Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Ärztliche Direktorin Prof. Dr. D. Henne-Bruns

AG Versorgungsforschung
Leiter Prof. Dr. Franz Porzsolt

Mögliche Fehler in klinischen Studien bei Verwendung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Outcome-Parameter

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Felicitas Wiedemann

Augsburg

2020

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Franz Porzsolt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Manfred Weiß

Tag der Promotion: 08. Juli 2021

Teile dieser Dissertation sind erschienen in:

- Porzsolt F, Wiedemann F, Becker S I, Rhoads C J: Inclusion and exclusion criteria and the problem of describing homogeneity of study populations in clinical trials. BMJ Evidence-Based Medicine, 92-94 (2018)

- Porzsolt F, Becker S I, Weiß M, Wiedemann F, Weiß C: Der Zusammenhang von Digitalisierung und Versorgungsforschung (Teil 1). Monitor Versorgungsforschung, 54-58 (2019)

- Porzsolt F, Wiedemann F: Onkologie: Empfehlungen zur Evidenz. Deutsches Ärzteblatt, B744 (2019), (Leserbrief)

- Porzsolt F, Wiedemann F, Schmaling K, Kaplan R: The risk of imprecise terminology: incongruent results of clinical trials and incongruent recommendations in clinical guidelines. BMJ Evidence-Based Medicine, 24: A17-A18 (2019)

- Porzsolt F, Wiedemann F, Phlippen M, Weiss C, Weiss M, Schmaling K, Kaplan R M: The terminology conflict on efficacy and effectiveness in healthcare. Journal of comparative effectiveness research, 9: 1171-1178 (2020)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I
Abkürzungsverzeichnis III
1 Einleitung 1
1.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität als Outcome-Parameter 1
1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gLQ) 2
1.2.1 Definition 2
1.2.2 Möglichkeiten der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 4
1.2.3 Probleme der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 4
1.3 Ziel der vorliegenden Arbeit 6
2 Material und Methoden 7
2.1 Aufbau der Studie 7
2.1.1 Untersuchte Studien 7
2.1.2 In den Studien untersuchte Aspekte 8
2.2 Statistische Auswertung 14
3 Ergebnisse 15
3.1 Ziele/Fragestellungen der Studien 15
3.2 gLQ als primärer oder sekundärer Endpunkt 15
3.3 RCT oder nicht RCT 16
3.4 Efficacy oder Effectiveness 17
3.5 ‚Pragmatic' oder ‚nicht ‚pragmatic'' 17
3.6 Verwendete Messinstrumente 18
3.7 Ein- und Ausschlusskriterien (Selektionskriterien) 18
3.7.1 Berichterstattung der Ein- und Ausschlusskriterien 18
3.7.2 Anzahl der Ein- und Ausschlusskriterien (Selektionskriterien) 19
3.8 Mitarbeit der Patienten 22
3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse 22
4 Diskussion 23
4.1 gLQ als primärer oder sekundärer Endpunkt 23
4.2 Messbedingungen der gLQ 24

4.2.1 Erläuterung und Bewertung der Begriffe RCT, PCT, Efficacy und Effectiveness und deren Bedeutung im Rahmen der gLQ-Messung 25
4.2.2 Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der oben genannten Aspekte 31
4.2.3 Bewertung von ‚pragmatic' RCTs 33
4.3 Ein- und Ausschlusskriterien bei der Messung der gLQ 34
4.3.1 Berichterstattung der Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zur gLQ 34
4.3.2 Anzahl der Ein- und Ausschlusskriterien (Selektionskriterien) bei der Messung der gLQ 35
4.3.3 Fehlende Differenzierung zwischen Ein- und Ausschlusskriterien 36
4.4 Auswahl eines geeigneten Messinstruments 37
4.5 Variable Berichterstattung und Inkonsistenz bei der Verwendung von Begrifflichkeiten in Studien bei Messung der gLQ 39
4.6 Lösungsansätze 41
5 Zusammenfassung 46
6 Literaturverzeichnis 48
7 Anhang 52
Lebenslauf 109

Abkürzungsverzeichnis

Ausschl. Krit.	Ausschlusskriterien
Einschl. Krit.	Einschlusskriterien
engl.	englisch
gLQ	gesundheitsbezogene Lebensqualität
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ISC	Ideal Study Conditions
k.A.	keine Angabe
KH-spezif.	krankheitsspezifisch
NIS	Nicht-interventionelle Studie
Pat.	Patient/Patientin
PCT	Pragmatic Controlled Trial
prim. EP	primärer Endpunkt
RCT	Randomised Controlled Trial
RWC	Real World Conditions
ref.	referred
sek. EP	sekundärer Endpunkt
WHO	World Health Organisation
<	kleiner als
>	größer als

1 Einleitung

1.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität als Outcome-Parameter

In klinischen Studien sollte es nur zwei Endpunkte geben. Wie lange und wie gut lebt ein Mensch?

Bezüglich der Beschreibung der Lebensdauer existieren verschiedene Methoden, beispielsweise das Gesamtüberleben (Overall Survival), die 5-Jahres-Überlebensrate (5 Year Survival Rate) oder das krankheitsspezifische Überleben (Disease Specific Survival).

Wie gut ein Mensch lebt, beschreibt der Begriff der Lebensqualität. Fokussieren wir die Gesundheit, sprechen wir von gesundheitsbezogener Lebensqualität (gLQ). Zur Beschreibung und Wertung der gLQ werden in der Literatur – im Gegensatz zur Beschreibung der Lebensdauer – erheblich mehr Möglichkeiten angegeben.

Die gLQ ist einer der wesentlichen Faktoren zur Darstellung von Ergebnissen in der klinischen Forschung. Immer häufiger wird sie als Outcome-Parameter in klinischen Studien beschrieben. Dies liegt unter anderem daran, dass die Verbesserung oder der Erhalt der gLQ als Erfolgskriterium einer therapeutischen Methode gilt. Insbesondere bei chronisch Kranken gewinnt die Beschreibung der Lebensqualität an erheblicher Bedeutung, da hier das Alltagsleben durch die Erkrankung bei steigender Lebensdauer aufgrund erfolgreicher Behandlung dauerhaft beeinflusst wird [10,31]. Aus diesen und weiteren Gründen stellt die optimale Beschreibung und Messung der gLQ ein essenzielles Ziel in der heutigen Medizin dar und war Gegenstand der Forschung in den vergangenen Jahren.

Doch nicht nur moderne Medizin und Forschung streben nach einer optimalen Messung der gLQ. Auch wirtschaftlich orientierte Unternehmen – wie Krankenkassen oder Pharma-Unternehmen – haben ein Interesse an einer möglichst genauen Abbildung der gLQ in bestimmten Gruppen oder

Patientenkollektiven. Sie wird als Parameter für das Kosten-Nutzen-Verhältnis medizinischen Handelns verwendet. Dies erfordert aus wissenschaftlicher Sicht, dass die Maßzahl, mit der die gLQ beschrieben wird – je nach Standpunkt des Betrachters – entweder mit der erbrachten Leistung (aus der Perspektive des Leistungserbringers) oder mit dem generierten Mehrwert (aus der Perspektive des betroffenen Patienten) korreliert. In der Literatur wird angenommen, dass Leistungen durch die Beschreibung der gLQ vergleichbar sind [4]. Dafür ist es erforderlich, einem subjektiven Patientenempfinden einen objektiven Wert zuzuordnen. So wurden zahlreiche Instrumente – in der Regel Fragebögen – zur Messung der gLQ entwickelt und validiert.

Die Entwicklung und Anwendung solcher Fragebögen ist sensibel und komplex und muss eine Reihe von Kriterien erfüllen. Grundlage dafür ist eine zweckmäßige und treffende Definition der gLQ und der zu messenden Teilaspekte sowie die Wahl geeigneter Messinstrumente.

1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gLQ)

1.2.1 Definition

Eine Definition des Begriffs gLQ haben sich in den vergangenen Jahrzehnten viele Autoren zum Ziel gemacht. So existieren mittlerweile zahlreiche Definitionsansätze, für die es jedoch keinen allgemeingültigen Konsens gibt. Die wichtigsten und am häufigsten verwendeten Definitionen werden im Folgenden aufgeführt und erläutert.

Die wohl bekanntesten Definitionen zum Thema Lebensqualität und Gesundheit wurden von der World Health Organisation (WHO) formuliert. Wir betrachten zuerst die WHO-Definition von Lebensqualität: sie wird beschrieben als die Wahrnehmung des Menschen über seine Stellung im Leben, im Kontext der Kultur und des Wertesystems, in welchem er lebt, und in Relation zu seinen Zielen, Erwartungen, Standards und Sorgen. Die Lebensqualität unterliegt damit subjektiver Einschätzung, eingebettet in einen kulturellen, sozialen und umweltbedingten Kontext [36]. Hinsichtlich

des gesundheitsbezogenen Aspektes muss man zusätzlich die Definition der WHO von Gesundheit berücksichtigen: „Gesundheit ist ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit.“ (WHO, 1997) [38] Eine umfassende Definition der gLQ von der WHO existiert nicht.

Widmet man sich der Definition der gLQ des Robert-Koch-Institutes, lässt sich die Vielschichtigkeit des Begriffs auf physischen, psychischen und sozialen Ebenen finden. Hier wird die gLQ als multidimensionales Konstrukt beschrieben, welches sich aus den drei Teilaspekten physische Gesundheit, psychisches Wohlbefinden und soziale Integration zusammensetzt. Dabei wird ebenfalls der subjektiven Wahrnehmung des Probanden eine entscheidende Rolle zugewiesen [28].

Das Gabler Wirtschaftslexikon beschreibt die gLQ als „ein subjektives psychologisches Konstrukt, das den Gesundheitszustand aus der Perspektive des Individuums einschätzt“ (Gabler Wirtschaftslexikon, 2011) [1]. Hier wird Gesundheit als Teilaspekt der allgemeinen Lebensqualität gesehen, welcher zusammen mit anderen Einflussfaktoren wie Wohlstand, Freiheit, Bildung und Kultur etc. zum Gesamtbild der Lebensqualität beiträgt [1].

Betrachtet man diese und weitere hier nicht erwähnte Definitionen, lässt sich ein gemeinsames Grundmuster erkennen: Die gLQ als multidimensionales Konstrukt, bei dem die subjektive Sichtweise des Patienten auf seinen Gesundheitsstatus im Fokus steht. Damit wird das Ziel einer objektiven Messung vorgegeben: die Operationalisierung eines mehrdimensionalen, subjektiv empfundenen Zustandes.

Allen zu diesem Zweck entwickelten Konstrukten ist gemeinsam, dass sie anstreben, alle denkbaren Dimensionen der gLQ abzubilden. Ob die Beschreibung aller denkbarer Dimensionen im Rahmen einer klinischen Studie tatsächlich erforderlich ist, wird in erster Linie von der konkreten Fragestellung der Studie abhängen.

1.2.2 Möglichkeiten der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der objektiven Beurteilung eines Krankheitsverlaufes beobachtet und bewertet der Behandelnde die Art und Schwere der Symptome, erstellt daraus eine oder mehrere Diagnosen und leitet eine Behandlung ein. Anhand der beobachteten Veränderungen der krankheitstypischen Symptome im Verlauf wird überprüft, ob die gewählte therapeutische Methode Erfolg zeigt und es erfolgt gegebenenfalls eine Anpassung derselben.

Der Gesundheitszustand eines Menschen umfasst allerdings nicht nur An- bzw. Abwesenheit von Krankheit (s. WHO-Definition), sondern auch das subjektive, individuelle Wohlbefinden, im Englischen „Well-being“ genannt [36]. Wird dieses individuelle Wohlbefinden während einer Therapie ermittelt, lässt sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestimmen. Dabei werden individuelle Referenzwerte bestimmt und individuell relevante Dimensionen für die einzelnen Patienten selektiert und gewichtet [4]. Diese sollen im Verlauf von Krankheit und/oder Therapie untersucht werden.

Gelänge eine optimale Messung der gLQ, ließe sich der individuelle Gesundheitsstatus von Patienten nahezu vollständig abbilden. Möglich wäre damit eine Vergleichbarkeit von Verläufen und eine Optimierung von therapeutischen Konzepten. Dies würde in der Ära der Ökonomisierung der Medizin ein unschätzbar wertvolles Instrument darstellen.

1.2.3 Probleme der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gLQ ist ein Konstrukt, an das eine hohe Messlatte angelegt werden muss. Aus der laufenden Diskussion ist zu entnehmen, dass die optimale Messung der gLQ noch nicht beschrieben wurde, da zahlreiche Fehlerquellen benannt werden können, die die Ergebnisse solcher Messungen beeinflussen [3,5,7,12,15,27].

Fragmentarisch möchte ich einige wesentliche Fehlerquellen benennen.

Fehlerquellen können bereits beim Aufstellen der Rahmenbedingungen einer Messung entstehen, beispielsweise bei der Auswahl eines inakkuraten Messinstruments, welches meist ein Fragebogen darstellt. Dabei unterscheidet man zwischen generischen und krankheitsspezifischen Messinstrumenten. Wird ein falsches oder unpassendes Messinstrument gewählt, stimmen die Ziele der Entwicklung des Instruments und die seiner Anwendung nicht mehr überein, es kommt zur Zweckentfremdung und damit zu Unschärfen.

Auch bei der Auswahl der Studienendpunkte entstehen häufig Fehler. An dieser Stelle ist es wichtig, zu definieren, welches das erstrangige Ziel einer Studie (primärer Endpunkt) und welches die Nebenziele (sekundäre Endpunkte) darstellen. Der primäre Endpunkt gibt die Zielgrößen vor, an die das Studiendesign angelehnt ist und anhand derer die Ergebnisse der Studie bewertet werden sollen [13]. Im Gegensatz dazu stellt der sekundäre Endpunkt oder stellen die sekundären Endpunkte zusätzliche Eigenschaften der untersuchten Behandlung dar, welche jedoch für sich allein keinen Beweis für einen klinisch signifikanten Effekt liefern können. Werden primärer und sekundärer Endpunkt nicht konkret benannt und die Studienkriterien darauf abgestimmt, verliert die Studie an Aussagekraft.

Entscheidend bezüglich Qualität und Interpretation klinischer Studien ist außerdem ein geeignetes Studiendesign [32]. Hierbei spielt eine bedeutende Rolle, ob die Studie unter Idealbedingungen (Randomised Controlled Trial (RCT)) oder unter Alltagsbedingungen (Pragmatic ControlledTrial (PCT)) durchgeführt wird. Dies spielt insbesondere bei Messung der gLQ eine entscheidende Rolle. Damit einher geht die Verwendung von Formulierungen wie Efficacy (Wirkung einer Studie unter Idealbedingungen, Messung in einem RCT) und Effectiveness (Wirksamkeit einer Studie unter Alltagsbedingungen, Messung in einem PCT). Bei der Verwendung dieser Begrifflichkeiten herrscht häufig Unstimmigkeit und es finden sich teils widersprüchliche Aussagen innerhalb einzelner Studien [21,25].

Beim kritischen Lesen der bisherigen Studien zum Thema gLQ fällt eine erheblich variable Berichterstattung auf, was darauf schließen lässt, dass offensichtlich häufig keine einheitlichen Kriterien berücksichtigt werden.

1.3 Ziel der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden Faktoren analysiert, welche die Ergebnisse zur gLQ in klinischen Studien beeinflussen können und somit häufig auftretende, mögliche Fehlerquellen bei der Messung der gLQ darstellen.

Im Einzelnen handelt es sich um die Verwendung der gLQ als primären bzw. sekundären Endpunkt, Messung der gLQ unter Idealbedingungen in einem RCT (Efficacy) oder unter Alltagsbedingungen in einem PCT (Effectiveness) sowie Anzahl und Auswahl der Einschluss- und Ausschlusskriterien. Zusätzlich wird dokumentiert, welche Messinstrumente Anwendung finden, um die gLQ zu beschreiben.

Die Analyse dieser Einflussfaktoren ist essenziell, da sie die Messung der gLQ verzerren und die nachfolgend abgeleiteten Entscheidungen verfälschen können.

Im Anschluss werden Hinweise aus der Literatur recherchiert, welche als Lösungsmöglichkeiten dienen können.

2 Material und Methoden

Zur vertieften Analyse möglicher Fehlerquellen bei Anwendung der gLQ als Outcome-Parameter in klinischen Studien müssen zunächst die Messkriterien für die gLQ kritisch hinterfragt werden.
Dazu wurden 100 Publikationen von klinischen Studien zur gLQ (s.u.) analysiert. Dabei wurde davon ausgegangen, dass es sich bei der Untersuchung der Lebensqualität in klinischen Studien auch immer um die gesundheitsbezogene Lebensqualität handelt.
Die Publikationen der Studien wurden nach den Kriterien primärer oder sekundärer Endpunkt, RCT oder PCT (‚pragmatic' oder ‚nicht ‚pragmatic'‘), Erwähnung von Efficacy oder Effectiveness sowie Angabe und Anzahl der Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Zusätzlich wurden die verwendeten Messinstrumente dokumentiert.

2.1 Aufbau der Studie

2.1.1 Untersuchte Studien

Aus der englischsprachigen Datenbank PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) wurden beginnend mit August 2016 retrograd 100 frei zugängliche Publikationen klinischer Studien ausgewählt. Die Begriffe, die in das Suchfeld eingegeben wurden, waren [Trial] und [Quality of life]. Diese Begriffe mussten im Titel der Publikation enthalten sein. Das gesuchte Format war „Summary“ und der Suchalgorithmus „Best Match“.
Diese 100 Studien wurden nummeriert nach der Reihenfolge, in der sie in der Datenbank PubMed nach absteigendem Erscheinungsdatum aufgelistet waren. Der gesamte Zeitraum, innerhalb welchem Publikationen ausgewählt wurden, bezog sich somit auf April 2015 bis August 2016. Einige der Publikationen wurden im Verlauf aktualisiert oder waren online nicht mehr frei verfügbar. In diesen Fällen wurden die aktualisierten

Versionen mit den vorherigen Versionen sorgfältig verglichen, wobei sich zeigte, dass die für uns relevanten Aspekte nicht verändert wurden.
Unter den 100 untersuchten Publikationen befanden sich zum Zeitpunkt, zu dem die Studien ausgewählt wurden, 85 abgeschlossene Studien sowie 15 Studienprotokolle. Diese 15 Studienprotokolle wurden nach genau denselben Kriterien ausgewertet, nach welchen die 85 abgeschlossenen Studien ausgewertet wurden. Das Ziel unserer Arbeit war, die Konzeption der Studie zu beschreiben. Deshalb war nicht das Ergebnis der jeweiligen Studie von Bedeutung, sondern die Kriterien, welche beim Design der Studie festgelegt wurden. Deshalb wurden sowohl abgeschlossene Studien als auch Studienprotokolle in die Auswertung miteingeschlossen.
Die Publikationen der Studien und der Studienprotokolle wurden im PDF-Format gespeichert und nach den im Folgenden genannten Aspekten untersucht.
Im Anhang findet sich eine detaillierte Tabelle (s. Tabelle 2) mit Angabe von Erstautor und Erscheinungsjahr aller 100 Publikationen sowie der Ergebnisse unter den untersuchten Aspekten. Publikationen, bei welchen das Erscheinungsjahr die aktualisierte Version bezeichnet, sind mit * gekennzeichnet.
Im Anhang sind weiterhin die Literaturangaben aller 100 Publikationen zu finden (s. Liste 1).

2.1.2 In den Studien untersuchte Aspekte

1. Ziele/Fragestellungen der Studien:
   Um die Ziele oder Fragestellungen der untersuchten Studien zu identifizieren, wurde an zwei Stellen der Publikation, erst in der ‚Introduction' sowie als zweiter Schritt im ‚Abstract' nach einer konkreten Fragestellung gesucht. War diese an diesen Stellen eindeutig identifizierbar, wurde sie wortwörtlich übernommen und tabellarisch dokumentiert (s. Tabelle 3 im Anhang). War das Ziel oder die Fragestellung der Studie an diesen Stellen nicht eindeutig identifizierbar, wurde aus der Überschrift der Publikation und dem restlichen Text der

Publikation (inklusive ‚Methods'-Teil) eine Fragestellung abgeleitet.

2. Primärer oder sekundärer Endpunkt:

   Es wurde dokumentiert, ob die gLQ als zu messende Größe den primären Endpunkt (erstrangiges Studienziel) oder den sekundären Endpunkt bzw. einen der sekundären Endpunkte (zweitrangige Studienziele/Nebenziele) darstellte. Weiterhin wurde dokumentiert, wenn die Autoren keine Angabe dazu machten, welchen Endpunkt die gLQ darstellte (k.A.).

3. Randomised Controlled Trial (RCT) oder nicht Randomised Controlled Trial (nicht RCT):

   Hier wurde ausgewertet, ob es sich bei der Studie um einen RCT handelte oder nicht. Dies war der Fall, wenn die Studie in der Publikation explizit als RCT bezeichnet wurde.

   Ein Randomised Controlled Trial (engl. = randomisiert kontrollierte Studie) stellt den Goldstandard für ein experimentelles Studiendesign dar [9]. Er misst und belegt die Efficacy, die Wirkung einer Therapie unter Idealbedingungen (Ideal Study Conditions, ISC). Randomisierung bedeutet, dass die Zuteilung der Probanden zu den einzelnen Behandlungsgruppen zufällig erfolgt. Kontrolliert ist die Studie dann, wenn neben der Experimentalgruppe eine Kontrollgruppe existiert, welche keine Intervention oder eine Kontrollintervention erhält, um nachzuweisen, dass die Ergebnisse, die durch die Studie gewonnen wurden, nicht zufällig sind.

