiteren Erläuterungen zur Operationalisierung oder Interpretation gemacht. Die berichteten ökonomischen Ergebnisse (basierend auf Kosten-Nutzwert-Analysen mit QALY) sind nicht nachvollziehbar.

NHSC<sup>240</sup>: Der Bericht folgt in der Darstellung den eingeschlossenen Studien und berichtet Ergebnisse für den ACR20, den HAQ und unerwünschte Wirkungen. Der Stellenwert wird nicht diskutiert, ebenso gibt es keine Information zur Vollständigkeit der Daten.

CCOHTA<sup>11</sup>: Die Ergebnisse der ACR-Parameter und die radiologischen Resultate der eingeschlossenen Studien werden dargestellt. Auf mögliche Diskrepanzen wird aufmerksam gemacht, da eine klinische Besserung bei fortschreitender Gelenkzerstörung möglich ist. Dies ist in den eingeschlossenen Studien aber nicht der Fall. Die Autoren weisen auf fehlende Lebensqualitäts- und Funktionsergebnisse hin, weil diese als bedeutsam für Patienten eingeschätzt werden.

SMC<sup>303</sup>: Im Ergebnisteil (efficacy) werden die Resultate der eingeschlossenen (pivotal) Studie mit dem Anschein nach allen Zielgrößen referiert. Fehlende Daten zu radiologischen Endpunkten werden aus einer anderen Studie ergänzt.

DIMDI<sup>204</sup>: Im Ergebnisteil werden die eingeschlossenen Studien einzeln referiert. Nicht immer werden alle im Studienabschnitt „Zielgrößen“ angesprochenen zu messenden Parameter auch im Ergebnisteil dargestellt. Dabei ist unklar, ob dies eine Ungenauigkeit der Studien oder der HTA-Autoren ist.

CCOHTA<sup>70</sup>: Die Autoren referieren die Ergebnisse für jeden Wirkstoff einzeln. Für Infliximab liegen Resultate für den ACR20, ACR50, ACR70 und die Anzahl geschwollener Gelenke vor. Ebenso werden Daten zu Studienaustritten und die Sicherheit präsentiert. Einen identischen Datenumfang gibt es zu Etanercept. Die weiteren Endpunkte werden nicht berichtet.

NHS HTA<sup>54</sup>: Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt innerhalb des Berichts für jeden Wirkstoff einzeln. Für Adalimumab liegen in der Metaanalyse Ergebnisse des ACR20, ACR50, ACR70, geschwollene Gelenke, die Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität, den HAQ, den DAS28, den Sharp-van-der-Heijde-Score, die nach ihrem Grund geordneten Studienaustritte und die nach Kategorien sortierten Daten der Sicherheit vor. Ebenso verhält es sich mit den Daten für Etanercept und Infliximab.

Alle neun Berichte verfügen über einen Ergebnisteil, in dem PRO-Ergebnisse genannt werden. Sie präsentieren Resultate als ACR-Endpunkte und beziehen sich somit auf die globale Lebensqualität, Schmerzen und den Funktionsstatus. Fünf Berichte weisen Ergebnisse des Funktionsstatus aus, alle gemessen mit dem HAQ. Drei Berichte präsentieren Lebensqualitätsergebnisse. In allen Fällen messen sich diese am SF-36. Schmerz und Symptome werden zweimal erwähnt, jeweils ohne Angabe der Erhebungsmethode. Gleiches gilt für die patientenberichtete Krankheitsaktivität, die einmal erwähnt wird. Insgesamt werden in allen neun Berichten 19 PRO-Maße aufgeführt. Von diesen liefern 16 ein Ergebnis.

#### 5.4.2.5 Beschreibung der Diskussionskapitel

CADTH<sup>324</sup>: Es werden vor allem die Kosten-Nutzen-Ergebnisse diskutiert. Nach Einschätzung der Autoren wären die Resultate der Kosten-Nutzen-Analysen günstiger ausgefallen, hätte man radiologische anstelle von patientenberichteten Endpunkten zugrunde gelegt.

CADTH<sup>260</sup>: Die PRO-Ergebnisse werden nicht diskutiert. Stattdessen wird Forschungsbedarf für Langzeitdaten formuliert.

HunHTA<sup>335</sup>: Die Ergebnisse werden nicht diskutiert.

CCOHTA<sup>11</sup>: Ohne die Diskussion von PRO-Ergebnissen wird Bedarf an Langzeitsicherheitsdaten und an direkt vergleichenden Head-to-head-Studien angemeldet.

SMC<sup>303</sup>: Eine Art Diskussion findet sich im Abschnitt „Summary of clinical effectiveness data“. Dort werden die fehlenden radiologischen Daten thematisiert. Indirekt ist hieraus abzuleiten, dass die Institution zur Bewertung sowohl auf PRO als auch auf radiologische Parameter rekurrieren möchte. Die Ergebnisse der vom Hersteller durchgeführten ökonomischen Analyse werden aufgrund methodischer Probleme, die nichts mit den Zielgrößen zu tun haben, abgelehnt.

DIMDI<sup>204</sup>: Das Diskussionskapitel des DIMDI-HTA enthält eine differenzierte Auseinandersetzung mit den Zielgrößen der Studien zur rheumatoiden Arthritis. Insbesondere wird auf die Indizes eingegangen, die zumeist als primäre Zielgröße eingesetzt werden. Es wird auf eine teilweise fehlende Standardisierung und eine möglicherweise problematische Reliabilität verwiesen. Als größeres Problem wird der relative Charakter der ACR-Ergebnisse aufgegriffen: eine Reduktion der Symptomatik um 20 % bei schwer kranken Patienten hinterlässt immer noch schwer kranke Patienten, jetzt unter Therapie. Zugleich wird auf Bodeneffekte verwiesen, bedingt dadurch, dass weniger schwer kranke Patienten laut ACR50 oder ACR70 kein Ansprechen zeigen können, da die Ausgangswerte nicht um 50 oder 70 % zu reduzieren sind. In diesem Kontext verweisen sie darauf, dass genaue Informationen zur Patientenpopulation für die Ergebnisinterpretation unabdingbar sind und auch beim Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien eine zentrale Rolle spielen. Es wird darauf hingewiesen, dass Kriterienkataloge, die absolute Werte liefern (wie EULAR- oder Pinals-Kriterien) in den analysierten Studien eher selten eingesetzt werden.

Die genannten Punkte werden von den HTA-Autoren bei der diskutierenden Interpretation der Studienergebnisse aufgegriffen und beugen so einer möglicherweise unangemessenen Überinterpretation statistisch signifikanter Ergebnisunterschiede zugunsten der Biologika vor.

CCOHTA<sup>70</sup>: Die Diskussion der Infiximabergebnisse stützt sich auf die Befunde des ACR-Effektivitätsparameters und erkennt die Therapie als effektiv an. Tolerabilität und Sicherheit sind akzeptabel. Die Diskussion der Etanerceptbefunde stützt sich auf die identischen Parameter und beurteilt die Therapie auch als effektiv, obwohl das Sicherheitsprofil etwas ungünstiger aussieht als im Fall von Infiximab.

NHS HTA<sup>54</sup>: In der Diskussion wird der Schluss gezogen, dass eine Monotherapie mit Etanercept geringfügig effektiver in der Symptomkontrolle und der Milderung der Gelenkschädigung ist als die mit MTX. Des Weiteren wird die NNT berechnet, die für einen ACR20-Responder benötigt wird. Die NNT liegt in Abhängigkeit vom Wirkstoff zwischen 2,1 und 3,6. Außerdem werden differierende Effekte auf die ACR-Effektivitätsparameter in Subgruppen diskutiert. Im Rahmen der Diskussion weiteren Forschungsbedarfs wird unter anderem eine langfristige Lebensqualitätsstudie angeregt.

Alle neun Berichte haben ein Diskussionskapitel. Fünf dieser Berichte thematisieren PRO. Drei weisen auf die ACR-Endpunkte hin. Drei Berichte beziehen sich auf den Funktionsstatus, zwei auf Symptome und einer auf die HRQoL. Insgesamt werden in neun Fällen PRO diskutiert. In fünf Fällen wird aus den Ergebnissen abgeleitet, dass sie eine Verbesserung ausweisen. Traditionelle Parameter und PRO werden in einem Bericht in Relation zueinander gestellt. Fünf Berichte geben eine Empfehlung ab, die auf PRO Bezug nimmt. In vier Fällen erfolgt dies durch die Anregung von weiteren Studien, die PRO zum Inhalt haben sollen.

### 5.4.3 Mammakarzinom

#### 5.4.3.1 Beschreibung des Literaturpools

Die Recherche liefert 100 Treffer, von denen 88 Dokumente ausgeschlossen werden. 58 Dokumente entsprechen nicht den inhaltlichen Einschlusskriterien. Bei elf Publikationen handelt es um Guidance-Dokumente, fünf Dokumente sind nicht zugänglich, fünf weitere Veröffentlichungen beziehen sich auf andere Erkrankungen. Drei Dokumente werden ausgeschlossen, weil sie weder in deutscher noch in englischer Sprache zu erhalten sind, drei weitere, weil sie sich auf Risikofaktoren für Brustkrebs und dessen Verlauf beziehen. Bei zwei Papieren handelt es sich um Publikationen zu Forschungsmethoden. Bei einem Dokument handelt es sich um eine Primärstudie.

Insgesamt lassen sich zwölf Berichte zur Bearbeitung nutzen. Von diesen stammen neun aus Großbritannien sowie jeweils einer aus Belgien, Österreich und Schweden. Die Erscheinungsjahre der Berichte reichen von 2005 bis 2009. Vier Berichte sind 2005, vier 2006, drei 2007 und einer 2009 publiziert worden. Drei Berichte nehmen Bewertungen von Medikamentengruppen (Taxane, hormonelle Therapien, Aromataseinhibitoren) vor, acht Berichte bewerten Einzelmedikamente (Gemcitabin, Ixnebipilon, Becavastuzumab, Trastuzumab, Temsirolimus und Lapatinib) und ein Bericht thematisiert die Radiotherapie. Fünf Berichte liegen in der Langfassung vor, bei den übrigen sieben handelt es sich um kurze Horizon Scanning-Reviews.

**Tabelle 15: HTA-Berichte zur Chemotherapie des Mammakarzinoms**

Institution/Land	Jahr	Bewertete Medikamente	Bewertungsdimensionen	Fassung
NICE, GB	2007	Taxane	Klinischer Nutzen (clinical effectiveness) Kosten-Nutzen	Langfassung
NICE, GB	2007	Hormonelle Therapien	Klinischer Nutzen (clinical effectiveness) Kosten-Nutzen	Langfassung
NICE, GB	2007	Gemcitabin	Klinischer Nutzen (clinical effectiveness) Kosten-Nutzen	Langfassung

**Tabelle 16: HTA-Berichte zur Chemotherapie des Mammakarzinoms – Fortsetzung**

Institution/Land	Jahr	Bewertete Medikamente	Bewertungsdimensionen	Fassung
NHSC, GB	2006	Ixabepilon	Klinischer Nutzen Sicherheit	Horizon Scanning-Review
NHSC, GB	2006	Becavastizumab	Klinischer Nutzen Sicherheit	Horizon Scanning-Review
NHSC, GB	2005	Trastuzumab	Klinischer Nutzen Sicherheit	Horizon Scanning-Review
NHSC, GB	2005	Temsirolimus	Klinischer Nutzen Sicherheit	Horizon Scanning-Review
NHSC, GB	2006	Trastuzumab-Kombination	Klinischer Nutzen Sicherheit Kosten-Nutzen	Horizon Scanning-Review
NHSC, GB	2005	Lapatinib	Klinischer Nutzen Sicherheit	Horizon Scanning-Review
LBI, Österreich	2009	Radiotherapie	Wirksamkeit, Sicherheit	Langfassung
KCE, Belgien	2006	Trastuzumab	Klinischer Nutzen Sicherheit Kosten-Nutzen	Langfassung
SBU, Schweden	2005	Aromatase-Inhibitoren	Klinischer Nutzen Sicherheit Kosten-Nutzen	Horizon Scanning-Review

HTA = Health Technology Assessment. KCE = Belgian Health Care Knowledge Centre. LBI = Ludwig Boltzmann Institut. NHSC = National Horizon Scanning Centre. NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence. SBU = Swedish Council for Health Technology Assessment.

#### 5.4.3.2 Beschreibung der Hintergrundkapitel

Alle zwölf Berichte enthalten einen Hintergrundteil, von denen drei PRO thematisieren. In einem Bericht wird bei zwei weiteren Symptomen die Lebensqualität angesprochen.

NHSHTA\_2007\_Taxane<sup>358</sup>: Der Bericht zur adjuvanten Therapie mit Taxanen bei Patienten mit Brustkrebs nennt die Lebensqualität als PRO. Es wird festgestellt, dass die HRQoL bei systemischer Chemotherapie signifikant niedriger ist als bei einer ausschließlich lokalen Therapie.

NHSC\_2005\_Lapatinib<sup>241</sup>: Der Bericht zur Therapie von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs mit Lapatinib geht auf die Bedeutung des Symptomstatus ein. Er betont die Linderung von Symptomen neben der Lebensverlängerung als relevantes Behandlungsziel beim vorliegenden Krankheitsbild.

NHSC\_2005\_Temsirolimus<sup>242</sup>: Der Bericht zur Temsirolimusbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs geht ebenfalls auf die Bedeutung des Symptomstatus ein. Auch hier wird die Linderung von Symptomen neben der Lebensverlängerung als relevantes Behandlungsziel beim vorliegenden Krankheitsbild hervorgehoben.

#### 5.4.3.3 Beschreibung der Methodenkapitel

Methodenkapitel, die sich zu PRO äußern, finden sich in fünf Berichten. Sie definieren den Endpunkt Lebensqualität als Einschlusskriterium für relevante Studien.

NHSHTA\_2007\_Taxane<sup>358</sup>: Der HTA-Bericht zu Taxanen zielt auf die Bewertung der klinischen Effektivität (clinical effectiveness, die sich aus der Betrachtung von Wirkungen und Nebenwirkungen zusammensetzt) und der Kosten-Wirksamkeit. Im Methodenteil werden als relevante Zielgrößen für die Wirksamkeitsbetrachtung die Gesamtüberlebenszeit, das krankheitsfreie Überleben und die Lebensqualität herangezogen. Die Autoren definieren als Einschlusskriterium für die Lebensqualität untersuchende Studien, dass die Lebensqualität mit einem validierten Instrument erhoben worden sein muss.

NHSHTA\_2007\_Hormonal<sup>165</sup>: Dieser Bericht zur Hormontherapie des frühen Brustkrebs definiert als Einschlusskriterium für zu berücksichtigende Studien die Verwendung der Angaben zum Gesamtüber-

leben oder der „Zeit bis zum Tod“ als primäre Zielgrößen. Außerdem werden die Überlebenszeit ohne Erkrankung, Rückfälle, unerwünschte Wirkungen und Toxizität und die HRQoL als Endpunkte als Einschlusskriterien für Studien genannt.

NHSHTA\_2007\_Gemcitabine<sup>326</sup>: Der Bericht zur klinischen Effektivität und zur Kosten-Effektivität der Therapie mit Gemcitabine bei metastasierendem Brustkrebs, führt verschiedene Einschlusskriterien für relevante Studien an. Hierzu zählen die Verwendung der Endpunkte Überleben, Zeit bis zur Progression, unerwünschte Wirkungen, krankheitsspezifische Symptome sowie HRQoL.

LBI\_2009\_Radiotherapie<sup>295</sup>: Der österreichische Bericht zur intraoperativen Radiotherapie bei Patientinnen in einem frühen Brustkrebsstadium zielt auf die Bereiche Wirksamkeit und Sicherheit ab. Hierzu werden als Einschlusskriterien für relevante Studien folgende Endpunkte gewählt: Lokalrezidivrate, Überleben ohne Erkrankung, Gesamtüberleben und Lebensqualität für die Erfassung der Wirksamkeit und perioperative Morbidität, Mortalität, Komplikationen, akute/chronische Nebenwirkungen und das kosmetische Ergebnis zur Erfassung der Sicherheit.

KCE\_2006\_Trastuzumab<sup>172</sup> (Belgian Health Care Knowledge Centre): Der belgische Bericht zur Anwendung von Trastuzumab in Fällen einer frühen Erkrankung nennt keine PRO oder andere Endpunkte im Methodenteil für die Feststellung der Wirksamkeit, lediglich im Kapitel zur gesundheitsökonomischen Analyse wird unter dem Stichwort „Methoden“ die Nutzung von Daten zur Lebensqualität vorausgesetzt.

#### 5.4.3.4 Beschreibung der Ergebniskapitel

Alle Berichte beinhalten ein Ergebniskapitel. Vier nennen PRO. Insgesamt werden sieben PRO-Ergebnisse aufgeführt

NHSHTA\_2007\_Taxane<sup>358</sup>: Obwohl Lebensqualität als relevante Zielgröße und Einschlusskriterium definiert ist, finden die Autoren in nur drei von elf Docetaxel- und in einer von sieben Paclitaxel-Studien Ergebnisberichte zur Lebensqualität. Bezeichnenderweise wird eine Studie, die Lebensqualität nicht aber Überlebenszeiten berichtet, als „ohne Effektivitätsdaten“ eingeordnet. Alle Studien verwendeten ein für Krebspatienten spezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30) zur Messung der Lebensqualität. In zwei Studien wird zusätzlich ein Brustkrebs spezifisches Instrument eingesetzt und in einer die HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

NHSC\_2006\_Ixabepilone<sup>243</sup>: Dieser Bericht betrifft die Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebses mit Ixabepilone. Es wird auf laufende Studien zu dieser innovativen Behandlungsform verwiesen, die Lebensqualität als sekundären Endpunkt erfassen.

NHSHTA\_2007\_Hormonal<sup>165</sup>: Der Bericht gibt an, dass lediglich drei Studien mit dem Endpunkt Lebensqualität gefunden werden. Insgesamt werden die Ergebnisse von drei Instrumenten angesprochen. Der FACT-B und eine endokrine Subskala, beide validiert, werden in der Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination-(ATAC)-Studie genutzt, in der Anastrozol und Tamoxifen in Kombination und als Monotherapie gegeben werden. Diese beiden Instrumente zeigen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In einer Studie, die Exemestan und Tamoxifen vergleicht, werden ebenfalls die beiden genannten Instrumente verwendet. Auch hier gibt es keine Gruppenunterschiede. Eine andere Studie zur Untersuchung der Wirkung von Letrozol im Vergleich zu Placebo nach der Behandlung mit Tamoxifen nutzt den SF-36 und den Menopause Specific Quality of Life (MENQOL)-Questionnaire, die beide validiert sind. Die Ergebnisse des SF-36 in den Dimensionen physische Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung und die Ergebnisse des MENQOL in den Dimensionen physische Funktionsfähigkeit und Vasomotorik identifizierten Placebo als die überlegene Option.

NHSHTA\_2007\_Gemcitabine<sup>326</sup>: Informationen zu PRO werden in diesem Bericht lediglich zwei Abstract-Publikationen entnommen. Eine kommt im Vergleich von Gemcitabinemono- mit einer Kombinationstherapie zu dem Schluss, dass im Hinblick auf die globale Lebensqualität (gemessen mit dem RSCL) die Kombinationstherapie überlegen ist. Die Ergebnisse des anderen Abstract, aus dem das verwendete Instrument nicht hervorgeht, sprechen von keinem Unterschied in der globalen Lebensqualität zwischen den Untersuchungsgruppen.

#### 5.4.3.5 Beschreibung der Diskussionskapitel

In elf Berichten ist ein Diskussionskapitel aufgeführt. Drei Berichte diskutieren PRO. Dies betrifft ausschließlich die Lebensqualität.

NHSHTA\_2007\_Taxane<sup>358</sup>: In der Diskussion werden lediglich Ergebnisse wiederholt. Es gibt keine kritische Diskussion oder Einordnung. Die Schlussfolgerungen zur Effektivität beziehen sich ausschließlich auf die Überlebensdaten.

NHSHTA\_2007\_Hormonal<sup>165</sup>: In erster Linie werden Ergebnisse reproduziert, nach denen kein Unterschied in Belangen der Lebensqualität und der Behandlung mit primärem adjuvanem Anastrozol oder erweitertem adjuvanem Letrozol besteht. Es werden allerdings die Befunde zum Überleben ohne Erkrankung in Relation zu den Lebensqualitätsergebnissen gestellt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass sich Verbesserungen im Überleben ohne Erkrankung nicht in das Gesamtüberleben oder die Lebensqualität übertragen lassen.

NHSHTA\_2007\_Gemcitabine<sup>326</sup>: Die Autoren sprechen die mangelhafte Darstellung der Lebensqualitätsmessung und ihrer Ergebnisse innerhalb der Studien an. Sie unterstellen, dass die höhere Toxizität der Kombinationstherapie einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben muss.

## 6 Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen

Im Folgenden schließen sich die Diskussion und die Beantwortung der Forschungsfragen an. Zu Beginn werden methodische Limitationen angesprochen: zum einen der Literaturrecherche, zum anderen der Datenextraktion. Anschließend werden die Forschungsfragen nacheinander beantwortet.

### 6.1 Methodische Limitationen

#### 6.1.1 Literaturrecherche

Ziel des Berichts ist es, mit einer systematischen Literaturlaufarbeitung einen Überblick über theoretische Konzepte für PRO sowie deren Anwendung im Kontext von klinischen Studien und HTA zu geben. Diese heterogene Zielsetzung erfordert die Konzeption von vier unterschiedlichen Strategien zur Recherche nach relevanten Publikationen:

1. Methodisch-theoretische Publikationen
2. RCT zu den Beispielindikationen
3. Methodenpapiere von HTA-Agenturen
4. HTA-Berichte zu den Beispielthemen.

Alle Strategien haben ihre spezifischen Limitationen.

Bei der Recherche zur methodisch-theoretischen Literatur besteht die Schwierigkeit darin, die Vollständigkeit des Ergebnisses zu beurteilen. Zur Thematik „theoretische Grundlagen der PRO“ existiert kein kontrolliertes Vokabular. Es muss daher eine umfangreiche Freitextterminologie eingesetzt werden, die aber möglicherweise nicht alle relevanten Termini abdeckt. Vor allem deutsche Suchbegriffe sind unterrepräsentiert, wobei jedoch nicht zu befürchten ist, dass gerade hierdurch relevante Schlüsselpublikationen übersehen werden: Einerseits ist der Einsatz von PRO ein international diskutiertes Thema; andererseits enthalten deutschsprachige Fachzeitschriften, die in internationalen Datenbanken gelistet sind, ein englischsprachiges Abstract<sup>174, 107, 32</sup>.

Ein weiterer kritischer Punkt ist der Recherchezeitraum. Der Zeitrahmen ab 1990 wird gewählt, da hier in etwa der Beginn des „Outcome Movement“ in den USA liegt, in dessen Kontext die Verwendung von multidimensionalen Endpunkten zur Bewertung von Gesundheitsinterventionen forciert wird. Es ist aber sicher so, dass bereits vor 1990 relevante methodische Grundlagenarbeiten zum Thema PRO veröffentlicht worden sind. Belegt wird dies durch die WHO-Definition zu Gesundheit von 1948: „Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity“<sup>1</sup>. Diese Definition wird als Ausgangspunkt und Motivation der Beschäftigung mit PRO betrachtet<sup>19, 125</sup>. Ebenso werden viele Instrumente, die heute als Standard zur Erfassung von PRO gelten, bereits vor 1990 entwickelt, z. B. der in der Rheumatologie häufig verwendete HAQ 1980<sup>119</sup> bzw. 1982<sup>120</sup>.

Die Auswahl der Datenbanken konzentriert sich auf den medizinnahen Bereich. Psychologische Datenbanken werden nicht durchsucht. Dies kann dazu führen, dass relevante Quellen nicht erfasst werden. Die Entscheidung, die Recherche auf dieser Basis durchzuführen, gründet auf der Zielsetzung des Berichts, einen direkten Bezug zur klinischen Forschung herzustellen.

Trotz dieser Limitationen lässt die Relevanzprüfung der Rechercheergebnisse anhand eines Testsatzes relevanter Publikationen eine hohe Sensitivität der Strategie vermuten.

Die Recherche nach RCT zu den Beispielindikationen wird unter Anwendung der sensitiven Suchstrategie des DIMDI durchgeführt und kann deswegen als relativ vollständig betrachtet werden. Die zeitliche Begrenzung auf nach 2004 publizierte RCT wird einerseits vorgenommen, um aktuelle Entwicklungen abzubilden und andererseits um die Menge der zu bearbeitenden Literatur handhabbar zu halten.

Für die Recherchen nach HTA-Methodenpapieren und HTA-Berichten ist festzustellen, dass diese sicher unvollständig sind. Dies liegt einerseits an der Beschränkung auf deutsch- und englischsprachige Papiere und Berichte, andererseits an der Fokussierung auf öffentlich-rechtlich finanzierte HTA-Institutionen (erreicht über das INAHTA-Netzwerk). Beide Einschränkungen werden bewusst in

Kauf genommen. Hinsichtlich der Methodenpapiere ist festzuhalten, dass Englisch im Bereich HTA die Wissenschaftssprache ist. Weiterhin bilden Überlegungen aus öffentlich-rechtlich organisierten Institutionen eher den Entscheidungskontext in Deutschland ab als solche aus privatwirtschaftlichen und for-profit Institutionen.

### 6.1.2 Literaturselektion

Bei der Selektion der methodisch-theoretischen Literatur stellt es sich als zentrales Problem heraus, dass es keinen Standard für Methodenpapiere (z. B. im Sinn eines Consolidated Standard of Reporting Trials- (CONSORT-), Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies- (STARD-) oder Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses- (PRISMA-) Schemas) gibt. Grundsätzlich werden drei Kategorien von methodisch-theoretischen Papieren in den Rechercheergebnissen identifiziert:

- Zentrale methodische Arbeiten, die grundlegende Ausführungen zu Definition, Konzeption und Operationalisierung von PRO beinhalten,
- Substanzielle Kommentare und Modifikationen zu den zentralen methodischen Arbeiten und
- Me-too-Publikationen, die die Inhalte der zentralen Dokumente reproduzieren.

Leider ist eine exakte Unterscheidung zwischen den substanziellen Dokumenten der ersten beiden Kategorien und den Me-too-Publikationen nicht ohne Weiteres möglich, so dass davon auszugehen ist, dass der Grundstock der methodisch-theoretischen Literatur durchsetzt ist mit nicht-originären Dokumenten.

Die Recherche nach RCT erzielt eine nicht zu bearbeitende Anzahl an Studien (512 Publikationen zur Zweitselektion). Um diese Menge an Publikationen auf eine praktikable Anzahl zu reduzieren, gibt es zwei Optionen: eine zeitliche oder eine thematische Beschränkung. Für den vorliegenden Bericht wird die thematische Beschränkung (RCT, Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Biologika bzw. Chemotherapie des Brustkrebses) gewählt, um die Möglichkeit, zeitliche Trends bei der Verwendung von PRO abzubilden, zu erhalten.

Als Folge aus diesem Vorgehen ergeben sich Zweifel an der Verallgemeinerbarkeit der Befunde. Es besteht auf der einen Seite die hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Wahl des Endpunkts von der Art der untersuchten Intervention abhängt. Auf der anderen Seite liegen beispielsweise Empfehlungen der EMA vor, die interventionsübergreifend für Phase-III-Studien zur Bewertung von Krebsmedikamenten, die Erfassung der Lebensqualität als sekundären Endpunkt fordern<sup>63</sup>. Ebenso zählt die EMA in einer Leitlinie zur Bewertung medikamentöser Verfahren zur Behandlung von rheumatoider Arthritis den HAQ, die vom Patienten wahrgenommenen Schmerzen und die vom Patienten wahrgenommene Krankheitsaktivität zu den relevanten primären oder sekundären Endpunkten. Ob die Möglichkeit zur Verallgemeinerung der Befunde besteht, ist also nicht zu sagen. Dem engen Indikationsgebiet, das in der vorliegenden Untersuchung betrachtet wird, stehen allgemeine Leitlinien gegenüber, deren Inhalt den Befunden der vorliegenden Untersuchung zum großen Teil entsprechen.

Zur Analyse der Verwendung von PRO in HTA-Berichten werden die gleichen Beispielthemen gewählt wie für die klinischen Studien. Dies geschieht mit der Überlegung festzustellen, ob die Verwendung von PRO durch die HTA-Agenturen aktiv betrieben wird oder ob PRO in HTA-Berichten nur deshalb Erwähnung finden, da sie in den Nutzenbewertungen zugrunde liegenden klinischen Studien verwendet werden. Diese Entscheidung führte allerdings zu einer relativ kleinen Stichprobe von analysierbaren HTA-Dokumenten.

### 6.1.3 Datenextraktion

Um eine strukturierte Extraktion der relevanten Inhalte zu gewährleisten, werden für jeden Publikationstyp Dokumentationstabellen konstruiert.

Der Informationsgewinn aus den methodisch-theoretischen Papieren wird durch das uneinheitliche Studien- und Publikationsdesign erschwert, da hier ein standardisiertes Vorgehen kaum möglich ist. Aus diesem Grund wird ein induktives Verfahren (lat.: *inducere*; dt.: herbeiführen, veranlassen, ein-

führen) angewendet: Die Inhalte der einzelnen Papiere werden übergeordneten Kategorien zugeordnet, die aus den Papieren abgeleitet wurden. Auf diese Art lassen sich die Inhalte aller Papiere systematisch einem oder mehreren Bereichen zuordnen.

Die so kategorisierten Informationen werden in den Ergebniskapiteln textlich zusammengefasst. Lediglich im Abschnitt „Operationalisierung“ erfordert die Fülle des gefundenen Materials eine andere Herangehensweise. Anstelle der Ableitung von relevanten Kategorien aus den analysierten Publikationen wird die Gliederung einer Schlüsselpublikation (Guidance-Dokument der FDA<sup>110</sup>) zur Strukturierung des Texts verwendet. Diese Orientierung bewirkt allerdings, dass einige weniger zentrale Aspekte der Operationalisierung von PRO-Messungen (wie Proxybefragungen, Aspekte von Studiendesigns oder Response-shift-Probleme), die den recherchierten Publikationen zu entnehmen gewesen wären, im vorliegenden Bericht nicht behandelt werden.

Die Bewertung der Studienqualität der RCT nach Kriterien in Anlehnung an das „Risk of Bias Tool“ der Cochrane Collaboration wird durch verschiedene Einschränkungen beeinflusst. Zum einen ist es seitens des Instruments nicht vorgesehen eine Rangliste von Studien zu erstellen, die sich an der Anzahl erfüllter Kriterien orientiert. Allerdings wird dies in der vorliegenden Untersuchung getan, um einen groben Überblick über die Qualität der zugrunde liegenden Studien geben zu können. Zum anderen basiert die grundsätzliche Bewertung der Kriterien der sechs Themenbereiche auf Publikationen in Fachjournals und nicht auf den Studienprotokollen. Nicht alle Informationen können in die Studienbewertung eingehen. Bei der durchgeführten Bewertung handelt es sich somit eher um eine Bewertung der Publikationsqualität als um die der Studienqualität. Dennoch ist die Beurteilung gerechtfertigt, da trotz dieser Einschränkung ein Erkenntnisgewinn vorliegt.

## 6.2 Beantwortung der Forschungsfragen

### 6.2.1 Forschungsfrage 1

„Wie sind PRO im Kontext von klinischen Studien definiert?“

Aussagen zur Definition von PRO werden in erster Linie dem Papier der PRO-Harmonisierungsgruppe von 2003<sup>6</sup> entnommen. Unabhängig von dieser Publikation präzisieren Patrick et al.<sup>262</sup>.

Der Terminus PRO hat Lebensqualität als Oberbegriff für PRO abgelöst. Zwei Charakteristika sind dabei definitorisch bestimmend:

- Die ausschließliche Fokussierung auf den Patientenbericht und die dadurch erreichte Subjektivität der Aussagen
- Die Interpretationshoheit für den Patienten.

Eine inhaltliche Ausgestaltung erhält der Begriff PRO durch die Zuordnung von Konstrukten, die sich alle dadurch auszeichnen, dass ihre Erfassung ausschließlich über den Patientenbericht erfolgt. Hierzu gehören in erster Linie subjektiv vom Patienten erlebte Symptome, Funktionsfähigkeiten, Gesundheitswahrnehmungen, Zufriedenheit und die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität.

Vom Patienten berichtete Symptome sind von den (auch durch Dritte wahrnehmbaren) Krankheitszeichen abzugrenzen. Als PRO beziehen sich Symptome ausschließlich auf die Erfahrungen und Beobachtungen des Patienten. Der Symptomstatus beschreibt Art, Schwere, und Intensität von Symptomen sowie die durch Symptome erlebte Beeinträchtigung. Für die Definition spielt der Auslöser der Symptome (z. B. Zielerkrankung, Begleiterkrankung, Therapiemaßnahmen) keine Rolle.

Das PRO-Konstrukt „Funktionsstatus“ bezieht sich auf subjektiv erlebte physische, psychische und soziale Fähigkeiten des Individuums die Aufgaben des Alltags zu bestehen bzw. bestimmte Tätigkeiten auszuführen. Nicht gemeint sind klinische Funktionsfähigkeiten, wie Muskelkraft oder Gelenkbeweglichkeit, die apparativ oder durch die klinischen Untersuchungen erfasst werden können.

Das Konstrukt Gesundheitsstatus wird in den identifizierten Quellen nur ungenau definiert. In den gefundenen Definitionen wird die Rolle des Gesundheitsstatus als Mittler zwischen Funktionsstatus und Lebensqualität hervorgehoben<sup>72</sup>. Einerseits wird er als Erweiterung des Funktionsstatus betrachtet, wobei seelische bzw. emotionale Bewertungen entscheidend sind<sup>233</sup>. Andererseits wird ihm im Vergleich zum Konstrukt Lebensqualität eine stärkere Fokussierung auf Symptome und Funktionen zu-

geschrieben<sup>160</sup>. Nach Curtis ist der Gesundheitsstatus eine Verbindung zwischen den Alltagsfähigkeiten und den Möglichkeiten diese zu genießen<sup>72</sup>.

Der Umfang der Literatur zur Definition, Operationalisierung und Messung von Lebensqualität ist unüberschaubar; die Aufarbeitung ist allerdings nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Es besteht jedoch weitgehender Konsens, dass Lebensqualität als ein Konstrukt dem Oberbegriff PRO unterzuordnen ist. Wenngleich keine allgemein anerkannte Definition des Begriffs Lebensqualität gefunden wird, besteht doch Einigkeit darüber, dass Lebensqualität durch Subjektivität, Multidimensionalität und Selbstauskunft gekennzeichnet ist<sup>6, 37, 52</sup>. Zwei Unterkonstrukte werden unterschieden: Die HRQoL wird geprägt durch Erfahrungen, die mit dem Gesundheitszustand zusammenhängen. Die Gesamtlebensqualität unterliegt darüber hinaus auch Einflüssen, die nicht mit der Gesundheit in Verbindung stehen. Über die Tatsache, ob zur Bewertung von Therapieleistungen eher die HRQoL oder die Gesamtlebensqualität herangezogen werden soll, besteht Dissens<sup>44, 65, 76, 28</sup>.

Einige, aber nicht alle Autoren rechnen auch die Patientenzufriedenheit zu den PRO-Konstrukten. Es gibt hier ebenfalls keine allgemein anerkannte Definition. Der Oberbegriff der Patientenzufriedenheit vereint verschiedene Arten von Zufriedenheit. Grundsätzlich hängt die Patientenzufriedenheit sehr stark mit dem in der Realität erreichten Ergebnis zusammen, das an den Erwartungen gemessen wird. Die Aspekte, die in diese Bewertung einfließen, sind mannigfaltig und umfassen z. B. Effektivität, technische Qualität, Respekt, Zeitaufwand oder Zugang<sup>305</sup>.

Ein weiteres, mehrfach genanntes PRO-Konstrukt ist die Patientenpräferenz. Sie drückt die Bevorzugung eines Zustands durch den Patienten aus<sup>37, 135</sup>. Der Fokus des vorliegenden Berichtes liegt allerdings auf den psychometrisch-basierten Messansätzen, so dass keine weiteren Recherchen in Richtung Präferenz unternommen werden.

Für die Nutzung von PRO werden unterschiedliche Begründungen angeführt. PRO nehmen eine einmalige Perspektive ein, die einen besonderen Beitrag zur Wirksamkeitsbewertung, zur Interpretation des Krankheitsgeschehens und zur Entscheidungsfindung liefert – nicht nur in der täglichen Versorgung, sondern auch im Rahmen klinischer Studien. In der Wirksamkeitsbewertung erfolgt ein Informationsgewinn unter anderem bei Krankheitsbildern, die nur über den direkten Patientenbericht zu erfassen sind (funktionale Darmstörungen, sexuelle Dysfunktion oder Schlaflosigkeit) oder in Fällen, in denen Überlebensdaten weniger interessant sind (bei nicht-tödlichen Krankheitsbildern)<sup>6</sup>. Die Interpretation eines Krankheitsgeschehens hängt von Patientenberichten ab, da durch diese eine Einordnung physiologischer Veränderungen erst möglich wird<sup>210, 219, 348</sup>. Aus der Sicht unterschiedlicher Autorengruppen wird postuliert, dass PRO-Ergebnisse aus klinischen Studien auf diese Weise die ganzheitliche Wahrnehmung von Krankheits- und Versorgungsprozessen unterstützen und indirekt in Entscheidungsprozesse einfließen<sup>160, 50, 309</sup>.

Die Entwicklung des Begriffs PRO ist durch eine Reihe von Meilensteinen gekennzeichnet:

- Eine Vielzahl von nebeneinander existierenden Begrifflichkeiten, wie Patient-Assessed-, Patient-Centered- oder Patient-Oriented Outcome<sup>226, 227, 2, 147, 170, 213, 258, 348</sup>;
- Die Definition von PRO durch die Harmonisierungsgruppe 2001;
- Die Kritik an der synonymen Nutzung der Begriffe PRO und Lebensqualität<sup>6</sup>;
- Den Entwurf der FDA-Guidance von 2006<sup>109</sup> und der abschließenden Guidance von 2009<sup>110</sup>.

Vor diesem Hintergrund ist zu sehen, dass die Definition von PRO bereits seit über zehn Jahren diskutiert wird. Hinsichtlich der inhaltlichen Konstrukte mangelt es an Konsens und teilweise an Meinungsführerschaft. Dies wird unter anderem deutlich durch den unterschiedlichen Blick auf den Funktionsstatus: eine rein physische<sup>233</sup> steht einer erweiterten Betrachtung mit Blick auf psychische und soziale Faktoren<sup>72</sup> sowie deren Diskussion<sup>6</sup> gegenüber. Oder man kann diese Ansicht am Vergleich zwischen HRQoL und Gesamtlebensqualität festmachen.

## 6.2.2 Forschungsfrage 2

**„Welche Klassifikationssysteme zur Charakterisierung von Endpunkten für klinische Studien gibt es und welchen Stellenwert nehmen PRO in diesen Systemen ein, gegen welche anderen Konzepte sind diese abzugrenzen?“**

Endpunkte in klinischen Studien werden typischerweise zwei Gruppen zugeordnet:

1. Den traditionellen Zielgrößen wie Mortalität, Morbidität sowie physiologischen und biologischen Variablen
2. Den patientenberichteten Endpunkten, wie unter „Forschungsfrage 1“ beschrieben<sup>25, 198, 255</sup>.

Andere Autoren sprechen von der Zuordnung von Endpunkten zum biomedizinischen bzw. sozialwissenschaftlichen Paradigma. In ihrer Konzeption stehen sich diese Paradigmen zunächst einmal unverbunden gegenüber, was mit einer ganzheitlichen Sichtweise gesundheitsrelevanter Zustände unvereinbar ist<sup>101, 160, 25</sup>. Vor diesem Hintergrund sind die Bemühungen von Wilson und Cleary<sup>376</sup>, der WHO<sup>79</sup> und schließlich von Valderas und Alonso<sup>337</sup> zu sehen, traditionelle Parameter und PRO in einem gemeinsamen Modell darzustellen.

Valderas und Alonso ordnen in ihrem Modell die Zielgrößen auf einem mit den biologischen Messgrößen beginnenden und bis zur Lebensqualität reichenden Kontinuum ein. Zwischen den beiden Extremen liegen der Symptombereich, die Angaben zum Funktionsstatus und der Bericht zum subjektiv wahrgenommenen Gesundheitsstatus. Dabei fordern die Autoren, dass auf jeden Fall zwischen zwei benachbarten Konstrukten enge, aber unidirektionale Beziehungen bestehen, z. B. zwischen physiologischen Parametern und Symptomen. Diese Beziehung wird auch charakterisiert als die Erweiterung der Beschreibung anormaler körperlicher Zustände um die Reflexion durch den Patienten<sup>376</sup>. Symptome dagegen nehmen direkt Einfluss auf den Funktionsstatus, dieser auf die Gesundheitswahrnehmung, die wiederum direkt auf die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität wirkt. Die Zusammenhänge zwischen weiter entfernt liegenden Konstrukten sind dagegen nicht so stark ausgeprägt, z. B. physiologische Messgrößen und Gesundheitswahrnehmung<sup>101, 228</sup>.