   Wurde eine Studie in der untersuchten Publikation nicht explizit als RCT bezeichnet, wurde diese Studie als ‚nicht RCT' vermerkt.

4. Efficacy oder Effectiveness:

   Wurde in der Publikation explizit erwähnt, dass die Studie die Efficacy einer Therapie (Wirkung einer Therapie unter Idealbedingungen, ISC) untersucht, wurde sie der Gruppe der ‚Efficacy'-Studien zugeteilt. Wurde in der Publikation erwähnt, dass die Studie die Effectiveness einer Therapie (Wirksamkeit einer Therapie unter Alltagsbedingungen, Real World Conditions (RWC) [30]) untersucht, wurde sie der Gruppe der ‚Effectiveness'-Studien zugeordnet.

   Wurde weder das eine noch das andere genannt, wurde die Studie der Gruppe ‚keine Angabe' (k.A.) zugeteilt. Wurden Efficacy und Effectiveness synonym verwendet, wurde die Studie je innerhalb der ‚Efficacy'- und der ‚Effectiveness'-Gruppe gezählt; dieser Sachverhalt wurde dokumentiert.

5. ‚Pragmatic' oder ‚nicht ‚pragmatic'':

   Hier wurde dokumentiert, ob die Studie im Text der Publikation als ‚pragmatic' (engl. = pragmatisch) bezeichnet wurde. Wurde keine Angabe dazu gemacht, wurde sie zur Kategorie ‚nicht ‚pragmatic'' gezählt.

   Eine pragmatische Studie [30] oder ein PCT (Pragmatic Controlled Trial; engl. = pragmatisch kontrollierte Studie) [20,23] beschreibt die Studienbedingungen für deskriptive Studien. Ein PCT soll prüfen, ob die in einem RCT unter Idealbedingungen nachgewiesene Efficacy sich auch unter Alltagsbedingungen (RWC) bestätigen lässt (Effectiveness, s. vorheriger Abschnitt) [23,30].

   Diejenigen unter den untersuchten Studien, welche als ‚pragmatic' bezeichnet wurden, wurden anschließend auf Hinweise im Methoden-Teil der Publikationen untersucht, welche Unterscheidungsmerkmale im Vergleich zu einer nicht als ‚pragmatic' bezeichneten Studie darstellen könnten. Dies wurde ebenfalls im Ergebnis-Teil dokumentiert.

Dabei vertreten wir den Standpunkt, dass es sich bei pragmatischen Studien nur um nicht randomisierte Studien handeln sollte [22]. Eine ausführliche Begründung sowie die Diskussion der unterschiedlichen Meinungen hierzu erfolgt im Diskussionsteil.

6. Verwendete Messinstrumente:

   Hier wurde dokumentiert, welche Instrumente zur Messung der gLQ angewandt wurden. Diese wurden nach der bewährten Klassifikation in generische und krankheitsspezifische Messinstrumente [12] eingeordnet.

   Generische Messinstrumente messen die gLQ unabhängig von einer bestimmten Erkrankung. Sie erlauben somit krankheitsübergreifende Vergleiche. Bekannte Beispiele für generische Messinstrumente sind der Short Form-36 Health Survey (SF-36), welcher aus 36 Fragen besteht, und das Nottingham Health Profile (NHP). Die gLQ wird mit generischen Instrumenten in der Regel in mehreren Dimensionen abgebildet, wobei jede einzelne dieser Dimensionen mehrere Items enthält. Aus den unterschiedlichen Dimensionen werden schließlich einer oder mehrere Gesamt-Scores gebildet.

   Krankheitsspezifische Messinstrumente beziehen sich auf ein spezielles Krankheitsbild und messen somit beispielsweise die gLQ von Patienten mit Krebserkrankungen oder Schlaganfall. Diese Messinstrumente erlauben eine Vergleichbarkeit von therapeutischen Optionen innerhalb der gleichen Indikation [34]. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist der Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), welcher aus 30 Fragen besteht und die gLQ bei Krebspatienten misst. Ein weiteres Beispiel ist der von der WHO entwickelte Fragebogen zur Erfassung der gLQ bei Patienten mit HIV-Infektion (WHOQoL-HIV). Auch bei krankheitsspezifischen Instrumenten wird die gLQ in einzelnen

Dimensionen erfasst, welche aus mehreren Items bestehen. Hierbei wird jedoch nicht immer ein Gesamtscore aus allen Dimensionen gebildet. Im EORTC QLQ-C30-Fragebogen werden beispielsweise die unterschiedlichen Dimensionen und Items einzeln betrachtet und ausgewertet.

Bei Erfassung der verwendeten Messinstrumente in den untersuchten Studien wurden alle in der Publikation genannten Instrumente dokumentiert, auch wenn innerhalb einer Studie mehrere unterschiedliche Instrumente verwendet wurden.

7. Anzahl der Ein- und Ausschlusskriterien (Selektionskriterien):
   Einschlusskriterien definieren das Patientenkollektiv, das in einer Studie untersucht werden soll. Ausschlusskriterien definieren die Subgruppen dieses Kollektivs, die nicht an der Studie teilnehmen sollen.
   In der vorliegenden Arbeit wurden die genannten Ein- und Ausschlusskriterien der untersuchten Studien gezählt und die Anzahl jeweils protokolliert. Wurde keine Angabe zu Ein- und/oder Ausschlusskriterien gemacht, wurde dies mit ‚keine Angabe' (k.A.) dokumentiert.
   Bezogen sich Autoren bei Definition der Ein- und/oder Ausschlusskriterien oder der detaillierten Studienbedingungen auf die Publikation einer anderen oder einer Partnerstudie und wurden Ein- und/oder Ausschlusskriterien selbst nicht berichtet, wurde dies mit dem Hinweis ‚referred to other study' versehen.
   In gleicher Weise wurde folgende Konstellation bewertet: im Methoden-Teil der Publikation bezogen sich die Autoren auf eine detaillierte Beschreibung der Studienbedingungen in der Publikation einer anderen oder einer Partnerstudie und es erfolgte anschließend eine Angabe von Ein- und/oder Ausschlusskriterien, jedoch mit vorangehenden

Einschränkungen wie „briefly“, „in brief“ oder „key inclusion/exclusion criteria were..“. Dabei sind wir davon ausgegangen, dass es sich in diesen Fällen um eine unvollständige Berichterstattung der Ein- und/oder Ausschlusskriterien in der vorliegenden Publikation handelte und vollständige Ein- und Ausschlusskriterien in der verwiesenen Publikation zu finden waren.

Es wurde dokumentiert, ob diesbezüglich in der vorliegenden Publikation eine Referenz angegeben wurde. Einige dieser Referenzen wurden stichprobenartig darauf untersucht, ob die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien in der verwiesenen Publikation zu finden waren und ob sich diese von den Ein- und/oder Ausschlusskriterien in der vorliegenden Publikation unterschieden.

Zusätzlich wurde die Summe der angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien gebildet, welche hier beispielhaft als Selektionskriterien bezeichnet wird. Dies wurde nur in den Studien durchgeführt, in denen sowohl Ein- als auch Ausschlusskriterien vollständig berichtet wurden, das heißt nur in solchen Studien, in denen die Autoren sich bezüglich der Ein- und/oder Ausschlusskriterien nicht auf die Publikation einer anderen Studie bezogen.

8. <u>Mitarbeit der Patienten bei der Messung der gLQ:</u>

   Hier wurde geprüft und dokumentiert, ob und welche Angaben zur Mitarbeit der Patienten in den Publikationen der Studien gemacht wurden.

   Dazu zählen beispielsweise Angaben zu der korrekten Einnahme von Medikamenten oder zu dem Befolgen von ärztlichen Ratschlägen (z.B. Bewegung oder Ernährung). Im Fall der Lebensqualitätsforschung zählt dazu auch, ob die Patienten die verwendeten Fragebögen korrekt und vollständig ausfüllten und (rechtzeitig) zurückgaben.

2.2 Statistische Auswertung

Die untersuchten Aspekte wurden tabellarisch dokumentiert. Die Anzahl der Studien mit den jeweils definierten Eigenschaften wurde bestimmt und in Verhältnis zu der Gesamtzahl der in der jeweiligen Kategorie eingeschlossenen Studien gesetzt.
Für die statistische Auswertung waren deskriptive Verfahren ausreichend, da inhaltliche Interpretationen im Vordergrund standen und somit vergleichende Analysen nicht durchzuführen waren.

In der Kategorie ‚Verwendete Messinstrumente' wurde die Auswertung wie folgt aufgeschlüsselt:

- Studien, in denen nur generische Messinstrumente verwendet wurden
- Studien, in denen nur krankheitsspezifische Messinstrumente verwendet wurden
- Studien, in denen generische und krankheitsspezifische Messinstrumente verwendet wurden.

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 100 Publikationen klinischer Studien untersucht. Darunter befanden sich 15 Studienprotokolle.
Die vollständige Tabelle mit Dokumentation von Studiennummer (Nummerierung entsprechend Auflistung in PubMed absteigend nach Erscheinungsjahr), Autoren, Erscheinungsjahr sowie der Ergebnisse unter den einzelnen Aspekten findet sich im Anhang (s.Tabelle 2). Hier wurde auch dokumentiert, bei welchen Publikationen es sich im Studienprotokolle handelte.
Im Anhang findet sich des Weiteren eine Liste mit den Literaturreferenzen aller Publikationen (s. Liste 1).

3.1 Ziele/Fragestellungen der Studien

Die Ziele oder Fragestellungen der Studien wurden wie im Methoden-Teil beschrieben identifiziert und dokumentiert und finden sich in Tabelle 3 im Anhang.
Dabei waren die Ziele oft nicht hinreichend spezifiziert. Auch war in einigen Studien das Ziel, welches an den ausgewählten Stellen erhoben wurde, nur zu verstehen, wenn frühere Absätze der gleichen Publikation oder frühere Publikationen bekannt waren. Des Weiteren zeigte sich eine erhebliche Variation bezüglich der von den Autoren verwendeten Terminologie bei Formulierung der Fragestellungen/Ziele. Es ließen sich keine Gründe für die Verwendung unterschiedlicher Begriffe identifizieren.
Aus den genannten Gründen, welche eine große Heterogenität aufzeigen, wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine Klassifikation der Studienziele bzw. Fragestellungen verzichtet. Eine weitere tiefergehende Analyse wäre hier sicherlich anzustreben.

3.2 gLQ als primärer oder sekundärer Endpunkt

Die gLQ stellte bei 29 Studien (29%) (davon acht Studienprotokolle) den primären Endpunkt und bei 38 Studien (38%) (davon sieben

Studienprotokolle) den sekundären Endpunkt dar. Bei 33 Studien (33%) wurde dazu keine Angabe gemacht bzw. war aus dem Text der Publikation nicht ersichtlich, ob die gLQ den primären oder sekundären Endpunkt darstellte.

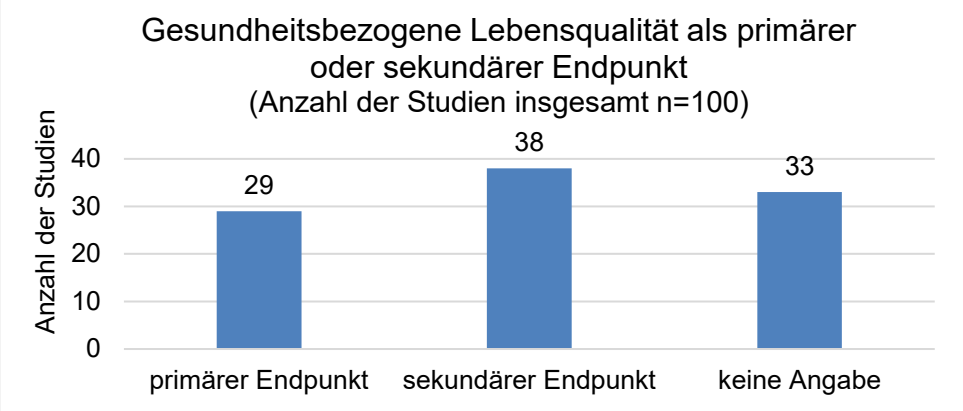


Abbildung 1: Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewählt aus PubMed von April 2015 bis August 2016 (n=100).

3.3 RCT oder nicht RCT

91 (91%) der untersuchten Studien (davon 15 Studienprotokolle) wurden als RCT bezeichnet. Neun Studien (9%) wurden nicht als RCT bezeichnet.

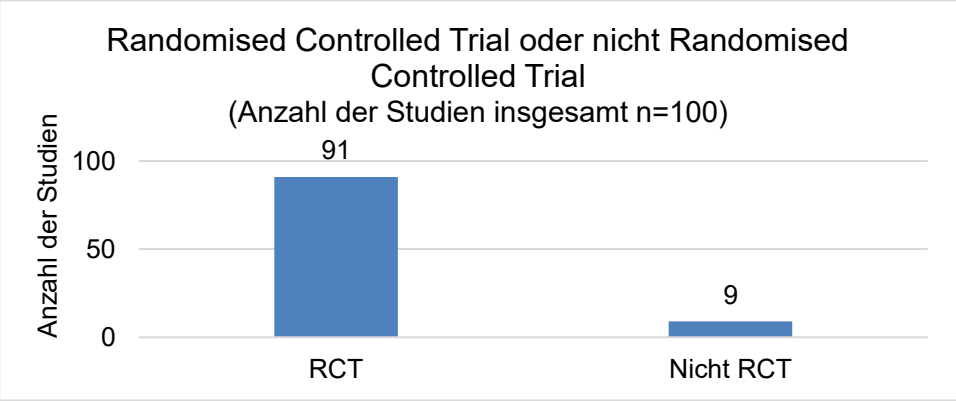


Abbildung 2: Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewählt aus PubMed von April 2015 bis August 2016 (n=100).

3.4 Efficacy oder Effectiveness

In 14 (14%) der untersuchten Studien (davon ein Studienprotokoll) wurde berichtet, dass die Efficacy einer Therapie gemessen wurde. 25 Studien (25%) (davon sieben Studienprotokolle) gaben an, die Effectiveness einer Therapie zu messen. Bei 60 Studien (60%) (davon sechs Studienprotokolle) wurden keine Angaben dazu gemacht, ob Efficacy oder Effectiveness gemessen wurde. In einer Studie (1%) (davon ein Studienprotokoll) wurden die Begriffe Efficacy und Effectiveness synonym verwendet.

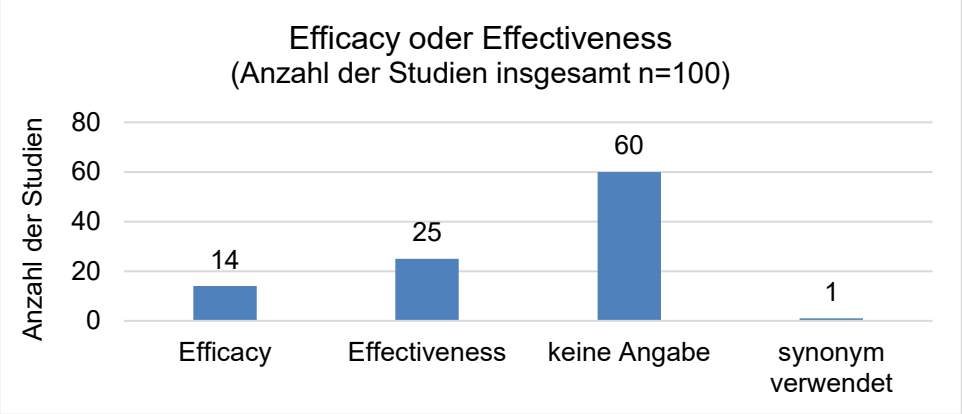


Abbildung 3: Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewählt aus PubMed von April 2015 bis August 2016 (n=100).

3.5 ‚Pragmatic' oder ‚nicht ‚pragmatic''

Sechs (6%) der untersuchten Studien (davon zwei Studienprotokolle) wurden als ‚pragmatic' bezeichnet. Diese sechs Studien wurden im Titel jedoch gleichzeitig als ‚randomized' bezeichnet. Dabei wurden fünf Studien als ‚randomized controlled trial' betitelt (Studien Nr. 29, 36, 57, 90 und 96) und eine Studie als ‚randomized clinical trial' (Studie Nr. 78). Im fortführenden Text der Publikation (meist im Methoden-Teil) wurde zusätzlich die Bezeichnung ‚pragmatic' hinzugefügt. Dabei handelte es sich bei Studie Nr. 29 um einen ‚pragmatic randomized trial', bei den Studien Nr. 36, 57 (Studienprotokoll) und 90 (Studienprotokoll) um einen ‚pragmatic (…) randomized controlled trial', bei Studie Nr. 78 um einen ‚pragmatic (…)

randomized clinical trial' und bei Studie Nr. 96 um einen ‚pragmatic (…) controlled trial'.
94 Studien (94%) (davon 13 Studienprotokolle) wurden nicht als ‚pragmatic' bezeichnet.
Die sorgfältige Durchsicht der Methoden-Teile der Publikationen, die als ‚pragmatic' bezeichnet wurden, ergab keinen Anhalt dafür, dass sich diese Studien von denen, die nicht als ‚pragmatic' bezeichnet wurden, unterschieden. Vier der als ‚pragmatic' bezeichneten Studien gaben an, die Effectiveness einer Therapie zu messen, jedoch ohne Hinweis darauf, ob bezüglich des Studienaufbaus ein Unterschied zu Studien vorlag, in denen die Efficacy einer Therapie gemessen wurde.

3.6 Verwendete Messinstrumente

Alle in der Studie verwendeten Messinstrumente zur Bewertung der gLQ, wurden dokumentiert und finden sich in Tabelle 2 im Anhang.
In 28 Studien (28%) (davon zwei Studienprotokolle) wurden ausschließlich generische Messinstrumente verwendet.
In 55 Studien (55%) (davon acht Studienprotokolle) wurden ausschließlich krankheitsspezifische Messinstrumente verwendet.
In 17 Studien (17%) (davon 5 Studienprotokolle) kamen beide Arten von Messinstrumenten zur Anwendung.

3.7 Ein- und Ausschlusskriterien (Selektionskriterien)

3.7.1 Berichterstattung der Ein- und Ausschlusskriterien

In 69 (69%) der untersuchten Studien (davon 15 Studienprotokolle) wurden explizit und vollständig sowohl Ein- als auch Ausschlusskriterien angegeben.
In sechs Studien (6%) wurden Einschlusskriterien, jedoch keine Ausschlusskriterien angegeben.

In 25 Studien (25%) erfolgte bezüglich der (vollständigen) Ein- und/oder Ausschlusskriterien der Verweis auf die Publikation einer anderen Studie oder einer Partnerstudie. Dabei wurde in 24 Publikationen je eine Referenz zu der betreffenden Publikation genannt, in einer Publikation wurde keine Referenz genannt.

Die stichprobenartige Untersuchung der genannten Referenzen bestätigte, dass es sich bei den in den Publikationen angegebenen Ein- und/oder Ausschlusskriterien um eine partielle Angabe handelte.

Zum Teil standen die Publikationen, auf die durch eine Referenz verwiesen wurde, erst nach mehreren Recherche-Schritten zur Verfügung oder waren nicht ebenso frei zugänglich wie die verweisende Publikation.

Tabelle 1: Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewählt aus PubMed von April 2015 bis August 2016, in welchen die Ein- und Ausschlusskriterien vollständig berichtet oder unvollständig/ nicht berichtet wurden (n=100).
(Erstveröffentlichung in: Porzsolt F, Wiedemann F, Becker S I, Rhoads C J: Inclusion and exclusion criteria and the problem of describing homogeneity of study populations in clinical trials. BMJ EBM, 24: 92-94 (2018))

		Einschlusskriterien		
		Vollständig berichtet	Unvollständig/ nicht berichtet	Insgesamt
Ausschluss-kriterien	Vollständig berichtet	69	0	69
	Unvollständig/ nicht berichtet	6	25	31
	Insgesamt	75	25	100

3.7.2 Anzahl der Ein- und Ausschlusskriterien (Selektionskriterien)

Einschlusskriterien:

Bei 75 (75%) der untersuchten Studien (davon 15 Studienprotokolle) wurden die Einschlusskriterien in der entsprechenden Publikation explizit angegeben und vollständig berichtet.

Der Durchschnitt der in diesen 75 Studien ausgezählten Einschlusskriterien betrug vier mit einem Interquartilsabstand von drei bis fünf.

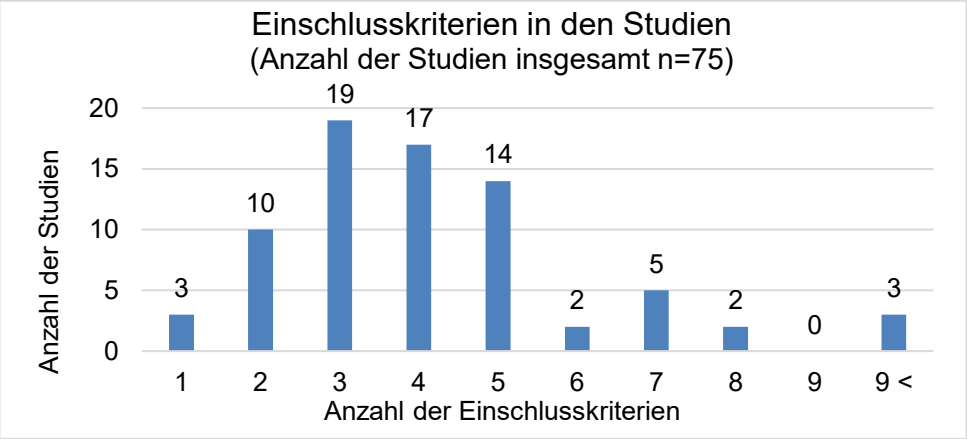


Abbildung 4: Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewählt aus PubMed von April 2015 bis August 2016, in welchen die Einschlusskriterien vollständig angegeben wurden (n=75). Innerhalb dieser Studien wurden die Einschlusskriterien ausgezählt und die Anzahlen der Studien bestimmt, in welchen 1-9< Einschlusskriterien gewählt wurden.

<u>Ausschlusskriterien:</u>

Bei 69 (69%) der untersuchten Studien (davon 15 Studienprotokolle) wurden die Ausschlusskriterien in der entsprechenden Publikation explizit angegeben und vollständig berichtet.

Der Durchschnitt der in diesen 69 Studien ausgezählten Ausschlusskriterien betrug vier mit einem Interquartilsabstand von zwei bis sechs.

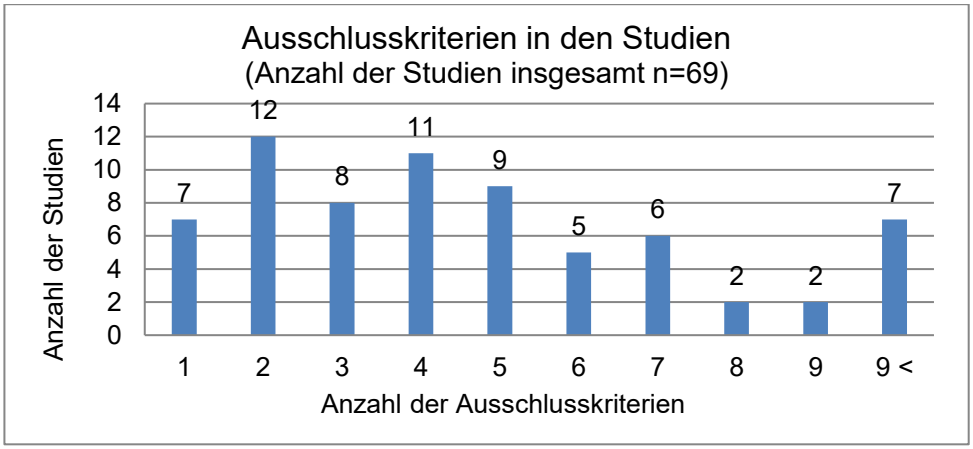


Abbildung 5: Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewählt aus PubMed von April 2015 bis August 2016, in welchen die Ausschlusskriterien vollständig angegeben wurden (n=69). Innerhalb dieser Studien wurden die Ausschlusskriterien ausgezählt und die Anzahlen der Studien bestimmt, in welchen 1-9< Ausschlusskriterien gewählt wurden.

Selektionskriterien:

Die Selektionskriterien wurden in den 75 Studien (75%) (davon 15 Studienprotokolle) ausgezählt, in welchen Ein- und/oder Ausschlusskriterien vollständig angegeben wurden. Die Selektionskriterien setzen sich zusammen aus der Anzahl der Ein- und Ausschlusskriterien. Wurden in einer Studie nur Einschlusskriterien angegeben (die Anzahl der Studien, in welchen nur Ausschlusskriterien angegeben wurden, belief sich auf 0), wurden diese als Selektionskriterien definiert und die entsprechende Anzahl übernommen.

Der Durchschnitt der in diesen 75 Studien ausgezählten Selektionskriterien betrug acht mit einem Interquartilsabstand von fünf bis zehn.

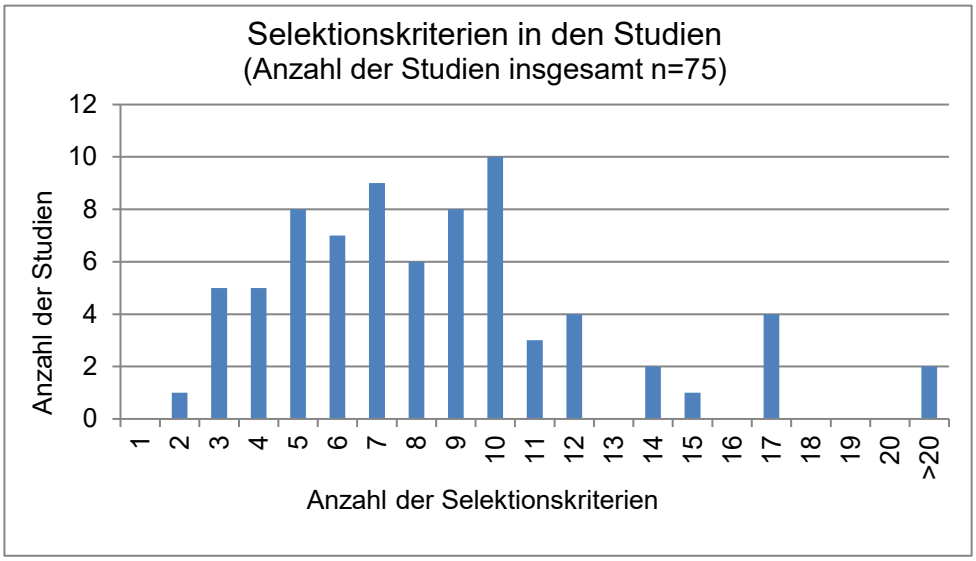


Abbildung 6: Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewählt aus PubMed von April 2015 bis August 2016, in welchen die Selektionskriterien (Einschlusskriterien + Ausschlusskriterien) angegeben wurden (n=75). Innerhalb dieser Studien wurden die Selektionskriterien ausgezählt und Anzahlen der Studien bestimmt, in welchen 1-20< Selektionskriterien gewählt wurden.
(Erstveröffentlichung in: Porzsolt F, Wiedemann F, Becker S I, Rhoads C J: Inclusion and exclusion criteria and the problem of describing homogeneity of study populations in clinical trials. BMJ EBM, 24: 92-94 (2018))

3.8 Mitarbeit der Patienten

Ob und welche Angaben zur Mitarbeit der in den Studien teilnehmenden Patienten gemacht wurde, wurde ausgewertet und dokumentiert. Dazu zählte beispielsweise, ob die Patienten die verwendeten Fragebögen korrekt und vollständig ausfüllten.
Hierbei waren die Angaben in den Publikationen der Studien durchweg äußerst variabel und der Modus der Berichterstattung derart inhomogen, dass eine verlässliche Auswertung wie auch eine Klassifikation weder möglich waren noch als sinnvoll erschienen. Somit beschränkt sich die Dokumentation diesbezüglich lediglich darauf, ob Angaben zur Mitarbeit der Patienten gemacht wurde (s. Tabelle 2).

3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in einem der Großteil der untersuchten Studien (91%) Daten zur gLQ in randomisierten Studien (RCTs) erhoben wurden, was der der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Hypothese entspricht. In wenigen Publikationen (6%) gaben die Autoren an, dass es sich um pragmatische Studienbedingungen handelte. Dabei herrschte kein Konsens über die Studienbedingungen, die eine pragmatische Studie vorweisen sollte. Bezüglich der Messung von Efficacy oder Effectiveness wurde in einem Großteil der Publikationen (60%) keine Angaben gemacht. Auch Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien waren in 25% der Publikationen unvollständig. In 38% der untersuchten Studien stellte die gLQ als zu messende Größe den sekundären Endpunkt der Studie dar. Als Weiteres ließ sich beobachten, dass die Berichterstattung der Ziele oder Fragestellungen eine ausgesprochene Heterogenität aufwiesen.
Alle genannten Ergebnisse sollen im folgenden Abschnitt im Zusammenhang mit der einschlägigen Literatur diskutiert werden und Lösungsansätze erörtert werden.

4 Diskussion

Die Messung der gLQ ist einer der bedeutendsten Indikatoren für zentrale Fragen, die in der Gesundheitsversorgung zu beantworten sind. Dabei ist die klare Definition der Ziele dieser Messungen ebenso bedeutend wie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag. Nur wenn dies gegeben ist und sich die Rahmenbedingungen der Studien dementsprechend – auch vergleichbar – ausrichten, wird ein Nutzen für Arzt und Patient eintreten.

4.1 gLQ als primärer oder sekundärer Endpunkt

Essenziell bei der Planung jeder klinischen Studie ist die Definition des primären Endpunkts. Dieser primäre Endpunkt gibt als erstrangiges Studienziel das Studiendesign vor sowie bei Messung der gLQ das Messinstrument. Bei einer randomisierten Studie (Randomised Controlled Trial, RCT) ist nur ein primärer Endpunkt zu erwarten. Bei einer pragmatischen Studie (Pragmatic Controlled Trial, PCT), die sich zur Messung der Alltagstauglichkeit eignet, können mehrere gleichberechtige Endpunkte, z.B. Outcome, unerwünschte Nebenwirkungen und Kosten, gewählt werden [20].

Soll der Effekt einer Therapie auf die gLQ als entscheidender Nutzen dieser Therapie ermittelt werden, ist es erforderlich, diesen spezifischen Effekt als primären Endpunkt (bei einem RCT) oder als einen der primären Endpunkte (bei einem PCT) zu wählen. So wird gewährleistet, dass Studiendesign und Messbedingungen dem Zweck der Messung entsprechen. Grund dafür ist folgender: bei Planung einer Studie ist nach Wahl der Endpunkte eine ‚Power Calculation' für den primären Endpunkt durchzuführen, um die erforderliche Zahl an Patienten (Fallzahl) festzulegen. Diese Überlegungen werden für die sekundären Endpunkte nicht angestellt.

Wird die gLQ in einer Studie als sekundärer Endpunkt gewählt, ist es nicht möglich, Aussagen über die Effekte der unterschiedlichen Therapien auf die gLQ zu machen. So ist zum Beispiel das Patientenkollektiv eines selektierten RCTs zur Messung von Ergebnissen zur gLQ meist nicht

geeignet, wenn die gLQ nur einen der sekundären Endpunkte dieses RCTs darstellt.
Ergebnisse zu sekundären Endpunkten sind oft zufällig. Sie eignen sich daher zum Generieren von Hypothesen, nicht aber zu deren Stützung.
Vielen Autoren ist die Bedeutung der gLQ-Messung bewusst. Es finden sich in der Literatur Hinweise auf eine Qualitätssteigerung der gLQ-Messung, wenn die gLQ als primärer Endpunkt gewählt wird und eine entsprechende Fallzahl ausgewählt wird [29]. Deshalb wird vorgeschlagen, die gLQ als primären Endpunkt zu wählen und die Anzahl der eingeschlossenen Patienten zu erhöhen.

In 100 untersuchten Studien wählten 29 Autoren die gLQ als primären und 38 als sekundären Endpunkt. Im zweiten Fall (gLQ als sekundärer Endpunkt) sind verlässliche Aussagen zum Einfluss einer Behandlung auf die gLQ nicht zulässig.
In 33 Studien wurden von den Autoren keine Angaben gemacht, ob es sich bei der gLQ um den primären oder um einen der sekundären Endpunkte handelte. Auch hier wird es dem Leser unmöglich gemacht, die Studienergebnisse bezüglich der gLQ sinngemäß zu interpretieren.
Damit gilt gleiches, wie oben formuliert. Der Aussagewerte einer Studie ist stark eingeschränkt, wenn die gLQ nicht als primärer Endpunkt eindeutig festgelegt wird.

4.2 Messbedingungen der gLQ

Nach Meinung verschiedener Autoren sollte Klarheit bestehen [5], zu welchem Zweck die gLQ gemessen wird, analog zur Wahl von Laborparametern in der klinischen Praxis, die zu einem bestimmten Zweck gemessen werden. Zudem sollten Messungen der gLQ immer unter den gleichen Messbedingungen einschließlich Messmethoden durchgeführt werden, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen.
Ein weiterer Aspekt betrifft die Praxisrelevanz [3]. Ergebnisse zur gLQ sind umso aussagekräftiger, je näher die Bedingungen, unter welchen die Messungen durchgeführt wurden, bei den Bedingungen liegen, unter

welchen die Ergebnisse dieser Messungen in der Praxis angewandt werden sollen.

Es existieren eine Reihe von Begrifflichkeiten bezüglich solcher Messungen, die im Nachfolgenden erläutert, bewertet und im Zusammenhang mit den Ergebnissen unserer Studie analysiert werden sollen.

4.2.1 Erläuterung und Bewertung der Begriffe RCT, PCT, Efficacy und Effectiveness und deren Bedeutung im Rahmen der gLQ-Messung

RCT und Efficacy:

Ein RCT (Randomised Controlled Trial; engl. = randomisiert kontrollierte Studie) stellt den Goldstandard für experimentelle Studien in der klinischen Forschung dar [9]. Er dient zum sogenannten ‚Proof of Concept', dem Nachweis der Wirkung (Efficacy) einer medizinischen Behandlung. Die Efficacy behandelt die Frage „Can it work?" bezüglich dieser Behandlung und wird unter Idealbedingungen (Ideal Study Conditions (ISC)) gemessen [8].

Diese Idealbedingungen werden unter anderem durch eine Randomisierung (Random; engl. = Zufall) gewährleistet. Das Ziel einer Randomisierung ist die gleichmäßige Verteilung von bekannten und unbekannten Störgrößen (sogenannten Confoundern) auf Experimental- und Kontrollgruppe durch das Zufallsprinzip. Solche Störgrößen sind beispielsweise Begleiterkrankungen oder Begleitmedikationen, welche Risikofaktoren hinsichtlich des Erreichens eines bestimmten Endpunktes darstellen können.

Um bekannte Risikofaktoren zu minimieren, werden vor der Randomisierung einer Studie Ausschlusskriterien definiert. Dabei werden zum Beispiel Patienten mit einer bestimmten Begleiterkrankung ausgeschlossen, welche den Eintritt eines Endpunktes beschleunigen oder verzögern könnte, was eine Verzerrung der Ergebnisse zur Folge hätte.

Durch zusätzliches Concealment und Blinding kann eine Selektion verhindert werden. Der Begriff Concealment (engl. = Verschleierung, Verheimlichung) beschreibt die Geheimhaltung des Randomisierungsplanes vor Beginn der Randomisierung. Dadurch wird verhindert, dass Arzt und/oder Patient vorhersagen kann, welcher Behandlungsgruppe der Patient zugeteilt wird und abhängig von der Bewertung dieses Ergebnisses zum Beispiel die Teilnahme an der Studie zurückziehen kann. Blinding (engl. = Verblindung, Maskierung) bedeutet, dass Arzt und/oder Patient nicht wissen, welcher Behandlungsgruppe der Patient durch die Randomisierung zugeteilt wurde und welche Therapie er erhält. Die Verblindung verhindert demnach, dass Arzt und/oder Patient durch die Kenntnis über die verabreichte Therapie in seiner Erwartungshaltung beeinflusst wird.
Durch Concealment und Blinding werden somit die Einflussmöglichkeiten von Arzt und/oder Patient auf die Ergebnisse der Studie reduziert.

Es ist zu berücksichtigen, dass durch die Messung der Efficacy einer Therapie unter Idealbedingungen noch keine Aussagen über die Effectiveness, also die Wirksamkeit im Alltag, möglich sind. Dies wird im folgenden Abschnitt erläutert.

PCT und Effectiveness:

Ein PCT (Pragmatic Controlled Trial; engl. = pragmatisch kontrollierte Studie) oder eine pragmatische Studie beschreibt die Studienbedingungen für deskriptive Studien. Solche Studien werden in der Literatur auch oft als Beobachtungsstudien bezeichnet [6,32].
Ein PCT soll prüfen, ob sich die in einem RCT unter Idealbedingungen nachgewiesene Efficacy (s.o.) auch unter Alltagsbedingungen bestätigen lässt [23,30]. Man stellt sich hierbei die Frage: „Does it work?“ [8,20]. Die dabei bestätigte Wirkung einer Therapie unter Alltagsbedingungen wird mit dem Begriff Effectiveness bezeichnet [30,39].
Alltagsbedingungen (sogenannte Real World Conditions (RWC)), sollen dabei Bedingungen darstellen, wie sie in der klinischen Praxis vorkommen. Diese Bedingungen unterscheiden sich von denen eines RCTs hinsichtlich

einer fehlenden Randomisierung und fehlender Ausschlusskriterien. Des Weiteren findet unter Alltagsbedingungen weder Concealment noch Blinding statt.

Gründe für fehlende Randomisierung und fehlende Ausschlusskriterien in pragmatischen Studien sind folgende:

- Die im Rahmen einer Randomisierung gewählten Ausschlusskriterien liegen in der Komplexität des klinischen Alltags so nicht vor.

  Diese Thematik soll anhand eines Beispiels erläutert werden: Werden in einer Arztpraxis Patienten mit einer Krebserkrankung behandelt, indem sie unterschiedlichen Therapien zugeführt werden, so werden dabei keine Patienten von einer potentiell lebensverlängernden Behandlung ausgeschlossen, nur weil sie ein bestimmtes Merkmal (z.B. psychische Erkrankung oder die Einnahme bestimmter Medikamente) aufweisen oder nicht aufweisen.

  Die Anzahl der Ausschlusskriterien stellt somit ein indirektes Maß für die sogenannte externe Validität – die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Gesamtbevölkerung und somit auf den klinischen Alltag – dar. Das bedeutet: Je weniger Ausschlusskriterien definiert werden, umso repräsentativer ist die Studie für den klinischen Alltag.

  Deshalb werden bei der Durchführung eines PCTs bzw. bei der Messung der Effectiveness einer Therapie keine Ausschlusskriterien definiert.

- Die Einflussmöglichkeiten von Arzt und Patient, die durch Concealment und Blinding unterbunden werden, können und sollen in pragmatischen Studien unter Alltagsbedingungen nicht unterbunden, sondern bewusst zugelassen werden.

  Vollständiges Vertrauen eines Patienten in seinen behandelnden Arzt, dass dieser die bestmögliche Behandlung für ihn auswählt, ist essenziell für den Erfolg dieser Behandlung. Ein verblindeter Arzt hat keine Möglichkeit, die nach seinem Ermessen beste Therapie für seinen Patienten auszuwählen. Kein Arzt würde ein solches

Studiendesign akzeptieren, da somit für seinen Patienten eine Einschränkung von Lebensdauer und/oder Lebensqualität entstehen könnte.

Dies wäre nach derzeitiger Auffassung mit der ethischen Basierung des Arztseins unvereinbar, weshalb ein solches Studiendesign bereits durch seinen Aufbau scheitern würde.

- Randomisierte Studien enthalten immer nur einen Teil aller geeigneten Patienten. Das liegt daran, dass an randomisierten Studien vor allem Patienten mit schwachen Präferenzen bezüglich ihrer Behandlung teilnehmen. Patienten mit starken Präferenzen nehmen tendenziell eher nicht an randomisierten Studien teil [2].

  Hierzu ein Beispiel: Werden Probanden für eine Studie gesucht, in der eine invasive Therapie (z.B. Operation) mit einer semi-invasiven Therapie (z.B. Bestrahlung) bei einer Krebserkrankung miteinander verglichen werden sollen, werden Patienten, die eine starke Präferenz für eine der beiden der Therapien haben, nicht an der Studie teilnehmen. Grund hierfür ist, dass durch die Randomisierung die Möglichkeit besteht, dass sie der nicht präferierten Therapie zugeteilt werden. Da somit nur Patienten mit einer schwachen Präferenz bezüglich ihrer Behandlung an randomisierten Studien teilnehmen, entsteht eine Selektion, welche zur Folge hat, dass die Gruppe, die an einer randomisierten Studie teilnimmt, nicht repräsentativ für den klinischen Alltag ist.
- In offenen RCTs beeinflusst die Erwartungshaltung des Patienten bezüglich der erhaltenen Therapie (wenn bevorzugt oder nicht) die Ergebnisse dieses RCTs. Dieser unerwünschte Einfluss wird sich eher auf subjektive Parameter (z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) als auf objektive Parameter (z.B. Überleben/overall survival) auswirken. Das Messergebnis spiegelt in solchen Studien somit nur zum Teil den Einfluss der Therapie auf die gLQ wider, zum Teil ist es jedoch Ausdruck der Erwartungshaltung des Patienten.

Aus diesen Überlegungen folgt der Schluss, dass Idealbedingungen (Randomisierung, Wahl von Ausschlusskriterien, Concealment und/oder Blinding) den Zweck verfolgen, alle Störfaktoren in einer Studie auszuschließen. Gerade diese Störfaktoren sind es jedoch, die für den klinischen Alltag – das heißt für PCTs – charakteristisch sind [30].
Zur Vollständigkeit wird an dieser Stelle noch ein Begriff beschrieben, welcher sich häufig in der Literatur findet und oft mit dem Begriff PCT gleichgesetzt wird. Dies ist der Begriff der nicht-interventionellen Studie (NIS). Der Begriff interventionelle Studie wird häufig verwendet [32], führt jedoch auch häufig zu Missverständnissen, da angenommen wird, bei der im Namen vorkommenden Intervention handele sich um die Therapie, welcher der Patient zugeführt wird. Im wissenschaftlichen Sinn bedeutet Intervention jedoch, dass der Wissenschaftler die Zuteilung beeinflusst [32], z.B. durch Randomisierung. In einer nicht-interventionellen Studie unter Alltagsbedingungen würde der behandelnde Arzt (zusammen mit dem Patienten) die Zuteilung vornehmen, indem er entscheidet, welcher Patient welche Behandlung erhält. Demnach ist es korrekt, eine nicht-interventionelle Studie als pragmatische Studie zu bezeichnen.