Der grundsätzliche Sinn eines solchen Modells ist die Eröffnung einer ganzheitlichen Perspektive auf ein Krankheitsgeschehen. Eine alleinige Konzentration auf physiologische Parameter zur Abbildung des Zustands eines Patienten ist ebenso wenig sinnvoll, wie eine ausschließliche Fokussierung auf die Lebensqualität. Durch den Fluss des Modells bleibt der objektive, körperliche Aspekt immer vorhanden, wird aber um die Einschätzung des Patienten erweitert und ist letztendlich nur noch ein Faktor von vielen. Für klinische Studien bedeutet dies, dass durch die Orientierung an einem in zwei Richtungen verfolgbaren Modell verschiedener Endpunkte die ganzheitliche Abbildung eines Krankheits- und Heilungsgeschehens ermöglicht wird. Ohne Bezug zu nachgeordneten oder vorgelagerten Ebenen bleibt der Inhalt der Messung eindimensional. Doch durch die Beachtung gegenseitiger Beeinflussungen ist es möglich, Ursache- und Wirkungsbeziehungen aufzuzeigen<sup>259</sup>. Das Modell gibt Hilfestellung, die Quelle einer Problematik zu identifizieren, anstatt eventuell nur ihre Folgen zu erfassen.

Zum Abschluss lässt sich festhalten, dass sich in der Klassifikation PRO zwar in strikter Abgrenzung zu traditionellen Parametern darstellen lassen, dass diese Sichtweise im Vergleich zur integrierenden jedoch mit Informationsverlust verbunden ist.

## 6.2.3 Forschungsfrage 3

**„Welche methodischen Ansätze zur Messung von PRO gibt es und was sind ihre spezifischen Stärken und Schwächen?“**

Zur Beantwortung dieser Forschungsfrage werden wichtige Aspekte der Instrumentenentwicklung, der Messung selbst und der Ergebnisinterpretation herangezogen.

### Instrumentenentwicklung

Die Konzeption von Instrumenten zur Messung von PRO kann prinzipiell zwei unterschiedlichen theoretischen Ansätzen folgen.

Die meisten Instrumente arbeiten nach dem Ansatz der CTT, der Abschätzung der Ausprägung einer Variablen mithilfe eines oder mehrerer Indikatoren. Jede Messung wird dabei durch einen Messfehler verzerrt. Standardisierte Messinstrumente bestehen typischerweise aus einem oder mehreren Items (Fragen). Vor der Verwendung eines Instruments in einer spezifischen Population müssen seine Reliabilität, Validität und geeignete Referenzwerte bestimmt werden<sup>227</sup>. Nach dieser Theorie erstellten Messinstrumenten wird vorgeworfen, dass sie nicht zwischen den Charakteristika des Tests und denen der ausfüllenden Person unterscheiden<sup>233</sup>. Aus praktischer Sicht wird kritisiert, dass Instrumente sehr umfangreich sein müssen, um präzise Messergebnisse zu erzielen<sup>233</sup>.

Dem alternativen Ansatz, die IRT, liegt ebenfalls die Absicht zugrunde, eine nicht direkt zu beobachtende Eigenschaft eines Probanden mittels Indikatoren abzubilden. Hierzu wird ein statistisches Modell verwendet, das die Wahrscheinlichkeit schätzt, dass ein Individuum eine bestimmte Antwort gibt. Die Wahrscheinlichkeit wird als Grundlage für den Fortgang der Befragung genutzt<sup>227, 51, 216, 233</sup>. Die IRT ermöglicht es, elektronisch kurze und präzise Fragebögen zu generieren (CAT), die auf den Probanden zugeschnitten sind. Hierdurch werden die Befragungszeit verkürzt, die Befragungslast gesenkt und schwere Decken- und Bodeneffekte eliminiert<sup>51, 227</sup>. Für ein einwandfreies Funktionieren der Befragung sind umfangreiche Itembanken erforderlich, auf die während des Interviews zurückgegriffen werden kann. Die begrenzte Verfügbarkeit von Items stellt derzeit noch den wichtigsten limitierenden Faktor für die Nutzung des CAT dar<sup>227, 273, 102</sup>.

Unabhängig von der Art der zugrunde liegenden Testtheorie existieren unterschiedliche Methoden zur Generierung von Befragungsinstrumenten, wobei Übereinstimmung darüber herrscht, dass in diesem Prozess verschiedene Perspektiven zu berücksichtigen sind<sup>266, 305</sup>. Als Methode der Wahl, Patienten in den Entwicklungsprozess einzubeziehen, gilt die Nutzung von Fokusgruppen<sup>17, 211, 233</sup>. Die hier identifizierten relevanten Inhalte werden präzisiert und fokussiert durch Expertise von z. B. Leistungserbringern und Informationen aus der klinischen Literatur<sup>266, 305</sup>.

### **Praktische Messung**

Zur Messung von PRO gibt es multiple Ansätze. Auf der obersten Ebene werden psychometrische von präferenz- bzw. nutzentheoretischen Ansätzen unterschieden. Psychometrische Ansätze fragen einen Gesundheitszustand und die mit diesem verbundenen externen, internen und antizipierten Erfahrungen des Patienten ab<sup>233</sup>. Eine Wertschätzung, die der Patient diesem Zustand beimisst, oder ein Nutzen, den er aus diesem zieht, wird nicht erfasst<sup>37, 135</sup>. Dieses ist jedoch genau das Ziel des präferenzbasierten bzw. nutzentheoretisch fundierten Messansatzes. Es wird der Wert, den ein Zustand für eine Person hat, erfragt. Je nach Ansatz werden unterschiedliche Typen von Messinstrumenten genutzt: Der psychometrische Ansatz verwendet in erster Linie Profilinstrumente, Indexinstrumente hingegen werden für präferenzbasierte Befragungen gebraucht<sup>67</sup>.

Da ein Indexinstrument nur einen einzigen Wert liefert, bietet es sich für die gesundheitsökonomische Evaluation als Nutzenparameter an. Allerdings ist ein einzelner Wert für eine differenzierte Analyse eines Gesundheitszustands wenig aussagekräftig.

Eine weitere Unterscheidung innerhalb der Messansätze ergibt sich anhand ihrer Spezifität. Hierbei werden generische und spezifische Instrumente unterschieden. Generische Ansätze haben den Vorteil, dass sie unabhängig von den Charakteristika einer Untersuchungspopulation einsetzbar sind<sup>19, 160, 370</sup>. Ergebnisse einer generischen Befragung lassen sich über Krankheitsgrenzen vergleichen. Generische Instrumente bergen aber die Gefahr, dass die abgefragten Inhalte für die Patienten wenig relevant sind und dadurch die Befragungslast steigt. Spezifische Instrumente hingegen haben den Vorteil, dass sie für eine spezifische Population (z. B. eine Population mit einem bestimmten Krankheitsbild) relevante Informationen liefern<sup>37, 19, 52, 160</sup>. Der Nachteil ist, dass sich die Ergebnisse nicht über die spezifischen Grenzen vergleichen lassen.

### **Interpretation**

Für die Interpretation von PRO ist die Kenntnis der MID unverzichtbar. Sie gibt die Grenze an, ab welcher Veränderung der Indikatorvariablen eine subjektiv relevante Veränderung für das Individuum abgebildet wird<sup>16, 277, 266, 38, 68</sup>. Die MID lässt sich mithilfe zweier Verfahren bestimmen: Verteilungs- und ankerbasierte Verfahren. Verteilungsbasierte Verfahren auf der Grundlage von Effektgrößen haben

den Vorteil, dass die erforderlichen Daten leicht zu generieren sind<sup>38, 40, 161</sup>. Nachteilig wirkt sich aus, dass die Variabilität von Studie zu Studie anders gemessen wird und dass Effektgrößen keinen intuitiv verständlichen Zugang bieten<sup>38</sup>. Ankerbasierte Verfahren orientieren sich dagegen an einem externen Richtwert<sup>306, 307, 276, 278</sup>. Allerdings steht die Wahl des externen Richtwerts (Anker) in einem Ruf der Willkür und ist nicht immer valide<sup>68</sup>. Ein Mischform aus beiden Verfahren gilt als praktikabler Kompromiss<sup>16, 207, 277</sup>.

#### 6.2.4 Forschungsfrage 4

**„Wie häufig werden PRO als primäre oder nachgeordnete Zielgröße in RCT der Indikationsbereiche Mammakarzinom und rheumatoide Arthritis definiert und berichtet?“**

##### **Rheumatoide Arthritis**

Zum Verständnis der folgenden Ausführungen sind zwei Begriffsbestimmungen notwendig: Der Begriff „reine PRO“ wird verwendet, wenn Endpunkte beschrieben werden, die ausschließlich über den Patientenbericht erfasst werden können. Von zusammengesetzten Endpunkten wird gesprochen wenn das Konstrukt über Endpunkte abgebildet wird, die sowohl traditionelle Parameter (z. B. Fremdbewertungen durch ärztliches Personal) auch PRO-Anteile beinhalten.

In 38 von 59 (64 %) gefundenen RCT zur Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis werden reine PRO genutzt. Werden reine PRO und zusammengesetzte Endpunkte betrachtet, berichten 56 von 59 (95 %) Studien PRO.

Sieben von 59 (12 %) Studien definieren einen reinen PRO als primären Endpunkt. Dies betrifft in sechs Fällen den Funktionsstatus sowie in zwei Fällen den Schmerz. In 37 von 59 Studien (63 %) werden reine PRO-Parameter als nachgeordnete Endpunkte definiert. Auch hier dominiert die Nutzung von Instrumenten zur Messung des Funktionsstatus, wobei anzumerken ist, dass auch die Gesundheitswahrnehmung häufig genannt wird. Die Lebensqualität wird selten bestimmt (drei Studien mit zwei unterschiedlichen Instrumenten).

Ein Zusammenhang zwischen methodischer Studienqualität und Häufigkeit der Verwendung von PRO kann anhand des vorliegenden Studienpools nicht festgestellt werden. Dabei beschränken sich die vorliegenden Auswertungen nur auf eine grobe Dichotomisierung in eher gute (vier bis sechs Qualitätskriterien erfüllt) und eher schlechte (ein bis drei Qualitätskriterien erfüllt) Studien. Auswertungen auf Einzelitemebene werden nicht vorgenommen, da aufgrund einer Vielzahl von unklaren Bewertungen verzerrende Effekte zu befürchten sind.

Zusammengesetzte Endpunkte, die einen PRO-Anteil enthalten, sind in 34 von 59 Studien (58 %) primäre und in 46 von 59 Studien (78 %) nachgeordnete Endpunkte. Hierbei handelt es sich zum überwiegenden Teil um die ACR-Effektivitätsparameter (die die PRO Schmerz, Funktionsfähigkeit und Gesundheitswahrnehmung enthalten). Es ist anzumerken, dass zur Erreichung des minimalen klinisch relevanten Unterschieds nicht immer in jedem Konstrukt relevante Ergebnisse erzielt werden müssen, für die zusammenfassende Bewertung reichen eventuell sogar deutliche Veränderungen nur in einem Konstrukt. Wird der DAS verwendet, das am meisten genutzte Instrument im Bereich der sekundären Zielkriterien, rückt die Gesundheitswahrnehmung in den Fokus.

Die Resultate unterstreichen, dass PRO bei der Bewertung der Wirksamkeit einer Biologikatherapie der rheumatoiden Arthritis einen hohen Stellenwert haben. Beinahe zwei Drittel der Studien setzen reine PRO ein und beinahe jede Studie repräsentiert Ergebnisse, die auf PRO basieren. Reine PRO sind eher als nachgeordnete Endpunkte zu finden. Diese Nachordnung kann in einen Zusammenhang mit der Betonung zusammengesetzter Endpunkte, im speziellen der ACR-Effektivitätsparameter, gesehen werden. Studien, die zusammengesetzte Endpunkte zur primären Zielgröße erklären, definieren zumeist die Einzelkomponenten als sekundäre Zielgrößen. Diese empirische Beobachtung deckt sich mit den Empfehlungen der EMA, die in ihrem Dokument zur Untersuchung von Medikamenten, die keine Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) darstellen, den Wert zusammengesetzter Endpunkte betonen, während reinen PRO (Funktionsstatus und Lebensqualität) lediglich eine unterstützende Rolle zugesprochen wird<sup>64</sup>.

Die hier gefundenen Ergebnisse bestätigen die Resultate der systematische Literaturübersicht von Kalyoncu et al.<sup>183</sup>. Diese Autoren machen ebenfalls eine Bestandsaufnahme zur Verwendung von PRO

in Studien zur rheumatoiden Arthritis, wobei alle Therapiemodalitäten betrachtet und auch Nicht-RCT eingeschlossen werden. In beiden Untersuchungen wird eine Konzentration auf den Funktionsstatus und die Gesundheitswahrnehmung identifiziert. Im Hinblick auf die Nutzung der Lebensqualität entstehen allerdings Differenzen. Diese erklären sich dadurch, dass Kalyoncu et al. den SF-36 den Lebensqualitätsinstrumenten zurechnen. In der vorliegenden Untersuchung ist er aber ein Instrument zur Erfassung der Gesundheitswahrnehmung. Für die Nutzung der zusammengesetzten Endpunkte des ACR-Effektivitätsparameters und des DAS liegen keine relevanten Abweichungen vor. Hier decken sich die Befunde weitgehend.

Die vorliegenden Ergebnisse werden eventuell verzerrt durch die Tatsache, dass zwölf Studien, in denen PRO verwendet werden, keine Angabe machen zur Unterscheidung zwischen primären und sekundären Endpunkten. Wenn hier, was zu vermuten ist, in einigen Arbeiten PRO als primäre Endpunkte eingesetzt werden, ist der Stellenwert eher noch höher als hier berichtet.

### **Mammakarzinom**

PRO werden in insgesamt 29 von 123 Studien (24 %) als primäre oder nachgeordnete Zielgröße genutzt. In sechs Studien (5 %) erfolgt diese Nutzung als primäre, in 23 Studien (19 %) als nachgeordnete Zielgröße. Im Hinblick auf die Nutzung als primäre Zielgröße dominiert die Messung des Konstrukts der Gesundheitswahrnehmung. Dies gilt ebenfalls für den Bereich der nachgeordneten Zielgrößen, wobei in einigen Fällen gezielt das Konstrukt der Lebensqualität betrachtet wird.

Ein Zusammenhang zwischen methodischer Studienqualität und Häufigkeit der Verwendung von PRO kann anhand des vorliegenden Studienpools zum Mammakarzinom nicht festgestellt werden.

In der Betrachtung der Häufigkeit der Nutzung von PRO im Bereich der Chemotherapie des Mammakarzinoms ist anzumerken, dass diese in weniger als einem Viertel der Studien erfolgt. Der empirisch ermittelte Stellenwert von PRO in diesem Indikationsgebiet ist als nachrangig einzustufen. Hierfür spricht die Tatsache, dass PRO größtenteils als nachgeordnete Zielgröße betrachtet werden, wie es die EMA in ihrer Leitlinie zur Untersuchung von Krebsmedikamenten für die Behandlung von Menschen anregt<sup>63</sup>.

## **6.2.5 Forschungsfrage 5**

**„Welche PRO werden in den gleichen Studien als Zielgröße definiert und berichtet?“**

### **Rheumatoide Arthritis**

Grundsätzlich ist vorzuschicken, dass lediglich in sechs von 37 Studien, die PRO-Ergebnisse berichten, Aussagen zur MID gemacht werden. Somit ist auch bei diskutierten PRO-Ergebnissen nicht gänzlich geklärt, ob diese eine klinische Relevanz besitzen.

In den vorliegenden Studien wird das gesamte Spektrum von PRO genutzt. Der am häufigsten berichtete reine PRO ist die Funktionsfähigkeit, gemessen mittels HAQ. Dieser Endpunkt wird in sechs Studien als primäre und in 32 Studien als sekundäre Zielgröße definiert. Die Gesundheitswahrnehmung ist keine primäre Zielgröße, wird aber vielfach als nachfolgende Zielgröße genutzt. Sie wird am häufigsten durch den SF-36 ermittelt (16 Studien). Aspekte des Symptomstatus werden vereinzelt als primäre Zielgröße, häufiger als nachgeordnete Zielgröße, berichtet. Zur Messung kommen viele unterschiedliche Instrumente, am häufigsten aber VAS zum Einsatz. Als Bestandteile zusammengesetzter Endpunkte werden die Funktionsfähigkeit, der Symptomstatus und die Gesundheitswahrnehmung erhoben. Als Maß für die Funktionsfähigkeit dient in diesem Kontext wiederum der HAQ, was seine Bedeutung für den Bereich der rheumatoiden Arthritis unterstreicht. Diesen Befund bestätigt die Literaturübersicht von Kalyoncu et al. Der HAQ, der SF-36 und die VAS sind auch in dieser Übersichtsarbeit die am häufigsten identifizierten Instrumente<sup>183</sup>.

Die Mehrzahl der verwendeten Instrumente ist standardisiert, validiert und basiert auf der CTT. Die in den methodisch-theoretischen Arbeiten als Zukunftstrends ausgewiesenen Verfahren der IRT-basierten Instrumente spielen in den publizierten Studien zur rheumatoiden Arthritis keine Rolle. Im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen Profil- und Indexinstrumenten, ist festzustellen, dass die Mehrzahl der verwendeten Instrumente Indexinstrumente sind. In Bezug auf die Einsatzhäufigkeit werden die meisten Messungen jedoch mit Profilinstrumenten vorgenommen. Dies liegt an der häufigen Nutzung

des HAQ und des SF-36. Der Schwerpunkt auf diesen Instrumenten entspricht der Leitlinie der EMA, die den HAQ und den SF-36 als Beispielinstrumente anführt<sup>64</sup>.

Wie schon durch Kalyoncu et al. berichtet<sup>183</sup>, bestätigt die vorliegende Untersuchung, dass Endpunkte, die von Patienten als besonders relevant eingestuft werden (z. B. Schlaf, Rückkehr zu einem normalen Leben, sexuelle Unzufriedenheit, Zukunftsangst und Unabhängigkeit im Zusammenhang mit ADL) kaum oder gar nicht erhoben werden. Schlaf ist der einzige Endpunkt, der in einer Studie explizit angesprochen wird. Sexuelle Unzufriedenheit und Zukunftsangst finden sich nicht. Die Rückkehr zu einem normalen Leben wird implizit in einer Studie genannt, die die Frage der Erwerbsfähigkeit als primären Endpunkt nutzt.

### **Mammakarzinom**

In keiner der 26 Studien, die PRO-Ergebnisse angeben, wird auf die Anwendung der MID hingewiesen. Somit bleibt die klinische Signifikanz berichteter PRO-Ergebnisse unklar.

Das bedeutsamste PRO in den vorliegenden Studien zum Mammakarzinom ist die Lebensqualität. Dies geschieht unabhängig von der Nutzung als primäre oder nachgeordnete Zielgröße. Andere PRO-Konstrukte spielen eine untergeordnete Rolle. Die Messung der Lebensqualität erfolgt mit unterschiedlichen Instrumenten, wobei die Lebensqualitätsfragebögen der EORTC am häufigsten eingesetzt werden. Die meisten Messinstrumente gelten als standardisiert und validiert sowie spezifisch für Brustkrebspatientinnen. Im Vergleich von Profilinstrumenten und Indizes dominieren die Profilinstrumente leicht.

Von der EMA wird der Lebensqualitätsmessung für die Indikation Brustkrebs ein hoher Stellenwert beigemessen. Dies lässt sich aus den Empfehlungen der EMA in ihrem Leitliniendokument zur Evaluation von medizinischen Produkten zur Krebsbehandlung ableiten<sup>63</sup>. In diesem wird der Lebensqualität ein Wert als sekundärer Endpunkt in Doppelblindstudien und besonders in Studien zur palliativen Behandlung zuerkannt. In Analogie zu diesen Empfehlungen finden sich in der Literaturstichprobe größtenteils Lebensqualitätsmaße.

## **6.2.6 Forschungsfrage 6**

**„Wie ist die Übereinstimmung von Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit der zu bewertenden Therapien basierend auf PRO im Vergleich zu anderen Endpunkten?“**

### **Rheumatoide Arthritis**

Im Sinn der Zielsetzung der Erfassung von PRO, ein ganzheitliches Bild von einem Krankheitsgeschehen zu liefern, liefern PRO in 21 der gesichteten Studien Ergebnisse, die bei der Konzentration nur auf traditionelle Parameter nicht identifiziert worden wären.

Im Ganzen widersprechen sich PRO und traditionelle Endpunkte nur selten. Diese Unvereinbarkeiten bestehen zwischen dem Funktionsstatus und traditionellen Parametern, wie Nebenwirkungen<sup>61, 62, 341, 136</sup> und radiologischen Befunden<sup>88</sup>. Fazit dieser Widersprüche ist, dass in traditionellen Parametern abgebildete negative Entwicklungen nicht unbedingt mit einem verschlechterten Funktionsstatus einhergehen.

Betrachtet man zusammengesetzte Endpunkte gemeinsam mit reinen PRO, sieht man, dass fast alle Studien in ihrer Diskussion auf PRO-Ergebnisse eingehen. Dennoch ist die Bezugnahme auf PRO verhalten. In einem Großteil der Fälle, in denen zwischen Ergebnissen traditioneller Parameter und PRO abgewogen wird, bleibt es bei dem Kommentar, dass beide Endpunktgruppen die gleiche Wirkrichtung zeigen. Eine Diskussion von abweichenden Ergebnissen findet nicht statt. Lediglich zwei Studien diskutieren zusätzliche Resultate durch Nutzung von PRO, weil sie feststellen, dass diese Verbesserungen ohne PRO übersehen worden wären<sup>366, 187</sup>.

Während diese Aspekte die Ergebnisse betreffen, werden in umfangreicherer Form Zusammenhänge zwischen den traditionellen und den patientenberichteten Endpunkten gezeigt. Die Befunde dieser Bereiche liefern verschiedenartige Erkenntnisse. Der Zusammenhang zwischen Gelenkschädigung und PRO wird widersprüchlich diskutiert. Hierbei geht es meist um die Beziehung zwischen HAQ und Sharp-Score. Einige Arbeiten sehen einen Einfluss<sup>271, 310, 141</sup>, andere nicht<sup>344</sup>. Es gibt einen engen Zu-

sammenhang zwischen Krankheitsaktivität, abgebildet durch den DAS, und dem Funktionsstatus bzw. der Gesundheitswahrnehmung, abgebildet durch HAQ, EQ-5D, PGAD und GHVAS<sup>61, 343</sup>.

In die Schlussfolgerung der Studien fließen PRO in 15 von 59 Studien (25 %) ein. Zum Beleg der Schlussfolgerungen aus den Wirksamkeitsnachweisen der Studien werden vor allem der Funktionsstatus und die Gesundheitswahrnehmung herangezogen. Forschungsbedarf in Hinsicht auf PRO wird in sechs Fällen gezeigt: zum einen um die gewonnenen Daten zu bestätigen; zum anderen sollen die Zusammenhänge zwischen Krankheitsaktivität und Gesundheitswahrnehmung weiter ergründet werden.

Abschließend lässt sich feststellen, dass PRO in den Schlussfolgerungen der Studien zur rheumatoiden Arthritis eine untergeordnete Rolle spielen. Sie dienen meistens zur Untermauerung der traditionellen Ergebnisse. Nicht bzw. selten genannt werden die Widersprüche oder der Erkenntnisgewinn, häufiger diskutiert werden die Zusammenhänge zwischen PRO und traditionellen Parametern.

### **Mammakarzinom**

Nur in sieben der Studien zur Chemotherapie des Mammakarzinoms werden PRO-Ergebnisse berichtet, die mit traditionellen Parametern nicht erfasst worden wären. In erster Linie wird die Gesamtüberlebenszeit um PRO-Ergebnisse ergänzt<sup>360, 222, 46, 71, 34</sup>. Hierzu wird in allen fünf Fällen der EORTC zur Messung der Lebensqualität verwendet, in einem Fall zusätzlich auch das Funktionsinstrument FACT-B. Im Vergleich zu Nebenwirkungen<sup>105, 330</sup> und progressionsfreier Überlebenszeit<sup>46, 34</sup> bieten die Lebensqualitätsinstrumente der EORTC in drei Fällen und patientenberichtete Symptome in einem Fall (Nebenwirkungen) zusätzliche Resultate. Einzelne Zusatzergebnisse geben die EORTC-Instrumente im Vergleich zur objektiven Rate<sup>46</sup> und zur Dauer des Ansprechens<sup>105</sup> sowie zur Überlebenszeit ohne Rückfall<sup>360</sup>, wobei in diesem Fall der Funktionsfragebogen FACT-B ein zusätzliches Ergebnis liefert.

Selten widersprechen sich traditionelle und patientenberichtete Endpunkte. In sieben Studien treten neun sich widersprechende Ergebnisse auf. Auf Seiten der PRO sind hiervon hauptsächlich die EORTC-QLQ-Instrumente betroffen. Sie verneinen in zwei Fällen den erhobenen Nebenwirkungen<sup>46, 360</sup>, in zwei Fällen die Befunde der Gesamtüberlebenszeit<sup>253, 105</sup> sowie in jeweils einem Fall die Ergebnisse der Überlebenszeit ohne Ereignis<sup>253</sup>, ohne Krankheit<sup>222</sup> und ohne Progression<sup>71</sup>. Die übrigen zwei Abweichungen entfallen auf das Funktionsinstrument FACT-B auf der einen und die Überlebenszeit ohne Progression bzw. die objektive Rate des Ansprechens auf der anderen Seite<sup>330</sup>.

Grundsätzlich werden PRO in 24 Studien diskutiert; nur in acht Studien, die ein PRO als Zielgröße angeben, gibt es keine Diskussion der Ergebnisse. In fast allen Fällen wird der Zusammenhang von Lebensqualität mit traditionellen Endpunkten thematisiert, insbesondere zwischen Toxizität und Lebensqualität. Es wird beispielhaft auf die Wirkung eines reduzierten Haarausfalls nach einer Chemotherapie verwiesen: der eine bessere<sup>360</sup> oder eine schlechtere Lebensqualität zur Folge hat<sup>280</sup>. Ebenfalls wird der Zusammenhang zwischen ovarialer Dysfunktion nach einer Chemotherapie und sexuellem Desinteresse im Patientenbericht angesprochen<sup>39</sup>.

In den Diskussionen wird der Lebensqualitätsmessung eine hohe Bedeutung beigemessen. Besonders zu betonen ist die Ansicht, dass die Lebensqualität im Fall der Lebensverlängerung das zentrale Entscheidungskriterium ist. Dies wird sowohl bei der Abwägung zwischen einer schwereren, aber kürzeren und einer Standardchemotherapie<sup>34</sup> deutlich, ebenso wie bei der Abwägung zwischen einer Chemotherapie und einer Eierstockentfernung<sup>150</sup>. In den betreffenden Publikationen wird die Patientenrolle zusätzlich verdeutlicht, da eine Beteiligung im Rahmen eines shared decision making angesprochen wird.

In 20 von 123 Studien (16 %) finden sich PRO in Schlussfolgerung und Empfehlung. In 13 dieser Studien werden PRO-Ergebnisse als aussagekräftiger Anteil in die Schlussfolgerung integriert. Es handelt sich hierbei fast ausschließlich um Lebensqualitätsergebnisse. In den übrigen Fällen gelten die PRO-Ergebnisse als nicht interpretierbar bzw. unerheblich, da sie keine Unterschiede abbilden. Auf widersprüchliche Befunde zwischen PRO und traditionellen Parametern wird in drei der betreffenden Diskussionen eingegangen. In einem Fall wird die neue Intervention aus dem Grund empfohlen, da sie die Lebensqualität bei gleicher sonstiger Effektivität stärker positiv beeinflusst<sup>360</sup>. In einer anderen Quelle wird jedoch darauf hingewiesen, dass durch einen nicht vorliegenden Lebensqualitätsunterschied keine Empfehlung in dieser Hinsicht gegeben werden kann<sup>105</sup>. Die Diskrepanz bleibt unerwähnt. In einer letzten Publikation wird das Lebensqualitätsergebnis zu einer Diskussionsgrundlage

dafür erklärt, dass zwischen den kurzfristigen Lebensqualitätsverlusten einer Hochdosischemotherapie und dem früheren Eintreten der Regeneration der Lebensqualität durch diese im Vergleich zur Standardtherapie abzuwägen ist<sup>222</sup>. Nur ein kleiner Teil der Studien fordert Forschung in Richtung PRO an: die Integration von PRO-Messungen in den klinischen Alltag<sup>166, 280</sup>, die Konzeption von besseren Versorgungsformen für die Behandlung bestimmter patientenberichteter Symptome<sup>248, 264</sup> sowie die weitere Ergründung des Verhältnisses von mittelfristigem Lebensqualitätsgewinn und kurzfristigem Lebensqualitätsverlust durch intensivere Therapien<sup>26, 222</sup>.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Bedeutung von PRO in den Studien bei der Ableitung von Empfehlungen aus den Studienergebnissen eher nachgeordnet ist. Belegt wird das durch die geringe Zahl von Diskussionen mit PRO-Inhalt und von PRO, die in die Schlussfolgerung eingebunden worden sind. Dennoch zeigt sich die Dominanz der Lebensqualität gegenüber anderen PRO.

Nur wenige Studien formulieren methodischen Forschungsbedarf. Dieser bezieht sich zumeist auf die Verwendung von PRO-Informationen im klinischen Alltag. Das Forschungsvorhaben, ein bestimmtes PRO mit spezifischen Versorgungsformen positiv zu beeinflussen, verspricht eine Feinjustierung, von der kein großer Erkenntnisgewinn ausgeht. Größere Erkenntnisse ergeben sich jedoch aus dem Vorhaben das Gewinn-Verlust-Verhältnis der Lebensqualität im Fall kürzerer und intensiverer Therapien zu erforschen<sup>26, 222</sup>.

### 6.2.7 Forschungsfrage 7

**„Wie wird der Stellenwert von PRO für die Nutzenbewertung von medizinischen Technologien in der methodologischen Literatur, insbesondere in Methodenpapieren von HTA-Agenturen, beurteilt?“**

Insgesamt werden durch die Recherchen in den Internetauftritten von HTA-Agenturen und Institutionen der Arzneimittelbewertung 34 Dokumente in englischer oder deutscher Sprache gefunden. Die Dokumente stammen aus 14 Ländern und sind zwischen 1996 und 2009 veröffentlicht worden, 18 davon nach 2007. Auf die Verwendung von PRO im Kontext von HTA gehen 24 Papiere ein.

Die häufigsten Äußerungen beziehen sich auf die Messung der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität, andere PRO werden selten angesprochen.

Grundsätzlich muss zur Analyse der Methodenpapiere angemerkt werden, dass die meisten HTA-Agenturen auf der Metaebene arbeiten, was bedeutet, dass sie keine eigenen Studien durchführen oder anregen, sondern Reviews bestehender Studien veröffentlichen. Konzeptionelle Überlegungen zur Erhebung von PRO sind also nicht unbedingt zu erwarten.

In neun Methodenpapieren ist die Bedeutung von PRO kein Thema. Sechs Dokumente verweisen auf die Rolle von PRO, ohne diese jedoch zu vertiefen. In diesen Dokumenten wird zumeist auf die Relevanz der Patientenperspektive hingewiesen<sup>73</sup>, einzelne PRO werden in Aufzählungen genannt<sup>14, 329, 97, 372</sup> oder es wird auf die Bedeutung der Lebensqualitätsmessung verwiesen<sup>89</sup>.

In den übrigen Dokumenten werden verschiedene Aspekte unterschiedlich umfassend besprochen. Mehrere Publikationen geben Erhebungsinstrumente<sup>48, 162, 202, 174, 268</sup> an. Hierbei geht es einerseits um die Darstellung verschiedener Typen von Instrumenten und ihren Einsatzgebieten. Andererseits wird auch auf die Notwendigkeit einer umfassenden Validierung der Instrumente hingewiesen. Den zentralen Status der Patientenperspektive betonen vier Arbeiten<sup>231, 202, 172, 244, 174</sup>. Sie führen dies in einem eigenen Kapitel aus. Die Beachtung dieser Perspektive entspricht der Zielsetzung, dass die Bewertung der Technologie sich an der Akzeptanz durch Leistungsanbieter, Kostenträger und Patienten orientieren soll<sup>73</sup>. Zum eigentlichen Stellenwert von PRO finden sich verschiedene Stellungnahmen in den Dokumenten. Einige Organisationen sehen für PRO eine nachgeordnete Relevanz hinter Mortalität und Morbidität<sup>48, 202, 231, 268</sup>, andere messen ihnen einen gleichberechtigten Status bei<sup>174, 172, 244</sup>.

Im Bereich der Kosten-Nutzen-Bewertung wird die Lebensqualität häufig angesprochen. Dies geschieht in den meisten Fällen in Verbindung zu den QALY und der Analyseform der Kosten-Nutzwert-Analyse<sup>329, 162, 202, 230, 268, 89, 269</sup>. Der Fokus liegt hierbei auf einer allgemeinen Beschreibung und auf dem Vorgehen zum Gewinn von Lebensqualitätsgewichten. Besonders erwähnt wird der EQ-5D-Fragebogen<sup>254, 247</sup>.

Abschließend lässt sich feststellen, dass in den Methodenpapieren der HTA-Institutionen vor allem auf die Lebensqualitätsmessung eingegangen wird. In der Kosten-Nutzen-Analyse ist der Stellenwert der Lebensqualität als hoch anzusehen. Von Bedeutung sind hier die QALY, die Kosten-Nutzwert-Analyse und die Gewinnung von Lebensqualitätsgewichten. Der Stellenwert der PRO in der Nutzenbewertung ist nicht eindeutig bestimmt. In der reinen Nutzenbewertung sind besonders die Aspekte Validierung, Instrumententypen und Patientenperspektive von allgemeiner Relevanz und deuten auf eine Konzentration auf die praktische Umsetzung der Methodik hin. Es zeigt sich im internationalen Querschnitt, dass zumindest die Lebensqualität bedeutend ist bei der Bewertung von Technologie.

## 6.2.8 Forschungsfrage 8

**„Inwieweit werden PRO in HTA-Berichten zu den Beispielthemen berücksichtigt – insbesondere bei der Ableitung von Schlussfolgerungen und Empfehlungen?“**

### Rheumatoide Arthritis

Welchen Stellenwert PRO im Rahmen eines HTA-Berichts zur rheumatoiden Arthritis einnehmen, wird zumeist in den Hintergrunddarstellungen beschrieben. Die Ausführungen beziehen sich auf die Bereiche in den Veränderungen, durch die die Erhebung von PRO dokumentiert werden können, sowie auf die relevanten Instrumente. Zu den Bereichen, die durch die rheumatoide Arthritis beeinflusst werden und die im Patientenbericht abgefragt werden können, zählen Schmerz, Funktionseinschränkungen und Einschränkungen in der Lebensqualität<sup>260, 324</sup>. Diese Bereiche sowie das Verhindern von Behinderung zählen zu den Zielen der Therapie<sup>54</sup>. Als Instrumente um den Zielbereich abzubilden, werden die ACR-Effektivitätsparameter, der DAS und der HAQ genannt<sup>54, 260, 11, 324</sup>. Die Forderung nach einer Validierung von Funktions- und Lebensqualitätsinstrumenten wird explizit erhoben<sup>204</sup>.

In den Methodenkapiteln, die die Hälfte der Berichte hat, finden sich fast durchweg Ausführungen zu PRO-Endpunkten, die für die Beantwortung der jeweiligen Fragestellung relevant sind. In den HTA-Berichten werden vor allem die zusammengesetzten Endpunkte ACR20, ACR50 und ACR70 als relevante Zielgrößen für die Nutzenbewertung von Therapien der rheumatoiden Arthritis formuliert. Weiterhin werden einzelne Lebensqualitätsmaße und Maße der Funktionsfähigkeit (HAQ) postuliert, ebenso wie Schmerzskalen. Dabei wird in den meisten HTA-Publikationen nicht klar, ob die Forderung nach der Berücksichtigung von PRO vorausgeplant seitens der HTA-Autoren formuliert wird oder ob die Autoren den in den Primärstudien präsentierten Ergebnissen folgen.

Ergebniskapitel gibt es in allen Berichten. Sie führen alle PRO-Ergebnisse auf. Die PRO-Arten sind jedoch abermals vielfältig und entsprechen den Angaben in den Methodenkapiteln. Letzteres beweist wiederum, dass die HTA-Autoren bei der Gewichtung der Endpunkte den Studienpublikationen folgen.

Alle Berichte enthalten ein Diskussionskapitel; in neun Berichten werden die PRO-Ergebnisse explizit diskutiert, wobei insbesondere auf die Resultate der ACR-Effektivitätsparameter eingegangen wird<sup>204, 54</sup>. Nur zwei Berichte stellen die Ergebnisse traditioneller Endpunkte und PRO gegenüber. Die Empfehlungen, die sich auf PRO beziehen, konzentrieren sich größtenteils auf die Anregung zu weiteren Studien, um weitere PRO-Befunde zu gewinnen. In nur einem Fall sollen die PRO-Ergebnisse die Ablehnung einer Therapievariante belegen.

### Mammakarzinom

Alle Berichte beinhalten ein Hintergrundkapitel. Jedoch nur in drei dieser Berichte werden die Lebensbereiche erwähnt, in denen sich durch die Chemotherapie des Mammakarzinoms ausgelöste Veränderungen mittels PRO abbilden lassen. Symptome und Lebensqualität sind die angesprochenen Konstrukte. Die Linderung von Symptomen gilt neben der Lebensverlängerung als Ziel der Chemotherapie<sup>241, 242</sup>. Eine unausweichliche Beeinträchtigung der Lebensqualität bei systemischer Chemotherapie ist der zweite Bereich, für den auf die Bedeutung von PRO verwiesen wird<sup>358</sup>.

Fünf Berichte enthalten ein Methodenkapitel. Jedes dieser Kapitel betont die Bedeutung von Lebensqualitätsdaten; weitere angesprochene Konstrukte sind Schmerz, Angst, Depression und der Funktionsstatus<sup>295, 358, 165, 246</sup>. Ein Bericht nennt die Nutzung von PRO nur für die Kosten-Nutzen-Bewertung an<sup>172</sup>, ohne dass es klar ist, inwieweit die HTA-Autoren lediglich den Angaben in den eingeschlossenen Studien folgen bzw. inwieweit die Bedeutung der PRO-Messung bereits im Vorhinein festgelegt ist.

Vier Berichte liefern Daten zu PRO, zumeist zur Lebensqualität. Auch zu den anderen, in den Methodenteilen erwähnten Konstrukten werden Ergebnisse berichtet, was wiederum belegt, dass die HTA-Autoren den Studienautoren in der Gewichtung der Endpunkte folgen. Insgesamt werden sieben PRO-Ergebnisse ausgewiesen. Zwei Berichte bestätigen die These, dass PRO-Ergebnisse zur betreffenden Fragestellung selten zu finden sind<sup>358, 165</sup>.

Elf HTA-Berichte enthalten ein Diskussionskapitel, in denen in drei Berichten Lebensqualitätsergebnisse diskutiert werden, in zwei davon wertend. Ein Bericht erörtert das Verhältnis von PRO und traditionellen Endpunkten, genauer zwischen Lebensqualität und Überleben ohne Erkrankung. Er endet mit der These, dass sich eine Verbesserung im Überleben ohne Erkrankung nicht unbedingt in der Lebensqualität niederschlägt<sup>358</sup>.

In HTA-Berichten zur Chemotherapie des Mammakarzinoms werden PRO eher am Rande erwähnt. In der Beschreibung der Erkrankung spielen PRO eine untergeordnete Rolle. Bei den methodischen Ausführungen bleibt unklar, ob die HTA-Autoren geplant nach patientenberichteten Daten suchen. In den Diskussionen und Schlussfolgerungen der Berichte spielen PRO-Ergebnisse kaum eine Rolle. Wenn auf PRO eingegangen wird, dann in Erhebungen zur Lebensqualität.

## 7 Schlussfolgerungen

### 7.1 Methodisch-theoretische Aspekte

Die derzeit gebräuchliche Definition für PRO ist eine operationale. Sie beinhaltet die Datenerhebung direkt vom Patienten. Die Interpretationshoheit liegt ebenfalls beim Patienten. Unter Interpretationshoheit ist in diesem Kontext die Deutung und Bewertung berichteter Befunde zu verstehen (z. B. die Angabe von Schmerzstärke und -qualität, der Bericht von Einschränkungen aufgrund von Schmerzen oder von Belastungen durch die Schmerzen im Sinn von Leiden). Hiervon abzugrenzen sind die traditionellen oder konventionellen Endpunkte, die durch Dritte bzw. durch apparative oder labortechnische Untersuchungen gemessen werden. Inhaltlich wird PRO als Oberbegriff verstanden, unter dem verschiedene (psychologische) Konstrukte zusammengefasst werden. Die überwiegende Zahl der Literaturstellen führt wahrgenommene Symptome, berichtete Funktionsfähigkeit, empfundener Gesundheitszustand und Lebensqualität als relevante PRO-Konstrukte an. Während einige Autoren ausschließlich die HRQoL als adäquaten Endpunkt für therapeutische Interventionen oder prognostische Aussagen werten, halten andere Gruppen erst die Gesamtlebensqualität für relevant. Weitere Publikationen zählen auch Zufriedenheit, d. h. die Bewertung eines Zustands oder Prozesses im Abgleich mit den eigenen Erwartungen zu den PRO-Konstrukten. Obwohl noch definitorische Unschärfen bestehen, hat der Begriff PRO Lebensqualität als Oberbegriff abgelöst.