<u>RCT vs. PCT und deren Stellenwert in der Literatur:</u>

Nach wie vor stellt der RCT den Goldstandard zur Durchführung von klinischen Studien dar. Aus oben genannten Gründen ist die Durchführung eines RCTs jedoch oft nicht möglich. In den letzten Jahren wurden somit immer wieder Stimmen laut, welche Alternativen zum RCT fordern [2,35].
In der Literatur ist die Klassifikation von RCT (Efficacy) und PCT (Effectiveness) nicht einheitlich akzeptiert. Es gibt einflussreiche Gruppen, die von einem Kontinuum zwischen Efficacy und Effectiveness sprechen, auf welchem eine klinische Studie anhand unterschiedlicher Kriterien eingeordnet wird [33,39]. Jedoch verfolgen Messungen der Efficacy (Idealbedingungen, RCTs) und Messungen der Effectiveness (Alltagsbedingungen, PCTs) unterschiedliche Ziele, erfordern unterschiedliche Messbedingungen und generieren unterschiedliche Botschaften [24]. Ein Kontinuum wäre hierbei schwer vorstellbar, da dieses Kontinuum durch zwei dichotome Pole definiert ist: Effekte unter

Idealbedingungen und Effekte unter Alltagsbedingungen. Es wäre schwer vorstellbar, welche Bedeutung Effekte hätten, die im Übergangsbereich von Ideal- und Alltagsbedingungen zu verorten sind.
Ein RCT stellt somit ein Instrument der klinischen Forschung dar, wohingegen ein PCT ein Instrument der Versorgungsforschung darstellen sollte [19]. Somit wäre eine klare Unterscheidung zwischen den beiden notwendig nach dem Prinzip: Dichotomie anstatt Kontinuum.
Im Folgenden werden die Eigenschaften zusammengefasst, welche Studien unter Idealbedingungen besitzen und welche Eigenschaften Studien unter Alltagsbedingungen besitzen sollten.

Die Eigenschaften von Studien unter Idealbedingungen (ISC, Ideal Study Conditions) sind:

- Durchführung eines Humanexperiments zur Gewinnung von neuen Erkenntnissen (‚Proof of Concept')
- Messung in einem **RCT** (**R**andomised **C**ontrolled **T**rial)
- Messung der **Efficacy** einer Therapie
- Durchführung einer Randomisierung
- Definition von Ein- und Ausschlusskriterien
- Meist Durchführung von Concealment und Blinding

Die Eigenschaften von Studien unter Alltagsbedingungen (RWC, Real World Conditions) hingegen sollten darstellen:

- Durchführung von Screening, Diagnostik und Therapie zur Versorgung von Patienten
- Messung in einem **PCT** (**P**ragmatic **C**ontrolled **T**rial)
- Messung der **Effectiveness** einer Therapie
- Anstatt einer Randomisierung: Durchführung einer Endpunkt-bezogenen und Risiko-bezogenen Verteilung (siehe Kapitel 4.6)
- Keine Definition von Ausschlusskriterien
- Keine Durchführung von Concealment und Blinding

4.2.2 Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der oben genannten Aspekte

Die Messung der gLQ wurde in 91 der 100 untersuchten Studien im Rahmen eines RCT durchgeführt. Bei den Messbedingungen dieser 91 Studien handelte es sich somit um Idealbedingungen, unter denen eine Randomisierung durchgeführt wurde. Diese Studien lassen somit keine Beschreibung von Alltagseffekten zu. Wenn die gLQ gemessen wird, erwartet der Leser jedoch Effekte, die er unter Alltagsbedingungen erwarten kann.

Es stellten nur neun der 100 untersuchten Studien keinen RCT dar oder es wurde nicht angegeben, dass es sich um einen RCT handelte. Das bedeutet, es war dem Leser dabei nicht klar, ob in der betreffenden Studie wirklich keine Randomisierung vorgenommen wurde, oder ob es lediglich versäumt wurde, die Studie explizit als RCT zu benennen. Des Weiteren wurden diese neun Studien nicht nach einem einheitlichen Muster durchgeführt. Das bedeutet, es war nicht klar, welches alternative Studiendesign hierbei gewählt wurde.

In 60 Studien wurde nicht dezidiert formuliert, ob Effectiveness oder Efficacy gemessen wurde. In 25 Studien fanden sich Angaben zur Messung der Effectiveness, in 14 zur Efficacy. In einer Studie wurden sogar die Begriffe Efficacy und Effectiveness synonym verwendet.

Diese Variationen lassen darauf schließen, dass in vielen Fällen keine einheitlichen Definitionen der beiden Begriffe Efficacy und Effectiveness verwendet wurden und damit keine klare Trennung zwischen Ideal- und Alltagsbedingungen erfolgte, was als Defizit dieser Studien anzusehen ist.

Sechs von 100 Studien bezeichneten ihren Studienaufbau als ‚pragmatic', also pragmatisch im Rahmen eines PCT. Sie stellten somit eine deutliche Minderheit dar. Das bedeutet, dass nur bei einem kleinen Bruchteil der Studien versucht wurde, die Messung der gLQ unter Alltagsbedingungen durchzuführen. Die Betonung liegt hierbei auf ‚versuchen', da sich für die jeweiligen Autoren keine Konsequenz aus der Wahl dieses Studiendesigns bezüglich der Messbedingungen ergaben (s. Kapitel 4.2.3).

Um die oben erwähnte Praxisrelevanz von Daten zur gLQ-Messung zu gewährleiten, erscheint es essenziell, solche Daten nicht nur in RCTs, sondern auch in PCTs zu erheben. Nur so wird garantiert, dass sich die Ergebnisse, die dabei entstehen, auch auf den klinischen Alltag übertragen lassen. Für die bestmögliche Behandlung der Patienten würde dies einen unschätzbaren Mehrwert darstellen.

Fazit:

In der Arbeit ließ sich feststellen, dass es sich bei mehr als 90 Prozent der untersuchten Studien zur gLQ um randomisierte Studien (RCTs) handelte. Dies ist nicht erstaunlich, da die Diskussion zur Unterscheidung zwischen randomisierten und pragmatischen Studien (das heißt zwischen Efficacy und Effectiveness) erst seit kurzem geführt wird und deshalb noch keinen Eingang in die Literatur gefunden hat.

Angemessener wäre, in einem RCT zu prüfen, ob die verglichenen Interventionen (zum Beispiel zwei verschiedene Therapien) unterschiedliche Effekte auf das Überleben oder auf einen bestimmten Aspekt der gLQ (nicht auf alle Bereiche der gLQ (s. Kapitel 4.4)) haben. Wenn dieser ‚Proof of Concept' (beispielsweise eine der beiden Therapien verbessert die gLQ unter den Idealbedingungen eines RCT) bestätigt werden kann, sollte in einer zweiten Studie unter Alltagsbedingungen in einem PCT geprüft werden, ob der unter Idealbedingungen erzielte Effekt auch unter Alltagsbedingungen nachweisbar ist. Lässt sich dieser Effekt auch unter Alltagsbedingungen nachweisen, ist die Aussage dieser Studie relevant für die klinische Praxis.

Die variable Berichterstattung bezüglich der Begriffe Efficacy und Effectiveness lässt darauf schließen, dass aktuell noch kein Konsens über die saubere und klar abgegrenzte Definition der beiden Begriffe besteht, womit die Aussagekraft der Studien für den klinischen Alltag erheblich beeinträchtigt und vor allem geschwächt wird.

4.2.3 Bewertung von ‚pragmatic' RCTs

Wie bereits beschrieben, wurden sechs der 100 ausgewerteten Studien als ‚pragmatic' bezeichnet. Es war für diese Arbeit von Interesse, welche Konsequenzen die Autoren der Studien aus dieser Tatsache zogen.

Alle der sechs als ‚pragmatisch' bezeichneten Studien wurden zugleich auch als RCTs klassifiziert. Es muss also gleichzeitig eine Randomisierung durchgeführt worden sein. In welcher Form dies durchgeführt wurde, erschließt sich nicht, womit das Studiendesign kritisch beurteilt werden muss.

Bei sorgfältiger Durchsicht der Methoden-Teile der als ‚pragmatisch' bezeichneten Studien ließen sich keine Unterschiede zu den Studien finden, welche nicht als ‚pragmatisch' bezeichnet wurden. Zwar gaben vier der sechs als ‚pragmatisch' bezeichneten Studien vor, die Effectiveness zu messen, jedoch folgte daraus keine Anpassung der Messbedingungen (wie Wegfall von Randomisierung und Ausschlusskriterien). Auch darüber hinaus fanden sich keine Verweise auf die Durchführung der Studie unter Alltagsbedingungen.

Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass über die Kriterien und Eigenschaften einer pragmatischen Studie kein eindeutiger Konsens besteht.

Lediglich in einer [11] der sechs als ‚pragmatisch' bezeichneten Studien wurde der Versuch erwähnt, die externe Validität zu erhöhen, indem gewisse Kriterien wie Alter, Tumorstadium und Geschlecht keine Ausschlusskriterien darstellten. Die Autoren dieser Studie haben damit einen Unterschied in den Messungen der Efficacy (RCT) und der Effectiveness (PCT) beschrieben und festgehalten. Dies stellt eine Ausnahme dar. Dennoch wurden auch in dieser Studie mehrere (acht) Ausschlusskriterien genannt. In einer pragmatischen Studie sollte jedoch aus oben beschriebenen Gründen vollständig auf die Auswahl von Ausschlusskriterien verzichtet werden.

Aus der Fülle der ausgewerteten Arbeiten ist diese Arbeit die einzige, in der zwischen RCT und PCT unterschieden wurde, allerdings ohne dass die aus

unserer Sicht erforderlichen Konsequenzen hinsichtlich der Messbedingungen abgeleitet wurden.

4.3 Ein- und Ausschlusskriterien bei der Messung der gLQ

Einschlusskriterien charakterisieren das Patientenkollektiv, das in einer Studie untersucht werden soll. Ausschlusskriterien charakterisieren die Subgruppen dieses Kollektivs, die nicht an der Studie teilnehmen sollen.
Im Rahmen eines RCTs sollen durch die Wahl von Ausschlusskriterien die Risikofaktoren für einen bestimmten Endpunkt minimiert werden.

4.3.1 Berichterstattung der Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien zur gLQ

Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien wurden in 69 der 100 untersuchten Studien eindeutig beschrieben.
In 25 Studien erfolgte bezüglich der (vollständigen) Ein- und/oder Ausschlusskriterien der Verweis auf die Publikation einer anderen oder einer Partnerstudie, wobei die tatsächliche Referenz zu dieser Publikation zum Teil erst nach komplizierter Literaturrecherche und in einer Studie nicht erhalten wurde.
In sechs Studien wurden nur Einschlusskriterien beschrieben und keine Ausschlusskriterien benannt. Es war in Bezug auf diesen wichtigen Punkt aus dem Text der Publikation nicht ersichtlich, ob bewusst keine Ausschlusskriterien definiert wurden oder ob eine Nachlässigkeit in der Berichterstattung vorlag.
Von diesen sechs Studien wurden fünf Studien als RCT bezeichnet, wobei folglich eine Randomisierung stattgefunden hat. Bei lediglich einer [14] der sechs Studien wurde demnach keine Randomisierung durchgeführt. Eine erneute Lektüre der Publikation dieser einen Studie zeigte, dass es sich hierbei um eine NIS (nicht-interventionelle Studie) handelte und demnach um eine pragmatische Studie. Dies ist die einzige Studie, bei der auf Grund des Designs keine Ausschlusskriterien beschrieben werden müssen. Damit

gehen wir davon aus, dass es sich bei der Berichterstattung der Ein- und Ausschlusskriterien in den restlichen fünf RCTs, in welchen keine Ausschlusskriterien beschrieben wurden, um eine unvollständige Berichterstattung handelte.

Insgesamt ergeben sich 31 Studien - das entspricht nahezu einem Drittel aller untersuchten Studien -, die keine oder nur unvollständige Ein- und/oder Ausschlusskriterien beschrieben haben. Für den Leser dieser Publikationen ist es somit nicht möglich, die vollständigen und eindeutigen Informationen über die untersuchten Studienpopulationen zu erhalten, um damit die Ergebnisse dieser Arbeiten auch klinisch relevant interpretieren zu können [26].

Wir halten es für essenziell, dass in Publikationen von RCTs alle Ein- und Ausschlusskriterien und in Publikationen von PCTs alle Einschlusskriterien vollständig und eindeutig berichtet werden, um dem Leser die nötigen Informationen über die untersuchte Studienpopulation zu liefern [26]. Nur so ist eine adäquate Interpretation der Ergebnisse dieser Studien möglich.

Des Weiteren sollte explizit benannt werden, ob Ausschlusskriterien gewählt wurden oder nicht, da dies ein wesentliches Merkmal ist, durch das sich pragmatische und nicht pragmatische Studien voneinander unterscheiden.

4.3.2 Anzahl der Ein- und Ausschlusskriterien (Selektionskriterien) bei der Messung der gLQ

Die quantitativen und qualitativen Informationen der Ein- und Ausschlusskriterien werden fast nie verwendet, können aber im Rahmen dieser Arbeit zur Beschreibung der Zielpopulation herangezogen werden.

Die Summe der Ein- und Ausschlusskriterien – beispielhaft haben wir diese als Selektionskriterien bezeichnet – kann als Indikator für die Homogenität einer Zielpopulation dienen [26]. Je mehr Selektionskriterien zur Beschreibung der Studienpopulation definiert werden, umso präziser ist die Auswahl und umso homogener ist die resultierende Studienpopulation.

Die durchschnittliche Anzahl der Einschlusskriterien in den untersuchten Studien war vier, die durchschnittliche Anzahl der Ausschlusskriterien

ebenfalls. Die durchschnittliche Anzahl der Selektionskriterien belief sich somit auf acht.

Beispielhaft für die in unserer Arbeit untersuchten Studien lässt sich anhand dieser durchschnittlichen Anzahl die Homo- bzw. Heterogenität der gewählten Studienpopulationen abschätzen. Studien mit einer Anzahl an Selektionskriterien unter acht definieren hier somit eine eher heterogene Studienpopulation wohingegen Studien mit einer Anzahl an Selektionskriterien über acht eine eher homogene Studienpopulation definieren. Zwei der 75 Studien, die in dieser Rubrik ausgewertet wurden, wählten über 20 Selektionskriterien. Dies entspricht einer hoch selektierten Studienpopulation, wie sie bei einem RCT (unter Idealbedingungen) zu erwarten wäre. Im Gegensatz dazu stehen Studien mit weniger als zwei Selektionskriterien und damit einer sehr heterogenen Probandenauswahl. Dies wäre eher repräsentativ für die gesamte Population und wäre somit eher bei einem PCT (unter Alltagsbedingungen) zu erwarten.

Wie bereits oben beschrieben, gilt die Anzahl der Ausschlusskriterien als Maß für die externe Validität einer Studie und deren Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag. Anhand der oben gewonnenen Erkenntnisse kann die Anzahl der Selektionskriterien dazu dienen, die Heterogenität der Studienpopulation zu beschreiben. Sie ist somit kein Maß für die Güte einer Studie, kann jedoch Hinweise über die Studieneigenschaften (RCT oder PCT) und somit über deren Alltagsrelevanz liefern.

4.3.3 Fehlende Differenzierung zwischen Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswertung der Ein- und Ausschlusskriterien zeigt, dass eine einheitliche Differenzierung zwischen Ein- und Ausschlusskriterien oft schwierig ist.

Das Problem besteht darin, dass ein Kriterium sowohl als ein Einschlusskriterium (Patienten mit der Krankheit X sind eingeschlossen) als auch als ein Ausschlusskriterium (Patienten ohne die Krankheit X sind ausgeschlossen) genannt werden kann [26], indem dieses Kriterium als ‚Nicht-Kriterium' benannt wird.

Hierzu möchte ich zwei Beispiele anführen.
In einer [37] der 100 Publikationen wurde das Alter der Patienten sowohl als Ein- als auch als Ausschlusskriterium angeführt. Dabei wurden Patienten über 18 Jahren ein- und Patienten unter 18 Jahren ausgeschlossen. Somit ist ‚Alter über 18 Jahre' ein Kriterium, das Patienten in die Studie einschließt, und ‚Alter unter 18 Jahre' ein ‚Nicht-Kriterium', das Patienten von der Studie ausschließt. Diese Doppelung ist unnötig und verwirrt den Leser.
In einer anderen Publikation [17] wurde unter Einschlusskriterien das Kriterium ‚nicht schwanger' verwendet, obwohl Schwangerschaft normalerweise als Ausschlusskriterium [16,18] beschrieben wird.
Diese und weitere Beispiele zeigen, dass eine deutlichere Unterscheidung zwischen den Kriterien, die Patienten ein- oder ausschließen, erforderlich ist. Wenn ein Kriterium zutreffen soll, handelt es sich um ein Einschlusskriterium. Wenn ein Kriterium nicht zutreffen soll, handelt es sich um ein Ausschusskriterium. Zuerst sollten Einschlusskriterien definiert werden und in einem zweiten Schritt diejenigen Subgruppen ausgeschlossen werden, die nicht Ziel der Studie sind.
Hierzu ein weiteres Beispiel:
Sollen in einer Studie Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren untersucht werden, sollte diese Gruppe durch das Einschlusskriterium ‚Alter zwei bis fünf Jahre' charakterisiert werden. Es wäre umständlich und verwirrend, zunächst alle Menschen in die Studie einzuschließen und danach Babys unter zwei Jahren und Kinder ab dem sechsten Lebensjahr sowie Erwachsene und ältere Menschen auszuschließen.

4.4 Auswahl eines geeigneten Messinstruments

Die Wahl eines geeigneten Instruments zur Messung der gLQ ist abhängig von der Fragestellung der jeweiligen Studie. Dabei sollte man sich zuallererst bewusst machen, was mithilfe der Messergebnisse miteinander verglichen werden soll. Wie bereits oben erwähnt, existieren zwei Arten von Messinstrumenten.

Generische Messinstrumente liefern meist Messzahlen (Gesamt-Scores) und erlauben somit krankheitsübergreifende Vergleiche. So könnte man beispielsweise die gLQ bei einer rheumatischen Erkrankung mit der gLQ bei einer die Sehkraft einschränkenden Erkrankung miteinander vergleichen. Diese Perspektive eignet sich für Ökonomen oder Politiker zur Entscheidungsfindung bezüglich der Verteilung und Einsparung von Ressourcen.
Die gLQ-Messung mit generischen Messinstrumenten erlaubt keine Aussagen über spezifische Aspekte der gLQ bei einer Erkrankung (z.B. Haarausfall während einer Chemotherapie bei Krebs). Da sich somit kaum konkrete Konsequenzen ableiten lassen, sind generische Messinstrumente häufig ungeeignet für Mediziner, da der Mediziner das detaillierte Gesundheitsproblem eines Patienten kennen möchte, um daraus eine spezifische Therapie abzuleiten.

Krankheitsspezifische Messinstrumente beziehen sich auf ein spezielles Krankheitsbild und messen beispielsweise die gLQ von Patienten mit einer bestimmten Krebserkrankungen oder Schlaganfall.

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegende Studie, so wurde in der Mehrzahl der Fälle (55%) die gLQ ausschließlich mit krankheitsspezifischen Messinstrumenten gemessen, in knapp einem Drittel der Fälle (28%) ausschließlich mit generischen Messinstrumenten und bei einem eher geringen Anteil der Studien (17%) mit beiden Arten von Messinstrumenten.

Eine Analyse der verwendeten Messinstrumente ist nur sinnvoll, wenn das Ziel, welches durch die Anwendung unterschiedlicher Messinstrumente erreicht werden soll, klar definiert ist. Dabei ist die Formulierung einer präzisen Fragestellung, die durch die Messung der gLQ beantwortet werden soll, essenziell. Nur so kann beurteilt werden, ob die gewählten Instrumente dem Zweck der Messung entsprechen.
Generell werden zur Messung der gLQ validierte Messinstrumente gefordert. Die gLQ-Messung mit generischen Instrumenten hat zum Ziel, eine Gesamt-gLQ bei möglichst wenigen Kriterien zu beschreiben, um so

eine ökonomische oder politische Aussage zu ermöglichen. Bei einer Messung mit spezifischen Instrumenten werden die interessierenden Dimensionen oder Items hingegen meistens so detailliert wie möglich erfasst.
Aus den unterschiedlichen Dimensionen werden – insbesondere bei generischen Instrumenten – Gesamt-Scores gebildet. Somit stellt die Messung der gLQ eine Sammlung vieler verschiedener Endpunkte dar, vergleichbar mit einem Laborprofil. Niemand würde jedoch eine pauschale Bewertung eines Laborprofils als einen verlässlichen Endpunkt akzeptieren. Deshalb sollte überlegt werden, ob bei künftigen Messungen zur gLQ entweder eine spezifische Dimension (z.B. Beweglichkeit) oder sogar ein spezifisches Item (z.B. Haarausfall) benannt werden sollte, wenn dieses Item ein relevantes Zielkriterium für die Versorgung darstellt.
Werden nur globale Effekte, aber weder Dimensionen noch Items bei der Messung der gLQ berücksichtigt, ist die Chance eher gering, verwertbare oder klinisch relevante Ergebnisse zu erzielen. Grund hierfür ist, dass spezifische Interventionen in der Regel nur einzelne Aspekte der gLQ betreffen, welche bei einer Messung von globalen Effekten „verdünnt“ werden.

Um das geeignete Messinstrument zu empfehlen, wäre eine Klassifikation der Studienziele in den untersuchten Publikationen erforderlich. Wie bereits oben beschrieben, sahen wir von einer solchen Klassifikation in der vorliegenden Arbeit aufgrund der Heterogenität der Studienziele und der Schwierigkeit einer Objektivierung der Fragestellung in vielen Studien ab.

4.5 Variable Berichterstattung und Inkonsistenz bei der Verwendung von Begrifflichkeiten in Studien bei Messung der gLQ

Dieses Kapitel soll den Gesamteindruck vermitteln, der beim Lesen und bei der Auswertung der 100 Publikationen entsteht. Es werden einige Auffälligkeiten diskutiert, die bereits in vorangehenden Kapiteln erwähnt

wurden. Dennoch sollen sie in diesem Kontext zusammenfassend bewertet werden.

In den untersuchten Publikationen zur gLQ zeigte sich eine erheblich variable Berichterstattung und eine Inkonsistenz bei der Verwendung von Begrifflichkeiten. Daraus ergaben sich Schwierigkeiten, die sich bei der Auswertung und Klassifikation mancher Aspekte zeigten.

So

- wurde in vielen Studien die Effectiveness in einem RCT gemessen,
- wurden Efficacy und Effectiveness in einer Studie synonym verwendet,
- wurde in einem RCT angegeben, es handelte sich bei den Studienbedingungen um Alltagsbedingungen,
- war in vielen Studien nicht sorgfältig dokumentiert, ob Efficacy oder Effectiveness gemessen wurde, ob die gLQ den primären oder sekundären Endpunkt darstellte oder ob und wie viele Ausschlusskriterien definiert wurden.

Diese nach unserer Auffassung nicht ausreichend stringenten und klaren Studiendefinitionen bezüglich Bedingungen, Begriffen und Kriterien erschweren eine Vergleichbarkeit oder Auswertung von Ergebnissen in Studien zur gLQ erheblich [21,25]. Die beobachteten Fehler ließen sich durch eine einheitliche Konzeption bezüglich der Definitionen von gLQ, RCT und Efficacy, PCT und Effectiveness sowie primärem und sekundärem Endpunkt vermeiden.

Solange diese einheitlichen Definitionen nicht beachtet werden, ist die Interpretation von Daten zur gLQ nur unter Berücksichtigung der jeweils bestehenden Rahmenbedingungen möglich.

4.6 Lösungsansätze

Aus der Analyse der Studien zur gLQ gehen folgende Vorschläge hervor, die eine vergleichbare Bewertung und Diskussion in der Zukunft ermöglichen sollen:

Einheitliche Definition der gLQ:
Eine einheitliche Definition der gLQ und ihrer zu messenden Dimensionen ist essenziell, damit alle Studien, die eine gLQ-Verbesserung zum Ziel haben, das Gleiche messen.

Messung der gLQ als primärer Endpunkt:
Wird die gLQ als primärer Endpunkt gewählt, wird gewährleistet, dass Studiendesign und Messbedingungen dem Zweck der Messung entsprechen. Wenn die gLQ als sekundärer Endpunkt gemessen wird, sollte Klarheit darüber bestehen, dass das Ergebnis lediglich im Sinne einer neuen Hypothese zu verstehen ist.

Messung der gLQ unter Alltagsbedingungen:
Bereits 1999 forderte Brian Haynes mehr Studien unter Alltagsbedingungen zur Messung der Effectiveness [8]. Diese seien notwendig, um aus der Masse der Efficacy-Studien diejenigen zu identifizieren, welche einen Mehrwert für den klinischen Alltag darstellen. Insbesondere Daten zur gLQ sollten mit dem Ziel erhoben werden, Aussagen zur Effectiveness zu liefern. Aus unserer Analyse folgt somit zwangsläufig, dass Daten zur gLQ nicht nur in RCTs unter Idealbedingungen, sondern auch in PCTs unter Alltagsbedingungen gemessen werden sollten, um wirklich auch praxisrelevante Ergebnisse zu liefern, die als Entscheidungshilfen für Mediziner dienen.

Herstellung von Alltagsbedingungen:
In PCTs kann aufgrund der meist komplexen Vielfältigkeit der klinischen Situationen und Fragestellungen keine Randomisierung stattfinden. Es

dürfen und können weiterhin keine Ausschlusskriterien definiert werden und sollte weder Concealment noch Blinding stattfinden.
Das Problem stellt hierbei nicht die Schaffung von Alltagsbedingungen dar. Diese sind einfach zu gewährleisten, indem auf alles verzichtet wird, was zur Durchführung einer experimentellen Studie (Randomisierung, Definition von Ausschlusskriterien, Concealment und Blinding) erforderlich ist. Das Problem besteht vielmehr in der Herstellung vergleichbarer Gruppen (zur gleichen Verteilung von Störfaktoren) für die Auswertung von Probanden, die unterschiedliche Interventionen erhalten.
Dieses Ziel kann durch die Einführung eines Studiendesigns erreicht werden, bei dem die Herstellung vergleichbarer Gruppen, die in RCTs durch Randomisierung erzielt wird, in PCTs durch eine Risikostratifikation nach drei Punkten gewährleistet wird [23].

Diese drei Punkte sind:

1. die relevanten Endpunkte wie beispielsweise Mortalität, Nebenwirkungen oder Kosten
2. die bekannten Risikofaktoren für jeden einzelnen Endpunkt.
3. die Therapie, die der Patient erhalten hat

Die Risikostratifizierung nach drei Punkten läuft ab wie folgt:
Zu Beginn werden nach Festlegen des Studienziels oder der Studienziele diejenigen Endpunkte festgelegt, welche sich zur Messung dieser Ziele eignen. Anschließend wird das ‚Grundrisiko' jedes Probanden getrennt für jeden der gewählten Endpunkte festgelegt. Innerhalb eines Endpunkts wird dabei vermerkt, welche Risikofaktoren bezogen auf diesen Endpunkt bei jedem individuellen Probanden vorlagen. Zuletzt wird berücksichtigt, welche Therapien verabreicht wurden. Diese Therapien werden schließlich miteinander bezüglich der gewählten Endpunkte verglichen.
Mit dieser dreidimensionalen Risikoklassifikation können die Effekte unterschiedlicher Therapien auf sehr homogene Gruppen untersucht werden. Somit werden Variablen wie Komorbiditäten oder Begleitmedikationen, die die Ergebnisse der Versorgung beeinflussen können, bei der Beurteilung der Versorgungsergebnisse mitberücksichtigt.

Dabei werden nur bekannte Risikofaktoren bestimmt, da auch im klinischen Alltag alle Entscheidungen anhand bekannter Risikofaktoren getroffen werden. Unbekannte Risikofaktoren gehen bei diesem Vorgehen nicht in die Studienplanung ein, was einen gewissen Nachteil bedeutet.
Im Folgenden wird die Risikostratifizierung nach drei Punkten anhand eines fiktiven Endpunktes 1 dargestellt [20]. Dabei wird im Beispiel die Zuteilung zu Therapie A, Therapie B und anderen alternativen Therapien gemacht.

Beispiel anhand des fiktiven Endpunktes Endpunkt 1:

- Patienten mit hohem Risiko bezüglich Endpunkt 1:
  Zuteilung der Patienten zu Therapie A (Anzahl A1), Therapie B (Anzahl B1) und der Kategorie ‚jede andere Therapie' (Anzahl x1)
- Patienten mit mittlerem Risiko bezüglich Endpunkt 1:
  Zuteilung der Patienten zu Therapie A (Anzahl A2), Therapie B (Anzahl B2) und der Kategorie ‚jede andere Therapie' (Anzahl x2)
- Patienten mit niedrigem Risiko bezüglich Endpunkt 1:
  Zuteilung der Patienten zu Therapie A (Anzahl A3), Therapie B (Anzahl B3) und der Kategorie ‚jede andere Therapie' (Anzahl x3)

Präzise und vollständige Berichterstattung von Ein- und Ausschlusskriterien:

Wir schlagen zur Optimierung der Aussagekraft von zukünftigen klinischen Publikationen - insbesondere bei Daten zur gLQ - vor, präzise und vollständig alle Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Gesamtzahl der Selektionskriterien zu erfassen.
Es ist weiterhin anzustreben, das Muster der Zielpopulation exakt widerzuspiegeln, indem das Spektrum der verwendeten Selektionskriterien zusätzlich zu traditionellen Kriterien wie Alter, Geschlecht und Krankheitsindikatoren beschrieben wird. Des Weiteren muss eine exakte Differenzierung zwischen Ein- uns Ausschlusskriterien vorgenommen werden und explizit benannt werden, ob Ausschlusskriterien gewählt wurden oder nicht, da dies ein wesentliches Merkmal ist, durch das sich pragmatische und nicht pragmatische Studien voneinander unterscheiden.

Nur dann ist es möglich, zwischen Efficacy (ISC, Definition von Ein- und Ausschlusskriterien) und Effectiveness (RWC, keine Definition von Ausschlusskriterien) zu unterscheiden.
Die exakte und eindeutige Berichterstattung über diese Indikatoren wird nicht nur den Wert experimenteller und deskriptiver Studien wie RCTs und PCTs, sondern auch die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse und den Wert abgeleiteter Entscheidungen im Gesundheitswesen erhöhen.

Auswahl des Messinstruments aufgrund präziser Formulierung von Fragestellung und Ziel einer Studie:

Generische Messinstrumente dienen der Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Krankheitsbildern durch Gesamt-Scores und sind sinnvoll bei ökonomischen Fragestellungen. Krankheitsspezifische Messinstrumente werden angewandt bei Fragestellungen zu einzelnen Dimensionen der gLQ bei bestimmten Erkrankungen.
Die Verwendung und folglich der Nutzen eines bestimmten Messinstruments können nur aus den entsprechenden Untersuchungszielen bestimmt werden [27]. Deshalb ist vor Planung einer Studie, die eine klar nachvollziehbare und verwertbare Aussagekraft entfalten soll, das Ziel der Studie eindeutig zu definieren und danach dasjenige Messinstrument auszuwählen, welches eindeutig und valide dieses Ziel fokussiert. Doch nicht nur inhaltliche, sondern auch methodische Gesichtspunkte müssen bei Auswahl eines Messinstruments berücksichtigt werden [12]. Somit ist anhand des Studienziels festzulegen, ob die Studie Ergebnisse generieren soll, welche der klinischen oder der Versorgungsforschung dienen sollen. Damit fällt die Entscheidung über ein randomisiertes (RCT) oder ein pragmatisches (PCT) Verfahren.
Um zu verhindern, dass Effekte von spezifischen Interventionen, welche nur einzelne Aspekte der gLQ betreffen, bei der Messung von globalen Effekten „verdünnt“ werden, sollte überlegt werden, bei künftigen gLQ-Messungen eine spezifische Dimension oder ein spezifisches Item als relevantes Zielkriterium zu benennen. Somit können verwertbare und klinisch relevante Ergebnisse erzielt werden.

Mehr Klarheit bezüglich der Begrifflichkeiten:

Eine einheitliche Konzeption bezüglich der Definitionen von gLQ, RCT und Efficacy sowie PCT und Effectiveness ist notwendig, um in Studien zur gLQ Ergebnisse zu erhalten, welche miteinander vergleichbar sind.

5 Zusammenfassung

Die gLQ (gesundheitsbezogene Lebensqualität) stellt einen wichtigen Outcome-Parameter in klinischen Studien dar. Zur Identifikation und Bewertung von Fehlerquellen wurden in der vorliegenden Arbeit 100 frei zugängliche Publikationen zur gLQ nach definierten Kriterien ausgewertet und Lösungsansätze diskutiert.

Beim Design klinischer Studien ist es entscheidend, zwischen Ideal- und Alltagsbedingungen zu differenzieren. Untersucht man die Auswirkungen einer Therapie auf die gLQ, bedarf es zweier Schritte: Im ersten Schritt (RCT, Randomised Controlled Trial) liegen experimentelle Bedingungen (ISC, Ideal Study Conditions) vor. Hierbei erfolgen eine Randomisierung, die Definition von Ausschlusskriterien und im Idealfall Concealment und Blinding, um bekannte und vor allem unbekannte Risikofaktoren gleichmäßig zu verteilen. Somit werden die Einflussmöglichkeit von Arzt und Patient auf die Studienergebnisse eingeschränkt. Konnte der Effekt einer Therapie unter Idealbedingungen nachgewiesen werden (‚Proof of Concept', Efficacy), muss in einem zweiten Schritt die Überprüfung der Ergebnisse unter Alltagsbedingungen (RWC, Real World Conditions) folgen (Effectiveness). Dieser Schritt ist essenziell, da die erwünschten Effekte der Therapie durch im Alltag unvermeidbare Störfaktoren (z.B. Komorbiditäten, Präferenzen von Patienten) beeinflusst werden. Er kann nicht im Rahmen einer experimentellen Studie erfolgen, sondern erfordert ein pragmatisches Design (PCT, Pragmatic Controlled Trial). Um tatsächlich Alltagsbedingungen einzuhalten, kann dabei weder randomisiert werden noch können Patienten ausgeschlossen werden, welche im Alltag zu versorgen sind. Sollen Versorgungseffekte bezüglich der gLQ im Versorgungsalltag nachgewiesen werden, sollten diese auch unter Alltagsbedingungen erhoben werden.
Die gLQ muss im Rahmen eines RCT als primärer Endpunkt – z.B. bei der Bewertung des Einflusses zweier verschiedener Interventionen – festgelegt werden. Nur dann besteht eine ‚Power Calculation', wodurch gewährleistet wird, dass Studiendesign und Messbedingungen dem Zweck der Messung entsprechen.

Bei Messung der gLQ sollte außerdem anhand eines klar definierten Studienziels das geeignete Messinstrument ausgewählt werden, welches eindeutig und valide dieses Ziel fokussiert. Es wird vorgeschlagen, dabei ein konkretes Item der gLQ als relevantes Zielkriterium festzulegen, um zu verhindern, dass Effekte spezifischer Interventionen auf Einzelaspekte der gLQ bei der Messung von globalen Effekten nicht valide abgebildet („verdünnt“) werden.

Die Analyse der 100 Publikationen zur gLQ zeigte eine ungeordnete Anwendung und Wertung verschiedener Studienbedingungen, dies vor allem aufgrund der fehlenden Differenzierung zwischen den Begriffen Efficacy (Messung unter ISC in einem RCT) und Effectiveness (Messung unter RWC in einem PCT), was auf das Fehlen von einheitlich und allgemein akzeptierten Definitionen schließen lässt.
In den meisten (91%) der untersuchten Studien wurde die gLQ in einem RCT gemessen. Es wurde nur selten das Vorliegen pragmatischer Rahmenbedingungen formuliert, wobei sich kein Konsens zu den Eigenschaften einer pragmatischen Studie fand.
In 38% der Studien wurde die gLQ als sekundärer Endpunkt gewählt. In einem Drittel der Studien wurden dazu keine Angaben gemacht. Eine mangelhafte Berichterstattung zeigte sich außerdem bezüglich der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien.

Fazit: Daten zur gLQ werden bisher nahezu ausschließlich in randomisierten Studien (RCTs) erhoben und schließen damit Alltagseffekte aus. Gerade diese sind jedoch Kern der gLQ. Ein Paradigmenwechsel hin zu pragmatischen Studien (PCTs) wird vorgeschlagen. Des Weiteren erschwert eine ungeordnete Verwendung von Begrifflichkeiten hinsichtlich der Studienbedingungen eine Vergleichbarkeit und Auswertung von Ergebnissen zur gLQ erheblich. Solange hierbei keine einheitlichen Definitionen beachtet werden, ist die Interpretation von Daten zur gLQ nur unter Berücksichtigung jeweils bestehender Rahmenbedingungen möglich.

6 Literaturverzeichnis

1. Amelung V E, Mühlbacher A, Krauth C: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/gesundheitsbezogene-lebensqualitaet-51754/version-155067 (01.05.2019)

2. Bonell C P, Hargreaves J, Cousens S, Ross D, Hayes R, Petticrew M, Kirkwood B R: Alternatives to randomisation in the evaluation of public health interventions: design challenges and solutions. Journal of epidemiology and community health, 65: 582-587 (2011)

3. Bullinger M: Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin – Entwicklung und heutiger Stellenwert. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 108: 97-103 (2014)

4. Daig I, Lehmann A: Verfahren zur Messung der Lebensqualität. Zeitschrift für Medizinische Psychologie, 16: 5-23 (2007)

5. Gill T M, Feinstein A R: A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. The Journal of the American Medical Association, 272: 619-626 (1994)

6. Grimes D A, Schulz K F: An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet (London, England), 359: 57-61 (2002)

7. Haraldstad K, Wahl A, Andenaes R, Andersen J R, Andersen M H, Beisland E, Borge C R, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen T A, Haugstvedt A, Haugland T, Johansen V A, Larsen M H, Loevereide L, Loeyland B, Kvarme L G, Moons P, Norekval,T.M., Ribu L, Rohde G E, Urstad K H, Helseth S, network L: A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 28: 2641-2650 (2019)

8. Haynes B: Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcareinterventions is evolving. BMJ, 319: 652-653 (1999)

9. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M: Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. Deutsches Ärztenblatt International, 108: 663-668 (2011)

10. Katz S: The science of quality of life. Journal of chronic diseases, 40: 459-463 (1987)

11. Klinkhammer-Schalke M, Lindberg P, Koller M, Wyatt J C, Hofstadter F, Lorenz W, Steinger B: Direct improvement of quality of life in colorectal cancer patients using a tailored pathway with quality of life diagnosis and therapy (DIQOL): study protocol for a randomised controlled trial. Trials, 16: 1-11 (2015)

12. Kohlmann T: Measuring quality of life: as simple as possible and as detailed as necessary. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 108: 104-110 (2014)

13. Krummenauer F, Al-Nawas B, Baulig C: Primäre klinische Endpunkte: Es sollte nur einen geben ... Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie, 24: 215-217 (2008)

14. Metz M, Weller K, Neumeister C, Izquierdo I, Bodeker R H, Schwantes U, Maurer M: Rupatadine in Established Treatment Schemes Improves Chronic Spontaneous Urticaria Symptoms and Patients' Quality of Life: a Prospective, Non-interventional Trial. Dermatology and therapy, 5: 217-230 (2015)

15. Moons P, Budts W, De Geest S: Critique on the conceptualisation of quality of life: a review and evaluation of different conceptual approaches. International journal of nursing studies, 43: 891-901 (2006)

16. Moretti H D, Colucci V J, Berry B D: Vitamin D3 repletion versus placebo as adjunctive treatment of heart failure patient quality of life and hormonal indices: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC cardiovascular disorders, 17: 274 (2017)

17. Omranifard V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy M: The effect of add-on memantine on global function and quality of life in schizophrenia: A randomized, double-blind, controlled, clinical trial. Advanced biomedical research, 4: 211 (2015)

18. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C, Montes M L, Romero-Palacios A, Vergas J, Sanjoaquin I, Hernandez-Quero J, Aguirrebengoa K, Orihuela F, Imaz A, Rios-Villegas M J, Flores J, Farinas M C, Vazquez P, Galindo M J, Garcia-Merce I, Lozano F, de Los Santos I, de Jesus S E, Garcia-Vallecillos C, QoLKAMON STUDY GROUP: High quality of life, treatment tolerability, safety and efficacy in HIV patients switching from triple therapy to lopinavir/ritonavir monotherapy: A randomized clinical trial. PloS one, 13: e0195068 (2018)

19. Porzsolt F, Becker S I, Weiß M, Wiedemann F, Weiß C: Der Zusammenhang von Digitalisierung und Versorgungsforschung (Teil 1). Monitor Versorgungsforschung, 54-58 (2019)

20. Porzsolt F, Weiß C, Weiß M, Müller A G, Becker S I, Eisemann M, Kaplan R M: Versorgungsforschung braucht dreidimensionale Standards zur Beschreibung von Gesundheitsleistungen – Teil 2. Monitor Versorgungsforschung, 04: 53-60 (2019)

21. Porzsolt F, Wiedemann F, Schmaling K, Kaplan R: The risk of imprecise terminology: incongruent results of clinical trials and incongruent recommendations in clinical guidelines. BMJ EBM, 24: A17-A18 (2019)

22. Porzsolt F, Wiedemann F: Onkologie: Empfehlungen zur Evidenz. Deutsches Ärzteblatt, B744 (2019)

23. Porzsolt F, Eisemann M, Habs M, Wyer P: Form follows function: pragmatic controlled trials (PCTs) have to answer different questions and require different designs than randomized controlled trials (RCTs). Zeitschrift fur Gesundheitswissenschaften, 21: 307-313 (2013)

24. Porzsolt F, Rocha N G, Toledo-Arruda A C, Thomaz T G, Moraes C, Bessa-Guerra T R, Leao M, Migowski A, Araujo da Silva A R, Weiss C: Efficacy and effectiveness trials have different goals, use different tools, and generate different messages. Pragmatic and observational research, 6: 47-54 (2015)

25. Porzsolt F, Wiedemann F, Phlippen M, Weiss C, Weiss M, Schmaling K, Kaplan R M: The terminology conflict on efficacy and effectiveness in healthcare. Journal of comparative effectiveness research, 9: 1171-1178 (2020)

26. Porzsolt F, Wiedemann F, Becker S I, Rhoads C J: Inclusion and exclusion criteria and the problem of describing homogeneity of study populations in clinical trials. BMJ EBM, 24: 92-94 (2018)

27. Radoschewski : Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 165-189 (2000)

28. Robert Koch-Institut (Hrsg.). Allgemeines zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/G/Gesbez_Lebensqualitaet/Inhalt/Lebensqualitaet.html (01.05.2019)

29. Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S: Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. BMJ, 317: 1191-1194 (1998)

30. Schwartz D, Lellouch J: Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. Journal of chronic diseases, 20: 637-648 (1967)

31. Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Gesundheitsbericht für Deutschland. http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=819 (20.01.2020)

32. Thiese M S: Observational and interventional study design types; an overview. Biochemia medica, 24: 199-210 (2014)

33. Thorpe K E, Zwarenstein M, Oxman A D, Treweek S, Furberg C D, Altman D G, Tunis S, Bergel E, Harvey I, Magid D J, Chalkidou K: A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. Canadian Medical Association journal, 180: E47-E57 (2009)

34. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hrsg.): Lebensqualität – Ein patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzen- und Kosten-Nutzen-

Bewertung: https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-lebensqualitaet (01.05.2019)

35. Victora C G, Habicht J, Bryce J: Evidence-Based Public Health: Moving Beyond Randomized Trials. American Journal of Public Health, 94: 400-405 (2004)

36. WHOQOL Group: Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2: 153-159 (1993)

37. Williams E M, Lorig K, Glover S, Kamen D, Back S, Merchant A, Zhang J, Oates J C: Intervention to Improve Quality of life for African-AmericaN lupus patients (IQAN): study protocol for a randomized controlled trial of a unique a la carte intervention approach to self-management of lupus in African Americans. BMC health services research, 16: 339 (2016)

38. World Health Organization Division of Mental Health and Prevention of,Substance Abuse: WHOQOL : measuring quality of life. World Health Organization; World Health Organization, Geneva, (1997)

39. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier J J, Altman D G, Tunis S, Haynes B, Oxman A D, Moher D, CONSORT group, Pragmatic Trials in Healthcare (Practihc) group: Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. BMJ (Clinical research ed.), 337: a2390 (2008)

7 Anhang

Tabelle 2: Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gLQ) ausgewählt aus PubMed von April 2015 bis August 2016 mit Angabe von Erstautor und Erscheinungsjahr sowie der Ergebnisse unter den ausgewerteten Aspekten. Studienprotokolle sind als solche gekennzeichnet. Publikationen, bei welchen das Erscheinungsjahr die aktualisierte Version bezeichnet, sind mit * gekennzeichnet.