Verschiedene Klassifikationssysteme versuchen die unterschiedlichen Konstrukte in eine Ordnung zu bringen, die auch die Zusammenhänge und die Interaktionen zwischen Konstrukten und weiteren Einflussgrößen berücksichtigen und die traditionellen Zielgrößen integrieren. Der Anlass für diese Modelle ist, die strikte Trennung zwischen der klinisch-medizinischen Krankheits- (oder Gesundheits-) Wahrnehmung und der sozialwissenschaftlich geprägten Perspektive zugunsten einer ganzheitlichen Sichtweise aufzuheben.

Die Messung von PRO erfordert zunächst die genaue Spezifikation der Forschungsfragen mit Festlegung der relevanten Outcomedimensionen (z. B. nach einem Endpunktmodell). Da PRO subjektive Bewertungen von gesundheitsrelevanten Zuständen abfragen, ist die korrekte Interpretation der Ergebnisse nur dann möglich, wenn die Wahrnehmung der Zustände in der befragten Patientengruppe bekannt ist. Bekannte Einflussgrößen sind zum Beispiel Alter, Geschlecht, Art und Schwere der Erkrankung, kultureller Hintergrund oder Sprache. Zumindest diese Charakteristika sind bei der Auswahl bzw. einer Adaptation oder Neuentwicklung zu berücksichtigen.

Die Messung von PRO erfolgt derzeit zumeist mithilfe von Instrumenten, die nach den Regeln der CTT konstruiert wurden. Sie lassen sich zur indirekten (Vergleich der Ergebnisse zweier Messzeitpunkte) oder direkten (Abfrage eines erinnerten Vergleichs) Messung einsetzen. Ihr Spektrum reicht von einfachen, unidimensionalen Skalen bis zu komplexen multidimensionalen Befragungsinstrumenten. Zur Beschreibung ihrer Qualität und ihrer Eignung für einen spezifischen Messkontext werden die bekannten Testgütekriterien für psychometrische Messinstrumente (Validität, Reliabilität, Veränderungssensitivität) herangezogen. Weiterhin essenziell für die Ergebnisinterpretation ist die Kenntnis des minimalen klinisch bedeutsamen Unterschieds (MID).

### 7.2 Der Stellenwert in klinischen Studien

Der Stellenwert von PRO in RCT wird im vorliegenden Bericht anhand von zwei Beispielindikationen ausgewertet. Die rheumatoide Arthritis wird ausgewählt, da sie als primär nicht-lebensgefährliche aber chronische Erkrankung gilt und auch bei adäquater Behandlung mit vielfachen Einschränkungen einhergeht. Es werden Behandlungseffekte biotechnologisch hergestellter Arzneimittel betrachtet. Im Gegensatz dazu steht beim Mammakarzinom die Lebensbedrohung im Vordergrund. In vielen Fällen ist aber durch adäquate und für die Betroffenen meist belastende Therapie eine Heilung oder Kontrolle möglich. Bei diesem Krankheitsbild werden die Effekte von Chemotherapeutika betrachtet.

Bei den Studien zur rheumatoiden Arthritis werden PRO häufig genutzt. Als primäre Endpunkte gelten zusammengesetzte Endpunkte, wie die ACR-Effektivitätsparameter, in denen PRO-Anteile enthalten sind. Reine PRO werden zumeist als nachgeordnete Endpunkte bestimmt. Hier liegt der Fokus auf

den Konstrukten der Funktionsfähigkeit (am häufigsten gemessen mit dem HAQ) und der Gesundheitswahrnehmung (am häufigsten gemessen mit dem SF-36).

In den Studien zum Mammakarzinom werden PRO-Ergebnisse weniger oft berichtet als in den Studien zur rheumatoiden Arthritis. Am häufigsten werden Lebensqualitätsmessungen als nachgeordneter Endpunkt durchgeführt, wobei die EORTC-QLQ-Instrumente eingesetzt werden. Diese krankheitsspezifischen Instrumente sind die einzigen, denen man basierend auf den zugrunde liegenden Daten eine zentrale, wenn auch nachrangige, Bedeutung in der Bewertung der Chemotherapie bei Brustkrebs zugestehen kann.

In allen gesichteten Studien werden standardisierte und validierte Instrumente zur Erfassung von PRO eingesetzt. Nur in vier Studien zur rheumatoiden Arthritis finden sich Instrumente, bei denen kein Rückschluss auf ihre methodische Güte möglich ist. Überlegungen zur Interpretation der PRO-Ergebnisse z. B. durch die Angabe einer MID, gibt es nur in Einzelfällen. Ähnliches gilt für die Diskussion von diskrepanten Ergebnissen d. h. PRO und traditionelle Ergebnisparameter kommen zu gegenläufigen Resultaten.

Die Schlussfolgerungen und Empfehlungen der klinischen Studien beziehen sich nur in Ausnahmefällen auf reine PRO. In den Studien zur rheumatoiden Arthritis werden sie zwar häufiger diskutiert, jedoch nicht im Sinn einer differenzierten Abwägung den Ergebnissen traditioneller Parameter gegenüber gestellt.

Für den Bereich der klinischen Studien ist festzustellen, dass erwartungsgemäß in Studien zur chronischen, primär nicht-lebensbedrohlichen Erkrankung (rheumatoide Arthritis) häufiger auf PRO Bezug genommen wird als in Studien zu einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild (Mammakarzinom). Während die im theoretischen Teil ausgeführten methodischen Anforderungen an die Messung von PRO weitestgehend umgesetzt zu sein scheinen, sind die Hauptdefizite bei der Ergebnisinterpretation und insbesondere bei der Integration der Resultate traditioneller Ergebnisparameter zu verzeichnen.

### **7.3 Der Stellenwert im HTA**

Den Methodenpapieren von HTA-Agenturen ist zu entnehmen, dass PRO im Rahmen von HTA durchaus einen hohen Stellenwert haben. Zumeist wird auf die Relevanz der Berücksichtigung der Patientensperspektive in einer Technologiebewertung verwiesen. Die Ausführungen in den Methodenpapieren konzentrieren sich vorwiegend auf pragmatische Aspekte, indem sie Beschreibungen des verfügbaren Messinstrumentariums liefern. Es gibt keine Angaben zur Ergebnisinterpretation und zur Bewertung im Kontext mit Ergebnissen zu traditionellen Endpunkten.

Der Stellenwert von PRO in HTA-Berichten zu den Beispielindikationen rheumatoide Arthritis und Mammakarzinom entspricht dem in den Einzelstudien. Berichte zur rheumatoiden Arthritis beziehen sich häufiger auf PRO als Berichte zum Mammakarzinom. Dass in HTA die Berücksichtigung von PRO aktiv eingefordert wird, lässt sich aus der Tatsache ableiten, dass HTA-Autoren für beide Indikationen die Klärung des Stellenwerts von PRO als Forschungsbedarf formulieren.

## 8 Zitierte Publikationen

1. O. N. Constitution of the World Health Organisation  
[apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf](http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf) (Zugriff: 25.02.2010).
2. O. N. MRI diagnosis of rheumatoid arthritis. Horizon scanning prioritising summary volume 20. Adelaide: Adelaide Health Technology Assessment (AHTA) 2008.
3. O. N. SGB V. [www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf) (Zugriff: 25.02.2010).
4. Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y, Nagaya I. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2006; 33(1): 37-44.
5. Abernethy AP, Herndon JE, Wheeler JL, Patwardhan M, Shaw H, Lyerly HK, Weinfurt K. Improving health care efficiency and quality using tablet personal computers to collect research-quality, patient-reported data. *Health services research* 2008; 43(6): 1975.
6. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, Rothman M, PRO Harmonization Group. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2003; 6(5): 522.
7. Acquadro C, Conway K, Hareendran A, Aaronson N, European Regulatory Issues and Quality of Life Assessment (ERIQA) Group. Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 11(3): 509.
8. Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer chemotherapy randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(7): 506-515.
9. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, Rolski J, Melemed AS, Reyes-Vidal JM, Sekhon JS, Simms L, O'Shaughnessy J. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(24): 3950-3957.
10. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA, FARR study group. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clinical and experimental rheumatology* 2006; 24(6 Suppl 43): 77-82.
11. Allison C. Abatacept as add-on therapy for rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2005; 4.
12. Diallo-Danebrock R, Ting E, Gluz O, Herr A, Mohrmann S, Geddert H, Rody A, Schaefer KL, Baldus SE, Hartmann A, Wild PJ, Burson M, Gabbert HE, Nitz U, Poremba C. Protein expression profiling in high-risk breast cancer patients treated with high-dose or conventional dose-dense chemotherapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2007; 13(2 Pt 1): 488-497.
13. Amadori D, Nanni O, Volpi A, Casadei Giunchi D, Marangolo M, Livi L, Ravaioli A, Rossi AP, Gambi A, Luzi Fedeli S, Perroni D, Scarpi E, Becciolini A, Silvestrini R. Phase III randomized multicenter study on the effects of adjuvant CMF in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: twelve-year results and retrospective subgroup analysis. *Breast cancer research and treatment* 2008; 108(2): 259-264.
14. Andalusian Agency for Health Technology Assessment. Identification of circulating tumour cells in metastatic breast cancer with the CellSearch (TM) system. [www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa) 2006 (Zugriff: 02.04.2009).

15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3): 315-324.
16. Arpinelli F, Bamfi F. The FDA guidance for industry on PROs: the point of view of a pharmaceutical company. *Health and quality of life outcomes* 2006; 4: 85.
17. Atkinson MJ, Lohs J, Kuhagen I, Kaufman J, Bhaidani S. A promising method for identifying cross-cultural differences in patient perspective: the use of Internet-based focus groups for content validation of new patient reported outcome assessments. *Health and quality of life outcomes* 2006; 4: 64.
18. Avery KNL, Gujral S, Blazeby JM, Avery KNL, Gujral S, Blazeby JM. Patient-reported outcomes to evaluate surgery. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 8(1): 43.
19. Barr JT. The outcomes movement and health status measures *Journal of allied health* 1995; 24(1): 13.
20. Barr JT, Schumacher GE. A teaching strategy to incorporate patient-centered outcomes assessment in health professional curricula: the class-generated patient profile. *Journal of allied health* 1995; 24(1): 65.
21. Basser RL, O'Neill A, Martinelli G, Green MD, Peccatori F, Cinieri S, Coates AS, Gelber RD, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, Viale G, Price KN, Goldhirsch A, International Breast Cancer Study Group. Multicycle dose-intensive chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(3): 370-378.
22. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE J, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margoese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential pre-operative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(13): 2019-2027.
23. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A, Green M, McGonagle D, Adebajo A, Jarrett S, Doherty S, Hordon L, Melsom R, Unnebrink K, Kupper H, Emery P, Yorkshire Early Arthritis Register Consortium. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(10): 1467-1474.
24. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ, Harris JR, Recht A. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(9): 1934-1940.
25. Bergman S, Feldman LS, Barkun JS. Evaluating surgical outcomes. *The Surgical clinics of North America* 2006; 86(1): 129.
26. Bernhard J, Zahrieh D, Zhang JJ, Martinelli G, Basser R, Hürny C, Forbes JF, Aebi S, Yeo W, Thürlimann B, Green MD, Colleoni M, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, International Breast Cancer Study Group. Quality of life and quality-adjusted survival (Q-TWiST) in patients receiving dose-intensive or standard dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *British journal of cancer* 2008; 98(1): 25-33.
27. Biron P, Durand M, Roché H, Delozier T, Battista C, Fargeot P, Spaeth D, Bachelot T, Poiget E, Monnot F, Tanguy ML, Curé H. Pegase 03: a prospective randomized phase III trial of FEC with or without high-dose thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation in first-line treatment of metastatic breast cancer. *Bone marrow transplantation* 2008; 41(6): 555-562.
28. Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, König M, Holm CC, Rogind H, Boesen M, Danneskiold-Samsøe B, Torp-Pedersen S. A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2006; 35(5): 341-345.

29. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9): 817-827.
30. Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Brémond A, Fumoleau P, Namer M, Goudier MJ, Schraub S, Fargeot P, Chapelle-Marcillac I. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(12): 2686-2693.
31. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, Leys RB, Ruit JB, Goey SH, van der Velden PC, Kerkhofs LG, Schothorst KL, Schmitz PI, Bokma HJ, Verweij J, Seynaeve C, Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(28): 7081-7088.
32. Bordlein-Wahl I, Hilpert F, Kohlmann T. [Evaluating treatment from the point of view of the patient – PROs (patient-reported outcomes)]. *Onkologie* 2009; 32 Suppl 1: 18-20.
33. Bottomley A, Jones D, Claassens L. Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2009; 45(3): 347.
34. Bottomley A, Therasse P, Piccart M, Efficace F, Coens C, Gotay C, Welnicka-Jaskiewicz M, Mauriac L, Dyczka J, Cufer T, Lichinitser MR, Schornagel JH, Bonnefoi H, Shepherd L, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group, National Cancer Institute of Canada, Swiss Group for Clinical Cancer Research. Health-related quality of life in survivors of locally advanced breast cancer: an international randomised controlled phase III trial. *The lancet oncology* 2005; 6(5): 287-294.
35. Bradley C. Feedback on the FDA's February 2006 draft guidance on Patient Reported Outcome (PRO) measures from a developer of PRO measures. *Health and quality of life outcomes* 2006; 4: 78. England.
36. Brain EG, Bachelot T, Serin D, Kirscher S, Graic Y, Eymard JC, Extra JM, Combe M, Fourme E, Noguès C, Rouëssé J, Trial I. Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate-risk breast cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2005; 293(19): 2367-2371.
37. Browne JP. Health-related quality-of-life studies in urology: Conceptual and methodological considerations. *World journal of urology* 1999; 17(4): 193.
38. Brozek JL, Guyatt GH, Schünemann HJ. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a patient reported outcome measure. *Health and quality of life outcomes* 2006; 4: 69.
39. Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, van Hoesel QG, van der Wall E, Smit WJ, Nooij MA, Voest E, Hupperets P, TenVergert EM, van Tinteren H, Willems PH, Mourits MJ, Aaronson NK, Post WJ, de Vries EG. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(34): 5403-5409.
40. Burke LB, Kennedy DL, Miskala PH, Papadopoulos EJ, Trentacosti AM. The use of patient-reported outcome measures in the evaluation of medical products for regulatory approval. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2008; 84(2): 281.
41. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, Gelman R, Winer EP. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110(5): 965-972.

42. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Puzstai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(16): 3676-3685.
43. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, Puzstai L, Green MC, Singletary SE, Hunt KK, Sahin AA, Esteva F, Symmans WF, Ewer MS, Buchholz TA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2007; 13(1): 228-233.
44. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, Chan S, Jagiello-Gruszfeld A, Kaufman B, Crown J, Chan A, Campone M, Viens P, Davidson N, Gorbounova V, Raats JI, Skarlos D, Newstat B, Roychowdhury D, Paoletti P, Oliva C, Rubin S, Stein S, Geyer CE. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast cancer research and treatment* 2008; 112(3): 533-543.
45. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for economic Evaluation of Pharmaceuticals: Canada. 4. 1997; 2. Auflage. Ottawa, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).
46. Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, Peaud PY, Tigaud JD, Cure H, Orfeuvre H, Salles B, Martin C, Jacquin JP, Agostini C, Guastalla JP, P  rol D, Bachelot T. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast cancer research and treatment* 2008; 109(2): 343-350.
47. Cella DF. Methods and problems in measuring quality of life. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 1995; 3(1): 11.
48. Centre for Review and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. 5. 2009. York, Centre for Review and Dissemination, University of York.
49. Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, Lluch A, Llombart A, du Bois A, Kreienberg R, Mayordomo JI, Ant  n A, Harrison M, Jones A, Carrasco E, Vaury AT, Frimodt-Moller B, Fumoleau P. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(11): 1753-1760.
50. Chang CH. Patient-reported outcomes measurement and management with innovative methodologies and technologies. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2007; 16 Suppl 1: 157.
51. Chang CH, Reeve BB. Item response theory and its applications to patient-reported outcomes measurement. *Evaluation & the health professions* 2005; 28(3): 264.
52. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N, Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N. Patient-reported outcomes: The example of health-related quality of life – A European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. *Drug Information Journal* 2002; 36(1): 209.
53. Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, Chen YH, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2009; 108(4): 310-319.

54. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2006; 10(42).
55. Chua S, Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, Hickish TF, Robinson AC, Laing RW, O'Brien ME, Ebbs SR, Hong A, Wardley A, Mughal T, Verrill M, Dubois D, Bliss JM, TOPIC Trial Group. Neoadjuvant vinorelbine/epirubicin (VE) versus standard adriamycin/cyclophosphamide (AC) in operable breast cancer: analysis of response and tolerability in a randomised phase III trial (TOPIC 2). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(9): 1435-1441.
56. Cleator SJ, Makris A, Ashley SE, Lal R, Powles TJ. Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(2): 267-272.
57. Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2007; (37): 16.
58. Cocconi G, Di Blasio B, Boni C, Bisagni G, Rondini E, Bella MA, Leonardi F, Savoldi L, Vallisneri C, Camisa R, Bruzzi P, Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). Primary chemotherapy in operable breast carcinoma comparing CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) with an anthracycline-containing regimen: short-term responses translated into long-term outcomes. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(9): 1469-1476.
59. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC, REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(9): 2793-2806.
60. College voor zorgverzekeringen. Guidelines for pharmaco-economic research, updated version. 11. 2006. Diemen, College voor zorgverzekeringen.
61. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Khandker R, Singh A, Wajdula J, Fatenejad S, Etanercept E, I. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(7): 1146-1152.
62. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S, Etanercept European Investigators Network (Etanercept Study). Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(10): 1357-1362.
63. Committee for medicinal products in human use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.
64. Committee for proprietary products. Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis.
65. Coombes RC, Howell A, Emson M, Peckitt C, Gallagher C, Bengala C, Tres A, Welch R, Lawton P, Rubens R, Woods E, Haviland J, Vigushin D, Kanfer E, Bliss JM. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(5): 726-734.
66. Coons SJ. Describing response scales in patient-reported outcome measures: terms matter. *Clinical therapeutics* 2008; 30([12]): 2408. United States.

67. Coons SJ, Kaplan RM. Assessing health-related quality of life: application to drug therapy. *Clinical therapeutics* 1992; 14(6): 850.
68. Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly DW J, Schuler TC. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society* 2007; 7(5): 541.
69. Coudert B, Focan C, Genet D, Giacchetti S, Cvickovic F, Zambelli A, Fillet G, Chollet P, Amoroso D, Van Der Auwera J, Lentz MA, Marreaud S, Baron B, Gorlia T, Biville F, Lévi F. A randomized multicenter study of optimal circadian time of vinorelbine combined with chronomodulated 5-fluorouracil in pretreated metastatic breast cancer patients: EORTC trial 05971. *Chronobiology international* 2008; 25(5): 680-696.
70. Coyle D, Judd M, Blumenauer B, Cranney A, Maetzel A, Tugwell P, Wells GA. Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2006; 45.
71. Crump M, Gluck S, Tu D, Stewart D, Levine M, Kirkbride P, Dancey J, O'Reilly S, Shore T, Couban S, Girouard C, Marlin S, Shepherd L, Pritchard KI. Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous peripheral-blood stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in women with metastatic breast cancer: NCIC MA.16. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(1): 37-43.
72. Curtis JR. The "patient-centered" outcomes of critical care: what are they and how should they be used?. *New horizons (Baltimore, Md.)* 1998; 6(1): 26.
73. DAHTA@DIMDI. Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. 7. 2008. Köln, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
74. Dale O, Hagen KB. Despite technical problems personal digital assistants outperform pen and paper when collecting patient diary data. *Journal of clinical epidemiology* 2007; 60(1): 8.
75. de Azambuja E, Paesmans M, Beauduin M, Vindevoghel A, Cornez N, Finet C, Ries F, Closon-Dejardin MT, Kerger J, Gobert P, Focan C, Tagnon A, Dolci S, Nogaret JM, di Leo A, Piccart-Gebhart MJ. Long-term benefit of high-dose epirubicin in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: 15-year efficacy results of the Belgian multicentre study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(5): 720-725.
76. De Filippis L, Caliri A, Anghelone S, Scibilia G, Lo Gullo R, Bagnato G. Improving outcomes in tumour necrosis factor a treatment: comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor a blocking agents etanercept and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Panminerva medica* 2006; 48(2): 129-135.
77. De Placido S, De Laurentiis M, De Lena M, Lorusso V, Paradiso A, D'Aprile M, Pistillucci G, Farris A, Sarobba MG, Palazzo S, Manzione L, Adamo V, Palmeri S, Ferrà F, Lauria R, Pagliarulo C, Petrella G, Limite G, Costanzo R, Bianco AR, GOCSI Cooperative Group. A randomised factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer. *British journal of cancer* 2005; 92(3): 467-474.
78. Degl'Innocenti A, Hassing LB, Ingelgård A, Kulich KR, Wiklund I. Measuring treatment satisfaction. A review of randomized controlled drug trials. *Clinical Research and Regulatory Affairs* 2004; 21(1): 39.
79. Deutsches Institut für Dokumentation und Information: ICF – Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit, 1 ed. 2005.
80. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information Homepage. HTA beim DIMDI. [www.dimdi.de/static/de/hta/basisinfo\\_de.pdf](http://www.dimdi.de/static/de/hta/basisinfo_de.pdf) (Zugriff: 25.02.2010).
81. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. Homepage. EbM-Glossar. [www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/images/glossar\\_060920.pdf](http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/images/glossar_060920.pdf) (Zugriff: 25.02.2010).
82. DeVellis RF. Classical test theory. *Med Care* 2006; 44(11 Suppl. 3): S50-S59.
83. Devlin N, Appleby J: Getting the most out of PROMS: Putting health outcomes at the heart of NHS decision-making, 1 ed. London, 2010.

84. di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbule Z, Bines J, Arbushites MC, Guerrera SF, Koehler M, Oliva C, Stein SH, Williams LS, Dering J, Finn RS, Press MF. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(34): 5544-5552.
85. Diekmann A: *Empirische Sozialforschung: Grundlagen, Methoden, Anwendungen*, 1 ed. Reinbek bei Hamburg, 1995.
86. Doward LC, McKenna SP. Defining patient-reported outcomes. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2004; 7 Suppl 1: 4.
87. Drageset V, Nesland JM, Erikstein B, Skovlund E, Sommer H, Anker G, Wist E, Lundgren S, Bergh J, Kvalheim G. Monitoring of disseminated tumor cells in bone marrow in high-risk breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2006; 118(11): 2877-2881.
88. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, Luyten FP, Corluy L, Houssiau FA, Verschueren P. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis and rheumatism* 2007; 56(12): 3919-3927.
89. Edling A, Stenberg AM. General guidelines for economic evaluations from the Pharmaceutical Benefits Board (LFNAR 2003:2). 2003. Solna, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.
90. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Cold S, Edlund P, Ewertz M, Jensen BB, Kamby C, Nordenskjöld B, Bergh J. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomised comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2007; 43(5): 877-884.
91. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Bengtsson NO, Bergh J, Cold S, Edlund P, Ewertz M, de Graaf PW, Kamby C, Nielsen DL. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(31): 4956-4962.
92. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, Cameron D, Wardley A, O'Reilly S, Verrill M, Smith I, Yarnold J, Coleman R, Earl H, Canney P, Twelves C, Poole C, Bloomfield D, Hopwood P, Johnston S, Dowsett M, Bartlett JM, Ellis I, Peckitt C, Hall E, Bliss JM, TACT Trial Management Group, Trialists TACT. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9676): 1681-1692.
93. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9636): 375-382.
94. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, Churchill M, Park W, Pons-Estel BA, Doyle MK, Visvanathan S, Xu W, Rahman MU. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: Twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2009; 60(8): 2272-2283.
95. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(11): 1516-1523.

96. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, Blaisdell B, Ware JE J, Birbara C, Russell AS. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *The Journal of rheumatology* 2006; 33(4): 681-689.
97. Évaluation médico-économique et santé publique. How to judge a proposal for a screening programme. [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_433375/how-to-judge-a-proposal-for-a-screening-programme](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_433375/how-to-judge-a-proposal-for-a-screening-programme) 2004. Paris, Haute Autorité de santé (Zugriff: 02.04.2009).
98. Evans C. Closing the credibility gap in patient-reported outcomes. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2002; 2(1): 1.
99. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, Coleman RE, Perren T, Gallagher CJ, Quigley M, Crown J, Jones AL, Highley M, Leonard RC, Mansi JL. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(13): 2988-2995.
100. Everitt, BS: *The Cambridge dictionary of statistics in the medical sciences*, 1 ed. Cambridge, 1995.
101. Fairclough DL. Patient reported outcomes as endpoints in medical research. *Statistical methods in medical research* 2004; 13(2): 115.
102. Fayers PM. Applying item response theory and computer adaptive testing: the challenges for health outcomes assessment. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2007; 16 Suppl 1: 187.
103. Fayers PM, Hand DJ. Factor analysis, causal indicators and quality of life. *Qual Life Res* 1997; 6(2): 139-150.
104. Fayers PM, Hand DJ, Bjordal K, Groenvold M. Causal indicators in quality of life research. *Qual Life Res* 1997; 6(5): 393-406.
105. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, Doval DC, Ermisch S, Roychowdhury D, Miller MA, von Minckwitz G. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(6): 899-908.
106. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R, Jr., Paulus H, Strand V. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6): 727-735.
107. Finger RP, Scholl HP, Holz FG. [Patient reported outcomes. Relevance and application in ophthalmology]. *Ophthalmologie* 2008; 105(8): 722-726.
108. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E: *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendungen*, 3 ed. Wiesbaden, 1999.
109. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. 2006. Rockville, Food and Drug Administration.
110. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. 2009. Rockville, Food and Drug Administration.
111. Foster JM, van der Molen T, Caeser M, Hannaford P. The use of questionnaires for measuring patient-reported side effects of drugs: its importance and methodological challenges. *Pharmacoeconomics and drug safety* 2008; 17(3): 278.

112. Fountzilas G, Dafni U, Dimopoulos MA, Koutras A, Skarlos D, Papakostas P, Gogas H, Bafaloukos D, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, Briasoulis E, Pectasides D, Maniadakis N, Matsiakou F, Aravantinos G, Papadimitriou C, Karina M, Christodoulou C, Kosmidis P, Kalofonos HP, Aravantinos G, Bafaloukos D, Gogas H, Dafni U, Matsiakou F, Papakostas P, Skarlos D A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Breast cancer research and treatment* 2009; 115(1): 87-99.
113. Fountzilas G, Dafni U, Gogas H, Linardou H, Kalofonos HP, Briasoulis E, Pectasides D, Samantas E, Bafaloukos D, Stathopoulos GP, Karina M, Papadimitriou C, Skarlos D, Pisanidis N, Papakostas P, Markopoulos C, Tzorakoeleftherakis E, Dimitrakakis K, Makrantonakis P, Xiros N, Polichronis A, Varthalitis I, Karanikiotis C, Dimopoulos AM, Hellenic Cooperative Oncology Group. Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF in patients with high-risk breast cancer: safety analysis of the Hellenic Cooperative Oncology Group randomized phase III trial HE 10/00. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2008; 19(5): 853-860.
114. Fountzilas G, Skarlos D, Dafni U, Gogas H, Briasoulis E, Pectasides D, Papadimitriou C, Markopoulos C, Polychronis A, Kalofonos HP, Siafaka V, Kosmidis P, Timotheadou E, Tsavdaridis D, Bafaloukos D, Papakostas P, Razis E, Makrantonakis P, Aravantinos G, Christodoulou C, Dimopoulos AM. Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(11): 1762-1771.
115. Fowler FJ Jr., Cleary PD, Magaziner J, Patrick DL, Benjamin KL. Methodological issues in measuring patient-reported outcomes: the agenda of the Work Group on Outcomes Assessment. *Medical care* 1994; 32(7 Suppl): 65.
116. Francis P, Crown J, di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M, Nordenskjöld B, Lang I, Jakesz R, Vorobiof D, Gutiérrez J, van Hazel G, Dolci S, Jamin S, Bendahmane B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Piccart-Gebhart M, Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(2): 121-133.
117. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P, Thomas R, Botti G, Di Bonito M, De Rosa V, Iodice G, Rubulotta MR, Comella G, Southern Italy Cooperative Oncology Group (Weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor support vs triweekly epirubicin and paclitaxel in locally advanced breast cancer: final analysis of a sicog phase III study). *British journal of cancer* 2006; 95(8): 1005-1012.
118. Fries JF, Bruce B, Cella D. The promise of PROMIS: Using item response theory to improve assessment of patient-reported outcomes. *Clinical and experimental rheumatology* 2005; 23(5 SUPPL. 39): 53.
119. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 137-145.
120. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9(5): 789-793.
121. Frost MH, Reeve BB, Liepa AM, Stauffer JW, Hays RD, Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures?. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10 Suppl 2: 94.
122. Fung CH, Hays RD. Prospects and challenges in using patient-reported outcomes in clinical practice. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2008; 17(10): 1297.

123. Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(7): 893-899.
124. Galmarini CM, Treilleux I, Cardoso F, Bernard-Marty C, Durbecq V, Gancberg D, Bissery MC, Paesmans M, Larsimont D, Piccart MJ, di Leo A, Dumontet C. Class III beta-tubulin isotype predicts response in advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or docetaxel. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14(14): 4511-4516.
125. Ganz PA, Goodwin PJ. Health-related quality of life measurement in symptom management trials. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2007; (37): 47.
126. Ganz PA, Gotay CC. Use of patient-reported outcomes in phase III cancer treatment trials: lessons learned and future directions. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(32): 5063.
127. Garcia SF, Cella D, Clouser SB, Flynn KE, Lad T, Lai JS, Reeve BB, Smith AW, Stone AA, Weinfurt K. Standardizing patient-reported outcomes assessment in cancer clinical trials: a patient-reported outcomes measurement information system initiative. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(32): 5106.
128. Garratt A. Patient reported outcome measures in trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2009; 338: 2597. England.
129. Garrison LP J, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10(5): 326.
130. Gatchel RJ, Theodore BR. Evidence-based outcomes in pain research and clinical practice. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain* 2008; 8(6): 452.
131. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. *Bundesanzeiger* 2009; (84a (Beilage)).
132. Gennari A, Amadori D, De Lena M, Nanni O, Bruzzi P, Lorusso V, Manzione L, Conte PF. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(24): 3912-3918.
133. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *The New England journal of medicine* 2005; 353(11): 1114-1123.
134. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(10): 2968-2980.
135. Gerszten PC. Outcomes research: a review. *Neurosurgery* 1998; 43(5): 1146.
136. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2006; 355(26): 2733-2743.

137. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Llombart Cussac A, Bozhok A, Martinez-Agulló A, Greco M, Byakhov M, Lopez Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G, European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer Study Group. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2005; 11(24 Pt 1): 8715-8721.
138. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Cussac AL, Bozhok A, Martinez-Agulló A, Greco M, Byakhov M, Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(15): 2474-2481.
139. Gluz O, Nitz UA, Harbeck N, Ting E, Kates R, Herr A, Lindemann W, Jackisch C, Berdel WE, Kirchner H, Metzner B, Werner F, Schütt G, Frick M, Poremba C, allo-Danebrock R, Mohrmann S, West German Study Group. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2008; 19(5): 861-870.
140. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJ, Grillet BA, de Jager MH, Han KH, Speyer I, van der Lubbe PA, Seys PE, Breedveld FC, Dijkmans BA. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(9): 1227-1232.
141. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Peeters AJ, de Jonge-Bok JM, Mallée C, de Beus WM, de Sonnaville PB, Ewals JA, Breedveld FC, Dijkmans BA. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007; 146(6): 406-415.
142. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Runday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(11): 3381-3390.
143. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Runday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(2 Suppl): 126-135.
144. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Davidson NE. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(25): 4092-4099.
145. Gordon NH, Silverman P, Lasheen W, Meinert J, Siminoff LA. Thirty-year follow-up of chemo/hormonal therapy in node-positive breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2007; 102(3): 301-312.
146. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(31): 7794-7803.
147. Granda-Cameron C, Viola SR, Lynch MP, Polomano RC. Measuring patient-oriented outcomes in palliative care: functionality and quality of life. *Clinical journal of oncology nursing* 2008; 12(1): 65.

148. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, Cristofanilli M, Booser DJ, Puzstai L, Rivera E, Theriault RL, Carter C, Frye D, Hunt KK, Symmans WF, Strom EA, Sahin AA, Sikov W, Hortobagyi GN. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(25): 5983-5992.
149. Grocott R, Schoeler R, Priest V, Hall C, Metcalfe S, Brougham M, Poynton M. Prescription for Pharmacoeconomic Analysis. *Methods for cost-utility analysis*. 2007. Wellington, Pharmaceutical Management Agency.
150. Groenvold M, Fayers PM, Petersen MA, Mouridsen HT. Chemotherapy versus ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer: impact on health-related quality of life in a randomized trial. *Breast cancer research and treatment* 2006; 98(3): 275-284.
151. Guyatt GH. Making sense of quality-of-life data. 6. *Med Care* 2000; 38(9 Suppl): II175-II179.
152. Gwaltney CJ, Shields AL, Shiffman S. Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 11(2): 322.
153. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, Marks L, Davidson N, Martino S, Kaufman P, Kutteh L, Dakhil SR, Perez EA. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(16): 2638-2644.
154. Han S, Kim J, Lee J, Chang E, Gwak G, Cho H, Yang KH, Park S, Park K. Comparison of 6 cycles versus 4 cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel chemotherapy in stages II and III breast cancer. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2009; 35(6): 583-587.
155. Hanrahan EO, Broglio K, Frye D, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Booser DJ, Singletary SE, Strom EA, Gajewski JL, Champlin RE, Hortobagyi GN. Randomized trial of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell support for high-risk primary breast carcinoma: follow-up at 12 years. *Cancer* 2006; 106(11): 2327-2336.
156. Haringman JJ, Gerlag DM, Smeets TJ, Baeten D, Van den Bosch F, Bresnihan B, Breedveld FC, Dinant HJ, Legay F, Gram H, Loetscher P, Schmouder R, Woodworth T, Tak PP. A randomized controlled trial with an anti-CCL2 (anti-monocyte chemoattractant protein 1) monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(8): 2387-2392.
157. Harniss M, Amtmann D, Cook D, Johnson K. Considerations for developing interfaces for collecting patient-reported outcomes that allow the inclusion of individuals with disabilities. *Medical care* 2007; 45(5 Suppl 1): 48.
158. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, Groult V, Murawsky M, Cold S. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(31): 4963-4970.
159. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, Broadwater G, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Henderson IC, Norton L, Winer EP, Hudis CA, Ellis MJ, Berry DA, Cancer and Leukemia Group. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *The New England journal of medicine* 2007; 357(15): 1496-1506.
160. Haywood KL. Patient-reported outcome I: measuring what matters in musculoskeletal care. *Musculoskeletal care* 2006; 4(4): 187.
161. Haywood KL. Patient-reported outcome II: selecting appropriate measures for musculoskeletal care. *Musculoskeletal care* 2007; 5(2): 72.
162. Health Insurance Council. Dutch guidelines for pharmacoeconomic research. 1999. Amstelveen, College voor zorgverzekeringen.

163. Heesen C, Berger B, Hamann J, Kasper J. Empowerment, Adhärenz, evidenzbasierte Patienteninformation und partizipative Entscheidungsfindung bei MS – Schlagworte oder Wegweiser? *Neurologie und Rehabilitation* 2006; 12(4): 232-238.
164. Héry M, Bonnetterre J, Roché H, Luporsi E, Kerbrat P, Namer M, Fumoleau P, Monnier A, Fargeot P. Epirubicin-based chemotherapy as adjuvant treatment for poor prognosis, node-negative breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 03 trial. *Bulletin du cancer* 2006; 93(10): 109-114.
165. Hind D, Ward S, De Nigris E, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; 11(26): 1-152.
166. Hopwood P, Watkins J, Ellis P, Smith I. Clinical interpretation of quality-of-life outcomes: an investigation of data from the randomized trial of gemcitabine plus paclitaxel compared with paclitaxel alone for advanced breast cancer. *The breast journal* 2008; 14(3): 228-235.
167. Hufford MR, Shiffman S, Hufford MR, Shiffman S. Methodological issues affecting the value of patient-reported outcomes data. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2002; 2(2): 119.
168. Hufford MR, Shiffman S, Hufford MR, Shiffman S. Assessment methods for patient-reported outcomes. *Disease Management and Health Outcomes* 2003; 11(2): 77.
169. Husted JA, Cook RJ, Farewell VT, Gladman DD. Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(5): 459-468.
170. Hutchings HA, Cheung WY, Williams JG, Cohen D, Longo MF, Russell I. Can electronic routine data act as a surrogate for patient-assessed outcome measures?. *International journal of technology assessment in health care* 2005; 21(1): 138.
171. Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, Martino S, Abeloff M, Lyss AP, Allred C, Rivkin SE, Osborne CK. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(33): 8313-8321.
172. Huybrechts M, Hulstaert F, Neyt M, Vrijens F, Ramaekers D. HTA of trastuzumab in early stage breast cancer. 2006. Brussels, Belgian Healthcare Knowledge Center.
173. Icli F, Akbulut H, Uner A, Yalcin B, Baltali E, Altinbas M, Coskun S, Komurcu S, Erkisi M, Demirkazik A, Senler FC, Sencan O, Büyükelik A, Boruban C, Onur H, Zengin N, Sak SD. Cisplatin plus oral etoposide (EoP) combination is more effective than paclitaxel in patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines: a randomised phase III trial of Turkish Oncology Group. *British journal of cancer* 2005; 92(4): 639-644.
174. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 3.0. 2008. Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
175. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 1.1. 2008. Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
176. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clinical Rheumatology – Journal of the International League of Associations for Rheumatology* 2009; 28(4): 413-419.
177. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J, FinHer S, I. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *The New England journal of medicine* 2006; 354(8): 809-820.

178. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS, Helfgott SM, Leff JA, Weinblatt ME. Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *The Journal of rheumatology* 2006; 33(4): 659-664.
179. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Annals of the rheumatic diseases* 2009.
180. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, Mennel R, Richards D, Olsen S, Meyers ML, Ravdin PM. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(24): 5542-5551.
181. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Phippen JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Richards DA, Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(34): 5381-5387.
182. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *The Journal of rheumatology* 2007; 34(2): 272-279.
183. Kalyoncu U, Dougados M, Daures JP, Gossec L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2): 183-190.
184. Karamouzis MV, Ioannidis G, Rigatos G. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study. *European journal of cancer care* 2007; 16(5): 433-438.
185. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(4): 964-975.
186. Kerbrat P, Roché H, Bonnetterre J, Veyret C, Lortholary A, Monnier A, Fumoleau P, Fargeot P, Namer M, Chollet P, Goudier MJ, Audhuy B, Simon H, Montcuquet P, Eymard JC, Walter S, Clavère P, Guastalla JP, French adjuvant Study Group. Epirubicin-vinorelbine vs FEC100 for node-positive, early breast cancer: French Adjuvant Study Group 09 trial. *British journal of cancer* 2007; 96(11): 1633-1638.
187. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, Tak PP, Broder MS, Yu E, Cravets M, Magrini F, Jost F. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(6): 785-793.
188. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Williams S, Hagerty D, Cravets MW, Shaw T. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(2): 216-221.
189. Keystone E, Heijde D, Mason D, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(11): 3319-3329.
190. Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatology (Oxford, England)* 2005; 44 Suppl 2: 8-12.

191. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU, GO-FORWARD S. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(6): 789-796.
192. Kim HY, Lee SK, Song YW, Yoo DH, Koh EM, Yoo B, Luo A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10(1): 9-16.
193. Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *The Journal of rheumatology* 2008; 35(2): 206-215.
194. Knight SJ. Patient-reported QOL assessment: sufficient for clinical decision-making?. *The journal of supportive oncology* 2008; 6(5): 231.
195. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, Rasmussen BB, Overgaard J, Nielsen KV, Schonau A, Gunnarsdóttir K, Olsen KE, Mouridsen H, Ejlersen B, Danish Breast Cancer Cooperative Group. retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(30): 7483-7490.
196. Kohlmann T, Raspe H. [Hannover Functional Questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache]. *Rehabilitation (Stuttg)* 1996; 35(1): I-VIII.
197. Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: *Qualitätssicherung in der Rheumatologie*, 2 ed. Berlin, 2008.
198. Korolija D, Wood-Dauphinee S, Pointner R. Patient-reported outcomes. How important are they?. *Surgical endoscopy* 2007; 21(4): 503.
199. Kostopoulos I, rapantoni-Dadioti P, Gogas H, Papadopoulos S, Malamou-Mitsi V, Scopa CD, Markaki S, Karagianni E, Kyriakou V, Margariti A, Kyrkou E, Pavlakis K, Zaramboukas T, Skordalaki A, Bourli A, Markopoulos C, Pectasides D, Dimopoulos MA, Skarlos D, Fountzilias G. Evaluation of the prognostic value of HER-2 and VEGF in breast cancer patients participating in a randomized study with dose-dense sequential adjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment* 2006; 96(3): 251-261.
200. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe HKT, Lebeau A, Leinung S, Link H, Lück HJ, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Naß-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreier I, Schulte H, Schulz KD, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T: *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2 ed. 2008.
201. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2006; 144(12): 865-876.
202. Kristensen FB, Sigmund H (ed.). *Health Technology Assessment Handbook*. 6. 2007; 2. Auflage. Copenhagen, Danish Centre for Health Technology Assessment, National Board of Health.
203. Kröger N, Frick M, Gluz O, Mohrmann S, Metzner B, Jackisch C, Ko Y, Lindemann HW, Meier CR, Lohrmann HP, Ruffert U, Hänel M, Bodenstein H, Neubauer A, Ehninger G, Wolf HH, Kolbe K, Burock K, Zander AR, Nitz U. Randomized trial of single compared with tandem high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in patients with chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(24): 3919-3926.

204. Kulp W, Corzillius M, Greiner W, Pientka L, Siebert U, Graf von der Schulenburg JM Graf von der, Wasem J. Tumor-necrosis-factor alpha-antagonists in the treatment of rheumatoid arthritis – Economic efficiency. 2005. Köln, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
205. Kümmel S, Eggemann H, Lüftner D, Gebauer N, Bühler H, Schaller G, Schmid P, Kreienberg R, Emons G, Kriner M, Elling D, Blohmer JU, Thomas A. Significant changes in circulating plasma levels of IGF1 and IGFBP3 after conventional or dose-intensified adjuvant treatment of breast cancer patients with one to three positive lymph nodes. *The International journal of biological markers* 2007; 22(3): 186-193.
206. Kümmel S, Krockner J, Kohls A, Breitbach GP, Morack G, Budner M, Blohmer JU, Elling D. Randomised trial: survival benefit and safety of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer. *British journal of cancer* 2006; 94(9): 1237-1244.
207. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, Howell A, Parmar M. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(33): 8322-8330.
208. Lechleider RJ, Kaminskas E, Jiang X, Aziz R, Bullock J, Kasliwal R, Harapanhalli R, Pope S, Sridhara R, Leighton J, Booth B, Dagher R, Justice R, Pazdur R. Ixabepilone in combination with capecitabine and as monotherapy for treatment of advanced breast cancer refractory to previous chemotherapies. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14(14): 4378-4384.
209. Lee KS, Ro J, Nam BH, Lee ES, Kwon Y, Kwon HS, Chung KW, Kang HS, Kim EA, Kim SW, Shin KH, Kim SK. A randomized phase-III trial of docetaxel/capecitabine versus doxorubicin/cyclophosphamide as primary chemotherapy for patients with stage II/III breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2008; 109(3): 481-489.
210. Leidy NK, Beusterien K, Sullivan E, Richner R, Muni NI. Integrating the patient's perspective into device evaluation trials. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2006; 9(6): 394.
211. Leidy NK, Vernon M. Perspectives on patient-reported outcomes: content validity and qualitative research in a changing clinical trial environment. *PharmacoEconomics* 2008; 26(5): 363.
212. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Tu D, Paul N, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(22): 5166-5170.
213. Liang MH, Lew RA, Stucki G, Fortin PR, Daltroy L. Measuring clinically important changes with patient-oriented questionnaires. *Medical care* 2002; 40(4 Suppl.): 45.
214. Linden HM, Haskell CM, Green SJ, Osborne CK, Sledge GW J, Shapiro CL, Ingle JN, Lew D, Hutchins LF, Livingston RB, Martino S. Sequenced compared with simultaneous anthracycline and cyclophosphamide in high-risk stage I and II breast cancer: final analysis from INT-0137 (S9313). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(6): 656-661.
215. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported outcomes in cancer: a review of recent research and policy initiatives. *CA: a cancer journal for clinicians* 2007; 57(5): 278.
216. Lipscomb J, Reeve BB, Clauser SB, Abrams JS, Bruner DW, Burke LB, Denicoff AM, Ganz PA, Gondek K, Minasian LM, O'Mara AM, Revicki DA, Rock EP, Rowland JH, Sgambati M, Trimble EL. Patient-reported outcomes assessment in cancer trials: taking stock, moving forward. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(32): 5133.

217. Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Pérez-García C, Carbonell J. Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks. *The Journal of rheumatology* 2008; 35(3): 394-397.
218. Lotz JP, Curé H, Janvier M, Asselain B, Morvan F, Legros M, Audhuy B, Biron P, Guillemot M, Goubet J, Laadem A, Cailliot C, Maignan CL, Delozier T, Glaisner S, Maraninchi D, Roché H, Gisselbrecht C. High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer patients: final results of the French multicentric randomised CMA/PEGASE 04 protocol. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2005; 41(1): 71-80.
219. Luo X, Cappelleri JC. A practical guide on incorporating and evaluating patient-reported outcomes in clinical trials. *Clinical Research and Regulatory Affairs* 2008; 25(4): 197.
220. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T, CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(9): 2817-2829.
221. Malamou-Mitsi V, Gogas H, Dafni U, Bourli A, Fillipidis T, Sotiropoulou M, Vlachodimitropoulos D, Papadopoulos S, Tzaida O, Kafiri G, Kyriakou V, Markaki S, Papaspyrou I, Karagianni E, Pavlakis K, Toliou T, Scopa C, Papakostas P, Bafaloukos D, Christodoulou C, Fountzilas G. Evaluation of the prognostic and predictive value of p53 and Bcl-2 in breast cancer patients participating in a randomized study with dose-dense sequential adjuvant chemotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2006; 17(10): 1504-1511.
222. Marino P, Roché H, Biron P, Janvier M, Spaeth D, Fabbro M, Linassier C, Delozier T, Martin AL, Santin G, Moatti JP, PEGASE Group. Deterioration of quality of life of high-risk breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy: the PEGASE 01 Quality of Life Study. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 11(4): 709-718.
223. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, Tomiak E, Al-Tweigeri T, Chap L, Juhos E, Guevin R, Howell A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Vinholes J, Modiano M, Pinter T, Tang SC, Colwell B, Prady C, Provencher L, Walde D, Rodriguez-Lescure A, Hugh J, Loret C, Rupin M, Blitz S, Jacobs P, Murawsky M, Riva A, Vogel C, Breast Cancer International Research Group. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *The New England journal of medicine* 2005; 352(22): 2302-2313.
224. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, Munárriz B, Rodríguez CA, Crespo C, de Alava E, López García-Asenjo JA, Guitián MD, Almenar S, González-Palacios JF, Vera F, Palacios J, Ramos M, Gracia Marco JM, Lluch A, Alvarez I, Seguí MA, Mayordomo JI, Antón A, Baena JM, Plazaola A, Modolell A, Pelegrí A, Mel JR, Aranda E, Adrover E, Alvarez JV, García Puche JL, Sánchez-Rovira P, Gonzalez S, López-Vega JM, Study I. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(11): 805-814.
225. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, Carrasco E, Mahillo E, Casado A, García-Saenz JA, Escudero MJ, Guillem V, Jara C, Ribelles N, Salas F, Soto C, Morales-Vasquez F, Rodríguez CA, Adrover E, Mel JR, Spanish Breast Cancer Research Group. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *The lancet oncology* 2007; 8(3): 219-225.
226. Mathers SA, Chesson RA, Proctor JM, McKenzie GA, Robertson E. The use of patient-centered outcome measures in radiology: a systematic review. *Academic radiology* 2006; 13(11): 1394.
227. McHorney CA. Ten recommendations for advancing patient-centered outcomes measurement for older persons. *Annals of internal medicine* 2003; 139(5 Pt 2): 403.

228. McKenna SP, Doward LC. Integrating patient-reported outcomes. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2004; 7 Suppl 1: 9.
229. McKenna SP, Doward LC. The translation and cultural adaptation of patient-reported outcome measures. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2005; 8([2]): 89. United States.
230. Medical Services Advisory Committee. Economics section of the MSAC Guidelines. [www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/guidelines-1](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/guidelines-1) 2005. Canberra, Department for Health and Aging (Zugriff: 02.04.2009).
231. Medical Services Advisory Committee. Funding for new medical technologies and procedures: application and assessment guidelines. 2005. Canberra, Department of Health and Ageing.
232. Meier CR, Illiger HJ, Steder M, Janssen J, Deertz H, Braun M, Oeney HT, Deuss B, K uchler T, Rotermund S. Weekly vinorelbine versus docetaxel for metastatic breast cancer after failing anthracycline treatment. *Onkologie* 2008; 31(8-9): 447-453.
233. Meyer KB, Clayton KA. Measurement and analysis of patient-reported outcomes. *Methods in molecular biology (Clifton, N. J.)* 2009; 473: 155.
234. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2007; 357(26): 2666-2676.
235. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(4): 792-799.
236. Miyasaka N, Change Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Modern rheumatology/the Japan Rheumatism Association* 2008; 18(3): 252-262.
237. Moore HC, Green SJ, Gralow JR, Bearman SI, Lew D, Barlow WE, Hudis C, Wolff AC, Ingle JN, Chew HK, Elias AD, Livingston RB, Martino S, Southwest Oncology Group. Intensive dose-dense compared with high-dose adjuvant chemotherapy for high-risk operable breast cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup study 9623. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(13): 1677-1682.
238. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, Partridge AH, Dressler LG, Cohen HJ, Becker HP, Kartcheske PA, Wheeler JD, Perez EA, Wolff AC, Gralow JR, Burstein HJ, Mahmood AA, Magrinat G, Parker BA, Hart RD, Grenier D, Norton L, Hudis CA, Winer EP, CALGB I. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *The New England journal of medicine* 2009; 360(20): 2055-2065.
239. National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Rheumatoid Arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults London, 2009.
240. National Horizon Scanning Centre. Certolizumab pegol (Cimzia) for rheumatoid arthritis – horizon scanning review. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2005; 5.
241. National Horizon Scanning Centre. Lapatinib (GW572016) for advanced or metastatic breast cancer – horizon scanning review. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2005; 5.
242. National Horizon Scanning Centre. Temsirolimus for locally advanced and metastatic breast cancer – horizon scanning review. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2005; 6.
243. National Horizon Scanning Centre. Ixabepilone for locally advanced or metastatic breast cancer: horizon scanning technology briefing. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006; 5.
244. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Technology Appraisal Process. 2004. London, National Institute for Clinical Excellence.
245. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the single technology appraisal (STA) process. 2006. London, National Institute for Health and Clinical Excellence.

246. National Institute for Health and Clinical Excellence. Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer. 2007. London, National Institute for Health and Clinical Excellence.
247. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. 2008. London, National Institute for Health and Clinical Excellence.
248. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve C, Beex LV, van der Wall E, Richel DJ, Nooij MA, Voest EE, Hupperets P, Mulder NH, van der Graaf WT, TenVergert EM, van Tinteren H, de Vries EG. Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(33): 8296-8304.
249. Nio Y, Iguchi C, Kodama H, Itakura M, Hashimoto K, Koike M, Toga T, Maruyama R, Fukushima M. Cyclophosphamide augments the anti-tumor efficacy of uracil and tegafur by inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase. *Oncology reports* 2007; 17(1): 153-159.
250. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(9): 1162-1167.
251. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Annals of the rheumatic diseases* 2008.
252. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Modern Rheumatology – Official Journal of the Japan College of Rheumatology* 2009; 19(1): 12-19.
253. Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J, Lindemann W, Berdel WE, Jackisch C, Werner C, Ziske C, Kirchner H, Metzner B, Souchon R, Ruffert U, Schütt G, Pollmanns A, Schmoll HJ, Middecke C, Baltzer J, Schrader I, Wiebringhaus H, Ko Y, Rösel S, Schwenzer T, Wernet P, Hinke A, Bender HG, Frick M, West German Study Group. Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet* 2005; 366(9501): 1935-1944.
254. Norwegian Medicines Agency. Norwegian guidelines for pharmacoeconomic analysis in connection with applications for reimbursement. [www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_25664](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____25664) (Zugriff: 02.04.2009).
255. Novak EJ, Vail TP, Bozic KJ. Advances in orthopaedic outcomes research. *Journal of surgical orthopaedic advances* 2008; 17(3): 200.
256. Nuzzo F, Morabito A, De Maio E, Di Rella F, Gravina A, Labonia V, Landi G, Pacilio C, Piccirillo MC, Rossi E, D'Aiuto G, Thomas R, Gori S, Colozza M, De Placido S, Lauria R, Signoriello G, Gallo C, Perrone F, de Matteis A. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients: safety data from the multicentre phase 3 randomised ELDA trial. *Critical reviews in oncology/hematology* 2008; 66(2): 171-180.
257. O'Malley FP, Chia S, Tu D, Shepherd LE, Levine MN, Bramwell VH, Andrulis IL, Pritchard KI. Topoisomerase II alpha and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101(9): 644-650.
258. Oliver A, Greenberg CC. Measuring outcomes in oncology treatment: the importance of patient-centered outcomes. *The Surgical clinics of North America* 2009; 89(1): 17.
259. Osoba D. Translating the science of patient-reported outcomes assessment into clinical practice. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2007; (37): 5.
260. Palylyk-Colwell E, McGahan L. Rituximab for rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2006; 4.

261. Pandya KJ, Hu P, Osborne CK, Falkson G, Tormey DC, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III study of standard combination versus rotating regimen of induction chemotherapy in patients with hormone insensitive metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Intergroup Study (E3185). *American journal of clinical oncology* 2007; 30(2): 113-125.
262. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, O'Neill R, Kennedy DL. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10 Suppl. 2: 125.
263. Pavelka K, Jarosová K, Suchý D, Senolt L, Chroust K, Dusek L, Vencovský J. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(8): 1285-1289.
264. Peppercorn J, Herndon J, Kornblith AB, Peters W, Ahles T, Vredenburgh J, Schwartz G, Shpall E, Hurd DD, Holland J, Winer E. Quality of life among patients with Stage II and III breast carcinoma randomized to receive high-dose chemotherapy with autologous bone marrow support or intermediate-dose chemotherapy: results from Cancer and Leukemia Group B 9066. *Cancer* 2005; 104(8): 1580-1589.
265. Pestalozzi BC, Francis P, Quinaux E, Dolci S, Azambuja E, Gelber RD, Viale G, Balil A, Andersson M, Nordenskjöld B, Gnant M, Gutierrez J, Láng I, Crown JP, Piccart-Gebhart M, Collaborative Group. Is risk of central nervous system (CNS) relapse related to adjuvant taxane treatment in node-positive breast cancer? Results of the CNS substudy in the intergroup Phase III BIG 02-98 Trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2008; 19(11): 1837-1841.
266. Pesudovs K, Burr JM, Harley C, Elliott DB. The development, assessment, and selection of questionnaires. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 2007; 84(8): 663.
267. Peters WP, Rosner GL, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, Crump M, Richardson PG, Schuster MW, Marks LB, Cirrincione C, Norton L, Henderson IC, Schilsky RL, Hurd DD. Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(10): 2191-2200.
268. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 2008. Canberra, Department of Health and Aging.
269. Pharmaceutical Management Agency. Recommended methods to derive clinical inputs for proposals to PHARMAC. [www.pharmac.govt.nz/PTAC/fundingapps](http://www.pharmac.govt.nz/PTAC/fundingapps) 2005. Wellington (Zugriff: 02.04.2009).
270. Pimentel FL. Health-related quality of life: The forgotten outcome in healthcare changes in recent years in Portugal. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 8(2): 159.
271. Premier I. The PREMIER study – A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(1): 26-37.
272. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(1): 27-35.
273. Reeve BB. Special issues for building computerized-adaptive tests for measuring patient-reported outcomes: the National Institute of Health's investment in new technology. *Medical care* 2006; 44(11 Suppl 3): 198.

274. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Hitzl W. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epidoxorubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. *Anti-cancer drugs* 2005; 16(8): 867-870.
275. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of clinical epidemiology* 2008; 61(2): 102.
276. Revicki DA, Cella D, Hays RD, Sloan JA, Lenderking WR, Aaronson NK. Responsiveness and minimal important differences for patient reported outcomes. *Health and quality of life outcomes* 2006; 4: 70.
277. Revicki DA, Erickson PA, Sloan JA, Dueck A, Guess H, Santanello NC, Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Interpreting and reporting results based on patient-reported outcomes. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10 Suppl 2: 116.
278. Revicki DA, Gnanasakthy A, Weinfurt K. Documenting the rationale and psychometric characteristics of patient reported outcomes for labeling and promotional claims: the PRO Evidence Dossier. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2007; 16(4): 717.
279. Revicki DA, Paramore LC, Rentz AM. Incorporating pharmacoeconomic and health outcomes into randomized clinical trials. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2005; 5(6): 695.
280. Richardson LC, Wang W, Hartzema AG, Wagner S, Richardson LC, Wang W, Hartzema AG, Wagner S. The role of health-related quality of life in early discontinuation of chemotherapy for breast cancer. *Breast Journal* 2007; 13(6): 581-587.
281. Ringash J, O'Sullivan B, Bezjak A, Redelmeier DA. Interpreting clinically significant changes in patient-reported outcomes. *Cancer* 2007; 110(1): 196.
282. Rivera E, Mejia JA, Arun BK, Adinin RB, Walters RS, Brewster A, Broglio KR, Yin G, Esmaeli B, Hortobagyi GN, Valero V. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2008; 112(7): 1455-1461.
283. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulié P, Eichler F, Viens P, Monnier A, Vindevoghel A, Campone M, Goudier MJ, Bonnetterre J, Ferrero JM, Martin AL, Genève J, Asselain B. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(36): 5664-5671.
284. Roché H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Fargeot P, Fumoleau P, Monnier A, Clavère P, Goudier MJ, Chollet P, Guastalla JP, Serin D. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2006; 17(8): 1221-1227.
285. Rock EP, Scott JA, Kennedy DL, Sridhara R, Pazdur R, Burke LB. Challenges to use of health-related quality of life for Food and Drug Administration approval of anticancer products. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2007; (37): 27.
286. Rodenhuis S, Bontenbal M, van Hoesel QG, Smit WM, Nooij MA, Voest EE, van der Wall E, Hupperets P, van Tinteren H, Peterse JL, van de Vijver MJ, de Vries EG, Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumours. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2006; 17(4): 588-596.

287. Rothman ML, Beltran P, Cappelleri JC, Lipscomb J, Teschendorf B, Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Patient-reported outcomes: conceptual issues. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10 Suppl. 2: 66.
288. Rouëssé J, de la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, Serin D, Graïc Y, Combe M, Leduc B, Lucas V, Demange L, Nguyen TD, Castéra D, Krzisch C, Villet R, Mouret-Fourme E, Garbay JR, Noguès C, Centre René Huguenin Breast Cancer Group. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006; 64(4): 1072-1080.
289. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, MacLean R, Blaisdell B, Gajria K, Cole JC, Becker JC, Emery P. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(2): 189-194.
290. Rutqvist LE, Johansson H. Long-term follow-up of the Stockholm randomized trials of post-operative radiation therapy versus adjuvant chemotherapy among 'high risk' pre- and postmenopausal breast cancer patients. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2006; 45(5): 517-527.
291. Ryan Q, Ibrahim A, Cohen MH, Johnson J, Ko CW, Sridhara R, Justice R, Pazdur R. FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *The oncologist* 2008; 13(10): 1114-1119.
292. Saleem B, Mackie S, Quinn M, Nizam S, Hensor E, Jarrett S, Conaghan PG, Emery P. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(8): 1178-1180.
293. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, Fitzgerald TJ, Laurie F, Turrisi AJ, Bogart J, Henderson IC, Norton L. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(1): 30-40.
294. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(8): 1096-1103.
295. Schiller-Fruhwrth I, Wild C, Geiger-Gritsch S, Mittermayr T. Intraoperative radiotherapy for primary breast cancer. Systematic Review. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2009.
296. Schmid P, Schippinger W, Nitsch T, Huebner G, Heilmann V, Schultze W, Hausmaninger H, Wischnewsky M, Possinger K. Up-front tandem high-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of a randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(3): 432-440.
297. Schmid P, Untch M, Kossé V, Bondar G, Vassiljev L, Tarutinov V, Lehmann U, Maubach L, Meurer J, Wallwiener D, Possinger K. Leuprorelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(18): 2509-2515.
298. Schmier J, Halpern MT, Schmier J, Halpern MT. Patient recall and recall bias of health state and health status. 3194. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2004; 4(2): 159.
299. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H, Caratti R, Flügge C, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Rehart S, Specker C: *Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis*. 2 ed. Darmstadt, 2007.

300. Schwartz CE, Sprangers MA. An introduction to quality of life assessment in oncology: the value of measuring patient-reported outcomes. *The American journal of managed care* 2002; 8(18 Suppl): 550.
301. Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002; 11(3): 193-205.
302. Scoggins JF, Patrick DL. The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: evidence from ClinicalTrials.gov. *Contemp.Clin.Trials* 2009; 30(4): 289-292.
303. Scottish Medicines Consortium. Abatacept, [www.scottishmedicines.org.uk/files/abatacept%20250mg%20powder%20for%20concentrate%20for%20solution%20\(Orencia\)%20FINAL%20August%202007%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/abatacept%20250mg%20powder%20for%20concentrate%20for%20solution%20(Orencia)%20FINAL%20August%202007%20for%20website.pdf) (Zugriff: 13.12.2010).
304. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, Gipson G, Burstein H, Lake D, Shapiro CL, Ungaro P, Norton L, Winer E, Hudis C. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 non-overexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(10): 1642-1649.
305. Shikier R, Rentz AM. Satisfaction with medication: an overview of conceptual, methodologic, and regulatory issues. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2004; 7(2): 204.
306. Sloan JA, Cella D, Hays RD. Clinical significance of patient-reported questionnaire data: another step toward consensus. *Journal of clinical epidemiology* 2005; 58(12): 1217.
307. Sloan JA, Dueck A. Issues for statisticians in conducting analyses and translating results for quality of life end points in clinical trials. *Journal of biopharmaceutical statistics* 2004; 14(1): 73.
308. Sloan JA, Dueck AC, Erickson PA, Guess H, Revicki DA, Santanello NC, Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Analysis and interpretation of results based on patient-reported outcomes. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10 Suppl 2: 106.
309. Sloan JA, Halyard MY, Frost MH, Dueck AC, Teschendorf B, Rothman ML, Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. The Mayo Clinic manuscript series relative to the discussion, dissemination, and operationalization of the Food and Drug Administration guidance on patient-reported outcomes. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10 Suppl 2: 59.
310. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(6): 797-804.
311. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R, OPTION I. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 987-997.
312. Smolen JS, Han C, van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Kalden JR, Schiff M, Bala M, Baker D, Han J, Maini RN, St Clair EW. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(3): 716-722.
313. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Aletaha D, Baker D, Han J, Bala M, St Clair EW, Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(6): 823-827.

314. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, Rahman MU, GO-AFTER si. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374(9685): 210-221.
315. Smolen JS, van der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, Bala M, Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(3): 702-710.
316. Snyder CF, Watson ME, Jackson JD, Cella D, Halyard MY, Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Patient-reported outcome instrument selection: designing a measurement strategy. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10 Suppl 2: 76.
317. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW J, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine* 2008; 358(16): 1663-1671.
318. Steger GG, Galid A, Gnant M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, Rudas M, Greil R, Wenzel C, Singer CF, Haid A, Pöstlberger S, Samonigg H, Luschin-Ebengreuth G, Kwasny W, Klug E, Kubista E, Menzel C, Jakesz R, ABCSG-14. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(15): 2012-2018.
319. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006; 45(12): 1505-1513.
320. Straub RH, Härle P, Yamana S, Matsuda T, Takasugi K, Kishimoto T, Nishimoto N. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(6): 1778-1785.
321. Stucki G, Boonen A, Tugwell P, Cieza A, Boers M. The World Health Organisation International Classification of Functioning, Disability and Health: a conceptual model and interface for the OMERACT process. *J Rheumatol* 2007; 34(3): 600-606.
322. Stucki G, Cieza A. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Sets for rheumatoid arthritis: a way to specify functioning. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl 2: ii40-ii45.
323. Stucki G, Ewert T. How to assess the impact of arthritis on the individual patient: the WHO ICF. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(5): 664-668.
324. Suarez-Almazor ME, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Moffett M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, Kallen M, Cox V. Long-term clinical and cost-effectiveness of infliximab and etanercept for rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2007; 16.
325. Sullivan M. The new subjective medicine: taking the patient's point of view on health care and health. *Social science & medicine (1982)* 2003; 56(7): 1595.
326. Takeda AL, Jones J, Loveman E, Tan SC, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; 11(19): 1-80.

327. Taucher S, Steger GG, Jakesz R, Tausch C, Wette V, Schippinger W, Kwasny W, Reiner G, Greil R, Dubsy P, Poestlberger S, Tschmelitsch J, Samonigg H, Gnant M, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. The potential risk of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients – results from a prospective randomized trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-07). *Breast cancer research and treatment* 2008; 112(2): 309-316.
328. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, Wagner CL, Maini RN. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(1): 47-53.
329. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for Authors of CADTH Health Technology Assessment Reports. 2003; 2. Auflage. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
330. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, Jassem J, Pivot XB, Klimovsky JV, de Mendoza FH, Xu B, Campone M, Lerzo GL, Peck RA, Mukhopadhyay P, Vahdat LT, Roché HH. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(33): 5210-5217.
331. Thürlimann B, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Crivellari D, Colleoni M, Collins J, Forbes JF, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A. Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node-positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast cancer research and treatment* 2009; 113(1): 137-144.
332. Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watanabe T, Fukutomi T, Chou T, Sano M, Igarashi T, Sasaki Y, Ogura M, Miura S, Okamoto S, Ogita M, Kasai M, Kobayashi T, Fukuda H, Takashima S, Tobinai K, Autologous Bone Marrow Transplantation Study Group, Breast Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Phase III study to evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. *Cancer science* 2008; 99(1): 145-151.
333. Turk DC, Dworkin RH, Burke LB, Gershon R, Rothman M, Scott J, Allen RR, Atkinson JH, Chandler J, Cleeland C, Cowan P, Dimitrova R, Dionne R, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Hertz S, Jadad AR, Jensen MP, Kellstein D, Kerns RD, Manning DC, Martin S, Max MB, McDermott MP, McGrath P, Moulin DE, Nurmikko T, Quessy S, Raja S, Rappaport BA, Rauschkolb C, Robinson JP, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stucki G, Tollett J, von ST, Wallace MS, Wernicke J, White RE, Williams AC, Witter J, Wyrwich KW. Developing patient-reported outcome measures for pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2006; 125(3): 208-215.
334. Turner RR, Quittner AL, Parasuraman BM, Kallich JD, Cleeland CS, Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. Patient-reported outcomes: instrument development and selection issues. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10 Suppl 2: 86.
335. Unit of Health Economics and Technology Assessment. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and economic evaluation. 2006. Budapest, Unit of Health Economics and Technology Assessment.
336. Untch M, Möbus V, Kuhn W, Muck BR, Thomssen C, Bauerfeind I, Harbeck N, Werner C, Lebeau A, Schneeweiss A, Kahlert S, von Koch F, Petry KU, Wallwiener D, Kreienberg R, Albert US, Lück HJ, Hinke A, Jänicke F, Konecny GE. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(18): 2938-2945.
337. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2008; 17(9): 1125.

338. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Martin Mola E, Pedersen R, Robertson D, Chang D, Koenig A, Freundlich B, Etanercept S, I. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(7): 1113-1118.
339. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R, Freundlich B, Chang DJ, Etanercept S. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(2): 182-188.
340. van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GA, Cantagrel A, Durez P, Herrero-Beaumont G, Molad Y, Codreanu C, Valentini G, Zahora R, Pedersen R, MacPeck D, Wajdula J, Fatenejad S. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2007; 56(12): 3928-3939.
341. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, TEMPO S, I. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(4): 1063-1074.
342. van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, Pedersen R, Freundlich B, Fatenejad S. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(3): 328-334.
343. van der Heijde D, Landewé R, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R, Fatenejad S. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(1): 49-60.
344. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, Kerstens PJ, Peeters AJ, van Zeben D, Breedveld FC, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2009; 61(1): 4-12.
345. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, van der Lubbe PA, de Beus WM, Grillet BA, Roday HK, Huizinga TW, Breedveld FC, Dijkmans BA, Allaart CF. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(6): 914-921.
346. Van Nes JG, Putter H, Julien JP, Tubiana-Hulin M, van de Vijver M, Bogaerts J, de Vos M, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; Clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast cancer research and treatment* 2009; 115(1): 101-113.
347. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, Baldini E, Caroti C, Contu A, Testore F, Brema F, Pronzato P, Cavazzini G, Sertoli MR, Canavese G, Rosso R, Bruzzi P. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(23): 1724-1733.
348. Vickrey BG. Getting oriented to patient-oriented outcomes. *Neurology* 1999; 53(4): 662. United States.
349. Visvanathan S, Wagner C, Smolen J, St Clair EW, Hegedus R, Baker D, Keenan G. IgG and IgM anticardiolipin antibodies following treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(9): 2840-2844.

350. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, Löhr A, Gerber B, Heinrich G, Eidtmann H, Kaufmann M, Hilfrich J, Jackisch C, Zuna I, Costa SD, German Breast Group. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(1): 56-63.
351. von Minckwitz G, Chernozemsky I, Sirakova L, Chilingirov P, Souchon R, Marschner N, Kleeberg U, Tsekov C, Fritze D, Thomssen C, Stuart N, Vermorken JB, Loibl S, Merkle K, Kaufmann M. Bendamustine prolongs progression-free survival in metastatic breast cancer (MBC): a phase III prospective, randomized, multicenter trial of bendamustine hydrochloride, methotrexate and 5-fluorouracil (BMF) versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) as first-line treatment of MBC. *Anti-cancer drugs* 2005; 16(8): 871-877.
352. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, Maartense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Loibl S. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(12): 1999-2006.
353. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, Eiermann W, Jonat W, Conrad B, Brunnert K, Gerber B, Vescia S, Wollert J, Kaufmann M. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2006; 42(12): 1780-1788.
354. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibl S, Mehta K, Kaufmann M, German Breast Group. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(8): 552-562.
355. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibl S, Mehta K, Kaufmann M, German Breast Group. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(8): 542-551.
356. Vredenburgh JJ, Coniglio D, Broadwater G, Jones RB, Ross M, Shpall EJ, Hussein A, Rizzieri D, Marks LB, Gilbert C, Affronti ML, Moore S, McDonald C, Petros WP, Peters WP. Consolidation with high-dose combination alkylating agents with bone marrow transplantation significantly improves disease-free survival in hormone-insensitive metastatic breast cancer in complete remission compared with intensive standard-dose chemotherapy alone. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12(2): 195-203.
357. Vredenburgh JJ, Madan B, Coniglio D, Ross M, Broadwater G, Niedzwiecki D, Edwards J, Marks L, Vandemark R, McDonald C, Affronti ML, Peters WP. A randomized phase III comparative trial of immediate consolidation with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell support compared to observation with delayed consolidation in women with metastatic breast cancer and only bone metastases following intensive induction chemotherapy. *Bone marrow transplantation* 2006; 37(11): 1009-1015.
358. Ward S, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A. Taxanes for the adjuvant treatment early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; 11(40): 1-144.
359. Ware JE, Jr. Standards for validating health measures: definition and content. *J Chronic Dis* 1987; 40(6): 473-480.

360. Watanabe T, Sano M, Takashima S, Kitaya T, Tokuda Y, Yoshimoto M, Kohno N, Nakagami K, Iwata H, Shimozuma K, Sonoo H, Tsuda H, Sakamoto G, Ohashi Y. Oral uracil and tegafur compared with classic cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil as postoperative chemotherapy in patients with node-negative, high-risk breast cancer: National Surgical Adjuvant Study for Breast Cancer 01 Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(9): 1368-1374.
361. Weiler K, Christ AM, Woodworth GG, Weiler RL, Weiler JM. Quality of patient-reported outcome data captured using paper and interactive voice response diaries in an allergic rhinitis study: is electronic data capture really better?. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2004; 92(3): 335.
362. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(9): 2807-2816.
363. Weinblatt ME, Keystone E, Combe B, Birbara C. Safety and patient-reported outcomes through 2 years of treatment with abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): The assure trial. *J Rheumatol* 2007; 34([No. 7]): 106.
364. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO, III, Li J, Louie J, Furst DE. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a sub-optimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(7): 1921-1930.
365. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, Kerr DR, Tsuji W, Baumgartner SW. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007; 46(7): 1122-1125.
366. Wells G, Li T, Maxwell L, MacLean R, Tugwell P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(2): 260-265.
367. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, MacLean R, Lin P, Blaisdell B, Wallenstein GV, Aranda R, Sherrer Y. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006; 45(10): 1238-1246.
368. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU, START Study Group. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54([4]): 1075-1086. United States.
369. White EB. Outcomes: essential information for clinical decision support: an interview with Ellen B. White. Interview by Melinda L. Orlando. 1998; 24: 71. United States.
370. Wiklund I. Assessment of patient-reported outcomes in clinical trials: the example of health-related quality of life. *Fundamental & clinical pharmacology* 2004; 18(3): 351.
371. Wiklund I, Junghard O. The impact of baseline scores on a relevant change and a minimal important difference (MID) in patient-reported outcomes (PROs) in reflux disease?. *Gastroenterology* 2004; 126([4, Suppl. 2]): 601.
372. Wild C, Gartlehner G, Zechmeister I, Felder-Puig R, Guba B. (Externes) Manual: Selbstverständnis und Arbeitsweise Teil 1. 2007. Wien, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.
373. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P, ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2005; 8(2): 94.

374. Wilking N, Lidbrink E, Wiklund T, Erikstein B, Lindman H, Malmström P, Kellokumpu-Lehtinen P, Bengtsson NO, Söderlund G, Anker G, Wist E, Ottosson S, Salminen E, Ljungman P, Holte H, Nilsson J, Blomqvist C, Bergh J. Long-term follow-up of the SBG 9401 study comparing tailored FEC-based therapy versus marrow-supported high-dose therapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2007; 18(4): 694-700.
375. Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Controlled clinical trials* 2004; 25(6): 535.
376. Wilson IB, Cleary PD. Linking Clinical Variables With Health-Related Quality of Life: A Conceptual Model of Patient Outcomes. *JAMA* 1995; 273(1): 59-65.
377. Zander AR, Schmoor C, Kröger N, Krüger W, Möbus V, Frickhofen N, Metzner B, Berdel WE, Koenigsmann M, Thiel E, Wandt H, Possinger K, Kreienberg R, Schumacher M, Jonat W. Randomized trial of high-dose adjuvant chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support versus standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: overall survival after 6 years of follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2008; 19(6): 1082-1089.
378. Zhang FC, Hou Y, Huang F, Wu DH, Bao CD, Ni LQ, Yao C. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China. *APLAR Journal of Rheumatology* 2006; 9(2): 127-130.
379. Zielinski C, Beslija S, Mrsic-Krmpotic Z, Welnicka-Jaskiewicz M, Wiltshcke C, Kahan Z, Grgic M, Tzekova V, Inbar M, Cervek J, Chernozemsky I, Szanto J, Spanik S, Wagnerova M, Ghilezan N, Pawlega J, Vrbanec D, Khamtsov D, Soldatenkova V, Brodowicz T. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group International, multicenter, prospective, randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(7): 1401-1408.
380. Zwingmann C, Moock J, Kohlmann T. Instruments for Patient-Reported Outcomes and Predictors in German Rehabilitation Research – Current Developments within the 'Rehabilitation Sciences' Research Funding Programme. *Rehabilitation (Stuttg)* 2005; 44([5]): 307.



## 9 Anhang

### 9.1 Datenbanken

Tabelle 17: HTA-Agenturen (Internetrecherche: 02.04.2009)

Kürzel, Land	Name	Internetadresse
AETMIS, Kanada	Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé	www.aetmis.gouv.qc.ca
AETS, Spanien	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	www.isciii.es/htdocs/en/investigacion/Agencia_quees.jsp
AETSA, Spanien	Andalusian Agency for Health Technology Assessment	www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa
Age.na.s, Italien	The Agency for Regional Healthcare	www.agenas.it
AHRQ, USA	Agency for Healthcare Research and Quality	www.ahrq.gov
AHTA, Australien	Adelaide Health Technology Assessment	www.public-health.adelaide.edu.au/consult/health_techn_assess.html
AHTAPol, Polen	Agency for Health Technology Assessment in Poland	www.aotm.gov.pl
ASERNIP-S, Australien	Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical	www.surgeons.org/asernip-s
AVALIA-T, Spanien	Galician Agency for Health Technology Assessment	avalia-t.sergas.es
CADTH, Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	www.cadth.ca
CAHTA, Spanien	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	www.aatrm.net
CDE, Taiwan	Center for Drug Evaluation	www.cde.org.tw
CEDIT, Frankreich	Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	cedit.aphp.fr
CENETEC, Mexiko	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Reforma	www.cenetec.gob.mx
CRD, GB	Centre for Reviews and Dissemination	www.york.ac.uk/inst/crd
CVZ, Niederlande	College voor Zorgverzekeringen	www.cvz.nl
DACEHTA, Dänemark	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment	www.dacehta.dk
DAHTA des DIMDI, Deutschland	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information	www.dimdi.de
DECIT-CGATS, Brasilien	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia	portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1026
DSI, Dänemark	Danish Institute for Health Services Research	www.dsi.dk
ETESA, Chile	Evaluación de tecnologías de la Salud	www.minsal.cl
FinOHTA, Finnland	Finnish Office for Health Care Technology Assessment	www.stakes.fi/finohta
GR, Niederlande	Gezondheidsraad	www.gr.nl
HAS, Frankreich	Haute Autorité de Santé	www.has-sante.fr
HSAC, Neuseeland	Health Services Assessment Collaboration	www.hsci.canterbury.ac.nz/hsac/about.shtml
IAHS, Großbritannien	Institute of Applied Health Sciences	Keine URL angegeben
ICTAHC, Israel	Israel Center for Technology Assessment in Health Care	www.health.gov.il/english/pages_e/default.asp?pageid=28&parented=15&catid=13&maincat=2
IECS, Argentinien	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy	www.iecs.org.ar

**Tabelle 16: HTA-Agenturen – Fortsetzung**

Kürzel, Land	Name	Internetadresse
IHE, Kanada	Institute of Health Economics	www.ihe.ca
IQWiG, Deutschland	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	www.iqwig.de
KCE, Belgien	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre	kce.fgov.be
LBI HTA, Österreich	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment	hta.lbg.ac.at
MaHTAS, Malaysia	Malaysian Health Technology Assessment	www.moh.gov.my/MohPortal/index.jsp
MAS, Kanada	Medical Advisory Secretariat	www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/mas_about.html
MSAC, Australien	Medicare Services Advisory Committee	www.msac.gov.au
MTU-SFOPH, Schweiz	Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health	www.snhta.ch
NCCHTA, Großbritannien	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment	www.hta.ac.uk
NHS QIS, Großbritannien	Quality Improvement Scotland	www.nhshealthquality.org
NHSC, Großbritannien	National Horizon Scanning Centre	www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon
NOKC, Norwegen	Norwegian Knowledge Centre for the Health Services	www.nokc.no
OSTEBA, Spanien	Basque Office for Health Technology Assessment	www.osanet.euskadi.net/ostebe/es
SBU, Schweden	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	www.sbu.se
UETS, Spanien	Unidad de evaluación Tecnologías Sanitarias	www.madrid.org
VASPVT, Litauen	State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania	www.vaspvt.gov.lt
VATAP, USA	VA Technology Assessment Program	www.va.gov/vatap
VSMTVA, Lettland	Health Statistics and Medical Technologies State Agency	www.vsmstva.gov.lv
ZonMw, Niederlande	The Medical and Health Research Council of The Netherlands	www.zonmw.nl

**Tabelle 18: Institutionen der Arzneimittelnutzenbewertung (Internetrecherche: 02.04.2009)**

Kürzel, Land	Name	Internetadresse
CT, Frankreich	Commission de Transparence	www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412113/commission-de-la-transparence
CVZ, Niederlande	College Voor Zorgverzekeringen	www.cvz.nl
EAK, Schweiz	Eidgenössische Arzneimittelkommission	www.bag.admin.ch
HEK, Österreich	Heilmittellevaluierungskommission	www.hauptverband.at
NICE, Großbritannien	National Institute for Health and Clinical Excellence	www.nice.org.uk
NoMA, Norwegen	Norwegian Medicines Agency	www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____16645.aspx
PBAC, Australien	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1
PBB, Schweden	Pharmaceutical Benefits Board	www.tlv.se
PHARMAC, Neuseeland	Pharmaceutical Management Agency	www.pharmac.govt.nz
PMPRB, Kanada	Patented Medicine Prices Review Board	www.pmprb-cepmb.gc.ca/english/home.asp?x=1
PPB, Finnland	Pharmaceuticals Pricing Board	www.stm.fi/en/ministry/boards/pharmaboard/frontpage

**Tabelle 19: Recherchierte elektronische Datenbanken (methodisch-theoretische Recherche)**

Kürzel	Datenbankname	Datenbankhersteller
CC00	CCM, Current Content Medicine	ZBMED
CDSR93	Cochrane Library – CDSR; Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane Collaboration
DAHTA	DAHTA-Datenbank	DIMDI
AR96	Deutsches Ärzteblatt	Deutscher-Ärzte-Verlag GmbH
GA03	gms; German Medical Science	gms gGmbH
GM03	gms Meetings; German Medical Science Meetings	gms gGmbH
HG05	Hogrefe-Verrlagsdatenbank und Volltexte	Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG
KR03	Karger-Verlagsdatenbank	S. Karger AG
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank	Springer-Verlag GmbH
KP05	Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank	Krause & Pachernegg GmbH
CDAR94	NHS-CRD-DARE; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	Cochrane Collaboration
INAHTA	NHS-CRD-HTA (INAHTA); Health Technology Assessment (HTA) Database	CRD/INAHTA
SM78	SOMED; SozialMEDizin	Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit NRW (LIGA.NRW)
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank-PrePrint	Springer-Verlag GmbH
SP97	Springer-Verlagsdatenbank	Springer-Verlag GmbH
TVPP	Thieme-Verlagsdatenbank-PrePrint	Georg Thieme Verlag
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank	Georg-Thieme Verlag
VV00	Virtuelle Videothek für die Medizin	DocCheck TV GmbH
CCTR93	Cochrane Library – Central; Cochrane Central Register of Controlled Trials	Cochrane Collaboration
ME60	MEDLINE; MEDical Literature Analysis and Retrieval System OnLINE	NLM
ZT00	AnimAlt-ZEBET; Datenbank der Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) – ZEBET
MK77	MEDIKAT	ZBMED
ED93	ETHMED; ETHik in der MEDizin	Informations- und Dokumentationsstelle Ethik in der Medizin (IDEM)
HN69	HECLINET; Health Care Literature Information Network	Technische Universität Berlin
CV72	CAB Abstracts	CAB International (CABI)
CB85	AMED; Allied and Complementary MEDicine Database	British Library
NHSEED	NHS Economic Evaluation Database	CRD
AZ72	GLOBAL Health	CAB International (CABI)
IA70	IPA; International Pharmaceutical Abstracts	Thomson Scientific US
BA26	BIOSIS Previews	Thomson Scientific US
EM74	EMBASE; Excerpta Medica DataBASE	Elsevier B. V.
DH64	Derwent Drug Backfile	Thomson Scientific
EA08	EMBASE Alert; Excerpta Medica DataBASE Alert	Elsevier B. V.
DD83	Derwent Drug File	Thomson Scientific
II78	ISTPB + ISTEP/ISSHP; Index to Scientific and Technical Proceedings and Books/Index to Social Sciences and Humanities Proceedings	Thomson Scientific
IS74	SciSearch	Thomson Scientific US

CRD = Centre for Reviews and Dissemination. DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss. INAHTA = International Network of Agencies for Health Technology Assessment. NLM = National Library of Medicine. ZBMED = Deutsche Zentralbibliothek für Medizin.