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
1	Ris I et al. (2016)	X		X				X		X	SF36-PCS	X			5	7	
2	Kaul P et al. (2016)	X		X				X		X	EQ-5D	X		X	ref. to other study	ref. to other study	
3	Tornas S et al. (2016)		X	X		X				X	QOLI-BRI		X		4	3	
4	Mager D R et al. (2017) *		X	X				X		X	SF36-PCS	X			ref. to other study	ref. to other study	
5	Safarabadi-Farahani A et al. (2016)	X		X			X			X	CQOLC-P		X		7	k.A.	
6	Heidenreich A et al. (2017) *		X	X				X		X	EQ-5D, FACT-P	X	X	X	ref. to other study	ref. to other study	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
7	Khwaja S S et al. (2016)	k.A.	k.A.		X			X		X	FACT-C		X		5	3	
8	Corica T et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	QLQ-C30, QLQ-BR23		X X		5	k.A.	X
9	Lochting I et al. (2016)		X	X				X		X	PGI	X			3	2	
10	Cajanding R J (2016)	k.A.	k.A.	X			X			X	MLHF		X		3	2	
11	Kumar V V et al. (2016)	X		X				X		X	QLQ-C30, QLQ-H&N35		X X		7	4	
12	Vickers M M et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	QLQ-C30		X		4	k.A.	X

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
13	Bowyer J L et al. (2017) *		X	X				X		X	SF-36	X			1	1	
14	de Boer S M et al. (2016)		X	X				X		X	QLQ-C30 (+CX24 +OV28)		X		7	10	X
15	Cella D et al. (2016)		X	X				X		X	FKSI-DRS, EQ-5D	X	X	X	ref. to other study	ref. to other study	
16	Lipton R B et al. (2016)	k.A.	k.A.	X		X				X	HIT-6, MSQ		X X		3	k.A.	X
17	Cornec D et al. (2017) *	k.A.	k.A.		X			X		X	SF-36	X			5	1	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
18	Chrystoja C C et al. (2016)	X		X			X			X	ASQ, SF-30, GIQLI	X	X X		3	6	X
19	Harbeck N et al. (2016)		X	X				X		X	QLQ-C30, QLQ-BR23		X X		ref. to other study	ref. to other study	
20	Farthmann J et al. (2016)	X			X			X		X	p-QoL		X		2	6	
21	Schwindling F S et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	OHIP-49		X		3	2	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
22	Ito Y et al. (2016)	X		X				X		X	QLQ-C30, QLQ-STO22		X X		10	7	X
23	Bhatta D N et al. (2016)	X		X		X				X	WHO Qol-HIV		X		3	4	X
24	Bauman G et al. (2016)		X		X			X		X	FACT-Br		X		ref. to other study	ref. to other study	
25	Lamirault G et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	MLHFQ		X		ref. to other study	ref. to other study	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
26	Trento M et al. (2016)	k.A.	k.A.	X		X				X	NEI VFQ-25		X		ref. to other study	ref. to other study	
27	Jorstad H T et al. (2016)		X	X				X		X	Mac New		X		3	6	X
28 (Studien-protokoll)	Zhou K et al. (2016)	X		X			X			X	FACT-Bv4,0		X		5	5	
29	Edmonds S W et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X	X		SF-1, EQ-5D-3L, EQ VAS	X X X		 X X	2	2	
30 (Studien-protokoll)	Williams E M et al. (2016)	X		X			X			X	LUP-QOL, FACIT-F		X X		4	5	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
31	Mercer S W et al. (2016)	X		X			X			X	EQ-5D-5L	X		X	2	3	
32	Miao Y et al. (2016)	k.A.	k.A.		X		X			X	SF-36	X			4	3	X
33	Ho H C et al. (2016)		X	X			X			X	SF-12	X			4	1	
34	Eaton A A et al. (2016)		X	X		X				X	QLQ-PAN26		X		1	3	X
35	Ballard C et al. (2016)		X	X				X		X	DEM QOL-Proxy		X		1	2	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
36	Slok A H et al. (2016)	X		X			X		X		SGRQ		X		3	4	
37	de Bruin J L et al. (2016)		X	X				X		X	SF-36, EQ-5D	X X		X	ref. to other study	ref. to other study	X
38	Galiano-Castillo N et al. (2016)	k.A.	k.A.	X		X				X	QLQ-C30, QLQ-BR23		X X		ref. to other study	ref. to other study	
39	Jarden M et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	FACT, SF-36, QLQ-C30	X	X X		3	4	
40	Kuck K H et al. (2016)		X	X		X				X	SF-12, EQ-5D	X X		X	ref. to other study	ref. to other study	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
41	Gustafsson M K et al. (2016)		X	X				X		X	PGWBI		X		4	3	
42	Hagstrom A D, et al. (2016)	X		X				X		X	FACT-G		X		8	1	
43	Hillmen P et al. (2016)	X		X		X				X	QLQ-C30, QLQ-CLL60		X X		ref. to other study	ref. to other study	
44	Sharif F et al. (2016)	k.A.	k.A.	X			X			X	GHQ-28, SF-36	X	X		2	2	
45	Jeon J H et al. (2017) *	k.A.	k.A.	X				X		X	QLQ-C30, FAACT		X X		5	7	X
46	Pessoa M F et al. (2017) *	k.A.	k.A.	X				X		X	SF-36	X			3	5	
47	Stewart A K et al. (2016)		X	X		X				X	QLQ-C30, QLQ-MY20		X X		ref. to other study	ref. to other study	X

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
48	Joranson N et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	QUALID		X		3	k.A.	
49	Lane A, et al. (2016)		X	X			X			X	QLQ-C30, SF-12, EQ-5D	X X	X	X	ref. to other study	ref. to other study	
50	Locks R B et al. (2017) *	X		X			X			X	RQLQm		X		3	9	
51	Espi-Lopez G V et al. (2016)	k.A.	k.A.	X			X			X	SF-12	X			10	20	
52	Tabrizi F M et al. (2016)	X		X				X		X	QLQ-C30		X		4	6	
53	Zhou Z et al. (2017) *	X		X				X		X	NEI-RQL-42		X		3	4	X

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Ausschl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Efficacy	Effectiveness	k.A.	‚pragmatic'	nicht ‚pragmatic'	welche	generisch	KH-spezif.	präferenzbasiert			
54	Awad G et al. (2016)		X		X			X		X	PETiT, SF-12	X	X		ref. to other study	ref. to other study	
55	Reck M et al. (2016)		X	X		X				X	LCSS, EQ-5D	X	X	X	ref. to other study	ref. to other study	
56	Sugisawa R et al. (2016)		X	X			X			X	SF-36	X			2	9	
57 (Studien-protokoll)	Espie C A et al. (2016)	X		X		X			X		PROMIS-10	X			5	5	
58	Ambrosy A P et al. (2016)	X		X		X				X	KCCQ		X		ref. to other study	ref. to other study	
59	Shahbazi K et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	QoL-IBS-34		X		4	4	
60 (Studien-protokoll)	Seca S et al. (2016)	X		X		X	X			X	SF-36	X			5	5	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Ausschl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Efficacy	Effectiveness	k.A.	‚pragmatic'	nicht ‚pragmatic'	welche	generisch	KH-spezif.	präferenzbasiert			
61	Ostergaard B et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	SF-36	X			4	10	
62	Jose A et al. (2016)		X	X				X		X	SF-36	X			4	4	
63 (Studienprotokoll)	Duineveld L A et al. (2015)	X		X				X		X	QLQ-C30, EQ-5D	X	X	X	5	10	
64	Tibaek S et al. (2017) *	k.A.	k.A.	X				X		X	SF-36, NQoL	X	X		7	7	
65 (Studienprotokoll)	Worrall L et al. (2016)	X		X				X		X	ALA		X		3	4	
66 (Studienprotokoll)	Rashaan Z M et al. (2016)		X	X			X			X	BSHS, EQ-5D	X	X	X	4	4	
67	Tseng M Y et al. (2016)		X	X				X		X	SF-36	X			4	2	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
68 (Studien-protokoll)	van den Brink G et al. (2016)		X	X			X			X	TAC QOL, IMPACTI II		X X		2	8	
69	Mahmoudzadeh Zarandi F et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	SF-36	X			3	2	
70	Lewis E F et al. (2016)		X	X				X		X	KCCQ, EQ-5D-VAS, Mc Master OTE	X X	X		ref. to other study	ref. to other study	
71	Boye M et al. (2016)		X	X				X		X	LCSS		X		ref. to other study	ref. to other study	
72	Isaksen K et al. (2016)	k.A.	k.A.		X			X		X	SF-36	X			5	4	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
73	Dabrowska J et al. (2016)	k.A.	k.A.	X				X		X	SF-36	X			4	2	
74	Shin J H et al. (2016)		X	X		X				X	SIS		X		3	7	
75 (Studien-protokoll)	Douma J G et al. (2016)		X	X				X		X	DQol, QUALI DEM		X X		4	5	
76 (Studien-protokoll)	Braam P et al. (2016)		X	X				X		X	QLQ-C15-PAL, +BM22, EQ-5D	X	X X	X	10	12	
77 (Studien-protokoll)	Brandt A et al. (2016)		X	X			X			X	QLQ-C30, EQ-5D	X	X	X	7	3	
78	Braamse A M et al. (2016)	X		X			X		X		QLQ-C30		X		4	2	
79	Heiestad H et al. (2016)		X	X				X		X	SWLS	X			4	5	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
80	Tazzyman S et al. (2015)	k.A.	k.A.	X				X		X	IBS Symp-tom Quest.		X		2	7	
81	Peters D et al. (2015)	k.A.	k.A.		X			X		X	NEI VFQ-25		X		ref. to other study	ref. to other study	X
82	Cortes J et al. (2015)		X	X				X		X	QLQ-C30, QLQ-BR23		X X		ref. to other study	ref. to other study	X
83	Metz M et al. (2015)	k.A.	k.A.		X		X			X	CU-Q²oL		X		3	k.A.	
84	Hurt C N et al. (2015)	k.A.	k.A.	X				X		X	QLQ-C30, QLQ-PAN26		X X		ref. to other study	ref. to other study	X

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Aus-schl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Effi-cacy	Effec-tive-ness	k.A.	‚prag-ma-tic'	nicht ‚prag-ma-tic'	welche	gene-risch	KH-spezif.	präfe-renz-basiert			
85	de Boer S M et al. (2015)	k.A.	k.A.	X				X		X	QLQ-C30		X		ref. to other study	ref. to other study	X
86	Demark-Wahnefried W et al. (2015)	X		X				X		X	SF-36, IOCv2	X	X		ref. to other study	ref. to other study	
87	Larkin M E et al. (2015)		X	X				X		X	PedsQL		X		ref. to other study	ref. to other study	
88	Lee Y Y et al. (2015)	k.A.	k.A.	X				X		X	SIS		X		5	5	
89 (Studien-protokoll)	Freitas P D et al. (2015)		X	X				X		X	AQLQ		X		6	11	
90 (Studien-protokoll)	Klinkhammer-Schalke M et al. (2015)	X		X			X		X		QLQ-C30, QLQ-CR29		X X		2	8	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Ausschl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Efficacy	Effectiveness	k.A.	‚pragmatic'	nicht ‚pragmatic'	welche	generisch	KH-spezif.	präferenzbasiert			
91	Omranifard V et al. (2015)	k.A.	k.A.	X				X		X	QLS		X		8	3	
92	Nuemi G et al. (2015)		X	X			X			X	CDLQI		X		5	1	
93	Schreiber S et al. (2015)	k.A.	k.A.	X				X		X	SRS-22r		X		5	5	
94 (Studien-protokoll)	Husebo B S et al. (2015)	X		X			X			X	QUALID, QUALIDEM		X X		3	2	
95	Mansikkamaki K et al. (2015)	X		X				X		X	SF-36	X			6	6	
96	Coulton S et al. (2015)	X		X			X		X		SF-12	X			2	1	
97	Maas K Wet al. (2015)		X	X				X		X	SF-36, QLQ-C30 + OES18	X	X X		3	1	X

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 2 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Erstautor und Erscheinungsjahr	gLQ als prim. EP	gLQ als sek. EP	Studienbedingungen							Verwendete Messinstrumente				Einschl. Krit.	Ausschl. Krit.	Angaben zur Mitarbeit der Patienten
				RCT	nicht RCT	Efficacy	Effectiveness	k.A.	‚pragmatic'	nicht ‚pragmatic'	welche	generisch	KH-spezif.	präferenzbasiert			
98 (Studienprotokoll)	van Beers C A et al. (2015)		X	X				X		X	PAID-5, HFS-2, CIDS, EQ-5D	X	X X X	X	5	12	
99	Arriens C et al. (2015)	k.A.	k.A.	X		X				X	SF-36	X			2	4	
100	Moulaert V R et al. (2015)	X		X			X			X	SF-36, EQ VAS	X X		X	4	2	

gLQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; prim.: primär; EP: Endpunkt; sek.: sekundär; RCT: Randomised Controlled Trial; k.A.: keine Angabe; KH-spezif.: krankheitsspezifisch; Einschl. Krit.: Einschlusskriterien; Ausschl. Krit.: Ausschlusskriterien; ref.: referred

Tabelle 3: Ziele/Fragestellungen der Studien (wörtlich übernommen) in Englisch, identifiziert aus ‚Introduction', ‚Abstract' oder – wenn dabei nicht eindeutig identifizierbar – abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation. Da es sich um eine wörtliche Übernahme handelt, wird keine Erläuterung der Abkürzungen vorgenommen.