**Tabelle 20: Recherchierte elektronische Datenbanken (Studien)**

Kürzel	Datenbankname	Datenbankhersteller
CC00	CCM, Current Content Medicine	ZBMED
CDSR93	Cochrane Library – CDSR; Cochrane Database of Systematic Reviews	Cochrane Collaboration
DAHTA	DAHTA-Datenbank	DIMDI
AR96	Deutsches Ärzteblatt	Deutscher-Ärzte-Verlag GmbH
GA03	gms; German Medical Science	gms gGmbH
GM03	gms Meetings; German Medical Science Meetings	gms gGmbH
HG05	Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte	Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG
KR03	Karger-Verlagsdatenbank	S. Karger AG
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank	Springer-Verlag GmbH
KP05	Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank	Krause & Pachernegg GmbH
CDAR94	NHS-CRD-DARE; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	Cochrane Collaboration
INAHTA	NHS-CRD-HTA (INAHTA); Health Technology Assessment (HTA) Database	CRD/INAHTA
SM78	SOMED; SozialMEDizin	Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit NRW (LIGA.NRW)
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank-PrePrint	Springer-Verlag GmbH
SP97	Springer-Verlagsdatenbank	Springer-Verlag GmbH
TVPP	Thieme-Verlagsdatenbank-PrePrint	Georg Thieme Verlag
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank	Georg-Thieme Verlag
VV00	Virtuelle Videothek für die Medizin	DocCheck TV GmbH
CCTR93	Cochrane Library – Central; Cochrane Central Register of Controlled Trials	Cochrane Collaboration
ME60	MEDLINE; MEDical Literature Analysis and Retrieval System OnLINE	NLM
ZT00	AnimAlt-ZEBET; Datenbank der Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) – ZEBET
MK77	MEDIKAT	ZBMED
ED93	ETHMED; ETHik in der MEDizin	Informations- und Dokumentationsstelle Ethik in der Medizin (IDEM)
HN69	HECLINET; Health Care Literature Information Network	Technische Universität Berlin
CV72	CAB Abstracts	CAB International (CABI)
CB85	AMED; Allied and Complementary MEDicine Database	British Library
NHSEED	NHS Economic Evaluation Database	Centre for Reviews and Dissemination
AZ72	GLOBAL Health	CAB International (CABI)
IA70	IPA; International Pharmaceutical Abstracts	Thomson Scientific US
BA26	BIOSIS Previews	Thomson Scientific US
EM74	EMBASE; Excerpta Medica DataBASE	Elsevier B. V.
DH64	Derwent Drug Backfile	Thomson Scientific
EA08	EMBASE Alert; Excerpta Medica DataBASE Alert	Elsevier B. V.
DD83	Derwent Drug File	Thomson Scientific
II78	ISTPB + ISTP/ISSHP; Index to Scientific and Technical Proceedings and Books/Index to Social Sciences and Humanities Proceedings	Thomson Scientific
IS74	SciSearch	Thomson Scientific US
LQ97	DIQ-Literatur; Dokumentations- und Informationssystem Qualitätssicherung Literatur	G-BA
AN83	Aids Newsletter	Wolters Kluwer Health
T165	XTOXLINE	NLM
TB69	TOXBIO	Thomson Reuters

CRD = Centre for Reviews and Dissemination. DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss. INAHTA = International Network of Agencies for Health Technology Assessment. NLM = National Library of Medicine. ZBMED = Deutsche Zentralbibliothek für Medizin.

## 9.2 Methodisch-theoretische Recherche (Strategie + Treffer)

### 9.2.1 DIMDI-Datenbanken, Recherchezeitraum 1990 bis 2009

Tabelle 21: Suchstrategie (methodisch-theoretische Recherche; Datum: 12.05.2009)

Schritt	Treffer	Sucherterminus
1	101802745	CC00 CDSR93 DAHTA AR96 GA03 GM03 HG05 KR03 KL97 KP05 CDAR94 INAHTA SM78 SPPP SP97 TVPP TV01 VV00 CCTR93 ME60 ZT00 MK77 ED93 HN69 CV72 CB85 NHSEED AZ72 IA70 BA26 EM74 DH64 EA08 DD83 II78 IS74
2	59000594	PY=1990 to 2009 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)
3	2883	FT=patient reported outcomes*
4	3594	FT=patient reported outcome*
5	226	FT=patient relevant outcome*
6	367	FT=patient oriented outcome*
7	598	FT=patient centered outcome*
8	87	FT=patient assessed outcome*
9	17154	FT=patient reported*
10	18395	3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
11	354	FT=minimal important difference*
12	2562	FT=item response theory*
13	347	FT=classical test theory*
14	1155	FT=response shift*
15	157	FT=computer adaptive testing*
16	5833	FT=self reported health*
17	989	FT=differential item functioning*
18	1857	FT=rasch analysis*
19	1256132	FT=Efficiency
20	27023	FT=Effizienz
21	2059527	FT=Efficacy
22	446421	FT=reliability
23	325629	FT=precision
24	290650	FT=responsiveness
25	364619	FT=validity
26	2767540	FT=value
27	14807	FT=effektivit*
28	1806504	FT=analyse
29	143	FT=nutzwert
30	22439	FT=wirksamkeit
31	2744358	FT=result
32	817667	FT=treatment outcome
33	413531	FT=validation
34	1238378	FT=significance
35	4035	FT=expressiveness
36	3452	FT=validierung
37	849	FT=Signifikanz
38	62104	FT=nutzen
39	186864	FT=ergebnis
40	1286515	FT=classification
41	307020	FT=definition
42	14173596	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41
43	66157	CT=Activities of daily living
44	61049	CT=Adaptation, psychological
45	5854	CT=Clinical trials as topic/*methods

**Tabelle 20: Suchstrategie (methodisch-theoretische Recherche) – Fortsetzung**

Schritt	Treffer	Suchterminus
46	4494	CT=Clinical trials as topic/*standards
47	3122	CT=Clinical trials as topic/*statistics & numerical data
48	7616	CT=Data Collection/*methods
49	1228	CT=Data Collection/*statistics & numerical data
50	158124	CT=Data interpretation, statistical
51	21934	CT=Endpoint determination
52	217	CT=Endpoint determination/*methods
53	76	CT=Endpoint determination/*statistics & numerical data
54	24342	CT=Factor analysis, statistical
55	3994	CT=Health Service Research/*methods
56	84311	CT=Health status
57	79146	CT=Health status indicators
58	27920	CT=Models, psychological
59	62627	CT=Models, statistical
60	80922	CT=Models, theoretical
61	275	CT=Outcome assessment/*methods
62	24	CT=Outcome assessment/*standards
63	109	CT=Outcome assessment/*statistics & numerical data
64	78943	CT=Pain measurement
65	7103	CT=Pain measurement/*methods
66	17333	CT=Patient participation
67	810	CT=Patient participation/*methods
68	84542	CT=Patient satisfaction
69	3701	CT=Patient satisfaction/*statistics & numerical data
70	11884	CT=Psychological theory
71	736	CT=Psychology/*methods
72	460	CT=Psychology/*statistics & numerical data
73	53052	CT=Psychometrics
74	914	CT=Psychometrics/*instrumentation
75	2499	CT=Psychometrics/*methods
76	592	CT=Psychometrics/*standards
77	201085	CT=Quality of life
78	6429	CT=Quality of life/*psychology
79	347589	CT=Questionnaires
80	5334	CT=Questionnaires/*standards
81	216450	CT=Reproducibility of Results
82	740304	CT=Research design
83	114	CT=Self assessment and CT=psychology
84	52599	CT=Self concept
85	893038	CT=Time factors
86	784207	CT=Treatment outcome
87	25164425	CT=Humans
88	3619353	43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77 OR 78 OR 79 OR 80 OR 81 OR 82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86
89	7643	10 AND 42
90	5025	10 AND 88
91	9167	89 OR 90
92	6078	2 AND 87 AND 91
93	28544467	PY=1990 to 2000 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)
94	1134	92 AND 93

**Tabelle 20: Suchstrategie (methodisch-theoretische Recherche) – Fortsetzung**

Schritt	Treffer	Suchterminus
95	9791022	PY=2001 to 2003 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)
96	1011	92 AND 95
97	11467029	PY=2004 to 2006 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)
98	1773	92 AND 97
99	4125130	PY=2007 to 2007 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)
100	973	92 AND 99
101	5077407	PY=2008 to 2009 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)
102	1187	92 AND 101
103	627	Check duplicates: unique in s=94
104	553	Check duplicates: unique in s=96
105	992	Check duplicates: unique in s=98
106	522	Check duplicates: unique in s=100
107	711	Check duplicates: unique in s=102
108	3405	103 OR 104 OR 105 OR 106 OR 107

## 9.3 Empirische Recherche (Strategie + Treffer)

### 9.3.1 DIMDI-Datenbanken, Rheumatoide Arthritis, Recherchezeitraum 2005 bis 2009

**Tabelle 22: Suchstrategie (Recherche: Rheumatoide Arthritis; Datum: 05.08.2009)**

Schritt	Treffer	Suchterminus
1	108112193	KR03 KL97 SP97 TVPP TV01 ME60 CV72 BA26 EM74 EA08 II78 IS74 CDSR93 DAHTA LQ97 CDAR94 INAHTA SM78 CCTR93 CB85 NHSEED CC00 AR96 GA03 GM03 HG05 KP05 VV00 ZT00 MK77 ED93 HN69 AZ72 IA70 DH64 DD83 AN83 T165 TB69
2	19059664	PY=2005 to 2009 AND (LA=GERMAN OR LA=ENGLISH OR LA=DEUTSCH OR LA=Englisch)
3	143163	2 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
4	56172	2 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
5	11976	2 AND CTG=RANDOMISIERUNG
6	23190	2 AND CT D RANDOM ALLOCATION
7	12059	2 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
8	3233	2 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
9	10278	2 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
10	18611	2 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
11	60498	2 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
12	71658	2 AND CT D PLACEBO?
13	21360	2 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
14	5649	2 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
15	30900	2 AND RCT
16	381557	2 AND (RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
17	130406	2 AND (RANDOMISED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CLINICAL? ? STUD?)
18	547472	2 AND (RANDOMISED? ? STUD? OR RANDOMISED? ? TRIAL?)
19	30434	2 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
20	42637	2 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
21	18083	2 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
22	161809	2 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
23	302	2 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
24	106	2 AND EINFACH? ? ?BLIND?
25	430	2 AND DOPPEL? ? ?BLIND?

**Tabelle 21: Suchstrategie (Recherche: Rheumatoide Arthritis) – Fortsetzung**

Schritt	Treffer	Suchterminus
26	5	2 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
27	11	2 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
28	234051	2 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
29	2482	2 AND ZUFALL?
30	74584	2 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
31	33	2 AND UEBERKREUZ?
32	224086	2 AND PLA#EBO?
33	61744	2 AND MASK?
34	823412	3 to 33
35	82408	FT=Rheumatoide, Arthritis
36	427	FT=Chronisch#, Polyarthritis
37	385672	FT=rheumatoid#, arthritis#
38	385866	35 to 37
39	14827712	FT=?therapy?
40	4052485	FT=?therapie?
41	643691	FT=?rehabilitation?
42	15544350	39 to 41
43	7196	34 and 38 and 42
44	4265968	PY=2005 to 2005
45	4424680	PY=2006 to 2006
46	4554277	PY=2007 to 2007
47	4547180	PY=2008 to 2008
48	2396012	PY=2009 to 2009
49	1479	43 and 44
50	1638	43 and 45
51	1563	43 and 46
52	1692	43 and 47
53	824	43 and 48
54	830	check duplicates: unique in s=49
55	919	check duplicates: unique in s=50
56	980	check duplicates: unique in s=51
57	974	check duplicates: unique in s=52
58	466	check duplicates: unique in s=53
59	4169	54 to 58
60	4778109	FT=children or child or kinder or kind
61	3994	59 not 60

### 9.3.2 DIMDI-Datenbanken, Mammakarzinom, Recherchezeitraum 2005 bis 2009

**Tabelle 23: Suchstrategie (Recherche: Mammakarzinom; Datum: 05.08.2009)**

Schritt	Treffer	Suchterminus
1	108112193	KR03 KL97 SPPP SP97 TVPP TV01 ME60 CV72 BA26 EM74 EA08 II78 IS74 CDSR93 DAHTA LQ97 CDAR94 INAHTA SM78 CCTR93 CB85 NHSEED CC00 AR96 GA03 GM03 HG05 KP05 VV00 ZT00 MK77 ED93 HN69 AZ72 IA70 DH64 DD83 AN83 T165 TB69
2	19059664	PY=2005 to 2009 AND (LA=GERMAN OR LA=ENGLISH OR LA=DEUTSCH OR LA=Englisch)
3	143163	2 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
4	56172	2 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
5	11976	2 AND CTG=RANDOMISIERUNG
6	23190	2 AND CT D RANDOM ALLOCATION

**Tabelle 22: Suchstrategie (Recherche: Mammakarzinom) – Fortsetzung**

Schritt	Treffer	Suchterminus
7	12059	2 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
8	3233	2 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
9	10278	2 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
10	18611	2 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
11	60498	2 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
12	71658	2 AND CT D PLACEBO?
13	21360	2 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
14	5649	2 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
15	30900	2 AND RCT
16	381557	2 AND (RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
17	130406	2 AND (RANDOMISED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CLINICAL? ? STUD?)
18	547472	2 AND (RANDOMISED? ? STUD? OR RANDOMISED? ? TRIAL?)
19	30434	2 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
20	42637	2 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
21	18083	2 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
22	161809	2 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
23	302	2 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
24	106	2 AND EINFACH? ? ?BLIND?
25	430	2 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
26	5	2 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
27	11	2 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
28	234051	2 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
29	2482	2 AND ZUFALL?
30	74584	2 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
31	33	2 AND UEBERKREUZ?
32	224086	2 AND PLA#EBO?
33	61744	2 AND MASK?
34	823412	3 to 33
35	3729	FT=Brustkrebs
36	9745	FT=Mammakarzinom
37	744510	FT=breast cancer
38	308495	FT=breast neoplasm?
39	26035	FT=Breast Tumors
40	6487	FT=Cancer of Breast
41	3678	FT=Human Mammary Carcinoma
42	29776	FT=Mammary Carcinoma
43	28650	FT=Mammary Neoplasm?
44	28459	FT=Mammary Neoplasms
45	305804	FT=Neoplasms, Breast
46	26473	FT=Tumors, Breast
47	767730	FT=breast # # cancer?
48	308746	FT=breast # # neoplasm?
49	135904	FT=breast # # carcinom?
50	10022	FT=breast # # tumour?
51	62075	FT=breast # # tumor?
52	15837	FT=malignan? # # breast
53	32708	FT=cancer? # # breast
54	1231	FT=neoplasm? # # breast
55	38586	FT=carcinom? # # breast
56	3387	FT=tumour? # # breast

**Tabelle 22: Suchstrategie (Recherche: Mammakarzinom) – Fortsetzung**

Schritt	Treffer	Suchterminus
57	16139	FT=tumor? # # breast
58	15837	FT=malignan? # # breast
59	1000526	35 to 58
60	23448	34 and 59
61	14827712	FT=?therapy?
62	4052485	FT=?therapie?
63	643691	FT=?rehabilitation?
64	15544350	61 to 63
65	18014	60 and 64
66	211194	3 to 5
67	3908	65 and 66
68	8689962	PY=2005 to 2006
69	9101089	PY=2007 to 2008
70	132	(PY=2007 to 2008) AND PY=2009
71	2396012	PY=2009
72	1734	67 and 68
73	1836	67 and 69
74	338	67 and 71
75	804	check duplicates: unique in s=72
76	941	check duplicates: unique in s=73
77	199	check duplicates: unique in s=74
78	1944	75 to 77

## 9.4 Kriterienkatalog zur Bewertung der methodischen Studienqualität

**Tabelle 24: Kriterien zur Bewertung der methodischen Studienqualität**

Kriterium	Erfüllt	Nicht-erfüllt	Unklar	Bemerkungen
1. Generierung der Randomisierungssequenz				
2. Verdeckte Zuordnung				
3. Verblindung von Patienten, Behandlern und Untersuchern der Zielgrößen				
4. Vollständigkeit der Daten				
5. Selektive Berichterstattung				
6. Andere Quellen für verzerrende Einflüsse				

### Operationalisierung:

- Ad 1: Ist das Verfahren zur Generierung der Randomisierungssequenz transparent beschrieben und als adäquat anzusehen?
- Ad 2: Ist das Verfahren zur verdeckten Gruppenzuordnung transparent beschrieben und als adäquat anzusehen?
- Ad 3: Waren Patienten, Behandler und diejenigen, die die Zielgrößen erheben verblindet gegenüber der Zuordnung des Probanden zur Verum- oder Kontrollgruppe?
- Ad 4: Wurde adäquat mit fehlenden Daten umgegangen?
- Ad 5: Ist der Bericht frei von Hinweisen auf selektive Berichterstattung? – hier: Werden für alle im Methodenteil spezifizierten Zielgrößen Ergebnisse berichtet?
- Ad 6: Ist der Studienbericht frei von Hinweisen auf weitere Probleme, die zu verzerrten Ergebnissen führen könnten? – hier: Waren die Untersuchungsgruppen zu Studienbeginn vergleichbar hinsichtlich prognostisch relevanter Kriterien?

Adaptiert nach: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. Chapter 8.5 The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

## 9.5 In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur (methodisch-theoretische Recherche)

### 9.5.1 Kein Methodenbezug

1. Atherton PJ, Sloan JA. Rising importance of patient-reported outcomes. *The lancet oncology* 2006; 7(11): 883.
2. Bakker CH. Patient-oriented outcome assessment in rheumatic diseases. *Journal of Rehabilitation Sciences* 1995; 8(3): 89.
3. Boguniewicz M, Abramovits W, Paller A, Whitaker-Worth DL, Prendergast M, Cheng JW, Wang P, Tong KB. A multiple-domain framework of clinical, economic, and patient-reported outcomes for evaluating benefits of intervention in atopic dermatitis. *Journal of drugs in dermatology: JDD* 2007; 6(4): 416. United States.
4. Bourgeois FT, Porter SC, Valim C, Jackson T, Cook EF, Mandl KD. The value of patient self-report for disease surveillance. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA* 2007; 14(6): 765.
5. Bruner DW, Bryan CJ, Aaronson N, Blackmore CC, Brundage M, Cella D, Ganz PA, Gotay C, Hinds PS, Kornblith AB, Movsas B, Sloan J, Wenzel L, Whalen G, National Cancer Institute. Issues and challenges with integrating patient-reported outcomes in clinical trials supported by the National Cancer Institute-sponsored clinical trials networks. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(32): 5051.
6. Cuschieri A. Patient reported outcomes: Cinderella subject, no more. *Surgical endoscopy* 2007; 21(4): 501.
7. deLateur BJ. The 29th Walter J. Zeiter Lecture. Quality of life: a patient-centered outcome. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1997; 78(3): 237
8. Ebell MH, Barry HC, Slawson DC, Shaughnessy AF. Finding POEMs in the medical literature. *The Journal of family practice* 1999; 48(5): 350.
9. Efficace F, Horneber M, Lejeune S, Van Dam F, Leering S, Rottmann M, Aaronson NK. Methodological quality of patient-reported outcome research was low in complementary and alternative medicine in oncology. *Journal of clinical epidemiology* 2006; 59(12): 1257.
10. Fries JF. HAQ-its uses now: Moving beyond HAQ in future? *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65([Suppl. 2]): 3.
11. Glenn LL. Patient-reported medical outcomes according to physician type and region. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 1995; 85(6): 328.
12. Gondek K, Sagnier PP, Gilchrist K, Woolley JM. Current status of patient-reported outcomes in industry-sponsored oncology clinical trials and product labels. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(32): 5087.
13. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(8): 1355.
14. Kazis LE, Miller DR, Skinner KM, Lee A, Ren XS, Clark JA, Rogers WH, Spiro A, III, Selim A, Linzer M, Payne SM, Mansell D, Fincke RG. Patient-reported measures of health: The Veterans Health Study. *The Journal of ambulatory care management* 2004; 27(1): 70.
15. Kazis LE, Miller DR, Skinner KM, Lee A, Ren XS, Clark JA, Rogers WH, Spiro A III A, Selim A, Linzer M, Payne SMC, Mansell D, Fincke BG. Applications of methodologies of the Veterans Health Study in the VA Healthcare System: Conclusions and summary. *Journal of Ambulatory Care Management* 2006; 29(2): 182.
16. Liang MH, Shadick N. Feasibility and utility of adding disease-specific outcome measures to administrative databases to improve disease management. *Annals of internal medicine* 1997; 127(8 Pt 2): 739.
17. Mathers SA, Chesson RA, Proctor JM, McKenzie GA, Robertson E. The use of patient-centered outcome measures in radiology: a systematic review. *Academic radiology* 2006; 13(11): 1394.

18. Meissner K. Preferring patient-reported to observer-reported outcomes substantially influences the results of the updated systematic review on placebos by Hróbjartsson and Gøtzsche. *Journal of internal medicine* 2005; 257([4]): 394. England.
19. Mittleman BB, Lipsky PE. Patient-centered outcomes: A bridge too far? *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006; 2(9): 457.
20. Moinpour CM, Denicoff AM, Bruner DW, Kornblith AB, Land SR, O'Mara A, Trimble E. Funding patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(32): 5100.
21. Mullins CD. Patient-reported outcomes: Déjà Vu? *Clinical therapeutics* 2004; 26([12]): 2140. United States.
22. Pouwer F. Omissions impact measurements of patient-reported outcomes. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2008; 17([6]): 963. Netherlands.
23. Puhan MA, Soesilo I, Guyatt GH, Schünemann HJ. Combining scores from different patient reported outcome measures in meta-analyses: when is it justified? *Health and quality of life outcomes* 2006; 4: 94.
24. Stewart KA, Neumann PJ. FDA actions against misleading or unsubstantiated economic and quality-of-life promotional claims: an analysis of warning letters and notices of violation. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2002; 5(5): 390.
25. Strand CV, Crawford B. Longterm treatment benefits are best reflected by patient reported outcomes. *The Journal of rheumatology* 2007; 34([12]): 2317. Canada.
26. Thom DH. Training physicians to increase patient trust. *Journal of evaluation in clinical practice* 2000; 6(3): 245.
27. Todd KH. Patient-oriented outcome measures: the promise of definition. *Annals of emergency medicine* 2001; 38([6]): 672. United States.
28. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, Revicki DA, Symonds T, Parada A, Alonso J, Valderas JM, Alonso J, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, Revicki DA, Symonds T, Parada A. A relevant study was missed in our systematic review on the impact of patient-reported outcomes in clinical practice. *Quality of Life Research* 2008; 17(6): 965.
29. Vogelsang G, Brahmer JR. Patient-reported outcomes and managed care decisions: Quality of life and related components. *American Journal of Managed Care* 2002; 8(18 Suppl.): 548.

### 9.5.2 Betrachtung einzelner Instrumente

1. Andres PL, Haley SM, Ni PS. Is patient-reported function reliable for monitoring postacute outcomes? *American journal of physical medicine & rehabilitation/Association of Academic Physiatrists* 2003; 82(8): 614.
2. Atkinson MJ, Wishart PM, Wasil BI, Robinson JW. The Self-Perception and Relationships Tool (S-PRT): a novel approach to the measurement of subjective health-related quality of life. *Health and quality of life outcomes* 2004; 2: 36.
3. Bearon LB, Crowley GM, Chandler J, Robbins MS, Studenski S. Personal functional goals: A new approach to assessing patient-centered outcomes. *Journal of Applied Gerontology* 2000; 19(3): 326.
4. Coster WJ, Haley SM, Jette AM. Measuring patient-reported outcomes after discharge from inpatient rehabilitation settings. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2006; 38(4): 237.
5. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *American family physician* 2004; 69(3): 548.

6. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman JL, Ewigman B, Bowman M. Simplifying the language of evidence to improve patient care: Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in medical literature. *The Journal of family practice* 2004; 53(2): 111.
7. Emery MP, Perrier LL, Acquadro C. Patient-reported outcome and quality of life instruments database (PROQOLID): frequently asked questions. *Health and quality of life outcomes* 2005; 3: 12.
8. Fongwa MN, Hays RD, Gutierrez PR, Stewart AL. Psychometric characteristics of a patient satisfaction instrument tailored to the concerns of African Americans. *Ethnicity & disease* 2006; 16(4): 948.
9. Hays RD, Liu H, Spritzer K, Cella D. Item response theory analyses of physical functioning items in the medical outcomes study. *Medical care* 2007; 45(5 Suppl 1): 32.
10. Igl W, Zwingmann C, Faller H. Änderungssensitivität von Fragebögen zur Erfassung der subjektiven Gesundheit – Ergebnisse einer prospektiven vergleichenden Studie. Sensitivity to change of questionnaires measuring subjective health – results of a prospective comparative study. *Die Rehabilitation* 2006; 45(4): 232.
11. Irwin DE, Varni JW, Yeatts K, DeWalt DA. Cognitive interviewing methodology in the development of a pediatric item bank: A patient reported outcomes measurement information system (PROMIS) study. *Health and quality of life outcomes* 2009; 7.
12. Lipscomb J, Snyder CF, Gotay CC. Cancer outcomes measurement: Through the lens of the Medical Outcomes Trust framework. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2007; 16(1): 143.
13. Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, Stratford PW, Alonso J, Patrick DL, Bouter LM, de Vet HC. Protocol of the COSMIN study: COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments. *BMC medical research methodology* 2006; 6: 2.
14. Morris LA, Miller DW. The regulation of patient-reported outcome claims: need for a flexible standard. *Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2002; 5(4): 372.
15. Stewart AL, Nápoles-Springer AM, Gregorich SE, Santoyo-Olsson J. Interpersonal processes of care survey: patient-reported measures for diverse groups. *Health services research* 2007; 42(3 Pt 1): 1235.

### **9.5.3 Kein direkter PRO-Bezug**

1. Auroy Y, Benhamou D, Amalberti R. Time to widen our horizons in perioperative medicine: a plea in favor of using patient-centered outcomes. *Anesthesiology* 2009; 110([2]): 209. United States.
2. Benoit A, Dykes P, Chang F, Gertman P, Vandever W, Li Q, Wald J. Using electronic questionnaires to collect patient reported history. *AMIA. Annual Symposium proceedings/AMIA Symposium. AMIA Symposium* 2007; 871.
3. Veitch PC. A comparison of patient-reported reasons for encounter and provider-reported diagnoses. *Family practice* 1995; 12(4): 408.

## **9.6 In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur (Studien)**

### **9.6.1 Kein Bezug zur Chemo-/Antikörpertherapie als Intervention**

1. O. N. Radiotherapy plus tamoxifen reduces local recurrence rates in older women with early breast cancer compared with tamoxifen alone. *Evidence-Based Healthcare and Public Health* 2005; 9(1): 77-78.
2. O. N. After lumpectomy, overall survival is similar with tamoxifen alone compared with tamoxifen plus radiotherapy in elderly women with early stage breast cancer. *Evidence-Based Healthcare and Public Health* 2005; 9(1): 79-80.

3. O. N. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer 606. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O* 2006; 4(10): 719-721.
4. Adams J, Burrige J, Mullee M, Hammond A, Cooper C. The clinical effectiveness of static resting splints in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008; 47(10): 1548-1553.
5. Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(7): 516-525.
6. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS, Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis research & therapy* 2005; 7(N4): 796-806.
7. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS, Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis – Defining criteria for disease activity states. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(N9): 2625-2636.
8. Aletaha D, Ward MM. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(2): 227-233.
9. Aletaha D. Pooled indices to measure rheumatoid arthritis activity: A good reflection of the physician's mind? *Arthritis Research and Therapy* 2006; 8(1).
10. Aletaha D, Strand V, Smolen JS, Ward MM. Responsiveness of the health assessment questionnaire disability index (HAQ) to biologics in comparison to placebo in clinical trials of rheumatoid arthritis (RA): Effects of RA duration. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65([Suppl. 2]): 95.
11. Aletaha D, Smolen JS, Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best practice & research in rheumatology* 2007; 21(N4): 663-675.
12. Aletaha D, Smolen J. Is computer-assisted management necessary for patients with early rheumatoid arthritis?: Commentary. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2008; 4(7): 338-339.
13. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. The importance of reporting disease activity states in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(9): 2622-2631.
14. Aletaha D, Strand V, Smolen JS, Ward MM. Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(2): 238-243.
15. Aletaha D, Smolen J. Rheumatoide Arthritis: Zielkriterien der Behandlung. *Rheumatoid arthritis: Target outcome for treatment. Zeitschrift für Rheumatologie* 2009; 68(1): 10-15.
16. Allen M, Oberle K, Grace M, Russell A, Adewale AJ. A randomized clinical trial of elk velvet antler in rheumatoid arthritis. *Biological research for nursing* 2008; 9(3): 254-261.
17. Alten RE, Zerbini C, Jeka S, Irazoque F, Khatib F, Emery P, Bertasso A, Rabbia M, Caulfield JP. Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy. *Annals of the rheumatic diseases* 2009.
18. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Emery CF, Thornton LM, Young DC, Carson WE, III. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial 82. *Cancer* 2008; 113(12): 3450-3458.
19. Andersen J, Kamby C, Ejlersen B, Cold S, Ewertz M, Jacobsen EH, Philip P, Møller KA, Jensen D, Møller S. Tamoxifen for one year versus two years versus 6 months of Tamoxifen and 6 months of megestrol acetate: a randomized comparison in postmenopausal patients with high-risk breast cancer (DBCG 89C). *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2008; 47(4): 718-724.
20. Anderson JJ. Mean changes versus dichotomous definitions of improvement. *Statistical Methods in Medical Research* 2007; 16(1): 7-12.

21. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M, Hart G, Bartelink H. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2007; 82(3): 265-271.
22. Apostolopoulos V, Pietersz GA, Tsibanis A, Tsikkinis A, Drakaki H, Loveland BE, Piddlesden SJ, Plebanski M, Pouniotis DS, Alexis MN, McKenzie IF, Vassilaros S. Pilot phase III immunotherapy study in early-stage breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1 [ISRCTN71711835]. *Breast cancer research: BCR* 2006; 8(3): 27.
23. Aranda S, Schofield P, Weih L, Milne D, Yates P, Faulkner R. Meeting the support and information needs of women with advanced breast cancer: a randomised controlled trial. *British journal of cancer* 2006; 95(6): 667-673.
24. Arcangeli G, Pinnarò P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006; 64(1): 161-167.
25. Arriagada R, Lê MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonnetterre J, Namer M, Delozier T, Hill C, Tursz T. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(3): 389-396.
26. Arving C, Sjöden PO, Bergh J, Lindström AT, Wasteson E, Glimelius B, Brandberg Y. Satisfaction, utilisation and perceived benefit of individual psychosocial support for breast cancer patients – a randomised study of nurse versus psychologist interventions. *Patient education and counseling* 2006; 62(2): 235-243.
27. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, Naderi N, Chamari M, Fatehi F, Zarei M. Effect of conjugated linoleic acid, vitamin E and their combination on lipid profiles and blood pressure of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. *Vascular health and risk management* 2008; 4(6): 1423-1432.
28. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, Salimzadeh A, Naderi N, Maryam C. Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2009; 12(1): 20-28.
29. Baillet A, Payraud E, Niderprim VA, Nissen MJ, Allenet B, François P, Grange L, Casez P, Juvin R, Gaudin P. A dynamic exercise programme to improve patients' disability in rheumatoid arthritis: a prospective randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009; 48(4): 410-415.
30. Banerjee S, Pancholi S, A'hern R, Ghazoui Z, Smith IE, Dowsett M, Martin LA. The effects of neoadjuvant anastrozole and tamoxifen on circulating vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in breast cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14(9): 2656-2663.
31. Bansback N, Ara R, Karnon J, Anis A. Economic evaluations in rheumatoid arthritis: a critical review of measures used to define health States. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(5): 395-408.
32. Barnett GC, Wilkinson J, Moody AM, Wilson CB, Sharma R, Klager S, Hoole ACF, Twyman N, Burnet NG, Coles CE. A randomised controlled trial of forward-planned radiotherapy (IMRT) for early breast cancer: Baseline characteristics and dosimetry results. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92(1): 34-41.
33. Baron G, Boutron I, Giraudeau B, Ravaud P. Reporting of radiographic methods in randomised controlled trials assessing structural outcomes in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(5): 651-657.

34. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(22): 3259-3265.
35. Beaver K, Tysver-Robinson D, Campbell M, Twomey M, Williamson S, Hindley A, Susnerwala S, Dunn G, Luker K. Comparing hospital and telephone follow-up after treatment for breast cancer: Randomised equivalence trial. *BMJ* 2009; 338(7690): 337-340.
36. Beex L, Rose C, Mouridsen H, Jassem J, Nooij M, Estape J, Paridaens R, Piccart M, Gorlia T, Lardenoije S, Baila L. Continuous versus intermittent tamoxifen versus intermittent/alternated tamoxifen and medroxyprogesterone acetate as first line endocrine treatment in advanced breast cancer: an EORTC phase III study (10863). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2006; 42(18): 3178-3185.
37. Belfiglio M, Valentini M, Pellegrini F, De Berardis G, Franciosi M, Rossi MC, Sacco M, Nicolucci A, Interdisciplinary Group for Cancer Care Evaluated (GIVIO) Group. Twelve-year mortality results of a randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early-stage breast carcinoma patients (SITAM 01). *Cancer* 2005; 104(11): 2334-2339.
38. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: Five years of monitoring of a prospective trial. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2006; 59(1): 27-34.
39. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR, START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The lancet oncology* 2008; 9(4): 331-341.
40. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR, START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9618): 1098-1107.
41. Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2005; 21(2): 131-136.
42. Berkhof J, Knol DL, Rijmen F, Twisk JW, Uitdehaag BJ, Boers M. Relapse-remission and remission-relapse switches in rheumatoid arthritis patients were modeled by random effects. *Journal of clinical epidemiology* 2009.
43. Bernateck M, Becker M, Schwake C, Hoy L, Passie T, Parlesak A, Fischer MJ, Fink M, Karst M. Adjuvant Auricular Electroacupuncture and Autogenic Training in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine – Research Practice Perspectives – Wissenschaft Praxis Perspektiven* 2008; 15(4): 187-193.
44. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ, EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(21): 3381-3387.

45. Bilberg A, Ahlmén M, Mannerkorpi K. Moderately intensive exercise in a temperate pool for patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2005; 44(4): 502-508.
46. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(1): 50-52.
47. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, Mouridsen HT. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2008; 47(4): 672-681.
48. Bloch DA, Lai TL, Su Z, Tubert-Bitter P. A combined superiority and non-inferiority approach to multiple endpoints in clinical trials. *Statistics in medicine* 2007; 26(6): 1193-1207.
49. Bo Y, Li HS, Qi YC, Lu MY. Clinical study on treatment of mammary cancer by shenqi fuzheng injection in cooperation with chemotherapy. *Chinese journal of integrative medicine* 2007; 13(1): 37-40.
50. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, Paladini G, Mesiti M, Romeo D, Rinaldini M, Scali S, Porpiglia M, Benedetto C, Restuccia N, Buzzi F, Franchi R, Massidda B, Distante V, Amadori D, Sismondi P. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(22): 5138-5147.
51. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, Rinaldini M, Scali S, Porpiglia M, Benedetto C, Restuccia N, Buzzi F, Franchi R, Massidda B, Distante V, Amadori D, Sismondi P. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2006; 17 Suppl 7: 10-14.
52. Bono P, Kellokumpu-Lehtinen PL, Alanko T, Kokko R, Asola R, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkö S, Kataja V, Leinonen M, Joensuu H. Docetaxel 100 versus 80 mg/m<sup>2</sup> as adjuvant treatments of early breast cancer: an exploratory analysis of a randomised trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2009; 20([3]): 595-596. England.
53. Bostner J, hnrström Waltersson M, Fornander T, Skoog L, Nordenskjöld B, Stål O. Amplification of CCND1 and PAK1 as predictors of recurrence and tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer. *Oncogene* 2007; 26(49): 6997-7005.
54. Bottini A, Berruti A, Brizzi MP, Bersiga A, Generali D, Allevi G, Aguggini S, Bolsi G, Bonardi S, Tondelli B, Vana F, Tampellini M, Alquati P, Dogliotti L. Cytotoxic and antiproliferative activity of the single agent epirubicin versus epirubicin plus tamoxifen as primary chemotherapy in human breast cancer: a single-institution phase III trial. *Endocrine-related cancer* 2005; 12(2): 383-392.
55. Bottomley A, Aaronson NK. International perspective on health-related quality-of-life research in cancer clinical trials: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(32): 5082-5086.
56. Bradley JD, Dmitrienko AA, Kivitz AJ, Gluck OS, Weaver AL, Wiesenhutter C, Myers SL, Sides GD. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of LY333013, a selective inhibitor of group II secretory phospholipase A<sub>2</sub>, in the treatment of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2005; 32(3): 417-423.
57. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hinüber U, Rockwitz K, Heitz W, Pichlmeier U, Guimbal-Scholck C, Brandt A, MC MTX. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(1): 73-81.

58. Bresnihan B, Baeten D, Firestein GS, Fitzgerald OM, Gerlag DM, Haringman JJ, McInnes IB, Reece RJ, Smith MD, Ulfgren AK, Veale DJ, Tak PP, Special Interest Group. Synovial tissue analysis in clinical trials. *The Journal of rheumatology* 2005; 32(12): 2481-2484.
59. Brezinschek HP. Kommentar des Experten: Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial Expert comments on: "Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial". *Journal fur Mineralstoffwechsel* 2008; 15(2): 106-107.
60. Brodin N, Eurenus E, Jensen I, Nisell R, Opava CH, PARA Study Group. Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: a multicenter, randomized, controlled study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(3): 325-331.
61. Bruyn GA, Tate G, Caeiro F, Maldonado-Cocco J, Westhovens R, Tannenbaum H, Bell M, Forre O, Bjorneboe O, Tak PP, Abeywickrama KH, Bernhardt P, van Riel PL, RADD Study Group. Everolimus in patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a 3-month, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, proof-of-concept study. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(8): 1090-1095.
62. Buchholz TA, Strom EA, Oswald MJ, Perkins GH, Oh J, Domain D, Yu TK, Woodward WA, Tereffe W, Singletary SE, Thomas E, Buzdar AU, Hortobagyi GN, McNeese MD. Fifteen-year results of a randomized prospective trial of hyperfractionated chest wall irradiation versus once-daily chest wall irradiation after chemotherapy and mastectomy for patients with locally advanced noninflammatory breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006; 65(4): 1155-1160.
63. Bulthuis Y, Mohammad S, Braakman-Jansen LMA, Drossaers-Bakker KW, Van Laar MAFJD. Cost-effectiveness of intensive exercise therapy directly following hospital discharge in patients with arthritis: Results of a randomized controlled clinical trial. *Arthritis Care and Research* 2008; 59(2): 247-254.
64. Burge DJ RA, Bookbinder SA, Kivitz AJ, Fleischmann RM, Shu C, Bannink J. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of TRU-015, a CD20-Directed Small Modular Immunopharmaceutical Protein Therapeutic, in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Clinical Study. *Clinical therapeutics* 2008; 30(N10): 1806-1816.
65. Burmester GR RA, Mariette X, Montecucco C, Montegudo-Saez I, Malaise M, Tzioufas AG, Bijlsma JWW, Unnebrink K, Kary S, Kupper H, Res Active Rheumatoid Arthritis T. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(N6): 732-739.
66. Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, Jeka S, Krueger K, Szechinski J, Alten R. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9608): 205-214.
67. Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Nabholz JM, Arimidex TAoiCTG. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *The lancet oncology* 2006; 7(8): 633-643.
68. Buzdar AU, Cuzick J. Anastrozole as an adjuvant endocrine treatment for postmenopausal patients with breast cancer: emerging data. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2006; 12(3 Pt 2): 1037.
69. Cady B. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in elderly patients with T1N0 breast cancer: Results after long-term follow-up. *Annals of surgery* 2005; 242(1): 7-9.

70. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clinical breast cancer* 2009; 9(1): 39-44.
71. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, Carli F, Bruzzi P, Dozin B. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: Results of randomized trial. *Annals of Oncology* 2009; 20(6): 1001-1007.
72. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L, MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368(9549): 1771-1781.
73. Cannon GW, Pincus SH, Emkey RD, Denes A, Cohen SA, Wolfe F, Saway PA, Jaffer AM, Weaver AL, Cogen L, Schindler JD. Double-blind trial of recombinant gamma-interferon versus placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. 1989. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(2 Suppl): 79-88.
74. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, Steven M, Zoma A, Morrison E, Sambrook M, Wui Poon F, Hampson R, McDonald F, Tierney A, Henderson N, Ford I. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(2): 235-241.
75. Carson JW, Keefe FJ, Affleck G, Rumble ME, Caldwell DS, Beaupre PM, Kashikar-Zuck S, Sandstrom M, Weisberg JN. A comparison of conventional pain coping skills training and pain coping skills training with a maintenance training component: a daily diary analysis of short- and long-term treatment effects. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 2006; 7(9): 615-625.
76. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, Dube P, de Oliveira CT. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106(10): 2095-2103.
77. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A, TAC T. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2006; 100(3): 273-284.
78. Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC, Cook EF, McCurry T, Mizuguchi N, Paris KJ, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, McGlothlin TQ, McMasters KM, University of Louisville Breast Sentinel Lymph Node Study. Predicting patients at low probability of requiring postmastectomy radiation therapy. *Annals of surgical oncology* 2007; 14(2): 670-677.
79. Chan CL, Ho RT, Lee PW, Cheng JY, Leung PP, Foo W, Chow LW, Sham JS, Spiegel D. A randomized controlled trial of psychosocial interventions using the psychophysiological framework for Chinese breast cancer patients. *Journal of psychosocial oncology* 2006; 24(1): 3-26.
80. Chang J, Couture F, Young S, McWatters KL, Lau CY. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(12): 2597-2605.
81. Charles-Schoeman C, Khanna D, Furst DE, McMahon M, Reddy ST, Fogelman AM, Paulus HE, Park GS, Gong T, Ansell BJ. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *The Journal of rheumatology* 2007; 34(7): 1459-1464.

82. Chen GX, Li XJ, Quan SM, Chen JF, Zeng YY, Wang PX. Overall alkali in tongbiling for proliferation of lymphocytes and transferrin receptor of T lymphocytes. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(11): 218-220.
83. Chen GX, Liu QP, Huang QC, Ye LZ, Chen JF, Zeng YY. Tongbiling for interleukin 2 and its receptor alpha – chain in vivo and in vitro. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(15): 237-239.
84. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, Fein L, Romieu G, Buzdar A, Robertson JF, Brufsky A, Possinger K, Rennie P, Sapunar F, Lowe E, Piccart M. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior non-steroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(10): 1664-1670.
85. Chiesa MD, Passalacqua R, Michiara M, Franciosi V, Di Costanzo F, Bisagni G, Camisa R, Buti S, Tomasello G, Cocconi G, Italian Oncology Group for Clinical Research. Tamoxifen vs Tamoxifen plus 13-cis-retinoic acid vs Tamoxifen plus Interferon alpha-2a as first-line endocrine treatments in advanced breast cancer: updated results of a phase II, prospective, randomised multicentre trial. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 2007; 78(3): 204-209.
86. Chlebowski RT, Anderson G, Pettinger M, Lane D, Langer RD, Gilligan MA, Gillian MA, Walsh BW, Chen C, McTiernan A, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Archives of internal medicine* 2008; 168(4): 370-377.
87. Cho NS, Hwang JH, Chang HJ, Koh EM, Park HS. Randomized controlled trial for clinical effects of varying types of insoles combined with specialized shoes in patients with rheumatoid arthritis of the foot. *Clinical rehabilitation* 2009; 23(6): 512-521.
88. Chow LW, Cheng CW, Wong JL, Toi M. Serum lipid profiles in patients receiving endocrine treatment for breast cancer – the results from the Celecoxib Anti-Aromatase Neoadjuvant (CAAN) Trial. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomédecine & pharmacothérapie* 2005; 59 Suppl 2: 302-305.
89. Chow LW, Yip AY, Loo WT, Lam CK, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer 172. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2008; 111(1-2): 13-17.
90. Choy EH, Kingsley GH, Khoshaba B, Pipitone N, Scott DL, Intramuscular Methylprednisolone Study Group. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(9): 1288-1293.
91. Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, Scott DL, CARDERA (Combination Anti-Rheumatic Drugs in Early Rheumatoid Arthritis) Trial Group. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(5): 656-663.
92. Cinar N, Seckin U, Keskin D, Bodur H, Bozkurt B, Cengiz O. The effectiveness of early rehabilitation in patients with modified radical mastectomy. *Cancer nursing* 2008; 31(2): 160-165.
93. Classen CC, Kraemer HC, Blasey C, Giese-Davis J, Koopman C, Palesh OG, Atkinson A, DiMiceli S, Stonisch-Riggs G, Westendorp J, Morrow GR, Spiegel D. Supportive-expressive group therapy for primary breast cancer patients: a randomized prospective multicenter trial. *Psycho-oncology* 2008; 17(5): 438-447.
94. Clifford S, Barber N, Elliott R, Hartley E, Horne R. Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines. *Pharmacy World and Science* 2006; 28(3): 165-170.

95. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Láng I, Del Mastro L, Smith I, Chirgwin J, Nogaret JM, Pienkowski T, Wardley A, Jakobsen EH, Price KN, Goldhirsch A. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(5): 486-492.
96. Codish S, bu-Shakra M, Flusser D, Friger M, Sukenik S. Mud compress therapy for the hands of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International – Clinical and Experimental Investigations* 2005; 25(1): 49-54.
97. Cohen SB, Cheng TT, Chindalore V, Damjanov N, Burgos-Vargas R, Delora P, Zimany K, Travers H, Caulfield JP. Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2009; 60(2): 335-344.
98. Colleoni M, Orlando L, Sanna G, Rocca A, Maisonneuve P, Peruzzotti G, Ghisini R, Sandri MT, Zorzino L, Nolè F, Viale G, Goldhirsch A. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2006; 17(2): 232-238.
99. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Alvarez I, Del Mastro L, Ortmann O, Diedrich K, Coates AS, Bajetta E, Holmberg SB, Dodwell D, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Forbes J, Castiglione M, Stuart N, Stewart A, Fallowfield LJ, Bertelli G, Hall E, Bogle RG, Carpentieri M, Colajori E, Subar M, Ireland E, Bliss JM, Intergroup ES. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9561): 559-570.
100. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, Ladha AB, Proulx C, Vallance JK, Lane K, Yasui Y, Segal RJ. Moderators of the effects of exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled trial. *Cancer* 2008; 112(8): 1845-1853.
101. Cuzick J. The ATAC trial: the vanguard trial for use of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Expert review of anticancer therapy* 2007; 7(8): 1089-1094.
102. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, International Breast Cancer Intervention Study. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer – 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(4): 272-282.
103. Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L, Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *The lancet oncology* 2008; 9(12): 1143-1148.
104. d'Agostino MA, Ayril X, Baron G, Ravaud P, Breban M, Dougados M. Impact of ultrasound imaging on local corticosteroid injections of symptomatic ankle, hind-, and mid-foot in chronic inflammatory diseases. *Arthritis and rheumatism* 2005; 53(2): 284-292.
105. d'Elia HF, Carlsten H. The impact of hormone replacement therapy on humoral and cell-mediated immune responses in vivo in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of immunology* 2008; 68(6): 661-667.
106. Dai Z, Wan X, Kang H, Ji Z, Liu L, Liu X, Song L, Min W, Ma X. Clinical effects of shenqi fuzheng injection in the neoadjuvant chemotherapy for local advanced breast cancer and the effects on T-lymphocyte subsets. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan/sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine* 2008; 28(1): 34-38.
107. Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis and rheumatism* 2009; 60(5): 1232-1241.

108. Das SK, Pareek A, Mathur DS, Wanchu A, Srivastava R, Agarwal GG, Chauhan RS. Efficacy and safety of hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial – an Indian experience. *Current medical research and opinion* 2007; 23(9): 2227-2234.
109. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, Abeloff MD. Chemo-endocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(25): 5973-5982.
110. Dawczynski C, Schubert R, Hein G, Müller A, Eidner T, Vogelsang H, Basu S, Jahreis G. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *The British journal of nutrition* 2009; 101(10): 1517-1526.
111. De Buck PDM, le Cessie S, Vann Hout WB D, Peeters AJ, Runday HK, Westedt ML, Breedveld FC, Vliet Vlieland TPM. Randomized comparison of a multidisciplinary job-retention vocational rehabilitation program with usual outpatient care in patients with chronic arthritis at risk for job loss. *Arthritis Care and Research* 2005; 53(5): 682-690.
112. de Jong Z, Munneke M, Vilim V, Zwinderman AH, Kroon HM, Runday HK, Lems WF, Dijkmans BA, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP, Hazes JM, Degroot J. Value of serum cartilage oligomeric matrix protein as a prognostic marker of large-joint damage in rheumatoid arthritis – data from the RAPIT study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008; 47(6): 868-871.
113. de Jong Z, Munneke M, Kroon HM, van Schaardenburg D, Dijkmans BA, Hazes JM, Vliet Vlieland TP. Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* 2009; 28(6): 663-671.
114. de Sousa JA, Facina G, da Silva BB, Gebrim LH, de Sousa JA, Facina G, da Silva BB, Gebrim LH. Effects of low-dose tamoxifen on breast cancer biomarkers Ki-67, estrogen and progesterone receptors 1739. *International Seminars in Surgical Oncology* 2006; 3.
115. Dejaco C, Duftner C. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): A double-blind, randomised controlled trial. *Journal fur Mineralstoffwechsel* 2008; 15(2): 101.
116. del Rincón I, Escalante A. Update of TNF-alpha antagonists and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports* 2005; 7(5): 395-399.
117. Deshmane V, Krishnamurthy S, Melemed AS, Peterson P, Buzdar AU. Phase III double-blind trial of arzoxifene compared with tamoxifen for locally advanced or metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(31): 4967-4973.
118. Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *Journal of the American College of Nutrition* 2007; 26(1): 39-48.
119. Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, Gollan C, Bastert G, Sohn C, Schuetz F. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2008; 19(12): 2007-2011.
120. Dirix LY, Ignacio J, Nag S, Bapsy P, Gomez H, Raghunadharao D, Paridaens R, Jones S, Falcon S, Carpentieri M, Abbattista A, Lobelle JP. Treatment of advanced hormone-sensitive breast cancer in postmenopausal women with exemestane alone or in combination with celecoxib. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(8): 1253-1259.
121. Dixon JM, Renshaw L, Young O, Murray J, Macaskill EJ, McHugh M, Folkerd E, Cameron DA, A'Hern RP, Dowsett M. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(10): 1671-1676.

122. Díaz-González F, Alten RH, Bensen WG, Brown JP, Sibley JT, Dougados M, Bombardieri S, Durez P, Ortiz P, de-Miquel G, Staab A, Sigmund R, Salin L, Leledy C, Polmar SH. Clinical trial of a leucotriene B4 receptor antagonist, BIIL 284, in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(5): 628-632.
123. Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, Hawkins K, Cohen D, Stead M, Ash D. A randomised study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2005; 17(8): 618-622.
124. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, Peckitt C, Reise S, Ross G, Sharp G, Symonds-Tayler R, Tait D, Yarnold J, Breast Technology Group. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2007; 82(3): 254-264.
125. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, Salter J, Detre S, Hills M, Ashley S, Francis S, Walsh G, IMPACT t. Short-term changes in Ki-67 during neo-adjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2005; 11(2 Pt 2): 951.
126. Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'hern R, Sainsbury R, Baum M. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2006; 17(5): 818-826.
127. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S, Clack G, Coibion M, Bianco AR. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Human reproduction (Oxford, England)* 2006; 21(2): 545-553.
128. Dugina JL, Petrov VI, Babayeva AR, Martyushev-Poklad AV, Tcherevkova EV, Epstein OI, Sergeeva SA. A randomized, open-label, comparative, 6-month trial of oral ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor-alpha and diclofenac in rheumatoid arthritis. *International journal of tissue reactions* 2005; 27(1): 15-21.
129. Duric VM, Fallowfield LJ, Saunders C, Houghton J, Coates AS, Stockler MR, Duric VM, Fallowfield LJ, Saunders C, Houghton J, Coates AS, Stockler MR. Patients' preferences for adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: What makes it worthwhile? *British journal of cancer* 2005; 93(12): 1319-1323.
130. Dwyer J, Peterson J, Winters B, Liu W, Mitchell DC, Atkinson K. Do flavonoid intakes of post-menopausal women with breast cancer vary on very low fat diets? *Nutrition and cancer* 2008; 60(4): 450-460.
131. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Bathers S, Harvey P, Stanley A, Grieve RJ, Agrawal RK, Fernando IN, Brunt AM, McAdam K, O'Reilly S, Rea DW, Spooner D, Poole CJ, Investigators NEAT. NEAT: National Epirubicin Adjuvant Trial – toxicity, delivered dose intensity and quality of life. *British journal of cancer* 2008; 99(8): 1226-1231.
132. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: targeting of CD20. *Current directions in autoimmunity* 2005; 8: 175-192.
133. Eichler HG, Mavros P, Geling O, Hunsche E, Kong S. Association between health-related quality of life and clinical efficacy endpoints in rheumatoid arthritis patients after four weeks treatment with anti-inflammatory agents. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2005; 43(5): 209-216.
134. Eijsbouts AMM, Kempers MJE, Kramer RSA, Hopman MTE, van den Hoogen FHJ, Laan RFJM, Hermus ARMM, Sweep FCGJ, van de Putte LBA. Effect of naproxen on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology* 2009; 67(1): 22-28.

135. Ekim A, Armagan O, Tascioglu F, Oner C, Colak M. Effect of low level laser therapy in rheumatoid arthritis patients with carpal tunnel syndrome. *Swiss medical weekly: official journal of the Swiss Society of Infectious Diseases, the Swiss Society of Internal Medicine, the Swiss Society of Pneumology* 2007; 137(23-24): 347-352.
136. Elkan AC, Sjöberg B, Kolsrud B, Ringertz B, Hafström I, Frostegård J. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. *Arthritis research & therapy* 2008; 10(2): 34.
137. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(30): 4875-4882.
138. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson LG, Nordgren H, Anderson H, Garmo H, Holmberg L, Wallgren A, Swedish Breast Cancer Group. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2006; 45(5): 536-543.
139. Engvall IL, Svensson B, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I, Better Anti-Rheumatic FarmacO Therapy Study Group. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis research & therapy* 2008; 10(6): 128.
140. Eremin O, Walker MB, Simpson E, Heys SD, Ah-See AK, Hutcheon AW, Ogston KN, Sarkar TK, Segar A, Walker LG. Immuno-modulatory effects of relaxation training and guided imagery in women with locally advanced breast cancer undergoing multimodality therapy: a randomised controlled trial. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2009; 18(1): 17-25.
141. Eversden L, Maggs F, Nightingale P, Jobanputra P. A pragmatic randomised controlled trial of hydrotherapy and land exercises on global well being for people with rheumatoid arthritis (RA). *Aqualines News Hydro Ass Chart Physiother* 2006; 2006([1]): 12-13.
142. Eversden L, Maggs F, Nightingale P, Jobanputra P. A pragmatic randomised controlled trial of hydrotherapy and land exercises on overall well being and quality of life in rheumatoid arthritis. *BMC musculoskeletal disorders* 2007; 8: 23.
143. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, Coombes RC, Hall E. Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: A randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(6): 910-917.
144. Fautrel B, Clarke AE, Guillemin F, Adam V, St-Pierre Y, Panaritis T, Fortin PR, Menard HA, Donaldson C, Penrod JR. Valuing a hypothetical cure for rheumatoid arthritis using the contingent valuation methodology: the patient perspective. *The Journal of rheumatology* 2005; 32(3): 443-453.
145. Fiehn C, Jacki S, Heilig B, Lampe M, Wiesmüller G, Richter C, Röther E, Rochel E, Gao I. Eight versus 16-week re-evaluation period in rheumatoid arthritis patients treated with leflunomide or methotrexate accompanied by moderate dose prednisone. *Rheumatology international* 2007; 27(10): 975-979.
146. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(22): 1652-1662.
147. Fjøsne HE, Jacobsen AB, Lundgren S, Norwegian Breast Cancer Group. Adjuvant cyclic Tamoxifen and Megestrol acetate treatment in postmenopausal breast cancer patients – longterm follow-up 571. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2008; 34(1): 6-12.

148. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, Gay S, Forster A, Neidhart M, Künzler P, Enseleit F, Périat D, Hermann M, Nussberger J, Luscher TF, Corti R, Noll G, Ruschitzka F. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008; 117(17): 2262-2269.
149. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, Modafferi D, Zhou L, Bell D, Appleton B. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(8): 1006-1012.
150. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M, Arimidex TAOiCATG. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *The lancet oncology* 2008; 9(1): 45-53.
151. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC, Gray R, McConkey CC, Sutcliffe R, Quilliam J, Lowndes S. Long-term follow-up of a randomised trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2006; 17(3): 401-408.
152. Forrest CM, Stoy N, Stone TW, Harman G, Mackay GM, Oxford L, Darlington LG. Adenosine and cytokine levels following treatment of rheumatoid arthritis with dipyridamole. *Rheumatology international* 2006; 27(1): 11-17.
153. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *British journal of clinical pharmacology* 2007; 64(4): 517-526.
154. Forsblad d'Elia H, Pullerits R, Carlsten H, Bokarewa M. Resistin in serum is associated with higher levels of IL-1Ra in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008; 47(7): 1082-1087.
155. Francini G, Petrioli R, Montagnani A, Cadirni A, Campagna S, Francini E, Gonnelli S. Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. *British journal of cancer* 2006; 95(2): 153-158.
156. Franke A, Reiner L, Resch K. Long-term benefit of radon spa therapy in the rehabilitation of rheumatoid arthritis: a randomised, double-blinded trial. *Rheumatology International – Clinical and Experimental Investigations* 2007; 27(8): 703-713.
157. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(9): 1294-1298.
158. Frassoldati A, Guarneri V, Piacentini F, Jovic G, Giovannelli S, Oliva C, Conte PF. Letrozole versus letrozole plus Lapatinib (GW572016) in hormone-sensitive, HER2-negative operable breast cancer: a double-blind, randomized, phase II study with biomarker evaluation (EGF109077-LAP107692/LETLOB). *Clinical breast cancer* 2008; 8(1): 97-100.
159. Freitas R, Jr., Oliveira ELC, Pereira RJ, Silva MAC, Esperidião MD, Zampronha RAC, Ribeiro LFJ, Queiroz GS, Jorge EA, Rahal RMS, Ferro JE, Paulinelli RR, Barbosa SFC. Modified radical mastectomy sparing one or both pectoral muscles in the treatment of breast cancer: Intra and postoperative complications. *Sao Paulo Medical Journal* 2006; 124(3): 130-134.
160. Furst DE, Fleischmann R, Kopp E, Schiff M, Edwards C, III, Solinger A, Macri M, Study Group. A phase 2 dose-finding study of PEGylated recombinant methionyl human soluble tumor necrosis factor type I in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2005; 32(12): 2303-2310.
161. Furtado RN, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *The Journal of rheumatology* 2005; 32(9): 1691-1698.
162. Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C, Ogston S, Nuki G, Belch JJ. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008; 47(5): 665-669.

163. Generali D, Berruti A, Brizzi MP, Campo L, Bonardi S, Wigfield S, Bersiga A, Allevi G, Milani M, Aguggini S, Gandolfi V, Dogliotti L, Bottini A, Harris AL, Fox SB. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression predicts a poor response to primary chemoendocrine therapy and disease-free survival in primary human breast cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2006; 12(15): 4562-4568.
164. Generali D, Dovio A, Tampellini M, Tucci M, Tedoldi S, Torta M, Bonardi S, Allevi G, Aguggini S, Milani M, Harris AL, Bottini A, Dogliotti L, Angeli A, Berruti A. Changes of bone turnover markers and serum PTH after night or morning administration of zoledronic acid in breast cancer patients with bone metastases. *British journal of cancer* 2008; 98(11): 1753-1758.
165. Generali D, Buffa FM, Berruti A, Brizzi MP, Campo L, Bonardi S, Bersiga A, Allevi G, Milani M, Aguggini S, Papotti M, Dogliotti L, Bottini A, Harris AL, Fox SB. Phosphorylated ERalpha, HIF-1alpha, and MAPK signaling as predictors of primary endocrine treatment response and resistance in patients with breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(2): 227-234.
166. Genovese MC, Cohen SB, Wofsy D, Weinblatt ME, Firestein GS, Brahn E, Strand V, Baker DG, Tong SE. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of an oral p38 alpha MAPK inhibitor, SCIO-469, in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(9, Suppl. S): 431-432.
167. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, Li T, Schmidely N, Le Bars M, Dougados M. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(4): 547-554.
168. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Kundt G, Janni W. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2006; 12(4): 1245-1250.
169. Geusens PP, Landewé RBM, Garnero P, Chen D, Dunstan CR, Lems WF, Stinissen P, van der Heijde D, van der Linden S, Boers M. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(6): 1772-1777.
170. Ghosh B, Halder S, Ghosh A, Dhar S. Early rheumatoid arthritis: Clinical and therapeutic evaluation in a tertiary care centre in India. *Indian Journal of Rheumatology* 2008; 3(2): 48-51.
171. Gibofsky A, Rodrigues J, Fiechtner J, Berger M, Pan S. Efficacy and tolerability of valdecoxib in treating the signs and symptoms of severe rheumatoid arthritis: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical therapeutics* 2007; 29(6): 1071-1085.
172. Giese-Davis J, DiMiceli S, Sephton S, Spiegel D. Emotional expression and diurnal cortisol slope in women with metastatic breast cancer in supportive-expressive group therapy: a preliminary study. *Biological psychology* 2006; 73(2): 190-198.
173. Gil KM, Mishel MH, Belyea M, Germino B, Porter LS, Clayton M. Benefits of the uncertainty management intervention for African American and White older breast cancer survivors: 20-month outcomes. *International journal of behavioral medicine* 2006; 13(4): 286-294.
174. Giobbie-Hurder A, Price KN, Gelber RD. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: A randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. *Clinical Trials* 2009; 6(3): 272-287.
175. Giraudet-Le Quintrec JS, Mayoux-Benhamou A, Ravaud P, Champion K, Dernis E, Zerkak D, Ouslimani A, Courpied JP, Revel M, Kahan A, Dougados M. Effect of a collective educational program for patients with rheumatoid arthritis: a prospective 12-month randomized controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2007; 34(8): 1684-1691.

176. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, Seifert M, Ploner F, Menzel C, Dubsky P, Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Steger G, Greil R, Marth C, Kubista E, Samonigg H, Wohlmuth P, Mittlböck M, Jakesz R, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy. *The lancet oncology* 2008; 9(9): 840-849.
177. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, Nielen MM, Vos K, van Schaardenburg D, Speyer I, Seys PE, Breedveld FC, Allaart CF, Dijkmans BA. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009.
178. Gold EB, Pierce JP, Natarajan L, Stefanick ML, Laughlin GA, Caan BJ, Flatt SW, Emond JA, Saquib N, Madlensky L, Kealey S, Wasserman L, Thomson CA, Rock CL, Parker BA, Karanja N, Jones V, Hajek RA, Pu M, Mortimer JE. Dietary pattern influences breast cancer prognosis in women without hot flashes: the women's healthy eating and living trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(3): 352-359.
179. Goldbach-Mansky RT, Wilson M, Alli S, Pham TH, Kivitz A, Silverfield J, Kempf P, Olsen N, Fleischmann R, Tao X, Lipsky PE. A multi-center, double blind, randomized study in patients with active rheumatoid arthritis (RA) comparing an extract from a Chinese vine, tripterygium wilfordii hook F (TWHF), to sulfasalazine. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(9, Suppl. S): 238.
180. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z, Nag S, Ng C, Franco SX, Chow LW, Arbushites MC, Casey MA, Berger MS, Stein SH, Sledge GW. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(18): 2999-3005.
181. Gompels LL, Smith A, Charles PJ, Rogers W, Soon-Shiong J, Mitchell A, Doré C, Taylor PW, Mackworth-Young CG. Single-blind randomized trial of combination antibiotic therapy in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2006; 33(2): 224-227.
182. Goodwin JW, Green SJ, Moinpour CM, Bearden JD, III, Giguere JK, Jiang CS, Lippman SM, Martino S, Albain KS. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(10): 1650-1656.
183. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(17): 1262-1271.
184. Goss PE. Preventing relapse beyond 5 years: the MA.17 extended adjuvant trial. *Seminars in oncology* 2006; 33(2 Suppl 7): 8-12.
185. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA. 17. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(15): 2006-2011.
186. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast cancer research and treatment* 2007; 105 Suppl 1: 45-53.
187. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node dissection (ALND) compared with immediate ALND. *Annals of surgical oncology* 2008; 15(1): 262-267.

188. Graninger M, Handl-Zeller L, Hohenberg G, Staudenherz A, Kainberger F, Graninger W. Tele-radiotherapy of joints in rheumatoid arthritis: lack of efficacy. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(1): 138-140.
189. Greaves CJ, Harlow TN. Exploration of the validity of weak magnets as a suitable placebo in trials of magnetic therapy. *Complementary therapies in medicine* 2008; 16(3): 177-180.
190. Grossbard E, Baluom M, Kivitz AJ. A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, pharmacokinetic study of R788/406 and methotrexate in sixteen patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 408.
191. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D, Verma S, Dent S, Sawka C, Pritchard KI, Ginsburg D, Wood M, Whelan T. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(6): 848-855.
192. Guarneri V, Frassoldati A, Bruzzi P, D'Amico R, Belfiglio M, Molino A, Bertetto O, Cascinu S, Cognetti F, di Leo A, Pronzato P, Crinó L, Agostara B, Conte P. Multicentric, randomized phase III trial of two different adjuvant chemotherapy regimens plus three versus twelve months of trastuzumab in patients with HER2- positive breast cancer (Short-HER Trial; NCT00629278). *Clinical breast cancer* 2008; 8(5): 453-456.
193. Guerrieri-Gonzaga A, Robertson C, Bonanni B, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, Gulisano M, Johansson H, Intra M, Latronico A, Franchi D, Pelosi G, Johnson K, Decensi A. Preliminary results on safety and activity of a randomized, double-blind, 2 X 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in premenopausal women. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(1): 129-135.
194. Hackshaw A, Baum M, Fornander T, Nordenskjold B, Nicolucci A, Monson K, Forsyth S, Reczko K, Johansson U, Fohlin H, Valentini M, Sainsbury R. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101(5): 341-349.
195. Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Menschik T, Kalder M, Kuck J, Hasenburg A, Menschik T, Kieback DG. The effect of exemestane or tamoxifen on markers of bone turnover: Results of a German sub-study of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. *Breast* 2009; 18(3): 159-164.
196. Hafström I, Albertsson K, Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Svensson B. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to diseasemodifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: An open 2-year continuation study. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(4): 508-513.
197. Hafstrom I, Rohani M, Deneberg S, Wornert M, Jogestrand T, Frostegard J. Effects of low dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis – A randomized study. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 414.
198. Hafström I, Rohani M, Deneberg S, Wörnert M, Jogestrand T, Frostegård J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis – a randomized study. *The Journal of rheumatology* 2007; 34(9): 1810-1816.
199. Hakala M, Risteli J, Aman S, Kautiainen H, Korpela M, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Laasonen L, Paimela L, Möttönen T, FIN-RACo Trial Group. Combination drug strategy in recent-onset rheumatoid arthritis suppresses collagen I degradation and is associated with retardation of radiological progression. *Scandinavian journal of rheumatology* 2008; 37(2): 90-93.
200. Hall S, Nash P, Taylor A, Vanags D, Williams B, Johnson B, Weiss J, Feeney D. Efficacy and safety of Chaperonin 10 in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: A double blind randomized study. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([12]): 4035-4036.

201. Hammond A, Bryan J, Hardy A. Effects of a modular behavioural arthritis education programme: a pragmatic parallel-group randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008; 47(11): 1712-1718.
202. Hara M, Abe T, Sugawara S, Mizushima Y, Hoshi K, Irimajiri S, Hashimoto H, Yoshino S, Matsui N, Nobunaga M, Nakano S. Efficacy and safety of iguratimod compared with placebo and salazo-sulfapyridine in active rheumatoid arthritis: a controlled, multicenter, double-blind, parallel-group study. *Modern rheumatology/the Japan Rheumatism Association* 2007; 17(1): 1-9.
203. Hartmann U, Muche R, Reuss-Borst M. Effects of a step-by-step inpatient rehabilitation programme on quality of life in breast cancer patients. A prospective randomised study. *Onkologie* 2007; 30(4): 177-182.
204. Hassett AL, Li T, Buyske S, Savage SV, Gignac MA. The multi-faceted assessment of independence in patients with rheumatoid arthritis: preliminary validation from the ATTAIN study. *Current medical research and opinion* 2008; 24(5): 1443-1453.
205. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Archives of internal medicine* 2005; 165(11): 1293-1297.
206. Haviland JS, Ashton A, Broad B, Gothard L, Owen JR, Tait D, Sydenham MA, Yarnold JR, Bliss JM. Evaluation of a Method for Grading Late Photographic Change in Breast Appearance after Radiotherapy for Early Breast Cancer. *Clinical Oncology* 2008; 20(7): 497-501.
207. He Y, Lu A, Zha Y, Yan X, Song Y, Zeng S, Liu W, Zhu W, Su L, Feng X, Qian X, Lu C. Correlations between symptoms as assessed in traditional Chinese medicine (TCM) and ACR20 efficacy response: a comparison study in 396 patients with rheumatoid arthritis treated with TCM or Western medicine. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2007; 13(6): 317-321.
208. He Y, Lu A, Lu C, Zha Y, Yan X, Song Y, Zeng S, Liu W, Zhu W, Su L, Feng X, Qian X, Tsang I. Symptom combinations assessed in traditional Chinese medicine and its predictive role in ACR20 efficacy response in rheumatoid arthritis. *The American journal of Chinese medicine* 2008; 36(4): 675-683.
209. Helle SI, Mietlowski W, Guastalla JP, Szkolczai I, Bajetta E, Sommer H, Baltali E, Pinter T, Csepregy M, Ottestad L, Boni C, Bryce C, Klijn JG, Lønning PE. Effects of tamoxifen and octreotide LAR on the IGF-system compared with tamoxifen monotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2005; 41(5): 694-701.
210. Heller JE RA, Shadick NA. Outcomes in rheumatoid arthritis: incorporating the patient perspective. *Current opinion in rheumatology* 2007; 19(N2): 101-105.
211. Hennessy K, Burns J, Penkala S. Reducing plantar pressure in rheumatoid arthritis: a comparison of running versus off-the-shelf orthopaedic footwear. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)* 2007; 22(8): 917-923.
212. Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J, Hayden J, Lemler S, Shahverdi K, Powers P, Li L, Flockhart D, Stearns V, Hayes DF, Storniolo AM, Clauw DJ. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast cancer research and treatment* 2008; 111(2): 365-372.
213. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, Hansen I, Skjødt H, Pedersen JK, Lauridsen UB, Svendsen A, Tarp U, Pødenphant J, Hansen G, Lindegaard H, de Carvalho A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K, CIMESTRA study group. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(5): 1401-1409.

214. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Hansen I, Andersen LS, Tarp U, Svendsen A, Pedersen JK, Skjødt H, Lauridsen UB, Ellingsen T, Hansen GV, Lindegaard H, Vestergaard A, Jurik AG, Østergaard M, Hørslev-Petersen K, CIMESTRA study group. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(6): 815-822.
215. Hetland ML, Ejbjerg B, Hørslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Hansen I, Andersen LS, Tarp U, Skjødt H, Pedersen JK, Majgaard O, Svendsen AJ, Ellingsen T, Lindegaard H, Christensen AF, Vallø J, Torfing T, Narvestad E, Thomsen HS, Ostergaard M, CIMESTRA study group. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(3): 384-390.
216. Hewlett S, Kirwan J, Pollock J, Mitchell K, Hehir M, Blair PS, Memel D, Perry MG. Patient initiated outpatient follow up in rheumatoid arthritis: six year randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 330(7484): 171.
217. Heys SD, Smith IC, Ross JA, Gilbert FJ, Brooks J, Semple S, Miller ID, Hutcheon A, Sarkar T, Eremin O. A pilot study with long term follow up of hyperbaric oxygen pretreatment in patients with locally advanced breast cancer undergoing neo-adjuvant chemotherapy. *Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc* 2006; 33(1): 33-43.
218. Hirvonen HE, Mikkelsen MK, Kautiainen H, Pohjolainen TH, Leirisalo-Repo M. Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Clinical and experimental rheumatology* 2006; 24(3): 295-301.
219. Hoenig H, Pieper C, Branch LG, Cohen HJ. Effect of motorized scooters on physical performance and mobility: a randomized clinical trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2007; 88(3): 279-286.
220. Holli K, Hietanen P, Saaristo R, Huhtala H, Hakama M, Joensuu H. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(6): 927-932.
221. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, Karlsson P, Anderson H, Emdin S. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(8): 1247-1252.
222. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J, Maenpa J, HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(7): 475-482.
223. Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). *American journal of surgery* 2007; 194(4): 507-510.
224. Homer D, Nightingale P, Jobanputra P. Providing patients with information about disease-modifying anti-rheumatic drugs: Individually or in groups? A pilot randomized controlled trial comparing adherence and satisfaction. *Musculoskeletal care* 2009; 7(2): 78-92.
225. Hosseini SA, Rahim F, Mola K. Omega-3 induced change in clinical parameters of rheumatoid arthritis. *Journal of Medical Sciences* 2009; 9(2): 93-97.
226. Howell A. The 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial: a step forward in the treatment of early breast cancer. *Reviews on recent clinical trials* 2006; 1(3): 207-215.

227. Hsieh LF, Chen SC, Chuang CC, Chai HM, Chen WS, He YC. Supervised aerobic exercise is more effective than home aerobic exercise in female chinese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2009; 41(5): 332-337.
228. Huang WQ. Effect of 99 methylenediphosphonate injection on morning stiffness duration and tender swollen index of patients with rheumatoid arthritis. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(19): 196-197.
229. Huffstutter J, Craig WD, Schimizzi G, Harshbarger J, Lisse J, Kastle S, Hymson L, Yocum D, Castro L, Hegedus R, Callegari P, Yeilding N, Gilmer K. A multicenter, randomized, open study to evaluate the impact of an electronic data capture system on the care of patients with rheumatoid arthritis. *Current medical research and opinion* 2007; 23(8): 1967-1979.
230. Hülsemann JL, Mittendorf T, Merkesdal S, Handelsmann S, von der Schulenburg JM, Zeidler H, Ruof J. Direct costs related to rheumatoid arthritis: the patient perspective. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(10): 1456-1461.
231. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y, MTX-BUC Combination Study Group. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Modern Rheumatology – Official Journal of the Japan College of Rheumatology* 2005; 15(5): 323-328.
232. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, Paraskevaïdis I, Andreadou I, Kaplanoglou T, Katsimbri P, Skarantavos G, Soucacos PN, Kremastinos DT. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008; 117(20): 2662-2669.
233. Ikonomidis I, Papadimitriou C, Vamvakou G, Katsichti P, Venetsanou K, Stamatelopoulos K, Papamichael C, Dimopoulos AM, Lekakis J. Treatment with granulocyte colony stimulating factor is associated with improvement in endothelial function. *Growth factors (Chur, Switzerland)* 2008; 26(3): 117-124.
234. Ingle JN, Suman VJ, Mailliard JA, Kugler JW, Krook JE, Michalak JC, Pisansky TM, Wold LE, Donohue JH, Goetz MP, Perez EA. Randomized trial of tamoxifen alone or combined with fluoxymesterone as adjuvant therapy in postmenopausal women with resected estrogen receptor positive breast cancer. *North Central Cancer Treatment Group Trial 89-30-52. Breast cancer research and treatment* 2006; 98(2): 217-222.
235. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Muss HB, Martino S, Robert NJ, Piccart MJ, Castiglione M, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Goss PE. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2008; 19(5): 877-882.
236. Iqbal MS, Saeed M, Taqi SG. Erythrocyte membrane gold levels after treatment with auranofin and sodium aurothiomalate. *Biological trace element research* 2008; 126(1-3): 56-64.
237. Irvine SA, Capell HA, Stirling A, Porter DR. A randomised controlled trial of step up therapy versus triple therapy in early active rheumatoid arthritis – The TEAR study. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 543.
238. Irwin ML, Cadmus L, varez-Reeves M, O'Neil M, Mierzejewski E, Latka R, Yu H, Dipietro L, Jones B, Knobf MT, Chung GG, Mayne ST. Recruiting and retaining breast cancer survivors into a randomized controlled exercise trial: the Yale Exercise and Survivorship Study. *Cancer* 2008; 112(11 Suppl): 2593-2606.
239. Isaacs C, Slack R, Gehan E, Ballen K, Boccia R, Areman E, Kramer R, Hayes DF, Herscowitz H, Lippman M. A multicenter randomized clinical trial evaluating interleukin-2 activated hematopoietic stem cell transplantation and post-transplant IL-2 for high risk breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 2005; 93(2): 125-134.

240. Jajic Z, Malaise M, Nekam K, Koó E, Dankó K, Kovacs M, Scarpignato C. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2005; 23(6): 809-818.
241. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, Mlineritsch B, Tausch C, Stierer M, Hofbauer F, Renner K, Dadak C, Rücklinger E, Samonigg H, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(24): 1845-1853.
242. Jansson A, Delander L, Gunnarsson C, Fornander T, Skoog L, Nordenskjöld B, Stål O, Jansson A, Delander L, Gunnarsson C, Fornander T, Skoog L, Nordenskjöld B, Stål O. Ratio of 17HSD1 to 17HSD2 protein expression predicts the outcome of tamoxifen treatment in postmenopausal breast cancer patients. *Clinical Cancer Research* 2009; 15(10): 3610-3616.
243. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS, Papanastasiou P, Ortmann CE, O'Connor PJ, Grainger AJ, Emery P. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(5): 1410-1414.
244. Jenkins VA, Ambroisine LM, Atkins L, Cuzick J, Howell A, Fallowfield LJ. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *The lancet oncology* 2008; 9(10): 953-961.
245. Jerevall PL, Brommesson S, Strand C, Gruvberger-Saal S, Malmström P, Nordenskjöld B, Wingren S, Söderkvist P, Fernö M, Stål O. Exploring the two-gene ratio in breast cancer – independent roles for HOXB13 and IL17BR in prediction of clinical outcome. *Breast cancer research and treatment* 2008; 107(2): 225-234.
246. Jirström K, Stendahl M, Rydén L, Kronblad A, Bendahl PO, Stål O, Landberg G. Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification. *Cancer research* 2005; 65(17): 8009-8016.
247. Jirström K, Rydén L, Anagnostaki L, Nordenskjöld B, Stål O, Thorstenson S, Chebil G, Jönsson PE, Fernö M, Landberg G. Pathology parameters and adjuvant tamoxifen response in a randomised premenopausal breast cancer trial. *Journal of clinical pathology* 2005; 58(11): 1135-1142.
248. Johansson H, Bonanni B, Mariette F, Cazzaniga M, Baglietto L, Guerrieri-Gonzaga A, Sandri MT, Luini A, Pelosi G, Decensi A. Effects of raloxifene on sex steroid hormones and C-telopeptide in postmenopausal women with primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2006; 98(2): 167-172.
249. Jonat W, Mundhenke C. The FACE trial: letrozole or anastrozole as initial adjuvant therapy? *Cancer investigation* 2007; 25(1): 14-18.
250. Julian-Reynier C, Genève J, Dalenc F, Genre D, Monnier A, Kerbrat P, Largillier R, Serin D, Rios M, Roché H, Jimenez M, Tarpin C, Maraninchi D. Assessment of care by breast cancer patients participating or not participating in a randomized controlled trial: A report with the patients' committee for clinical trials of the Ligue Nationale Contre le Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(21): 3038-3044.
251. Kaltwasser JP, Behrens F. Leflunomide: long-term clinical experience and new uses. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2005; 6(5): 787-801.
252. Kalyoncu U, Dougados M, Daurès JP, Gossec L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(2): 183-190.
253. Kaplan RM, Groessl EJ, Sengupta N, Sieber WJ, Ganiats TG. Comparison of measured utility scores and imputed scores from the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. *Medical care* 2005; 43(1): 79-87.
254. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Andrianakos A, Antoniadis C, Katsilambros N. Combination of cyclosporine and leflunomide versus single therapy in severe rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2006; 33(3): 486-489.

255. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, Andrianakos A, Rapti A, Karras D, Kaskani E, Sfikakis PP, Karanikolas G, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, Andrianakos A, Rapti A, Karras D, Kaskani E, Sfikakis PP. Adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate, or leflunomide, or cyclosporin-A monotherapy: a 48-week, comparative, prospective study. *Rheumatology* 2008; 47(N9): 1384-1388.
256. Karlson EW, Shadick NA, Cook NR, Buring JE, Lee IM. Vitamin E in the Primary Prevention of Rheumatoid Arthritis: The Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59(11): 1589-1595.
257. Kasuya D, Sawada T, Isobe H, Aka S, Kikkawa M, Takata K, Yamaguchi S, Omata H, Yamamoto K. Multi-center randomized controlled trial of acupuncture and moxibustion for rheumatoid arthritis. *Journal of Japanese Association of Physical Medicine Balneology and Climatology* 2005; 68(4): 193-202.
258. Katz SJ, Russell AS, Katz SJ, Russell AS. Are modified-release corticosteroids good therapeutic options for patients with RA? *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2008; 4(6): 290-291.
259. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, Eiermann W, Geberth M, Albert US, Gademann G, Conrad B, Stahl K, von Minckwitz G, Schumacher M, German Adjuvant Breast Cancer Group. Tamoxifen versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in postmenopausal, receptor-negative patients with breast cancer: a randomized trial (GABG-IV D-93) – the German Adjuvant Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(31): 7842-7848.
260. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, von Minckwitz G. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(19): 2664-2670.
261. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, Eiermann W, Vescia S, Geberth M, Conrad B, Gademann G, Albert US, Loibl S, von Minckwitz G, Schumacher M, German Adjuvant Breast Cancer Study Group. A randomised trial of goserelin versus control after adjuvant, risk-adapted chemotherapy in premenopausal patients with primary breast cancer – GABG-IV B-93. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2007; 43(16): 2351-2358.
262. Kauppi MJ, Neva MH, Laiho K, Kautiainen H, Luukkainen R, Karjalainen A, Hannonen PJ, Leirisalo-Repo M, Korpela M, Ilva K, Möttönen T, FIN-RACo Trial Group. Rheumatoid atlanto-axial subluxation can be prevented by intensive use of traditional disease modifying anti-rheumatic drugs. *The Journal of rheumatology* 2009; 36(2): 273-278.
263. Kavanaugh A. Anakinra (interleukin-1 receptor antagonist) has positive effects on function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Advances in therapy* 2006; 23(2): 208-217.
264. Kaviani A, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Yunesian M, Najafi M, Berry M, Rabbani A. Comparison of carbon dioxide laser and scalpel for breast lumpectomy: A randomized controlled trial. *Photomedicine and Laser Surgery* 2008; 26(3): 257-262.
265. Kawai S, Hashimoto H, Kondo H, Murayama T, Kiuchi T, Abe T. Comparison of tacrolimus and mizoribine in a randomized, double-blind controlled study in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2006; 33(11): 2153-2161.
266. Kawai S, Yamamoto K. Safety of tacrolimus, an immunosuppressive agent, in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly patients. *Rheumatology* 2006; 45(N4): 441-444.
267. Keefe FJ, Anderson T, Lumley M, Caldwell D, Stainbrook D, Mckee D, Waters SJ, Connelly M, Affleck G, Pope MS, Weiss M, Riordan PA, Uhlin BD. A randomized, controlled trial of emotional disclosure in rheumatoid arthritis: Can clinician assistance enhance the effects? *Pain* 2008; 137(1): 164-172.
268. Kennedy N, Stokes E, O'Shea E, Murphy TB, Bresnihan B, Fitzgerald O. Inpatient and outpatient rehabilitation for patients with rheumatoid arthritis: A clinical and economic assessment. *Journal of Medical Economics* 2007; 10(4): 515-528.

269. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, Dougados M, Baldassare A, Ferraccioli G, Chubick A, Udell J, Cravets MW, Agarwal S, Cooper S, Magrini F. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis and rheumatism* 2007; 56(12): 3896-3908.
270. Khan NA, Lombeida JL, Spencer HJ, Torralba KD, Jasin HE. Intention-to-treat analysis reporting and application in the Randomized Controlled Trials of drug therapy for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56([12]): 4248-4249.
271. Killander F, Anderson H, Rydén S, Möller T, Aspegren K, Ceberg J, Danewid C, Malmström P. Radiotherapy and tamoxifen after mastectomy in postmenopausal women – 20 year follow-up of the South Sweden Breast Cancer Group randomised trial SSBCG II:I. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2007; 43(14): 2100-2108.
272. Kirshbaum M. Translation to practice: A randomised, controlled study of an evidence-based booklet for breast-care nurses in the United Kingdom. *Worldviews on Evidence-Based Nursing* 2008; 5(2): 60-74.
273. Kirwan JR, Hickey SH, Hällgren R, Mielants H, Björck E, Persson T, Wollheim FA. The effect of therapeutic glucocorticoids on the adrenal response in a randomized controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(5): 1415-1421.
274. Kissane DW, Grabsch B, Clarke DM, Smith GC, Love AW, Bloch S, Snyder RD, Li Y. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. *Psycho-oncology* 2007; 16(4): 277-286.
275. Kleist P. Composite endpoints for clinical trials: Current perspectives. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007; 21(3): 187-198.
276. Kloosterboer HJ, Löfgren L, von Schoultz E, von Schoultz B, Verheul HA. Estrogen and tibolone metabolite levels in blood and breast tissue of postmenopausal women recently diagnosed with early-stage breast cancer and treated with tibolone or placebo for 14 days. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 2007; 14(2): 151-159.
277. Koeberle D, Thuerlimann B. Letrozole as upfront endocrine therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: BIG 1-98. *Breast cancer research and treatment* 2007; 105 Suppl 1: 55-66.
278. Koller M, Klinkhammer-Schalke M, Ehret C, Steinger B, Ernst B, Hofstädter F, Lorenz W. Diagnostik und Therapie der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Protokoll einer randomisierten klinischen Studie am Tumorzentrum Regensburg. Diagnosis and therapy of illness-related quality of life in breast cancer patients. Protocol of a randomized clinical trial at the Regensburg Tumour Centre. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 2006; 100(3): 175-182.
279. Konai MS, Santos M, Furtado R, Natour J. Intraarticular corticosteroid injection versus intramuscular administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: A randomized double blind controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 237.
280. Konai MS, Furtado RNV, Santos MFD, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: A randomized double-blind controlled study. *Clinical and experimental rheumatology* 2009; 27(2): 214-221.
281. Kontos M, Kothari A, Hamed H. Effect of harmonic scalpel on seroma formation following surgery for breast cancer: A prospective randomized study. *Journal of B.U.ON.* 2008; 13(2): 223-230.
282. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs J, Fletcher MP, Gruben D, Krishnaswami S, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CAF, Zwillich SH. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 3 dose levels of CP-690,550 versus placebo in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([12]): 4116.
283. Kristensen B, Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Bjerregaard B, Cold S, Edlund P, Ewertz M, Kamby C, Lindman H, Nordenskjöld B, Bergh J. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2008; 47(4): 740-746.

284. Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J, Foidart JM, Bundred N, Mol-Arts M, Kubista E. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005; 112(2): 228-233.
285. Kronblad Å, Jirström K, Rydén L, Nordenskjöld B, Landberg G. Hypoxia inducible factor-1 alpha is a prognostic marker in premenopausal patients with intermediate to highly differentiated breast cancer but not a predictive marker for tamoxifen response. *International Journal of Cancer* 2006; 118(10): 2609-2616.
286. Krueger K, Lino L, Dore R, Radominski S, Zhang Y, Kaur A, Simpson R, Curtis S. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(3): 315-322.
287. Kubista E, Planellas Gomez JV, Dowsett M, Foidart JM, Pohlodek K, Serreyn R, Nechushkin M, Manikhas AG, Semiglazov VF, Hagelucken CC, Singer CF. Effect of tibolone on breast cancer cell proliferation in postmenopausal ER+patients: results from STEM trial. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2007; 13(14): 4185-4190.
288. Kurosumi M, Takatsuka Y, Watanabe T, Imoto S, Inaji H, Tsuda H, Akiyama F, Sakamoto G, Ikeda T, Noguchi S. Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2008; 134(6): 715-722.
289. Kuuliala A, Leirisalo-Repo M, Möttönen T, Hannonen P, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, Julkunen H, Hakola M, Repo H, FIN-RACo Trial Group. Serum soluble interleukin-2 receptor predicts early remission in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with a single disease-modifying antirheumatic drug. *Clinical and experimental rheumatology* 2005; 23(2): 243-246.
290. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, Alsner J, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J, Danish Breast Cancer Cooperative Group. Carbonic anhydrase IX and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of the DBCG82 b and c trials. *Breast cancer research: BCR* 2008; 10(2): 24.
291. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP, MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007; 369(9560): 465-473.
292. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Zhang Y, Cannon CP. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term double-blind study of 34,701 arthritis patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66([Suppl. 2]): 501.
293. Laine L, Curtis SP, Cryer BL, Zhang Y, Cannon CP. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term double-blind study of 34,701 arthritis patients. *Gastroenterology* 2007; 132([4, Suppl. 2]): 86.
294. Laine L, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008; 135(5): 1517-1525.
295. Laine L, Goldkind L, Curtis SP, Connors LG, Yanqiong Z, Cannon CP. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *The American journal of gastroenterology* 2009; 104(2): 356-362.
296. Laine LA, Goldkind L, Curtis SP, Connors L, Cannon CP. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Gastroenterology* 2007; 132([4, Suppl. 2]): 742-743.

297. Laine LA, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer BL, Zhu H, Cannon CP. Lower G1 clinical events in a double-blind randomized comparison of a COX-2 selective inhibitor (Etoricoxib) and a traditional NSAID (Diclofenac) in 34,701 arthritis patients. *Gastroenterology* 2007; 132([4, Suppl. 2]): 109.
298. Laivoranta-Nyman S, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Julkunen H, Luukkainen R, Hakala M, Vuori K, Laine AP, Toivanen A, Ilonen J, FIN-RACo Trial Group. Association of tumour necrosis factor  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  microsatellite polymorphisms with clinical disease activity and induction of remission in early rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 2006; 24(6): 636-642.
299. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, Pajon ER, Wade III JL, Dakhil S, Lockhart JB, Jr., Wolmark N, Ganz PA, Land SR, Lockhart JB, Jr., Wolmark N, Ganz PA, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, Pajon ER, Wade III JL, Dakhil S. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial 1768. *Journal of the American Medical Association* 2006; 295(23): 2742-2751.
300. Lasalvia-Prisco E, Garcia-Giralt E, Cucchi S, Vázquez J, Lasalvia-Galante E, Golomar W, Larrañaga J. Advanced breast cancer: anti-progressive immunotherapy using a thermostable autologous hemoderivative. *Breast cancer research and treatment* 2006; 100(2): 149-160.
301. Le Loët X, Nordström D, Rodriguez M, Rubbert A, Sarzi-Puttini P, Wouters JMGW, Woolley JM, Wright N, Lawrence C, Appleton B. Effect of anakinra on functional status in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant therapy with traditional disease modifying antirheumatic drugs: Evidence from the OMEGA trial. *Journal of Rheumatology* 2008; 35(8): 1538-1544.
302. Lee EY, Lee EB, Park BJ, Lee CK, Yoo B, Lim MK, Shim SC, Sheen DH, Seo YI, Kim HA, Baek HJ, Song YW. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical therapeutics* 2006; 28(12): 2052-2060.
303. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J, METGO Study Group. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(5): 1360-1370.
304. Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schrameijer N, van de Ven CM, Dijkmans BA. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2006; 17(5): 716-723.
305. Leppä S, Saarto T, Vehmanen L, Blomqvist C, Elomaa I. Clodronate treatment influences MMP-2 associated outcome in node positive breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2005; 90(2): 117-125.
306. Li EK, Tam LS, Wong CK, Li WC, Lam CW, Wachtel-Galor S, Benzie IF, Bao YX, Leung PC, Tomlinson B. Safety and efficacy of *Ganoderma lucidum* (lingzhi) and San Miao San supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis and rheumatism* 2007; 57(7): 1143-1150.
307. Li LC, Davis AM, Lineker SC, Coyte PC, Bombardier C. Effectiveness of the primary therapist model for rheumatoid arthritis rehabilitation: a randomized controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006; 55(1): 42-52.
308. Li Y, Yu Z, Liu F, Tan L, Wu B, Li J. Oral glutamine ameliorates chemotherapy-induced changes of intestinal permeability and does not interfere with the antitumor effect of chemotherapy in patients with breast cancer: a prospective randomized trial. *Tumori* 2006; 92(5): 396-401.

309. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman RE, Paterson AH, Gao GM, Kinsey AC, Peterson MC, Jun S. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14(20): 6690-6696.
310. Lipton A, Leitzel K, Chaudri-Ross HA, Evans DB, Ali SM, Demers L, Hamer P, Brown-Shimer S, Pierce K, Gaur V, Carney W. Serum TIMP-1 and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen in metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(16): 2653-2658.
311. Liu MC, Demetri GD, Berry DA, Norton L, Broadwater G, Robert NJ, Duggan D, Hayes DF, Henderson IC, Lyss A, Hopkins J, Kaufman PA, Marcom PK, Younger J, Lin N, Tkaczuk K, Winer EP, Hudis CA, Cancer and Leukemia Group. Dose-escalation of filgrastim does not improve efficacy: clinical tolerability and long-term follow-up on CALGB study 9141 adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients using dose-intensified doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel. *Cancer treatment reviews* 2008; 34(3): 223-230.
312. Lorig K, Ritter PL, Plant K. A disease-specific self-help program compared with a generalized chronic disease self-help program for arthritis patients. *Arthritis and rheumatism* 2005; 53(6): 950-957.
313. Lorig KR, Ritter PL, Laurent DD, Plant K. The internet-based arthritis self-management program: a one-year randomized trial for patients with arthritis or fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(7): 1009-1017.
314. Love RR, Van Dinh N, Quy TT, Linh ND, Tung ND, Shen TZ, Hade EM, Young GS, Jarjoura D. Survival after adjuvant oophorectomy and tamoxifen in operable breast cancer in premenopausal women. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(2): 253-257.
315. Low CA, Stanton AL, Danoff-Burg S. Expressive disclosure and benefit finding among breast cancer patients: Mechanisms for positive health effects. *Health Psychology* 2006; 25(2): 181-189.
316. Lu LJ, Bao CD, Dai M, Teng JL, Fan W, Du F, Yang NP, Zhao YH, Chen ZW, Xu JH, He PG, Wu HX, Tao Y, Zhang MJ, Han XH, Li XF, Gu JR, Li JH, Yu H. Multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with T-614 compared with methotrexate. *Arthritis and rheumatism* 2009; 61(7): 979-987.
317. Lu P, Zhu XQ, Xu ZL, Zhou Q, Zhang J, Wu F. Increased infiltration of activated tumor-infiltrating lymphocytes after high intensity focused ultrasound ablation of human breast cancer. *Surgery* 2009; 145(3): 286-293.
318. Lu LJ, Teng JL, Bao CD, Han XH, Sun LY, Xu JH, Li XF, Wu HX. Safety and efficacy of T-614 in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: a double blind, randomized, placebo-controlled and multicenter trial. *Chinese medical journal* 2008; 121(7): 615-619.
319. Mackay A, Urruticoechea A, Dixon JM, Dexter T, Fenwick K, Ashworth A, Drury S, Larionov A, Young O, White S, Miller WR, Evans DB, Dowsett M. Molecular response to aromatase inhibitor treatment in primary breast cancer. *Breast cancer research: BCR* 2007; 9(3): 37.
320. Malycha P. Surgeon-initiated and -managed randomized controlled trial to evaluate axillary sentinel node surgery in breast cancer. *ANZ Journal of Surgery* 2005; 75(3): 94.
321. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, Wickerham DL, Yothers G, Soran A, Wolmark N. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(16): 3686-3696.
322. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, Eisen A, Fehrenbacher L, Farrar WB, Atkins JN, Pajon ER, Vogel VG, Kroener JF, Hutchins LF, Robidoux A, Hoehn JL, Ingle JN, Geyer CE J, Costantino JP, Wolmark N. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(12): 1965-1971.

323. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98(9): 599-609.
324. Marcora S, Lemmey A, Maddison P. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2005; 24(3): 442-454.
325. Markopoulos C, Chrissochou M, Michailidou A, Tzoracoleftherakis E, Xepapadakis G, Papadiamantis J, Misitzis J, Zobolas V, Bafaloukos D, Gogas H. Effect of exemestane on the lipidemic profile of post-menopausal operable breast cancer patients following 5-7 years of adjuvant tamoxifen: preliminary results of the ATENA substudy. *Anti-cancer drugs* 2005; 16(8): 879-883.
326. Markopoulos C, Polychronis A, Dafni U, Koukouras D, Zobolas V, Tzorakoleftherakis E, Xepapadakis G, Gogas H. Lipid changes in breast cancer patients on exemestane treatment: final results of the TEAM Greek substudy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2009; 20(1): 49-55.
327. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, Daidone MG, De Palo G. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Annals of surgery* 2005; 242(1): 1-6.
328. Marth C, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radisic V, Samonigg H, Tausch C, Eidtmann H, Steger G, Kwasny W, Dubsy P, Fridrik M, Fitzal F, Stierer M, Rücklinger E, Greil R, Trial I. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine* 2009; 360(7): 679-691.
329. Martin M, Kosinski M, Bjorner JB, Ware JE J, MacLean R, Li T. Item response theory methods can improve the measurement of physical function by combining the modified health assessment questionnaire and the SF-36 physical function scale. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2007; 16(4): 647-660.
330. Masiero S, Boniolo A, Wassermann L, Machiedo H, Volante D, Punzi L. Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Clinical Rheumatology – Journal of the International League of Associations for Rheumatology* 2007; 26(12): 2043-2050.
331. Mathieux R, Marotte H, Battistini L, Sarrazin A, Berthier M, Miossec P. Early occupational therapy programme increases hand grip strength at 3 months: results from a randomised, blind, controlled study in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(3): 400-403.
332. Matsumoto A, Melian A, Shah A, Curtis SP. Etoricoxib versus naproxen in patients with rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, comparator-controlled 121-week trial. *Current medical research and opinion* 2007; 23(9): 2259-2268.
333. Mawatari T, Miura H, Hamai S, Shuto T, Nakashima Y, Okazaki K, Kinukawa N, Sakai S, Hoffmann PF, Iwamoto Y, Keaveny TM. Vertebral strength changes in rheumatoid arthritis patients treated with alendronate, as assessed by finite element analysis of clinical computed tomography scans: a prospective randomized clinical trial. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(11): 3340-3349.
334. Mayoux-Benhamou A, Giraudet-Le Quintrec JS, Ravaud P, Champion K, Dernis E, Zerkak D, Roy C, Kahan A, Revel M, Dougados M. Influence of patient education on exercise compliance in rheumatoid arthritis: a prospective 12-month randomized controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2008; 35(2): 216-223.
335. Mazouni C, Hall A, Broglio K, Fritsche H, Andre F, Esteva FJ, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Pusztai L, Cristofanilli M. Kinetics of serum HER-2/neu changes in patients with HER-2-positive primary breast cancer after initiation of primary chemotherapy. *Cancer* 2007; 109(3): 496-501.

336. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEniery CM, Wilkinson IB. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(9): 852-858.
337. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Leirisalo-Repo M, Laasonen L, Korpela M, Blåfield H, Hakola M, Sokka T. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2007; 34(2): 316-321.
338. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Kupper H, Cifaldi MA, von der Schulenburg JM. Improvement and longterm maintenance of quality of life during treatment with adalimumab in severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34([No. 12]): 2343-2350.
339. Mohsin SK, Allred DC, Osborne CK, Cruz A, Otto P, Chew H, Clark GM, Elledge RM, Mohsin SK, Allred DC, Osborne CK, Cruz A, Otto P, Chew H, Clark GM, Elledge RM. Morphologic and immunophenotypic markers as surrogate endpoints of tamoxifen effect for prevention of breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2005; 94(3): 205-211.
340. Mola EM, van der Heijde D, De Melo Gomes J, Codreaunu C, Fatenejad S, MacPeck D, Freundlich B, Chang D. Sustained clinical efficacy and safety of combination therapy with etanercept plus methotrexate in ra patients through 4 years: Tempo trial extension results. *Ann Rheum Dis* 2007; 65([Suppl. 2]): 0148.
341. Moller JF, Nikolajsen L, Rodt SA, Ronning H, Carlsson PS. Thoracic paravertebral block for breast cancer surgery: a randomized double-blind study. *Anesthesia and analgesia* 2007; 105(6): 1848-1851.
342. Monnier A. The evolving role of letrozole in the adjuvant setting: First results from the large, phase III, randomized trial BIG 1-98. *Breast* 2006; 15(1 Suppl.): 21-29.
343. Montagnani A, Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Del Santo K, Pieropan C, Campagna MS, Montomoli M, Petrioli R, Nuti R. The effects on lipid serum levels of a 2-year adjuvant treatment with exemestane after tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *European journal of internal medicine* 2008; 19(8): 592-597.
344. Morales L, Canney P, Dyczka J, Rutgers E, Coleman R, Cufer T, Welnicka-Jaskiewicz M, Nortier J, Bogaerts J, Therasse P, Paridaens R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Group, Scottish Breast Cancer Trials Group. Postoperative adjuvant chemotherapy followed by adjuvant tamoxifen versus nil for patients with operable breast cancer: a randomised phase III trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Group. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2007; 43(2): 331-340.
345. Moreland LW, Genovese MC, Sato R, Singh A. Effect of etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2006; 55(2): 287-293.
346. Mottaghi P, Karimzade H. Does chloroquine decrease liver enzyme abnormalities induced by methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? *Journal of Research in Medical Sciences* 2005; 10(3): 135-138.
347. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, Rabaglio M, Castiglione-Gertsch M, Sun Z, Thürlimann B, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Gelber RD, Colleoni M, Smith I, Price KN, Goldhirsch A. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(36): 5715-5722.
348. Mouridsen HT. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast cancer research and treatment* 2007; 105 Suppl 1: 19-29.
349. Munneke M, de Jong Z, Zwinderman AH, Runday HK, van Schaardenburg D, Dijkmans BAC, Kroon HM, Vlieland TPMV, Hazes JMW. Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 53(3): 410-417.

350. Murray J, Young OE, Renshaw L, White S, Williams L, Evans DB, Thomas JS, Dowsett M, Dixon JM. A randomised study of the effects of letrozole and anastrozole on oestrogen receptor positive breast cancers in postmenopausal women. *Breast cancer research and treatment* 2009; 114(3): 495-501.
351. Musat E, Poortmans P, Van den Bogaert W, Struikmans H, Fourquet A, Bartelink H, Kirkove C, Budach V, Pierart M, Collette L. Quality assurance in breast cancer: EORTC experiences in the phase III trial on irradiation of the internal mammary nodes. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2007; 43(4): 718-724.
352. Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, Whelan TJ, Palmer MJ, Piccart MJ, Shepherd LE, Pritchard KI, He Z, Goss PE. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(12): 1956-1964.
353. Müller C, Caputo A, Schumacher M, Raab G, Schütte M, Hilfrich J, Kaufmann M, von Minckwitz G. Clinical response by palpation during primary systemic therapy with four dose-dense cycles doxorubicin and docetaxel in patients with operable breast cancer: further results from a randomised controlled trial. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2007; 43(11): 1654-1661.
354. Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Kato T, Kamada T, Kawahara T. Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2007; 27(3): 213-218.
355. Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B, Embretson SE, Cagle PE, Loudon JK, Miller PA. Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2007; 57(6): 943-952.
356. Nielsen HM, Overgaard J, Grau C, Christensen JJ, Overgaard M. Audit of the radiotherapy in the DBCG 82 b&c trials – A validation study of the 1538 patients randomised to post-mastectomy radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 76(3): 285-292.
357. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J, Danish Breast Cancer Cooperative Group. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(15): 2268-2275.
358. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer-risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiotherapy and Oncology* 2006; 79(2): 147-155.
359. Nour K, Laforest S, Gauvin L, Gignac M. Behavior change following a self-management intervention for housebound older adults with arthritis: An experimental study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2006; 3.
360. Núñez M, Núñez E, Yoldi C, Quintó L, Hernández MV, Muñoz-Gómez J. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: therapeutic education plus pharmacological treatment versus pharmacological treatment only. *Rheumatology International – Clinical and Experimental Investigations* 2006; 26(8): 752-757.
361. Nymann P, Hedelund L, Hædersdal M. Intense pulsed light vs. long-pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for breast cancer: a randomized split-lesion trial of two different treatments. *British Journal of Dermatology* 2009; 160(6): 1237-1241.
362. O'Brien AV, Jones P, Mullis R, Mulherin D, Dziedzic K. Conservative hand therapy treatments in rheumatoid arthritis – a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006; 45(5): 577-583.
363. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, Mikuls TR, Weaver CA, Glickstein S, Blakely KM, Hausch R, Leff RD. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(2): 621-627.
364. O'Shaughnessy J. A decade of letrozole: FACE. *Breast cancer research and treatment* 2007; 105 Suppl 1: 67-74.

365. Ogrendik M. Treatment of rheumatoid arthritis with ornidazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology international* 2006; 26(12): 1132-1137.
366. Ogrendik M, Hakguder A, Keser N. Treatment of rheumatoid arthritis with ornidazole. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006; 45([5]): 636-637. England.
367. Ogrendik M. Effects of clarithromycin in patients with active rheumatoid arthritis. *Current medical research and opinion* 2007; 23(3): 515-522.
368. Ogrendik M. Levofloxacin treatment in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Southern medical journal* 2007; 100(2): 135-139.
369. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *Journal of periodontology* 2009; 80(4): 535-540.
370. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, Haviland J, Bentzen SM, Yarnold JR. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *The lancet oncology* 2006; 7(6): 467-471.
371. Ozoran K, Yildirim M, Önder M, Sivas F, Inanir A. The bone mineral density effects of calcitonin and alendronate combined therapy in patients with rheumatoid arthritis. *APLAR Journal of Rheumatology* 2007; 10(1): 17-22.
372. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, Piccart MJ, Bogaerts J, Therasse P. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(30): 4883-4890.
373. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ, Diel I, Bergström B. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clinical drug investigation* 2006; 26(6): 315-322.
374. Pham T, Roy C, Mariette X, Liote F, Durieux P, Ravaud P. Effect of response format for clinical vignettes on reporting quality of physician practice. *BMC health services research* 2009; 9(1): 128.
375. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, Rock CL, Kealey S, Al-Delaimy WK, Bardwell WA, Carlson RW, Emond JA, Faerber S, Gold EB, Hajek RA, Hollenbach K, Jones LA, Karanja N, Madlensky L, Marshall J, Newman VA, Ritenbaugh C, Thomson CA, Wasserman L, Stefanick ML. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2007; 298(3): 289-298.
376. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Flatt SW, Kealey S, Gold EB, Hajek RA, Newman VA, Rock CL, Pu M, Saquib N, Stefanick ML, Thomson CA, Parker B. Dietary change and reduced breast cancer events among women without hot flashes after treatment of early-stage breast cancer: subgroup analysis of the Women's Healthy Eating and Living Study 26. *The American journal of clinical nutrition* 2009; 89(5): 1565.
377. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, Osborne CK, Albain KS. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(1): 24-29.
378. Pilipovic N, Damjanov N, Petrovic R, Radunovic L, Dimic A, Huber B, Kirkpatrick J, Baker H, Tansley R, Sharpington T. A randomized, double-blind, placebo controlled dose ranging, parallel study to compare the safety, tolerability and pharmacokinetics of 3 doses of AD 452 in adult subjects with rheumatoid arthritis on a background of stable DMARD therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 412.

379. Pinto e Silva M, Sarian LO, Morais SS, Pace do Amaral MT, Freire de Oliveira MM, Derchain S. Implications of a postoperative rehabilitation program on quality of life in women with primary breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy or complete axillary lymph node dissection. *Annals of surgical oncology* 2008; 15(12): 3342-3349.
380. Plant MJ, O'Sullivan MM, Lewis PA, Camilleri JP, Coles EC, Jessop JD. What factors influence functional ability in patients with rheumatoid arthritis. Do they alter over time? *Rheumatology (Oxford, England)* 2005; 44(9): 1181-1185.
381. Podas T, Nightingale JM, Oldham R, Roy S, Sheehan NJ, Mayberry JF. Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone. *Postgraduate medical journal* 2007; 83(976): 128-131.
382. Polgár C, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z, Sulyok Z, Takácsi-Nagy Z, Kásler M. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma – 5-year results of a randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007; 69(3): 694-702.
383. Pollard LC, Murray J, Moody M, Stewart EJ, Choy EH. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a recombinant version of human alpha-fetoprotein (MM-093) in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(5): 687-689.
384. Polychronis A, Sinnott HD, Hadjiminas D, Singhal H, Mansi JL, Shivapatham D, Shousha S, Jiang J, Peston D, Barrett N, Vigushin D, Morrison K, Beresford E, Ali S, Slade MJ, Coombes RC. Preoperative gefitinib versus gefitinib and anastrozole in postmenopausal patients with oestrogen-receptor positive and epidermal-growth-factor-receptor-positive primary breast cancer: a double-blind placebo-controlled phase II randomised trial. *The lancet oncology* 2005; 6(6): 383-391.
385. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Müller RP, Dubois JB, Bolla M, Van der Hulst M, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Horiot JC, EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 “boost versus no boost” trial. *Cancer radiothérapie: journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2008; 12(6-7): 565-570.
386. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, Noordijk EM, Hoogenraad W, Mirimanoff RO, Pierart M, Van Limbergen E, Bartelink H, EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2009; 90(1): 80-85.
387. Powles T, Paterson A, McCloskey E, Schein P, Scheffler B, Tidy A, Ashley S, Smith I, Ottestad L, Kanis J. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]. *Breast cancer research: BCR* 2006; 8(2): 13.
388. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(4): 283-290.
389. Pötter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, Taucher S, Hammer J, Luschin-Ebengreuth G, Schmid M, Sedlmayer F, Stierer M, Reiner G, Kapp K, Hofbauer F, Rottenfusser A, Pöstlberger S, Haider K, Draxler W, Jakesz R, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007; 68(2): 334-340.
390. Pradhan EK, Baumgarten M, Langenberg P, Handwerger B, Gilpin AK, Magyari T, Hochberg MC, Berman BM. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and rheumatism* 2007; 57(7): 1134-1142.

391. Premkumar VG, Yuvaraj S, Vijayasarathy K, Gangadaran SG, Sachdanandam P. Effect of co-enzyme Q10, riboflavin and niacin on serum CEA and CA 15-3 levels in breast cancer patients undergoing tamoxifen therapy 503. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2007; 30(2): 367-370.
392. Premkumar VG, Yuvaraj S, Vijayasarathy K, Gangadaran SG, Sachdanandam P. Serum cytokine levels of interleukin-1beta, -6, -8, tumour necrosis factor-alpha and vascular endothelial growth factor in breast cancer patients treated with tamoxifen and supplemented with co-enzyme Q(10), riboflavin and niacin. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2007; 100(6): 387-391.
393. Premkumar VG, Yuvaraj S, Sathish S, Shanthi P, Sachdanandam P. Anti-angiogenic potential of CoenzymeQ10, riboflavin and niacin in breast cancer patients undergoing tamoxifen therapy 245. *Vascular pharmacology* 2008; 48(4-6): 191-201.
394. Prescott RJ, Kunkler IH, Williams LJ, King CC, Jack W, van der Pol M, Goh TT, Lindley R, Cairns J. A randomised controlled trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk older population. The PRIME trial. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2007; 11(31): 1-149.
395. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, Levine MN, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2006; 354(20): 2103-2111.
396. Probst H, Dodwell D, Gray JC, Holmes M. An evaluation of the accuracy of semi-permanent skin marks for breast cancer irradiation. *Radiography* 2006; 12(3): 186-188.
397. Pullerits R, d'Elia HF, Tarkowski A, Carlsten H. The decrease of soluble RAGE levels in rheumatoid arthritis patients following hormone replacement therapy is associated with increased bone mineral density and diminished bone/cartilage turnover: a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009; 48(7): 785-790.
398. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Hakala M, Korpela M, Ilva K, Yli-Kerttula U, Piirainen H, Leirisalo-Repo M, FIN-RACo TT. Predictors of productivity loss in early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up study. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(1): 130-133.
399. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, Järvinen P, Ahonen J, Forsberg S, Leirisalo-Repo M, FIN-RACo Trial Group. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(1): 36-41.
400. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M, Luukkainen R, Vuori K, Blåfield H, Leirisalo-Repo M. Use of the Stanford Health Assessment Questionnaire in estimation of long-term productivity costs in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2009; 38(2): 96-103.
401. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, Duffy SW. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: Results from a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(19): 4312-4321.
402. Rabeneck L, Goldstein JL, Vu A, Mayne TJ, Rublee DA. Valdecoxib is associated with improved dyspepsia-related health compared with nonspecific NSAIDs in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100(5): 1043-1050.
403. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(2): 116-126.
404. Rani PU, Naidu MUR. Clinical efficacy and safety evaluation of eazmov plus in rheumatoid arthritis. *Phytomedica* 2006; 7: 1-7.
405. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, Kautiainen H, Järvenpää S, Leirisalo-Repo M, Hakala M, Puolakka K, Julkunen H, Luosujärvi R, Möttönen T, FIN-RACo Trial Group. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis and rheumatism* 2009; 60(5): 1222-1231.

406. Rao MR, Raghuram N, Nagendra HR, Gopinath KS, Srinath BS, Diwakar RB, Patil S, Bili-magga SR, Rao N, Varambally S. Anxiolytic effects of a yoga program in early breast cancer pa-tients undergoing conventional treatment: a randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine* 2009; 17(1): 1-8.
407. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, Dell'Orto P, Del Curto B, Henriksen KL, Mastro-pasqua MG, Price KN, Méry E, Lacroix-Triki M, Braye S, Altermatt HJ, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gusterson BA, Thürlimann B, Coates AS, Viale G, Collaborative and International Breast Cancer Study Groups. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *The lancet oncology* 2008; 9(1): 23-28.
408. Rastmanesh R, Abargouei AS, Shadman Z, Ebrahimi AA, Weber CE. A pilot study of potassium supplementation in the treatment of hypokalemic patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 2008; 9(8): 722-731.
409. Read H, Ladds S, Rhodes B, Brown D, Portlock J. The impact of a supplementary medication review and counselling service within the oncology outpatient setting. *British journal of cancer* 2007; 96(5): 744-751.
410. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Golouh R, Carbone A, Brown B, Suurküla M, Langman G, Mazzucchelli L, Braye S, Grigolato P, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gusterson B. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: Assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98(21): 1571-1581.
411. Regan MM, Pagani O, Walley B, Torrissi R, Perez EA, Francis P, Fleming GF, Price KN, Thürlimann B, Maibach R, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, Maibach R. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: Who receives chemotherapy? *Annals of Oncology* 2008; 19(7): 1231-1241.
412. Richmond SJ. Magnet therapy for the relief of pain and inflammation in rheumatoid arthritis (CAMBRA): A randomised placebo-controlled crossover trial. *Trials* 2008; 9: 53.
413. Rock CL, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Newman VA, Hollenbach KA, Jones L, Caan BJ, Pierce JP. Plasma carotenoids and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(27): 6631-6638.
414. Rock CL, Flatt SW, Laughlin GA, Gold EB, Thomson CA, Natarajan L, Jones LA, Caan BJ, Stefanick ML, Hajek RA, Al-Delaimy WK, Stanczyk FZ, Pierce JP, Women's Healthy Eating and Living Study Group. Reproductive steroid hormones and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008; 17(3): 614-620.
415. Rogers LQ, Hopkins-Price P, Vicari S, Pamerter R, Courneya KS, Markwell S, Verhulst S, Hoelzer K, Naritoku C, Jones L, Dunnington G, Lanzotti V, Wynstra J, Shah L, Edson B, Graff A, Lowy M. A randomized trial to increase physical activity in breast cancer survivors. *Medicine and science in sports and exercise* 2009; 41(4): 935-946.
416. Rossi E, Morabito A, De Maio E, Di Rella F, Esposito G, Gravina A, Labonia V, Landi G, Nuzzo F, Pacilio C, Piccirillo MC, D'Aiuto G, D'Aiuto M, Rinaldo M, Botti G, Gallo C, Perrone F, de Matteis A. Endocrine effects of adjuvant letrozole + triptorelin compared with tamoxifen + triptorelin in premenopausal patients with early breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(2): 264-270.

417. Rouanet P, Linares-Cruz G, Dravet F, Poujol S, Gourgou S, Simony-Lafontaine J, Grenier J, Kramar A, Girault J, Le Nestour E, Maudelonde T. Neoadjuvant percutaneous 4-hydroxy-tamoxifen decreases breast tumoral cell proliferation: a prospective controlled randomized study comparing three doses of 4-hydroxytamoxifen gel to oral tamoxifen. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(13): 2980-2987.
418. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, Dent D, Campbell I, Bernhard J, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gelber RD, Coates AS, International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(3): 337-344.
419. Rutqvist LE, Johansson H, Stockholm Breast Cancer Study Group. Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2007; 46(2): 133-145.
420. Ryan S, Hassell AB, Lewis M, Farrell A. Impact of a rheumatology expert nurse on the wellbeing of patients attending a drug monitoring clinic. *Journal of advanced nursing* 2006; 53(3): 277-286.
421. Rydén L, Jönsson PE, Chebil G, Dufmats M, Fernö M, Jirström K, Källström AC, Landberg G, Stål O, Thorstenson S, Nordenskjöld B, South Swedish Breast Cancer Group, South-East Swedish Breast Cancer Group. Two years of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with breast cancer: a randomised, controlled trial with long-term follow-up. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2005; 41(2): 256-264.
422. Rydén L, Stendahl M, Jonsson H, Emdin S, Bengtsson NO, Landberg G. Tumor-specific VEGF-A and VEGFR2 in postmenopausal breast cancer patients with long-term follow-up. Implication of a link between VEGF pathway and tamoxifen response. *Breast cancer research and treatment* 2005; 89(2): 135-143.
423. Rydén L, Jirström K, Bendahl PO, Fernö M, Nordenskjöld B, Stål O, Thorstenson S, Jönsson PE, Landberg G. Tumor-specific expression of vascular endothelial growth factor receptor 2 but not vascular endothelial growth factor or human epidermal growth factor receptor 2 is associated with impaired response to adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(21): 4695-4704.
424. Rydén L, Landberg G, Stål O, Nordenskjöld B, Fernö M, Bendahl PO. HER2 status in hormone receptor positive premenopausal primary breast cancer adds prognostic, but not tamoxifen treatment predictive, information. *Breast cancer research and treatment* 2008; 109(2): 351-357.
425. Saeki T, Nomizu T, Toi M, Ito Y, Noguchi S, Kobayashi T, Asaga T, Minami H, Yamamoto N, Aogi K, Ikeda T, Ohashi Y, Sato W, Tsuruo T. Dofequidar fumarate (MS-209) in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil for patients with advanced or recurrent breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(4): 411-417.
426. Sandgren AK, McCaul KD. Long-term telephone therapy outcomes for breast cancer patients. *Psycho-oncology* 2007; 16(1): 38-47.
427. Santos MF, Furtado RNV, Konai MS, Castiglioni MLV, Silva CPG, Natour J. Efficacy of radioisotopic synovectomy with samarium-153 hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: A controlled randomized double-blinded trial. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 230.
428. Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C, Trape G. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(11): 1647-1649.