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
1	Therefore, the aim was to test the effect of a multimodal intervention on physical HR-QoL in patients with chronic neck pain, hypothesising that a combination of these modalities would be superior to pain education alone.	To investigate the effect of combining pain education, specific exercises and graded physical activity training (exercise) compared with pain education alone (control) on physical health-related quality of life (HR-QoL) in chronic neck pain patients.	
2	[…] we performed a prespecified health-related quality of life HRQoL substudy to describe and compare differences in HRQoL outcomes by intention-to-treat among medically managed patients assigned to prasugrel versus clopidogrel therapy. In light of the clinical findings, we added post-hoc analyses to examine treatment differences in HRQoL outcomes stratified by baseline angiography status and non-fatal clinical events during follow-up.	The TRILOGY ACS trial randomized patients with ACS to either prasugrel or clopidogrel therapy plus aspirin. Outcomes showed a complex pattern suggestive of late benefits with respect to repeat clinical events and benefits confined to patients who underwent angiography. Here, we examine the HRQoL correlates of these patterns.	
3	The main aim of this study was to evaluate the efficacy of GMT combined with an emotional regulation module in improving emotional regulation.	To investigate whether goal management training (GMT) […] is associated with improved emotional regulation, psychological functioning, and quality of life (QOL) after chronic acquired brain injury (ABI).	
4	This open labeled randomized clinical trial (RCT) compared the impact of daily (2000 IU/D) verses monthly (40,000 IU/month) vitD3 supplementation over six months on markers of vitD status, bone health and QoL […].	This open-labeled, randomized clinical trial, compared the impact of daily (2000 IU/D) verses monthly (40,000 IU/month) vitD3 supplementation over six months on markers of vitD status, bone health and QoL in adults with DM and CKD (stages: 1e4).	
5	Thus, the purpose of this investigation was to evaluate the effectiveness of a brief psychosocial intervention (BPI) on quality of life of primary caregivers of children with cancer in Tehran, Iran.	This study examined the effectiveness of a brief psychosocial intervention (BPI) on QOL of Primary Caregivers of Children with Cancer (PCCCs).	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
6	This report examines the impact of enzalutamide versus bicalutamide on HRQoL in men with asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC in TERRAIN.	To examine the impact of enzalutamide versus bicalutamide on HRQoL in mCRPC.	
7	Here, we present the patient-reported QOL outcomes from our institutional protocol on SC radiation followed by chemotherapy for locally advanced rectal cancer. To our knowledge, this is the first report to present prospective QOL outcomes for SC-RT delivered in the United States.	A prospective phase 2 trial of short-course (SC) radiation therapy (RT) with 25 Gy over 5 fractions, followed by 4 cycles of 5-fluorouracil, oxaliplatin, and leucovorin (mFOLFOX6) before surgery was recently completed at our institution. We present here the patient-reported quality of life (QOL) outcomes from this trial.	
8	This substudy is the first comprehensive investigation of patient-reported cosmesis and breast-related QOL outcomes comparing patients randomized to TARGIT-IORT versus EBRT on the TARGIT-A trial.	To report the first comprehensive investigation of patient-reported cosmesis and breast-related quality of life (QOL) outcomes comparing patients randomized to risk-adapted single-dose intraoperative radiation therapy (TARGIT-IORT) versus external beam radiation therapy (EBRT) on the TARGIT-A trial.	
9	The aim of this study was to evaluate the effect of a cognitive patient education intervention based on patient neuroscience education (PNE) compared with usual care on secondary outcomes of individual quality of life and psychological outcomes of illness perceptions and pain catastrophizing.	To evaluate the effect of a cognitive patient education intervention compared with usual care on secondary outcomes of individual quality of life and psychological outcomes of illness perceptions and pain catastrophizing in patients with low back pain.	
10	This study aims to address this gap in literature by determining the effectiveness of a nurse-led cognitive–behavioral intervention program on the quality of life, self-esteem and mood among Filipino patients living with HF.	This study aimed to determine the effectiveness of a nurse-led cognitive–behavioral intervention program on the quality of life, selfesteem and mood among Filipino patients with HF.	
11	-	The primary objective of this study was to assess the difference in quality of life (QoL) in patients with dental rehabilitation using two or four implant-supported overdentures following segmental mandibulectomy defect reconstruction with fibula free flap.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
12	In this study, we used data from a large phase III randomized trial in advanced pancreatic cancer […] to investigate whether QoL score at baseline, and changes during therapy, could predict OS and treatment-related toxicities.	-	
13	We therefore performed a small, randomized controlled trial to examine the hypothesis that nurse-led educational intervention at the time of radio frequency ablation for atrial fibrillation would have a positive effect on symptomatology, QOL and readmission rate in the six months following the procedure.	We sought to examine the effect of point specific nurse-led education on QOL, AF symptomatology and readmission rate post AF ablation.	
14	We initiated the international PORTEC-3 trial to investigate survival benefit and toxicities of chemotherapy combined with external beam radiotherapy compared with external beam radiotherapy alone for high-risk endometrial cancer. […] We did this analysis to establish and compare adverse events and patient-reported symptoms and health-related quality of life in women with high-risk endometrial cancer treated in PORTEC-3.	We designed the PORTEC-3 trial to investigate the benefit of adjuvant chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer.	
15	In this study, we report the complete HRQoL analysis from CheckMate 025, including results from mixed model analyses. We used the FKSI-DRS and European Quality of Life (EuroQol)-5 Dimensions (EQ-5D) assessments to evaluate changes in HRQoL over time between and within treatment groups in patients with advanced renal cell carcinoma who received nivolumab or everolimus. Additionally, we explored the association between baseline HRQoL scores and overall survival for the entire study cohort.	In the phase 3 CheckMate 025 study, previously treated patients with advanced renal cell carcinoma who were randomly assigned to nivolumab had an overall survival benefit compared with those assigned to everolimus. We aimed to compare health-related quality of life (HRQoL) between treatment groups in this trial.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
16	-	-	To investigate the impact of Onabotulinumtoxin A on quality of life and chronic migraine over one year of treatment.
17	The objective of this study was to determine associations linking indicators of pSS severity, including the ESSPRI and ESSDAI, to HR-QoL impairments in a selected population of participants in a large prospective therapeutic trial.	To identify the principal determinants of health-related quality-of-life [HRQoL] impairment in patients with active primary Sjögren's syndrome [pSS] participating in a large therapeutic trial [TEARS].	
18	We conducted a randomized trial, with 5-year follow-up, to compare PD with LHM among previously untreated patients with achalasia with respect to symptom severity and HRQoL, using a validated patient-reported outcome measure for achalasia that we developed to measure disease-specific quality of life, in addition to physiologic measures and the rate of gastroesophageal reflux.	Our objective was to evaluate the effectiveness of pneumatic dilation compared with laparoscopic Heller myotomy with partial fundoplication in improving achalasia-specific quality of life.	
19	-	This analysis compared patient-reported outcomes (PROs) between the two treatment groups.	The primary objective was to demonstrate the superiority of palbociclib plus fulvestrant over placebo plus fulvestrant in prolonging investigatorassessed PFS in women with HR+, HER2− MBC whose disease had progressed after prior endocrine therapy.
20	The aim of this multicentre, prospective trial was to evaluate the effect of implantation of a titanium-coated mesh for POP repair on QoL and sexual function.	The purpose of this study was to prospectively evaluate the effect of mesh implantation on QoL and sexual function over 1 year.	
21	This randomized study was therefore designed to test the hypothesis that OHRQoL is better after use of E-RDPs with zirconia primary crowns than after use of E-RDPs with cast cobalt–chromium primary crowns.	The study aims to evaluate the effect of electroplated telescopic removable dental prostheses (ERDPs) with zirconia primary crowns on oral-health-related quality of life (OHRQoL).	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
22	Therefore, we conducted a prospective randomized controlled trial comparing AP and RY, in which the postoperative physical functioning scores on the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQC30), an established instrument for the assessment of QOL […], were evaluated as the primary endpoint. The secondary endpoints included other QLQ-C30 subscales, body composition parameters, and safety.	A prospective randomized trial was conducted to compare AP with RY.	
23	The aim of this study was to assess the efficacy of a social self-value empowerment intervention package to improve QoL of HIV infected people receiving ART. Furthermore, we assessed the effect of this intervention to enhance social support and reduce stigma. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	We developed a comprehensive and culturally applicable empowerment intervention social self-value package with an aim to assess its efficacy in order to improve the quality of life (QoL) of HIV infected people receiving antiretroviral treatment.	
24	We conducted a Phase II trial for patients with 1-3 BM based on a successful Phase I trial of synchronous WBRT + FSRT using such an integrated platform. Here we report clinical outcomes assessments (COAs) acquired as secondary endpoints on this trial: Karnofsky Performance Status (KPS), Mini-mental Status Exam (MMSE) and Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain (FACT-Br).	We examined functional outcomes and quality of life of whole brain radiotherapy (WBRT) with integrated fractionated stereotactic radiotherapy boost (FSRT) for brain metastases treatment.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
25	The present study tested if, in the setting of AMI with left ventricular dysfunction, bone marrow cell (BMC) infusion improved heart failure-related QoL (HFQoL) and cardiac function over a 1-year follow-up period in the BONAMI trial [...]. Also, we tested if the use of the partial credit model, a Rasch-family model, could improve assessment of changes in QoL. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	We hypothesized that administration of bone marrow cells (BMC) to patients with AMI improves QoL.	
26	This paper reports on the evaluation of VRQL at baseline in the patients enrolled in The European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR), a project designed to assess if strategies aimed at neuroprotection are effective in preventing or arresting early neurodegeneration and the development and progression of the initial stages of DR.	To evaluate vision related quality of life in the patients enrolled in The European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy, a clinical trial on prevention of diabetic retinopathy.	
27	We therefore aimed to investigate the change in HRQOL and depressive symptoms in the RESPONSE-population.	We therefore investigated HRQOL and depressive symptoms in a secondary analysis in the RESPONSE trial, evaluating the effect of a NCPP on cardiovascular risk.	
28	The aim of this trial is to evaluate the effectiveness of a MSNP for female patients with breast cancer in Xi'an, China. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	The purpose of this trial is to examine the effect of a health belief model (HBM)-based multimodal standard nursing program (MSNP) on HRQoL in female patients with breast cancer.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
29	This article describes the effects of the intervention on three patient-reported outcomes: satisfaction with bone health care, QOL, and OP knowledge at 12 and 52 weeks post-baseline. We hypothesized that the intervention would improve bone health care satisfaction and OP knowledge at both time points, but would not change QOL. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	We tested whether a tailored dual energy x-ray absorptiometry (DXA) test result letter and an accompanying educational bone-health brochure affected patient satisfaction, QOL, or OP knowledge.	
30	Our specific aims are: 1) To provide an intervention that employs a patient tailored approach and offers a variety of modes of interaction from which patients can choose; 2) Measuring efficacy, implementation, and adoption/maintenance, using the Reach, Effectiveness, Adoption, Implementation, and Maintenance (RE-AIM) framework, which offers a comprehensive approach to considering five dimensions important for evaluating the potential public health impact of an intervention; and 3) To use previously collected data to characterize patient-centric barriers to care in African-American lupus patients. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	The aim of the current study is to test a novel intervention to improve quality of life, decrease indicators of depression, and reduce perceived and biological indicators of stress in African-American lupus patients in South Carolina.	
31	The aim of the current study was to carry out a phase 2 exploratory cluster RCT in general practice to test the feasibility and likely cost-effectiveness of the intervention in preparation for a large-scale definitive RCT. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	Our aim was to evaluate a whole-system primary care-based complex intervention, called CARE Plus, to improve quality of life in multimorbid patients living in areas of very high deprivation.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
32	In this study, we conducted a two-year quasiexperimental trial in collaboration with Qianjiang District Health Board of Chongqing Municipality, China, to estimate whether or not the integrative strategy of health services delivery can improve HRQoL among rural hypertensive patients. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	In order to assess the impact of integrative strategy of health services delivery on health related quality of life among Chinese rural hypertensive patients, a two-year quasi-experimental trial was conducted in Chongqing, China.	
33	It was hypothesized that, at the individual participant level, participants in the intervention arm would show improvements in subjective happiness and mental and physical quality of life compared with the tea gathering control group (hypothesis 1 [H1]), as measured over time at baseline and at 4 weeks and 12 weeks postintervention, and that, after the core session, the booster intervention arm would show more improvements than the no-booster intervention arm in subjective happiness and mental and physical quality of life at 12 weeks postintervention (hypothesis 2 [H2]). *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	Based on the data derived from the Happy Family Kitchen II project, this paper examines the effectiveness of a community-based positive psychology family intervention on subjective happiness and health-related quality of life.	
34	In this analysis, we were interested in the effect of complications on QoL and whether the confirmed efficacy of pasireotide to reduce complications would translate to improved QoL.	This secondary analysis aimed to describe quality of life (QoL) before and after resection, to characterize the impact of PC on QoL, and to assess whether pasireotide improves QoL.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
35	The study adopted a novel factorial design to examine the added impact of antipsychotic review, social interaction and personalized exercise respectively when combined with PCC training. This analysis of data from the WHELD RCT therefore sought to determine whether antipsychotic review, alone or in combination with evidence-based non-pharmacological approaches, confers significant benefit to HRQL.	Analysis within the WHELD cluster randomised factorial study in 16 UK care homes examining the impact of person-centred care in combination with antipsychotic review, social interaction and exercise interventions. This study analysed impact on HRQL through the DEMQOL-Proxy.	
36	The primary aim of this study was to assess the effectiveness of using the ABC tool in patients with COPD on disease-specific quality of life based on the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), over a period of 18 months compared with a control group receiving usual care.	Assessing the effectiveness of the Assessment of Burden of COPD (ABC) tool on disease-specific quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) measured with the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), compared with usual care.	
37	The aim of this study was to evaluate long-term HRQoL and health status after EVAR and open AAA surgery.	-	
38	The objective of the current study was to investigate the effectiveness of a telehealth system for improving adverse effects after an 8-week intervention and its maintenance after 6 months of follow-up in BC survivors.	-	
39	We conducted a randomized controlled trial to investigate the effect of a 12-week multimodal intervention of aerobic, strength and relaxation exercise, nutrition support, pedometer and health counseling in patients with acute leukemia during consolidation treatment. *(Anmerkung: Bei der Publikation handelte es sich um einen ‚Letter to the editor', daher erfolgte keine Unterteilung in ‚Abstract', ‚Introduction' etc.)*	We conducted a randomized controlled trial to investigate the effect of a 12-week multimodal intervention of aerobic, strength and relaxation exercise, nutrition support, pedometer and health counseling in patients with acute leukemia during consolidation treatment.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
40	[…] this current report will focus on secondary endpoints and additional analyses that have important implications on daily clinical practice, including all-cause rehospitalization after the index procedure (which encompasses all repeat ablations for atrial arrhythmias), cardiovascular and non-cardiovascular rehospitalizations, and direct-current cardioversions (DCCVs). Also, the analysis includes an assessment of the quality-of-life surveys for both mental and physical function throughout the 30 months of follow-up.	The aim of the current study was to assess outcome parameters that are important for the daily clinical management of patients using key secondary analyses. Specifically, reinterventions, rehospitalizations, and quality-of-life were examined in this randomized trial of cryoballoon vs. RFC catheter ablation.	
41	The present study was designed to evaluate the effects of regular exercise in pregnancy. The primary outcome was gestational diabetes, and results have been published elsewhere. This report deals with the influence of exercise on mothers' HRQoL. The specific aim was to investigate whether a customised exercise programme influences general health perception and psychological wellbeing in the third trimester.	To investigate whether a customised exercise programme influences pregnant women's psychological wellbeing and general health perception reflecting health-related quality of life (HRQoL) in late pregnancy.	
42	Therefore, as part of a 16-week randomised controlled trial (RCT) primarily focused on immunological outcomes, we collected secondary outcome data on fatigue and QOL.	The primary aim of this study was to evaluate the benefits of resistance training (RT) on quality of life (QOL) and fatigue in breast cancer survivors as an adjunct to usual care.	
43	Here, we report patient-reported outcomes (PROs), including HRQoL parameters and patient-reported symptoms, from the COMPLEMENT 1 study.	In this study, we aim to assess how this treatment combination affects patients' health-related quality of life and patient-reported symptoms.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
44	Therefore […] we aimed to evaluate the effect of family-centered education on mental health and QOL of families with adolescents suffering from BMD referred to medical centers affiliated to Shiraz University of Medical Sciences.	In the present study, we aimed to evaluate the effect of family-centered education on mental health and QOL of families with adolescents suffering from BMD.	
45	Thus, in this study, we aimed to determine the feasibility, acceptability and safety of using moxibustion for treating anorexia and improving quality of life in patients with metastatic cancer.	The aim of this study was to determine the feasibility, acceptability, and safety of using moxibustion for treating anorexia and improving quality of life in patients with metastatic cancer.	
46	Therefore, the aim of the study was to evaluate the effects of whole body vibration (WBV) on respiratory muscle strength, thoracoabdominal ventilation, and quality of life in the elderly adults.	The aim of the study was to evaluate the effects of WBV on respiratory muscle strength, thoracoabdominal ventilation, and quality of life in the elderly adults.	
47	Here, we present full HR-QoL results from cross-sectional and longitudinal analyses of secondary and exploratory HR-QoL end points. Analyses of patient-reported outcomes (PROs) were prespecified in a separate statistical analysis plan.	To determine the effects of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) on health-related quality of life (HR-QoL) in the Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE) trial.	
48	-	The aim of this study was to investigate effects of robot-assisted group activity with Paro on quality of life in older people with dementia.	
49	The UK National Institute for Health Research (NIHR) Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) trial compares the effectiveness of active monitoring (a surveillance strategy), radical prostatectomy and external-beam conformal radiotherapy with neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer.	The aim of this study was to investigate the effect on QoL of a robot-assisted group activity in NH for PwD and whether dementia severity was associated with possible effects. We also wanted to explore the associations between changes in different dimensions of QoL and the intervention.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
50	The aim of this study was to compare health-related quality of life in patientswith allergic rhinitis treated with bilastine 20 mg versus loratadine 10 mg.	The aim of this study was to determine whether there were differences in health-related quality of life of patients with allergic rhinitis treated with bilastine 20 mg compared to those treated with loratadine 10 mg.	
51	Thus, this study assessed the effectiveness of manual therapy on the overall quality of life and different dimensions of quality of life in patients with episodic (ETTH) or chronic (CTTH) TTH.	To assess the quality of life of patients suffering from TTH treated for 4 weeks with different manual therapy techniques.	
52	The purpose of the current study was to determine the effects of supportive expressive discussion groups on the loneliness, hope and consequently QoL of the Iranian women with breast cancer.	Evaluation of the effect of supportive expressive discussion groups on loneliness, hope and quality of life in breast cancer survivors.	
53	The goal of the WEAR (Wearability And Evaluation of Adjustable Refraction) trial (Phase II) was to compare self-rated quality of life (NEI-RQL-42, main outcome) between rural secondary school Chinese children with inadequately corrected myopia at baseline randomized to receive one of the following: readymade glasses, or custom spectacles whose power was based on cycloplegic refraction by a university optometrist, cycloplegic refraction by a rural refractionist or self-refraction without cycloplegia.	To study, for the first time, the effect of wearing ready-made glasses and glasses with power determined by self-refraction on children's quality of life.	
54	The current follow-up analysis examines long-term HRQoL data for clinically stable yet symptomatic patients with schizophrenia switched to lurasidone in the 24-week extension period of the previously reported 6-week switch trial. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	This analysis examines long-term changes in HRQoL among patients with schizophrenia switched to lurasidone from other antipsychotics.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
55	Here we present HRQoL results from the SQUIRE trial and focus on patient-reported symptoms and health status as measured by the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) and the European Quality of Life Five-Dimensions (EQ-5D) questionnaire, respectively, as well as physician-reported Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) and drug tolerability.	Necitumumab, […] in the phase 3 SQUIRE trial (NCT00981058), increased survival benefit for patients randomized to receive necitumumab plus gemcitabine-cisplatin compared with those who received gemcitabine-cisplatin. Here we characterize health-related quality of life (HRQoL) and tolerability results.	
56	Therefore, the purpose of this study was to examine whether compression stockings can elevate low leg Plp in otherwise healthy people.	Herein, a double-blinded controlled trial was conducted in healthy female volunteers with reduced leg Plp to compare the effectiveness of a 15–29mmHg compression stocking (Stocking A) and a 8–16mmHg stocking (Stocking B) on elevating Plp.	
57	This study seeks to ascertain the impact of improved sleep on three key areas of quality of life: functional health status, patient-generated (sleep-related) quality of life impairment and psychological well-being. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	This study specifically aims to investigate the impact of dCBT for insomnia upon health and well-being, and will investigate sleep-related changes as mediating factors.	
58	Thus, the objectives of this study were to assess the association of in-hospital dyspnea relief as assessed by physicians and as reported by patients, with postdischarge HRQOL and clinical outcomes among patients enrolled in the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial.	-	
59	[…] the present study was conducted to compare therapeutic effect of hypnotherapy plus standard medical treatment and standard medical treatment alone on quality of life in the patients with IBS.	This study was conducted to compare therapeutic effect of hypnotherapy plus standard medical treatment and standard medical treatment alone on quality of life in patients with IBS.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
60	-	We are interested if acupuncture, using a classical diagnostic procedure to allocate acupoints to the patient according to the Shang Han Lun theory, can be effective in relieving pain, improving hand function and increasing health-related quality of life in RA.	In the current study, our main objective is to investigate the effects of an adjuvant acupuncture treatment on pain, functional deficits and the health-related quality of life of patients with RA.
61	In this study, we compare HRQoL for the same 120 patients at 12 months and 8 years after they were randomized to either off-pump or on-pump CABG surgery.	We compared HRQoL in elderly moderate- to high-risk patients 3 months, 12 months, and 8 years after randomization to either off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting (CABG).	
62	Therefore, the research question for this randomised trial was: Among people who are hospitalised for community-acquired pneumonia, does an inpatient exercise-based rehabilitation program improve functional outcomes, symptoms, quality of life and length of hospital stay more than a respiratory physiotherapy regimen?	Question: Among people who are hospitalised for community-acquired pneumonia, does an inpatient exercise-based rehabilitation program improve functional outcomes, symptoms, quality of life and length of hospital stay more than a respiratory physiotherapy regimen?	
63	Therefore, the aims of this study are to determine the efficacy of GP-led follow-up and aftercare compared with secondary care-led follow-up and aftercare among patients with colon cancer and to determine the added value of the eHealth self-management application Oncokompas. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	This study aims to evaluate primary care follow-up and aftercare in comparison with secondary care follow-up and aftercare for patients with colon cancer. Second, the added value of Oncokompas to care will be assessed.	
64	The objective of this study was to evaluate the effect of PFMT on QoL parameters in men with post-stroke LUTS.	To evaluate the effect of pelvic floor muscle training (PFMT) on QoL parameters in men with post-stroke LUTS.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
65	The study aim is to determine whether an early intervention, Aphasia ASK, for the person with aphasia after stroke and their family members leads to better mood and quality of life outcomes for people with aphasia, less caregiver burden, and better mental health for family members compared to an attention-control intervention […] at 12 months post stroke. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	This study will determine whether an early intervention for both the person with aphasia after stroke and their family members leads to better mood and quality of life outcomes for people with aphasia, and less caregiver burden and better mental health for their family members.	
66	The aim of this study is to evaluate the clinical effectiveness, quality of life and cost-effectiveness of Flaminal® versus Flamazine® (SSD) in the treatment of partial thickness burns. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	Thus, the aim of this study is to evaluate the clinical effectiveness, quality of life and cost-effectiveness of Flaminal® versus Flamazine® in the treatment of partial thickness burns.	
67	To address these questions, we conducted this secondary analysis to identify the distinct courses of change in HRQoL over 1 year after hipfracture surgery and to analyze the intervention effects on HRQoL trajectories after comprehensive and interdisciplinary care compared to usual care. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	The purposes of this study were to identify distinct HRQoL trajectories and to evaluate the effects of two care models on these trajectories over 12 months following hip-fracture surgery.	
68	The aim of the present study is to test the effectiveness of the disease-specific CBT programme (PASCET-PI) in reducing symptoms of depression and anxiety in adolescents with IBD in order to improve quality of life and to improve the clinical course of disease. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	The present multicenter randomised controlled trial aims to test the effectiveness of an IBD-specific cognitive–behavioural therapy (CBT) protocol in reducing symptoms of subclinical depression and anxiety, while improving quality of life and disease course in adolescents with IBD.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
69	In this regard, the present study was conducted to determine the effect of Orem self-care model on migraine patients' quality of life.	This study was designed to determine the effect of orem's self-care nursing model on quality of life in patients with a migraine.	
70	The Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT)6 was conducted in 6 countries and enrolled a large number of symptomatic HF-PEF patients to test whether spironolactone improved outcomes compared with placebo. […] The primary objective of this article is to provide the detailed analysis of the effect of spironolactone on short- (4 and 12 months) and long-term (>12 months) changes in HRQL. A secondary objective is to determine the factors associated with changes in HRQL.	-	Measuring the impact of Spironolactone on longitudinal changes in Health-Related Quality of Life in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist trial.
71	The objective of the present secondary analysis was to examine the symptoms and QoL of patients with advanced NSCLC in the PC/G and G groups of the overall population and in the subgroup of patients with wild-type EGFR. In particular, the effects of the 2 treatment regimens on the LCSS symptoms classified as treatment-related and tumor-related symptoms were assessed.	The efficacy results from an open-label, randomized, multicenter study found no significant difference in progression-free survival between pemetrexed plus cisplatin followed by maintenance gefitinib (PC/G) and gefitinib monotherapy (G) in patients with advanced nonsquamous nonesmall-cell lung cancer (NSCLC) and unknown epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status (hazard ratio favored PC/G). The present report describes the quality of life (QoL) results from that trial.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
72	The aims of the current study were: • to assess the impact of AIT on self-reported quality of life and symptoms of anxiety and depression; • to evaluate to what extent the potential differences/beneficial effects following the intervention are of lasting character using a 2-year follow-up survey; • to assess whether participation in an AIT programme leads to increased levels of physical activity and less sedentary activity at follow-up.	To evaluate the short- and long-term effects of aerobic interval training on quality of life and on symptoms of anxiety and depression among patients with ischaemic heart failure and an implantable cardioverter defibrillator.	
73	The purpose of our study was to investigate the influence of 12-week training on the QoL in menopausal-aged women living in a rural area.	Aim of the study was to investigate the influence of a 12-week training programme on the quality of life (QoL) in menopausal-aged women living in a rural area.	
74	Therefore, the objective of the present study was to examine the effects of VR-based rehabilitation combined with standard occupational therapy (OT) on distal upper extremity function and HRQoL, and compare the findings to those of amount-matched conventional rehabilitation in stroke survivors. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	The purpose of the present study was to examine the effects of VR-based rehabilitation combined with standard occupational therapy on distal upper extremity function and HRQoL, and compare the findings to those of amount-matched conventional rehabilitation in stroke survivors.	
75	In this study, we examine whether watching videos of other people chewing has a beneficial effect on the chewing ability of older adults with dementia. The observation of the masticatory movements is added to the execution of that same movement, by showing the videos during lunchtime (i.e., the midday meal). *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	The primary hypothesis is that the observation of chewing has a beneficial effect on masticatory functioning, or, more specifically, masticatory ability of older adults with dementia. Secondary, the intervention is hypothesized to have beneficial effects on food intake, cognition, activities of daily living, depression, and quality of life.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
76	The aim of this study is to investigate whether stereotactic radiotherapy for symptomatic spinal metastases can lead to improved pain reduction as compared to conventional radiotherapy, without an increase of treatment related side effects and thereby result in a better quality of life. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	This study investigates whether stereotactic radiotherapy with dose escalation for symptomatic spinal metastases can lead to improved pain reduction as compared to conventional radiotherapy without an increase of treatment-related side effects. These results will contribute to the optimization and individualization of the treatment for the patient.	
77	The overall objective of this study is to examine the effectiveness and cost-effectiveness of the Cancer Home-Life Intervention compared to usual care on the performance of and participation in everyday activities and health-related quality of life in people with advanced cancer living at home. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	The objective of this study is to examine the effectiveness and cost-effectiveness of the Cancer Home-Life Intervention compared to usual care on the performance of and participation in everyday activities and quality of life in people with advanced cancer living at home.	
78	We aimed to evaluate the outcome of stepped care on psychological distress and the QOL domain physical functioning. It was hypothesized that stepped care would result in improvement of psychological distress, and thereby in improvement of physical functioning. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	We aimed to evaluate the outcome of stepped care treatment on psychological distress and physical functioning in patients treated with autologous stem cell transplantation for hematological malignancies.	
79	Thus, the aim of the present study was to evaluate the effects of three different types of resistance training implementation.	The aim was to investigate the effects of three different types of resistance training implementation.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
80	[…] A formal aim of this trial is to provide data to allow such calculations to be undertaken, enabling properly scaled clinical trials to be designed.	We hypothesized that IBS participants with vitamin D insufficiency would benefit from repletion in terms of their IBS symptoms. We undertook a pilot trial to provide data to support a power calculation and to justify a full trial.	
81	More precisely, we conducted this study using data on a cohort of patients that had initially been diagnosed with early glaucoma and were followed for up to 20 years with these specific aims: (i) to report the frequency of visual impairment, (ii) to evaluate the VRQOL and (iii) to analyse the association between VRQOL and visual function.	To determine the association between vision-related quality of life (VRQOL) and levels of visual function loss in the Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT).	
82	The specific objectives of the current post hoc analyses were to: (a) Compare physical symptoms, functional scores, and GHS/QoL in patients treated with eribulin versus capecitabine over time; (b) Estimate the proportion of patients experiencing clinically meaningful changes in HRQoL scales; and (c) Compare the time to meaningful deterioration of HRQoL in both treatment arms.	The clinical benefit of eribulin versus capecitabine was evaluated using health-related quality of life (HRQoL) data from a phase 3 randomized trial in patients with pretreated advanced/metastatic breast cancer.	
83	To address this gap of knowledge, we have assessed treatment responses to rupatadine administered according to current routine treatment schemes in a large and diverse population of CSU outpatients with a special focus on the effects of therapy on disease activity and health-related QoL impairment as well as tolerability.	Therefore, we assessed the effectiveness and tolerability of rupatadine in established dosages on CSU activity and patients' QoL in a routine daily practice setting.	
84	This paper describes generic, disease- and treatment-specific HRQL during and after treatment with CRT. It also provides validation and reliability data on QLQ-PAN26 in patients receiving CRT.	This paper reports HRQL data from the Selective Chemoradiation in Advanced Localised Pancreatic Cancer (SCALOP) trial, including validation of the QLQ-PAN26 tool in CRT.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
85	The present analysis was done to evaluate long-term HRQL after EBRT or VBT among PORTEC-2 trial patients, evaluate long-term bowel and bladder symptoms, and assess the impact of cancer on these EC survivors.	To evaluate the long-term health-related quality of life (HRQL) after external beam radiation therapy (EBRT) or vaginal brachytherapy (VBT) among PORTEC-2 trial patients, evaluate long-term bowel and bladder symptoms, and assess the impact of cancer on these endometrial cancer (EC) survivors.	
86	The purpose of this analysis was to examine the changes in vitality and physical functioning (the two primary QOL endpoints) by arm assignment; in addition, breast cancer symptoms and depressive symptoms were also explored as secondary outcomes.	[…] ENERGY also was designed to answer the research question: Does weight loss significantly improve vitality and physical function (key components of QOL)?	
87	The primary objective of this analysis was to report on the association of comorbidities and impaired HRQOL in the TODAY cohort at baseline and during the study. Five comorbidities were examined both singly and in combination: hypertension, microalbuminuria, LDL dyslipidemia, triglyceride dyslipidemia and clinically elevated depressive symptoms.	To explore associations between health-related quality of life (HRQOL) and comorbidities in youth with Type 2 diabetes.	
88	The purpose of this randomized, double-blind, sham-controlled study was to determine the intervention effects of the hybrid therapy on motor impairment, motor and daily function, and quality of life in patients with chronic stroke.	-	
89	The objective is to assess the effects of exercise training in a weight-loss program on asthma control, quality of life and psychosocial symptoms in obese patients with stable asthma. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	This study will bring a significant contribution to the literature evaluating the effects of exercise conditioning in a weight loss intervention in obese asthmatics as well as will evaluate possible involved mechanisms.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
90	The primary objective of the study is to improve QoL of colorectal cancer patients during follow-up care with systematic QoL diagnosis and targeted treatment. […] *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	This randomised trial is the first complex intervention investigating the effectiveness of an intervention with QoL diagnosis and tailored QoL therapy in colorectal cancer patients. The results will show if this QoL pathway improves the patients' QoL during follow-up care of their disease.	
91	The aim of the present study is to evaluate the effect of memantine on global function and quality of life in patients with schizophrenia.	The aim of the present study is to evaluate the effect of memantine on global function and quality of life in patients with schizophrenia.	
92	The aim of this work was to use these new methods first to construct a typology of QoL change patterns (CP) in the context of a phase III therapeutic trial in patients with locally-advanced and metastatic gastrointestinal cancer, and secondly to describe identified patterns using the variables collected.	The aim of this work was to apply a new methodology to construct Quality of Life (QoL) change patterns within patients included in a clinical trial comparing to regimen of treatment in locally advanced eosogastric cancer.	
93	Therefore, the objective of this RCT on Schroth exercises was to determine the effect of a 6-month Schroth exercise intervention in conjunction with standard of care (observation and bracing) on QOL, perceived appearance and back muscle endurance, compared to the standard of care alone in patients with AIS. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	This randomized controlled trial (RCT) aimed to determine the effect of Schroth exercises combined with the standard of care on quality-of-life (QOL) outcomes and back muscle endurance (BME) compared to standard of care alone in patients with AIS.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
94	The primary objective with the COSMOS trial is to improve the QoL in NH patients by enhanced communication in form of ACP, proactive assessment and treatment of pain, discontinuation of unnecessary medication and organization of activities. The secondary objective is to determine the effectiveness by core outcome measurements of mental and physical health, pain, sleep, safety, total drug use, hospital admission and cost-effectiveness. […] *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	[…] The aim of this paper is to describe the development, content and implementation process of the COSMOS trial.	
95	The aim of the follow-up study reported here was to explore the long-term effects of the PA intervention on QoL 4 years after the RCT.	The aim of the study was to explore the long-term effects of physical activity intervention on quality of life (QoL) 4 years after an original randomised controlled trial (RCT).	
96	(a) To assess the effectiveness of active engagement in community singing on measures of mental and physical health-related quality of life, depression and anxiety for older people. (b) To evaluate the cost-effectiveness of active engagement in community singing for older people.	To evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of community group singing for a population of older people in England.	
97	Therefore, a 1-year follow-up analysis of the quality of life was conducted for patients participating in the randomized trial in which MIE was compared with open esophagectomy (OE). We investigated if MIE has a continuing better mid-term 1 year quality of life than OE indicating both a faster recovery and less procedure-related symptoms. Additionally, late complications and 1-year follow-up survival data are also reported.	Therefore, the aim of this study is to determine whether MIE has a continuing better mid-term 1-year quality of life than open esophagectomy (OE) indicating both a faster recovery and less procedure-related symptoms.	