429. Sarzi-Puttini P, D'Ingianna E, Fumagalli M, Scarpellini M, Fiorini T, Chérié-Lignière EL, Panni B, Fiorentini F, Corbelli V, Beyene NB, Mastaglio C, Severi C, Locati M, Cazzola M, Menozzi G, Monti G, Saccardo F, Alfieri G, Atzeni F. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatology International – Clinical and Experimental Investigations* 2005; 25(1): 15-22.
430. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon AD, Porter DR. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(5): 1310-1317.
431. Saviola G, bdi Ali L, Shams Eddin S, Coppini A, Cavalieri F, Campostrini L, Sacco S, Bucci M, Cirino G, Rossini M. Compared clinical efficacy and bone metabolic effects of low-dose deflazacort and methyl prednisolone in male inflammatory arthropathies: a 12-month open randomized pilot study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007; 46(6): 994-998.
432. Sawada S, Sato K, Kusuhara M, Ayaori M, Yonemura A, Tamaki K, Hiraide H, Mochizuki H, Ohsuzu F. Effect of anastrozole and tamoxifen on lipid metabolism in Japanese postmenopausal women with early breast cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2005; 44(2): 134-141.
433. Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, Witte S, Kramer J, Maier C, Trampisch HJ, Victor N. Acupuncture and knee osteoarthritis – A three-armed randomized trial. *Annals of internal medicine* 2006; 145(N1): 12-20.
434. Scheier MF, Helgeson VS, Schulz R, Colvin S, Berga SL, Knapp J, Gerszten K. Moderators of interventions designed to enhance physical and psychological functioning among younger women with early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(36): 5710-5714.
435. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, Rainoldi JL, Szczepanski L, Ung KA, Kleczkowski D, Ahlbom H, Naesdal J, Hawkey C. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101(4): 701-710.
436. Schell SR. Patient outcomes after axillary lymph node dissection for breast cancer: use of post-operative continuous local anesthesia infusion. *The Journal of surgical research* 2006; 134(1): 124-132.
437. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade S, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet LN, Dougados M. The efficacy and safety of abatacept or infliximab in RA patients with an inadequate response to MTX: Results from a 1-year double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([12]): 4117-4118.
438. Schlademann S, Hüppe A, Raspe H. Results of a Randomised Controlled Trial on the Acceptance and the Outcomes of a Counselling on Medical Inpatient Rehabilitation in Gainfully Employed Members of Statutory Health Insurances with Rheumatoid Arthritis (clinicaltrials.gov identifier NCT00229541). Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zur Akzeptanz und zu Outcomes einer Beratung auf stationäre medizinische Rehabilitation unter erwerbstätigen GKV-Versicherten mit rheumatoider Arthritis (clinicaltrials.gov identifier NCT00229541). *Gesundheitswesen* 2007; 69([6]): 325-335. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
439. Schnaper LA, Hughes KS. The use of radiation in the elderly. *Breast Cancer Online* 2007; 10(1).
440. Schnitzer TJ, Gitton X, Jayawardene S, Sloan VS. Lumiracoxib in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute postoperative dental pain: results of three dose-response studies. *Current medical research and opinion* 2005; 21(1): 151-161.
441. Schover LR, Jenkins R, Sui D, Adams JH, Marion MS, Jackson KE, Schover LR, Jenkins R, Sui D, Adams JH, Marion MS, Jackson KE. Randomized trial of peer counseling on reproductive health in African American breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(10): 1620-1626.
442. Schwartz JI, Dallob AL, Larson PJ, Laterza OF, Miller J, Royalty J, Snyder KM, Chappell DL, Hilliard DA, Flynn ME, Cavanaugh PF J, Wagner JA. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *Journal of clinical pharmacology* 2008; 48(6): 745-754.

443. Schwartzberg L, Yee L, Charu V, Tomita D, Rossi G, Senecal F, Schwartzberg L, Yee L, Charu V, Tomita D, Rossi G, Senecal F. Comparable efficacy and safety of darbepoetin alfa 200 µg every 2 weeks and epoetin alfa 40,000 U weekly in patients with breast cancer: Results of a randomized comparison. *Journal of Supportive Oncology* 2005; 3(2 SUPPL. 1): 30-31.
444. Scott C, Suh J, Stea B, Nabid A, Hackman J. Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *American journal of clinical oncology* 2007; 30(6): 580-587.
445. Semiglazov VF, Stepula VV, Dudov A, Schnitker J, Mengs U. Quality of life is improved in breast cancer patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer research* 2006; 26(2B): 1519-1529.
446. Sennels H, Sørensen S, Ostergaard M, Knudsen L, Hansen M, Skjødt H, Peters N, Colic A, Grau K, Jacobsen S. Circulating levels of osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, and high-sensitivity C-reactive protein in patients with active rheumatoid arthritis randomized to etanercept alone or in combination with methotrexate. *Scandinavian journal of rheumatology* 2008; 37(4): 241-247.
447. Serrano D, Gandini S, Mariani L, Bonanni B, Santinelli A, Guerrieri-Gonzaga A, Pelosi G, Cassano E, Montironi R, Decensi A. Computer-assisted image analysis of breast fine needle aspiration in a randomized chemoprevention trial of fenretinide vs. placebo in HRT users. *Breast* 2008; 29(1): 91-97.
448. Shadick NA, Cook NR, Karlson EW, Ridker PM, Maher NE, Manson JE, Buring JE, Lee IM. C-reactive protein in the prediction of rheumatoid arthritis in women. *Archives of internal medicine* 2006; 166(22): 2490-2494.
449. Sharpe L, Allard S, Sensky T. Five-year followup of a cognitive-behavioral intervention for patients with recently-diagnosed rheumatoid arthritis: effects on health care utilization. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(3): 311-316.
450. Shupak NM, McKay JC, Nielson WR, Rollman GB, Prato FS, Thomas AW. Exposure to a specific pulsed low-frequency magnetic field: a double-blind placebo-controlled study of effects on pain ratings in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Pain research & management: the journal of the Canadian Pain Society = journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur* 2006; 11(2): 85-90.
451. Silva AC, Jones A, Silva PG, Natour J. Effectiveness of a night-time hand positioning splint in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine* 2008; 40(9): 749-754.
452. Silva PG, Lombardi I, Breitschwerdt C, Poli Araújo PM, Natour J. Functional thumb orthosis for type I and II boutonniere deformity on the dominant hand in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Clinical rehabilitation* 2008; 22(8): 684-689.
453. Silverman MH, Strand V, Markovits D, Nahir M, Reitblat T, Molad Y, Rosner I, Rozenbaum M, Mader R, Adawi M, Caspi D, Tishler M, Langevitz P, Rubinow A, Friedman J, Green L, Tanay A, Ochaion A, Cohen S, Kerns WD, Cohn I, Fishman-Furman S, Farbstein M, Yehuda SB, Fishman P. Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. *The Journal of rheumatology* 2008; 35(1): 41-48.
454. Sinacki M, Jassem J, van Tienhoven G. Conservative local treatment versus mastectomy after induction chemotherapy in locally advanced breast cancer: A randomised phase III study (EORTC 10974/22002, LAMANOMA) – Why did this study fail? *European Journal of Cancer* 2005; 41(18): 2787-2788.
455. Slappendel R, Weber EW, Hémon YJ, Mähler S, Dalén T, Rouwet EF, van Os JJ, Vosmaer A, van der Ark PD. Patients with and without rheumatoid arthritis benefit equally from preoperative epoetin-alpha treatment. *Acta orthopaedica* 2006; 77(4): 677-683.

456. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE, Francis S, Boeddinghaus I, Walsh G, IMPACT Trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(22): 5108-5116.
457. Sohail MT, Chaudhry MI, Usman MK, Mian T, Ishaq MN. Efficacy and tolerance of atrisin in degenerative and inflammatory joint disorders. *Phytotherapy research: PTR* 2005; 19(4): 365-368.
458. Song YW, Lee EY, Koh EM, Cha HS, Yoo B, Lee CK, Baek HJ, Kim HA, Suh YI, Kang SW, Lee YJ, Jung HG. Assessment of comparative pain relief and tolerability of SKI306X compared with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, phase III, noninferiority clinical trial. *Clinical therapeutics* 2007; 29(5): 862-873.
459. Söderlund K, Skoog L, Fornander T, Askmalm MS. The BRCA1/BRCA2/Rad51 complex is a prognostic and predictive factor in early breast cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2007; 84(3): 242-251.
460. Spiegel D, Butler LD, Giese-Davis J, Koopman C, Miller E, DiMiceli S, Classen CC, Fobair P, Carlson RW, Kraemer HC. Effects of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer: a randomized prospective trial. *Cancer* 2007; 110(5): 1130-1138.
461. Staalesen Strumse YA, Nordvag BY, Stanghelle JK, Røslund M, Winther A, Pajunen PA, Garen T, Flatø B. The efficacy of rehabilitation for patients with rheumatoid arthritis: comparison between a 4-week rehabilitation programme in a warm and cold climate. *Scandinavian journal of rheumatology* 2009; 38(1): 28-37.
462. Stewart M, Brown JB, Hammerton J, Donner A, Gavin A, Holliday RL, Whelan T, Leslie K, Cohen I, Weston W, Freeman T. Improving communication between doctors and breast cancer patients. *Annals of family medicine* 2007; 5(5): 387-394.
463. Stiefel F, Zdrojewski C, Bel Hadj F, Boffa D, Dorogi Y, So A, Ruiz J, de Jonge P. Effects of a multifaceted psychiatric intervention targeted for the complex medically ill: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics* 2008; 77(4): 247-256.
464. Strand V, Scott DL, Emery P, Kalden JR, Smolen JS, Cannon GW, Tugwell P, Crawford B, Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2005; 32(4): 590-601.
465. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takei H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2009; 29(N4): 431-436.
466. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(11): 3360-3370.
467. Svensson B, Engvall IL, Keller C, Hafstrom I. Reduction of bone resorption markers during treatment with low-dose prednisolone was only partly dependent on decrease of disease activity: Experiences from a two-year randomized study of patients with early RA. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 226.
468. Symmons D, Tricker K, Harrison M, Roberts C, Davis M, Dawes P, Hassell A, Knight S, Mulherin D, Scott DL, British Rheumatoid Outcome Study Group. Patients with stable long-standing rheumatoid arthritis continue to deteriorate despite intensified treatment with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs – results of the British Rheumatoid Outcome Study Group randomized controlled clinical trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006; 45(5): 558-565.

469. Taghian AG, Jeong JH, Mamounas EP, Parda DS, Deutsch M, Costantino JP, Wolmark N. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: Results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(24): 3927-3932.
470. Tagliabue E, Agresti R, Casalini P, Mariani L, Carcangiu ML, Balsari A, Veronesi U, Ménard S. Linking survival of HER2-positive breast carcinoma patients with surgical invasiveness. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2006; 42(8): 1057-1061.
471. Taibi DM RA, Bourguignon C, Taylor AG. A Feasibility Study of Valerian Extract for Sleep Disturbance in Person With Arthritis. *Biological research for nursing* 2009; 10(N4): 409-417.
472. Tam LS, Leung PC, Li TK, Zhang L, Li EK. Acupuncture in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind controlled pilot study. *BMC complementary and alternative medicine* 2007; 7: 35.
473. Tascioglu F, Colak O, Armagan O, Alatas O, Oner C. The treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: a comparison of alendronate and intranasal salmon calcitonin. *Rheumatology international* 2005; 26(1): 21-29.
474. Tchetterikov I, Kraan MC, van El B, Hanemaaijer R, Degroot J, Huizinga TW. Leflunomide and methotrexate reduce levels of activated matrix metalloproteinases in complexes with alpha2 macroglobulin in serum of rheumatoid arthritis patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(1): 128-130.
475. Tebib J, Mariette X, Bourgeois P, Flipo RM, Gaudin P, Le Loët X, Gineste P, Guy L, Mansfield CD, Moussy A, Dubreuil P, Hermine O, Sibilia J. Masitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a multicentre, open-label, dose-ranging, phase 2a study. *Arthritis research & therapy* 2009; 11(3): 95.
476. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafström I. Randomized withdrawal of long-term prednisolone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scandinavian journal of rheumatology* 2007; 36(5): 351-358.
477. Thompson LU, Chen JM, Li T, Strasser-Weippl K, Goss PE. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2005; 11(10): 3828-3835.
478. Thomson CA, Rock CL, Giuliano AR, Newton TR, Cui H, Reid PM, Green TL, Alberts DS, Women's Healthy Eating & Living Study Group. Longitudinal changes in body weight and body composition among women previously treated for breast cancer consuming a high-vegetable, fruit and fiber, low-fat diet. *European journal of nutrition* 2005; 44(1): 18-25.
479. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Wardly A, Price KN, Goldhirsch A, Breast International Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *The New England journal of medicine* 2005; 353(26): 2747-2757.
480. Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, Bayturan O, Bayindir P, Taneli F, Tikiz H, Tuzun C. Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2005; 32(11): 2095-2101.
481. Traina TA, Poggese I, Robson M, Asnis A, Duncan BA, Heerdt A, Dang C, Lake D, Moasser M, Panageas K, Borgen P, Norton L, Hudis C, Dickler MN. Pharmacokinetics and tolerability of exemestane in combination with raloxifene in postmenopausal women with a history of breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2008; 111(2): 377-388.
482. Tugwell P, Idzerda L, Wells GA. Generic quality-of-life assessment in rheumatoid arthritis. *The American journal of managed care* 2007; 13 Suppl. 9: 224-236.

483. Tzaida O, Gogas H, Dafni U, Kyroudi A, Papaspyrou I, Kyriakou V, Malamou-Mitsi V, Alamani M, Skopa C, Kostopoulos I, Kastritis E, Pectasides D, Briasoulis E, Kalofonos HP, Aravantinos G, Fountzilias G, rapantoni-Dadioti P. Evaluation of the prognostic and predictive value of HER-1/EGFR in breast cancer patients participating in a randomized study with dose-dense sequential adjuvant chemotherapy. *Oncology* 2007; 72(5-6): 388-396.
484. Vahdat LT, Cohen DJ, Zipin D, Lo KS, Donovan D, Savage D, Tiersten A, Nichols G, Troxel A, Hesdorffer CS. Randomized trial of low-dose interleukin-2 vs cyclosporine A and interferon-gamma after high-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor support in women with high-risk primary breast cancer. *Bone marrow transplantation* 2007; 40(3): 267-272.
485. van den Berg MH, Ronday HK, Peeters AJ, le Cessie S, van der Giesen FJ, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP. Using internet technology to deliver a home-based physical activity intervention for patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006; 55(6): 935-945.
486. van den Berg MH, Ronday HK, Peeters AJ, Voogt-van der Harst EM, Munneke M, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP. Engagement and satisfaction with an Internet-based physical activity intervention in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007; 46(3): 545-552.
487. van der Bijl AE (Reprint Author), Breedveld FC, Antoni CE, Kalden JR, Kary S, Burmester GR, Beckmann C, Unnebrink K, Kupper H. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clinical rheumatology* 2008; 27(N8): 1021-1028.
488. van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewé R, Codreanu C, Bolosiu HD, Pedersen R, Fatenejad S, TEMPO I. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(11): 1582-1587.
489. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R, Freundlich B, Chang DJ, Etanercept S. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(2): 182-188.
490. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Peeters AJ, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA, Allaart CF. Probability of continued low disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(2): 266-269.
491. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Ronday HK, Hulsmans HMJ, Irene S, Westedt ML, Peeters AJ, Allaart CF, Toes REM, Breedveld FC, Huizinga TWJ. Evidence for a window of opportunity in a double-blind randomized clinical trial in patients with undifferentiated arthritis: The probable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus placebo treatment (the prompt)-study. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 302.
492. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HM, Speyer I, Westedt ML, Peeters AJ, Allaart CF, Toes RE, Breedveld FC, Huizinga TW. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2007; 56(5): 1424-1432.
493. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HMJ, Speyer I, Westedt ML, Peeters AJ, Allaart CF, Toes REM, Breedveld FC, Huizinga TWJ. The probable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus placebo treatment (the prompt) study: A double-blind randomized controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66([Suppl. 1]): 33.
494. van Holten J, Pavelka K, Vencovsky J, Stahl H, Rozman B, Genovese M, Kivitz AJ, Alvaro J, Nuki G, Furst DE, Herrero-Beaumont G, McInnes IB, Musikic P, Tak PP. A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled phase II study of subcutaneous interferon beta-1a in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(1): 64-69.

495. van Middendorp H, Geenen R, Sorbi MJ, van Doornen LJP, Bijlsma JWJ. Health and Physiological Effects of an Emotional Disclosure Intervention Adapted for Application at Home: A Randomized Clinical Trial in Rheumatoid Arthritis. *Psychotherapy and psychosomatics* 2009; 78(3): 145-151.
496. van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, Freundlich B, MacPeck D, Add Enbrel or Replace Methotrexate Study Investigators. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(11): 1478-1483.
497. van Riel PL, Freundlich B, MacPeck D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A, ADORE S, I. Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(8): 1104-1110.
498. van Vollenhoven RF, Houbiers J, Buttgerit F, In 'T Hout J, Boers M, Leij S, Kvien TK, Dijkmans B, Szczepanski L, Szombati I, Sierakowski SJ, Miltenburg A. The selective ER alpha agonist org 37663 lacks anti-rheumatic activity: A phase IIa, randomized, parallel group, placebo-controlled, add-on trial to obtain data on the efficacy and safety of org 37663 in postmenopausal female rheumatoid arthritis patients concomitantly treated with methotrexate or sulfasalazine. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(9, Suppl. S): 833.
499. Vanags D, Williams B, Johnson B, Hall S, Nash P, Taylor A, Weiss J, Feeney D. Therapeutic efficacy and safety of chaperonin 10 in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2006; 368(9538): 855-863.
500. Veehof MM, Taal E, Heijnsdijk-Rouwenhorst LM, van de Laar MA. Efficacy of wrist working splints in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(12): 1698-1704.
501. Vergunst CE, Gerlag DM, Dinant H, Schulz L, Vinkenoog M, Smeets TJ, Sanders ME, Reedquist KA, Tak PP. Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007; 46(12): 1773-1778.
502. Vergunst CE, Gerlag DM, Lopatinskaya L, Klareskog L, Smith MD, Van den Bosch F, Dinant HJ, Lee Y, Wyant T, Jacobson EW, Baeten D, Tak PP. Modulation of CCR2 in rheumatoid arthritis – A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(7): 1931-1939.
503. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Gatti G, D'Aiuto G, Cataliotti L, Paolucci R, Piccolo P, Massaioli N, Sismondi P, Rulli A, Lo Sardo F, Recalcati A, Terribile D, Acerbi A, Rotmensz N, Maisonneuve P. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(3): 383-388.
504. Veronesi U, Mariani L, Decensi A, Formelli F, Camerini T, Miceli R, Di Mauro MG, Costa A, Marubini E, Sporn MB, De Palo G. Fifteen-year results of a randomized phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2006; 17(7): 1065-1071.
505. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Maisonneuve P, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Manfredi G, Fernández JR. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study 1726. *Lancet Oncology* 2006; 7(12): 983-990.
506. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, D'Aiuto G, Oliviero P, Lovison F, Gucciardo G, del Turco MR, Muraca MG, Pizzichetta MA, Conforti S, Decensi A, Lovison F. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Late results of the Italian randomized tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(9): 727-737.

507. Verschueren P, Esselens G, Westhovens R. Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008; 47(1): 59-64.
508. Verstappen SM, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, Blaauw AA, Schenk Y, Haanen HC, Jacobs JW, Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(1): 38-43.
509. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, Blaauw AA, Bijlsma JW, Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66(11): 1443-1449.
510. Veyret C, Levy C, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Kerbrat P, Fumoleau P, Fargeot P, Clavere P, Chevallier B. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer* 2006; 107(11): 2535-2544.
511. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, Raffoul J, Neven P, Orosz Z, Braye S, Ohlschlegel C, Thürlimann B, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Goldhirsch A, Gusterson BA, Coates AS. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(25): 3846-3852.
512. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Maiorano E, MacGrogan G, Braye SG, Ohlschlegel C, Neven P, Orosz Z, Olszewski WP, Knox F, Thürlimann B, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Gusterson BA, Goldhirsch A, Breast International Group. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26(34): 5569-5575.
513. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, Neumann TA, Schwartzberg LS. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(6): 1178-1184.
514. von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, Loibl S, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, Merkle E, Jackisch C, Costa SD, Caputo A, Kaufmann M, German Breast Group. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast cancer research: BCR* 2008; 10(2): 30.
515. von Schoultz E, Rutqvist LE, Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(7): 533-535.
516. Voskuil DW, Vrieling A, Korse CM, Beijnen JH, Bonfrer JMG, Van Doorn J, Kaas R, Oldenburg HSA, Russell NS, Rutgers EJ, Verhoef S, Van Leeuwen FE, Veer LJV, Rookus MA. Effects of lycopene on the insulin-like growth factor (IGF) system in premenopausal breast cancer survivors and women at high familial breast cancer risk. *Nutrition and cancer* 2008; 60(3): 342-353.
517. Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC, Howard BV, Women's Health Initiative Investigators. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(3): 302-310.

518. Walker D, Adebajo A, Heslop P, Hill J, Firth J, Bishop P, Helliwell PS. Patient education in rheumatoid arthritis: the effectiveness of the ARC booklet and the mind map. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007; 46(10): 1593-1596.
519. Walker MS, Podbilewicz-Schuller Y. Video preparation for breast cancer treatment planning: results of a randomized clinical trial. *Psycho-oncology* 2005; 14(5): 408-420.
520. Wang C. Tai Chi improves pain and functional status in adults with rheumatoid arthritis: results of a pilot single-blinded randomized controlled trial. *Medicine and sport science* 2008; 52: 218-229.
521. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, Murphy R, Mason T, Cameron D. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *British journal of cancer* 2005; 92(10): 1869-1876.
522. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Palmer MJ, Liu S, Tu D, Ingle JN, Heath M, Deangelis D, Perez EA. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(5): 707-715.
523. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(11): 3371-3380.
524. Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stål O, Nordenskjöld B, Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast cancer research: BCR* 2007; 9(1): 7.
525. Weinblatt ME, Keystone E, Combe B, Birbara C. Safety and patient-reported outcomes through 2 years of treatment with abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): The assure trial. *J Rheumatol* 2007; 34([No. 7]): 106.
526. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, Dikranian AH, Medrano-Ramirez G, Morales-Torres JL, Murphy FT, Musser TK, Straniero N, Vicente-Gonzales AV, Grossbard E. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(11): 3309-3318.
527. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Grossbard E, Taski T. Treatment of rheumatoid arthritis (RA) with a syk kinase inhibitor: A 12 week randomized placebo controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58([9, Suppl. S]): 610.
528. Weitoft T, Larsson A, Saxne T, Rönnblom L. Changes of cartilage and bone markers after intra-articular glucocorticoid treatment with and without postinjection rest in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64(12): 1750-1753.
529. Weitoft T, Rönnblom L. Glucocorticoid resorption and influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after intra-articular treatment of the knee in resting and mobile patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(7): 955-957.
530. Wenz F, Steil V, Herskind C, Sommer H, Friese K, Sütterlin M, Kraus-Tiefenbacher U. Intraoperative radiotherapie (IORT) beim marmakarzinom mit dem INTRABEAM-system. Aktueller stand der TARGIT-studie. Intraoperative radiotherapy (IORT) with the INTRABEAM system in breast cancer. Current status of the TARGIT study. *Gynakologe* 2007; 40(6): 464-467.
531. Wessels JAM, de Vries-Bouwstra JK, Heijmans BT, Slagboom PE, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF, Kerstens PJSM, van Zeben D, Breedveld FC. Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis Rheum* 2006; 54([No. 4]): 1087-1095.
532. Williams AE, Rome K, Nester CJ. A clinical trial of specialist footwear for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007; 46(2): 302-307.
533. Williams GW, Kivitz AJ, Brown MT, Verburg KM. A comparison of valdecoxib and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis symptoms. *Clinical therapeutics* 2006; 28(2): 204-221.

534. Williams W, Scherle P, Shi J, Newton R, McKeever E, Fridman J, Burn T, Vaddi K, Levy R, Moreland L. A Randomized placebo-controlled study of INCB018424, a selective janus kinase 1 & 2 (JAK1 & 2) inhibitor in rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58([9, Suppl. S]): 431.
535. Wolfs JF, Peul WC, Boers M, van Tulder MW, Brand R, van Houwelingen HJ, Thomeer RT. Rationale and design of The Delphi Trial – I(RCT)2: international randomized clinical trial of rheumatoid craniocervical treatment, an intervention-prognostic trial comparing 'early' surgery with conservative treatment [ISRCTN65076841]. *BMC musculoskeletal disorders* 2006; 7: 14.
536. Wong M, Jiang BY, McNeill K, Farish S, Kirkham B, Chowienczyk P. Effects of selective and non-selective cyclo-oxygenase inhibition on endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2007; 36(4): 265-269.
537. Xu ZL, Zhu XQ, Lu P, Zhou Q, Zhang J, Wu F. Activation of tumor-infiltrating antigen presenting cells by high intensity focused ultrasound ablation of human breast cancer. *Ultrasound in medicine & biology* 2009; 35(1): 50-57.
538. Yamada S, Takagi H, Tsuchiya H, Nakajima T, Ochiai H, Ichimura A, Iwata H, Toriyama T. Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritic patients. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 2007; 127(9): 1491-1496.
539. Yang DJ, Xu FY, Gan JH. Assessment of curative effect of aerobic exercise with quality of life questionnaire for patients with rheumatoid arthritis. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(35): 150-151.
540. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, Haviland J, Bentzen S, Owen R. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005; 75(1): 9-17.
541. Young OE, Renshaw L, Macaskill EJ, White S, Faratian D, Thomas JS, Dixon JM. Effects of fulvestrant 750mg in premenopausal women with oestrogen-receptor-positive primary breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2008; 44(3): 391-399.
542. Yu WY, Shen SW, Yang ZH. A clinical study of Suogudan granule in the treatment of rheumatoid arthritis. *Chinese journal of integrative medicine* 2005; 11(4): 255-259.
543. Yu X, Ma J, Tian J, Jiang S, Xu P, Han H, Wang L. A controlled study of double filtration plasmapheresis in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2007; 13(4): 193-198.
544. Zanette SDA, Born IG, Brenol JCT, Xavier RM. A pilot study of acupuncture as adjunctive treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology – Journal of the International League of Associations for Rheumatology* 2008; 27(5): 627-635.
545. Zautra AJ, Davis MC, Reich JW, Nicassario P, Tennen H, Finan P, Kratz A, Parrish B, Irwin MR. Comparison of cognitive behavioral and mindfulness meditation interventions on adaptation to rheumatoid arthritis for patients with and without history of recurrent depression. *Journal of consulting and clinical psychology* 2008; 76(3): 408-421.
546. Zhang LL, Wei W, Xiao F, Xu JH, Bao CD, Ni LQ, Li XF. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of chicken type II collagen in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2008; 59(7): 905-910.

## 9.6.2 Phase I/Phase II

1. Baar J, Silverman P, Lyons J, Fu P, Abdul-Karim F, Ziats N, Wasman J, Hartman P, Jesberger J, Dumadag L, Hohler E, Leeming R, Shenk R, Chen H, McCrae K, Dowlati A, Remick SC, Overmoyer B. A vasculature-targeting regimen of preoperative docetaxel with or without bevacizumab for locally advanced breast cancer: impact on angiogenic biomarkers. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2009; 15(10): 3583-3590.

2. Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, Davies BE. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *Journal of clinical pharmacology* 2007; 47(9): 1119-1128.
3. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, van der Heijde D, Zhou L, Tsuji W, Newmark R, Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(5): 1299-1309.
4. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hesse EW, Shaw TM, DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(5): 1390-1400.
5. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, Giudice JD, Baldassare A, Schechtman J, Fudman E, Kohen M, Gujrathi S, Trapp RG, Sweiss NJ, Spaniolo G, Dummer W, ACTION Study Group. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(9): 2652-2661.
6. Hannemann J, Oosterkamp HM, Bosch CA, Velds A, Wessels LF, Loo C, Rutgers EJ, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Changes in gene expression associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(15): 3331-3342.
7. Haringman JJ, Gerlag DM, Smeets TJ, Baeten D, Van den Bosch F, Bresnihan B, Breedveld FC, Dinant HJ, Legay F, Gram H, Loetscher P, Schmouder R, Woodworth T, Tak PP. A randomized controlled trial with an anti-CCL2 (anti-monocyte chemotactic protein 1) monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2006; 54(8): 2387-2392.
8. Kahán Z, Spanik S, Wagnerova M, Skacel T, Planko B, Fitzthum E, Lindner E, Soldatenkova V, Zielinski CC, Brodowicz T. Feasibility of two dose-dense FEC regimens with growth factor support for adjuvant therapy in patients with early breast cancer: results from a randomised study of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *Breast cancer research and treatment* 2008; 112(3): 557-563.
9. Kivitz A, Cohen S, Dowd JE, Edwards W, Thakker S, Wellborne FR, Renz CL, Segurado OG. Clinical assessment of pain, tolerability, and preference of an autoinjection pen versus a prefilled syringe for patient self-administration of the fully human, monoclonal antibody adalimumab: The TOUCH trial. *Clinical therapeutics* 2006; 28(N10): 1619-1629.
10. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52(8): 2263-2271.
11. Llombart-Cussac A, Martin M, Harbeck N, Anghel RM, Eniu AE, Verrill MW, Neven P, De Grève J, Melemed AS, Clark R, Simms L, Kaiser CJ, Ma D. A randomized, double-blind, phase II study of two doses of pemetrexed as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2007; 13(12): 3652-3659.
12. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, Bear HD, Caldwell CB, Walker AP, Mikkelsen WM, Stauffer JS, Robidoux A, Theoret H, Soran A, Sovan A, Fisher B, Wickerham DL, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(12): 2694-2702.

13. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *The American journal of clinical nutrition* 2006; 84(6): 1463-1472.
14. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, Kalsi J, Eames J, Leirisalo-Repo M. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *The Journal of rheumatology* 2008; 35(1): 20-30.
15. Mina L, Soule SE, Badve S, Baehner FL, Baker J, Cronin M, Watson D, Liu ML, Sledge GW, Jr., Shak S, Miller KD. Predicting response to primary chemotherapy: Gene expression profiling of paraffin-embedded core biopsy tissue. *Breast cancer research and treatment* 2007; 103(2): 197-208.
16. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Annals of the rheumatic diseases* 2008.
17. Pajk B, Cufer T, Canney P, Ellis P, Cameron D, Blot E, Vermorken J, Coleman R, Marreaud S, Bogaerts J, Basaran G, Piccart M. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2008; 17(2): 180-185.
18. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, Nestorov I, Dimic A, Mircetic V, Rischmueller M, Nasonov E, Shmidt E, Emery P, Munafo A. Atacept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multi-center, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis and rheumatism* 2008; 58(1): 61-72.
19. Vergunst CE, Gerlag DM, Lopatinskaya L, Klareskog L, Smith MD, Van den Bosch F, Dinant HJ, Lee Y, Wyant T, Jacobson EW, Baeten D, Tak PP. Modulation of CCR2 in rheumatoid arthritis – A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(7): 1931-1939.
20. Westhovens R, Houssiau F, Joly J, Everitt DE, Zhu Y, Sisco D, Van Hartingsveldt B, Mascelli MA, Graham MA, Durez P, Bouman-Thio E. A phase I study assessing the safety, clinical response, and pharmacokinetics of an experimental infliximab formulation for subcutaneous or intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2006; 33(5): 847-853.
21. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, Aranda R, Becker JC, Qi K, Dougados M. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *The Journal of rheumatology* 2009; 36(4): 736-742.
22. Wildiers H, Dirix L, Neven P, Prové A, Clement P, Squifflet P, Amant F, Skacel T, Paridaens R. Delivery of adjuvant sequential dose-dense FEC-Doc to patients with breast cancer is feasible, but dose reductions and toxicity are dependent on treatment sequence. *Breast cancer research and treatment* 2009; 114(1): 103-112.

### 9.6.3 Vorliegender Abstract

1. Dejaco C, Duftner C. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Journal fur Mineralstoffwechsel* 2008; 15(2): 101-102.
2. Dragan S, Nicola T, Ilinca R, Ursoniu S, Kimar A, Nimade S, Nicola T. Role of multi-component functional foods in the complex treatment of patients with advanced breast cancer. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi* 2007; 111(4): 877-884.

3. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S, Clack G, Coibion M, Bianco AR, ATAC Trialists' Group. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005; 20(1): 294-301.
4. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. (vol 67, pg 1516, 2008) 885. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(2): 296.
5. Genovese M, Luggen M, Schiff M, Sherrer Y, Sen K, Aranda R, Beckers JC, Dougados M. Sustained improvements through 18 months with abatacept in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy. *Arthritis Rheum* 2005; 52([No. 12]): 4064.
6. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Chiruvolu P, Han J, Rahman MU. One-year results of golimumab compared with placebo in patients with active RA despite treatment with methotrexate: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 833.
7. Keystone JS. Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis Findings of a Fifty-Two-Week, Phase III, Multi-center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study (vol. 58, 2008). *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60(5): 1249.
8. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Livingston J, Wiekowski M, Hall ST, Miranda P, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Wu Z, Rahman MU. Golimumab administered subcutaneously every 4 wks in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: Wk 24 results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-FORWARD study. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58([9, Suppl. S]): 618-619.
9. Leirisalo-Repo M, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Kauppi M, Kaipainen-Seppanen O, Luosujarvi R, Kautiainen H, Moilanen E. Does addition of infliximab to triple DMARD plus prednisolone therapy increase rate of remissions in patients with early active rheumatoid arthritis? A randomized double-blind placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 543-544.
10. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Kauppi M, Kaipainen-Seppanen O, Luosujarvi R, Blafield H, Moilanen E. A randomized double-blind placebo-controlled study on addition of 6-month induction therapy with infliximab to triple DMARD plus prednisolone therapy in patients with early active rheumatoid arthritis: high remission rates and no joint destruction dur. *Rheumatology* 2009; 48: 11-12.
11. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, Yin M, Kelman A. Efficacy, safety, and dose frequency of retreatment with rituximab in RA: Results from a randomized controlled trial (SUNRISE). *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58([9, Suppl. S]): 619.
12. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Consistent clinical response resulted from three Japanese randomized controlled trials of tocilizumab, humanized anti-IL-6 receptor antibody, in active rheumatoid arthritis (RA) patients. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54([9, Suppl. S]): 410.
13. Vogel C, Rader M, Tyulandin S, Wiens B, Neumann T, Carroll R. Pegfilgrastim nearly abrogates occurrence of neutropenic events early in the course of chemotherapy: Results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of patients with breast cancer receiving docetaxel. *Journal of Supportive Oncology* 2005; 3(2 Suppl. 1): 58-59.
14. Westhovens R. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities – A large, randomized, placebo-controlled trial (vol 54, pg 1075, 2006). *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56(5): 1675.

#### 9.6.4 Review/Metaanalyse

1. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and rheumatism* 2007; 56(10): 3226-3235.
2. Bathon JM, Fleischmann RM, van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, White B. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2006; 33(2): 234-243.
3. Bertele V, Assisi A, Di Muzio V, Renzo D, Garattini S. New antirheumatic drugs: any real added value? A critical overview of regulatory criteria for their marketing approval. *European journal of clinical pharmacology* 2007; 63(9): 879-889.
4. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ, Winer EP, Klein P. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2005; 16(11): 1772-1777.
5. Colleoni M, Gelber S, Simoncini E, Pagani O, Gelber RD, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A, International Breast Cancer Study Group. Effects of a treatment gap during adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer: results of International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trials 13-93 and 14-93. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2007; 18(7): 1177-1184.
6. Del Mastro L, Dozin B, Aitini E, Catzeddu T, Baldini E, Contu A, Durando A, Danese S, Cavazzini G, Canavese G, Bruzzi P, Pronzato P, Venturini M, Porcile G, Testore F, Mascia V, De Fraia E, Botta M, Merlano M, Mencoboni M, Campora E, Brema F, Lavarello A, Campogrande M, Caroti C, Falcone A, Banducci S, Villa E, Aldighetti D, Danova M, Folco U, Cortesi E, D'Auria G, Olmeo N, Pazzola A, Mustacchi G, Dellach C. Timing of adjuvant chemotherapy and tamoxifen in women with breast cancer: Findings from two consecutive trials of Gruppo Oncologico Nord-Ovest-Mammella Intergruppo (GONO-MIG) Group. *Annals of Oncology* 2008; 19(2): 299-307.
7. Doggrell SA. Recent findings with docetaxel in postoperative treatment for breast cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2005; 6(16): 2903-2906.
8. Klareskog L, Moreland LW, Cohen SB, Kalden JR, Wajdula J, Chon Y, Baumgartner SW, Tsujis WH. Safety and efficacy of over 8 years of continuous etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis in north america and Europe. *Ann Rheum Dis* 2007; 65([Suppl. 2]): 0132.
9. Namer M, Fargeot P, Roché H, Campone M, Kerbrat P, Romestaing P, Monnier A, Luporsi E, Montcuquet P, Bonnetterre J, French adjuvant Study Group. Improved disease-free survival with epirubicin-based chemoendocrine adjuvant therapy compared with tamoxifen alone in one to three node-positive, estrogen-receptor-positive, postmenopausal breast cancer patients: results of French Adjuvant Study Group 02 and 07 trials. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2006; 17(1): 65-73.
10. Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, Moreland LW, Genovese MC, White B, Singh A, Chon Y, Woolley JM. Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. *Drugs & aging* 2006; 23(2): 167-178.
11. Wells GA, Boers M, Li T, Tugwell PS. Investigating the validity of the minimal disease activity state for patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *The Journal of rheumatology* 2009; 36(2): 260-265.

### 9.6.5 Kommentare

1. Feist E, Burmester GR. Is tocilizumab in combination with traditional DMARDs safe and effective for patients with active RA?. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2009; 5(3): 128-129.
2. Furst DE. Cerotlizumab pegol – What role does this new TNF inhibitor have in the treatment of RA? *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2009; 5(3): 134-135.
3. Wallace III HJ. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial. *Women's Oncology Review* 2005; 5(2): 121-122.

### 9.6.6 Kein RCT

1. Bombardieri S (Reprint Author), Ruiz AA, Fardellone P, Geusens P, McKenna F, Unnebrink K, Oezer U, Kary S, Kupper H, Burmester GR, Res Active Rheumatoid Arthritis S. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology* 2007; 46(N7): 1191-1199.
2. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, Cuzick J. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (anastrozole and tamoxifen, alone or in combination) trial. *Cancer* 2006; 107(3): 472-480.
3. di Leo A, Tanner M, Desmedt C, Paesmans M, Cardoso F, Durbecq V, Chan S, Perren T, Aapro M, Sotiriou C, Piccart MJ, Larsimont D, Isola J, translational study team. p-53 gene mutations as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated with doxorubicin or docetaxel in the context of a phase III clinical trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2007; 18(6): 997-1003.
4. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, Teng J, Kremer JM. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67(8): 1084-1089.
5. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International – Clinical and Experimental Investigations* 2006; 27(1): 67-71.
6. Kalden JR RA, Nusslein HG, Wollenhaupt J, Burmester GR, Kruger K, Antoni C. Combination treatment with infliximab and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy in an open-label clinical trial. *Clinical and experimental rheumatology* 2008; 26(N5): 834-840.
7. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J, Etanercept S. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(12): 1578-1584.
8. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, Dan Costa S, Gerber B, Eidtmann H, Petrich S, Hilfrich J, Jackisch C, du Bois A, Kaufmann M. Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPARDUO trial. *Annals of surgical oncology* 2006; 13(11): 1434-1442.
9. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Cifaldi MA, Kupper H, von der Schulenburg JM. Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008; 47(2): 188-193.
10. Sibilia J, Schiff M, Genovese MC, Becker JP, Li T, McCann T, Dougados M. Sustained improvements in disease activity score 28 (DAS28) and patient (PT)-reported outcomes (PRO) with abatacept (ABA) in rheumatoid arthritis (RA) pts with an inadequate response to anti-TNF therapy: The long-term extension (LTE) of the attain tr. *Ann Rheum Dis* 2007; 65([Suppl. 2]): 0170.
11. Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Breteau N, Body G, Azria D, Le Floch O, Calais G. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006; 65(2): 324-332.
12. Wong M, Oakley SP, Young L, Jiang BY, Wierzbicki A, Panayi G, Chowienczyk P, Kirkham B. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(8).

### **9.6.7 Andere Erkrankung**

1. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor alpha Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis Twenty-Four-Week Efficacy and Safety Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis and rheumatism* 2009; 60(N4): 976-986.

## **9.7 In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur (empirische Recherche: PRO im HTA)**

### **9.7.1 Ohne Zugriff**

1. O. N. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS) 2008.
2. Health Q, I. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Glasgow: Health Quality Improvement Scotland (NHS QIS) 2007.
3. NHS Q, I. Docetaxel for the adjuvant treatment of early node-positive breast cancer. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS) 2006.
4. NHS Q, I. Hormonal therapies for the adjuvant treatment of early oestrogen-receptor-positive breast cancer 20. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS) 2006.
5. NHS Q, I. Paclitaxel for the adjuvant treatment of early node-positive breast cancer. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS) 2006.
6. NHS Q, I. Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. 2006.
7. NHS Q, I. Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS) 2007.
8. The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. TNF-inhibitors in rheumatoid diseases. 2006.

### **9.7.2 Diagnostische Verfahren**

1. Deck W. Vacuum-assisted breast biopsy. Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS) 2006; 38.

### **9.7.3 Methodische HTA-Berichte**

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematic guideline search and appraisal for the DMP "Breast cancer". 2008.
2. Takeda A, Loveman E, Harris P, Hartwell D, Welch K. Time to full publication of studies of anti-cancer medicines for breast cancer, and the potential for publication bias: a short systematic review. *Health Technology Assessment* 2008; 12(32): 1-68.

### **9.7.4 Duplikat**

1. Ward S, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A. Taxanes for the adjuvant treatment early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; 11(40): 1-242.



Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.