Tabelle 3 (Fortsetzung):

Studien-nummer	Ziel der Studie (englisch) 1. Identifiziert aus der ‚Introduction'	Ziel der Studie (englisch) 2. Identifiziert aus dem ‚Abstract'	Ziel der Studie (englisch) → Wenn in 1. und 2. nicht eindeutig identifizierbar: abgeleitet aus Überschrift und dem restlichen Text der Publikation
98	This trial aims to study a wide range of effects of RTCGM specifically in T1DM patients with established IAH, regardless of baseline HbA1c. We hypothesize that the use of RT-CGM, relative to a control intervention using masked CGM, will result in improvement of time spent in euglycemia and quality of life in T1DM patients with IAH. *(Anmerkung: Der Einleitungsteil wurde in dieser Publikation als ‚Background' bezeichnet.)*	This trial aims to study the effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemia and quality of life specifically in type 1 diabetes mellitus patients with established impaired awareness of hypoglycemia.	
99	The possibility that the fatty acid profile impacts fatigue through metabolic processes in SLE prompted a randomized placebo controlled trial of fish oil in SLE.	The objective of this study is to evaluate the effect of fish oil supplementation on clinical measures of fatigue, quality of life, and disease activity as part of a randomized clinical trial.	
100	The goal of this study was to evaluate the effectiveness of this new intervention for cardiac arrest survivors and their caregivers.	We developed a brief nursing intervention to detect cognitive and emotional problems, provide information and support, promote self-management, and refer them to specialized care if necessary. This study examined its effectiveness.	

Liste 1: Literaturangaben der 100 ausgewerteten Publikationen ausgewählt aus PubMed von April 2015 bis August 2016 (alphabetisch angeordnet).

Ambrosy A P, Khan H, Udelson J E, Mentz R J, Chioncel O, Greene S J, Vaduganathan M, Subacuis H P, Konstam M A, Swedberg K, Zannad F, Maggioni A P, Gheorghiade M, Butler J: Changes in Dyspnea Status During Hospitalization and Postdischarge Health-Related Quality of Life in Patients Hospitalized for Heart Failure: Findings From the EVEREST Trial. Circulation.Heart failure, 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002458 (2016)

Arriens C, Hynan L S, Lerman R H, Karp D R, Mohan C: Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. Nutrition journal, 82-015-0068-2 (2015)

Awad G, Ng-Mak D, Rajagopalan K, Hsu J, Pikalov A, Loebel A: Long-term health-related quality of life improvements among patients treated with lurasidone: results from the open-label extension of a switch trial in schizophrenia. BMC psychiatry, 176-016-0879-5 (2016)

Ballard C, Orrell M, YongZhong S, Moniz-Cook E, Stafford J, Whittaker R, Woods B, Corbett A, Garrod L, Khan Z, Woodward-Carlton B, Wenborn J, Fossey J: Impact of Antipsychotic Review and Nonpharmacological Intervention on Antipsychotic Use, Neuropsychiatric Symptoms, and Mortality in People With Dementia Living in Nursing Homes: A Factorial Cluster-Randomized Controlled Trial by the Well-Being and Health for People With Dementia (WHELD) Program. The American Journal of Psychiatry, 252-262 (2016)

Bauman G, Yartsev S, Roberge D, MacRae R, Roa W, Panet-Raymond V, Masucci L, Yaremko B, D'Souza D, Palma D, Sexton T, Yu E, Pantarotto J R, Ahmad B, Fisher B, Dar A R, Lambert C, Pond G, Stitt L, Tay K Y, Rodrigues G: Assessment of function and quality of life in a phase II multi-institutional clinical trial of fractionated simultaneous in-field boost radiotherapy for patients with 1-3 metastases. Journal of neuro-oncology, 431-436 (2016)

Bhatta D N, Liabsuetrakul T: Social self-value intervention for empowerment of HIV infected people using antiretroviral treatment: a randomized controlled trial. BMC infectious diseases, 272-016-1634-8 (2016)

Bowyer J L, Tully P J, Ganesan A N, Chahadi F K, Singleton C B, McGavigan A D: A Randomised Controlled Trial on the Effect of Nurse-Led Educational Intervention at the Time of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation on Quality of Life, Symptom Severity and Rehospitalisation. Heart, lung & circulation, 73-81 (2017)

Boye M, Wang X, Srimuninnimit V, Kang J H, Tsai C M, Orlando M, Puri T, Kim J S, Rajan N, Yang J C: First-Line Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Gefitinib Maintenance Therapy Versus Gefitinib Monotherapy in East Asian Never-Smoker Patients With Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small-cell Lung Cancer: Quality of Life Results From a Randomized Phase III Trial. Clinical lung cancer, 150-160 (2016)

Braam P, Lambin P, Bussink J: Stereotactic versus conventional radiotherapy for pain reduction and quality of life in spinal metastases: study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 61-016-1178-7 (2016)

Braamse A M, van Meijel B, Visser O J, Boenink A D, Cuijpers P, Eeltink C E, Hoogendoorn A W, van Marwijk Kooy M, van Oppen P, Huijgens P C, Beekman A T, Dekker J: A randomized clinical trial on the effectiveness of an intervention to treat psychological distress and improve quality of life after autologous stem cell transplantation. Annals of Hematology, 105-114 (2016)

Brandt A, Pilegaard M S, Oestergaard L G, Lindahl-Jacobsen L, Sorensen J, Johnsen A T, la Cour K: Effectiveness of the "Cancer Home-Life Intervention" on everyday activities and quality of life in people with advanced cancer living at home: a randomised controlled trial and an economic evaluation. BMC palliative care, 10-016-0084-9 (2016)

Cajanding R J: The Effectiveness of a Nurse-Led Cognitive-Behavioral Therapy on the Quality of Life, Self-Esteem and Mood Among Filipino Patients Living With Heart Failure: a Randomized Controlled Trial. Applied Nursing Research : ANR, 86-93 (2016)

Cella D, Grunwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, Taylor F, Bennett B, DeRosa M, Berry S, Broglio K, Berghorn E, Motzer R J: Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet.Oncology, 994-1003 (2016)

Chrystoja C C, Darling G E, Diamant N E, Kortan P P, Tomlinson G A, Deitel W, Laporte A, Takata J, Urbach D R: Achalasia-Specific Quality of Life After Pneumatic Dilation or Laparoscopic Heller Myotomy With Partial Fundoplication: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. The American Journal of Gastroenterology, 1536-1545 (2016)

Corica T, Nowak A K, Saunders C M, Bulsara M, Taylor M, Vaidya J S, Baum M, Joseph D J: Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial. International journal of radiation oncology, biology, physics, 55-64 (2016)

Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J M, Perdriger A, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Gottenberg J E, Chiche L, Hachulla E, Yves Hatron P, Goeb V, Hayem G, Morel J, Zarnitsky C, Dubost J J, Saliou P, Pers J O, Seror R, Saraux A: Severe Health-Related Quality of Life Impairment in Active Primary Sjogren's Syndrome and Patient-Reported Outcomes: Data From a Large Therapeutic Trial. Arthritis care & research, 528-535 (2017)

Cortes J, Hudgens S, Twelves C, Perez E A, Awada A, Yelle L, McCutcheon S, Kaufman P A, Forsythe A, Velikova G: Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial. Breast cancer research and treatment, 509-520 (2015)

Coulton S, Clift S, Skingley A, Rodriguez J: Effectiveness and cost-effectiveness of community singing on mental health-related quality of life of older people: randomised controlled trial. The British journal of psychiatry: the journal of mental science, 250-255 (2015)

Dabrowska J, Dabrowska-Galas M, Rutkowska M, Michalski B A: Twelve-week exercise training and the quality of life in menopausal women - clinical trial. Przeglad menopauzalny = Menopause review, 20-25 (2016)

de Boer S M, Nout R A, Jurgenliemk-Schulz I M, Jobsen J J, Lutgens L C, van der Steen-Banasik E M, Mens J W, Slot A, Stenfert Kroese M C, Oerlemans S, Putter H, Verhoeven-Adema K W, Nijman H W, Creutzberg C L: Long-Term Impact of Endometrial Cancer Diagnosis and Treatment on Health-Related Quality of Life and Cancer Survivorship: Results From the Randomized PORTEC-2 Trial. International journal of radiation oncology, biology, physics, 797-809 (2015)

de Boer S M, Powell M E, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger P B, Ledermann J A, Khaw P, Colombo A, Fyles A, Baron M H, Kitchener H C, Nijman H W, Kruitwagen R F, Nout R A, Verhoeven-Adema K W, Smit V T, Putter H, Creutzberg C L, PORTEC study group: Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. The Lancet.Oncology, 1114-1126 (2016)

de Bruin J L, Groenwold R H, Baas A F, Brownrigg J R, Prinssen M, Grobbee D E, Blankensteijn J D, DREAM Study Group: Quality of life from a randomized trial of open and endovascular repair for abdominal aortic aneurysm. The British journal of surgery, 995-1002 (2016)

Demark-Wahnefried W, Colditz G A, Rock C L, Sedjo R L, Liu J, Wolin K Y, Krontiras H, Byers T, Pakiz B, Parker B A, Naughton M, Elias A, Ganz P A, ENERGY Trial Group: Quality of life outcomes from the Exercise and Nutrition Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY)-randomized weight loss trial among breast cancer survivors. Breast cancer research and treatment, 329-337 (2015)

Douma J G, Volkers K M, Vuijk P J, Scherder E J: The effects of video observation of chewing during lunch on masticatory ability, food intake, cognition, activities of daily living, depression, and quality of life in older adults with dementia: a study protocol of an adjusted randomized controlled trial. BMC geriatrics, 37-016-0205-6 (2016)

Duineveld L A, Wieldraaijer T, van Asselt K M, Nugteren I C, Donkervoort S C, van de Ven A W, Smits A B, van Geloven A A, Bemelman W A, Beverdam F H, van Tets W F, Govaert M J, Bosmans J E, Verdonck-de Leeuw I M, van Uden-Kraan C F, van Weert H C, Wind J: Improving care after colon cancer treatment in The Netherlands, personalised care to enhance quality of life (I CARE study): study protocol for a randomised controlled trial. Trials, 284-015-0798-7 (2015)

Eaton A A, Gonen M, Karanicolas P, Jarnagin W R, D'Angelica M I, DeMatteo R, Kingham T P, Allen P J: Health-Related Quality of Life After Pancreatectomy: Results From a Randomized Controlled Trial. Annals of surgical oncology, 2137-2145 (2016)

Edmonds S W, Cram P, Lou Y, Jones M P, Roblin D W, Saag K G, Wright N C, Wolinsky F D, PAADRN Investigators: Effects of a DXA result letter on satisfaction, quality of life, and osteoporosis knowledge: a randomized controlled trial. BMC musculoskeletal disorders, 369-016-1227-0 (2016)

Espie C A, Luik A I, Cape J, Drake C L, Siriwardena A N, Ong J C, Gordon C, Bostock S, Hames P, Nisbet M, Sheaves B, G Foster R, Freeman D, Costa-Font J, Emsley R, Kyle S D: Digital Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia versus sleep hygiene education: the impact of improved sleep on functional health, quality of life and psychological well-being. Study protocol for a randomised controlled trial. Trials, 257-016-1364-7 (2016)

Espi-Lopez G V, Rodriguez-Blanco C, Oliva-Pascual-Vaca A, Molina-Martinez F, Falla D: Do manual therapy techniques have a positive effect on quality of life in people with tension-type headache? A randomized controlled trial. European journal of physical and rehabilitation medicine, 447-456 (2016)

Farthmann J, Mengel M, Henne B, Grebe M, Watermann D, Kaufhold J, Stehle M, Fuenfgeld C: Improvement of pelvic floor-related quality of life and sexual function after vaginal mesh implantation for cystocele: primary endpoint of a prospective multicentre trial. Archives of Gynecology and Obstetrics, 115-121 (2016)

Freitas P D, Ferreira P G, da Silva A, Trecco S, Stelmach R, Cukier A, Carvalho-Pinto R, Salge J M, Fernandes F L, Mancini M C, Martins M A, Carvalho C R: The

effects of exercise training in a weight loss lifestyle intervention on asthma control, quality of life and psychosocial symptoms in adult obese asthmatics: protocol of a randomized controlled trial. BMC pulmonary medicine, 124-015-0111-2 (2015)

Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernandez-Lao C, Ariza-Garcia A, Diaz-Rodriguez L, Del-Moral-Avila R, Arroyo-Morales M: Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. Cancer, 3166-3174 (2016)

Gustafsson M K, Stafne S N, Romundstad P R, Morkved S, Salvesen K, Helvik A S: The effects of an exercise programme during pregnancy on health-related quality of life in pregnant women: a Norwegian randomised controlled trial. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 1152-1160 (2016)

Hagstrom A D, Marshall P W, Lonsdale C, Cheema B S, Fiatarone Singh M A, Green S: Resistance training improves fatigue and quality of life in previously sedentary breast cancer survivors: a randomised controlled trial. European journal of cancer care, 784-794 (2016)

Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett C H, Loibl S: Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 1047-1054 (2016)

Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens D R, Villers A, Ivanescu C, Holmstrom S, Baron B, Wang F, Lin P, Shore N D: Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. European urology, 534-542 (2017)

Heiestad H, Rustaden A M, Bo K, Haakstad L A: Effect of Regular Resistance Training on Motivation, Self-Perceived Health, and Quality of Life in Previously

Inactive Overweight Women: A Randomized, Controlled Trial. BioMed research international, 2016: 3815976 (2016)

Hillmen P, Janssens A, Babu K G, Kloczko J, Grosicki S, Manson S, McKeown A, Gupta I, Chang C N, Offner F: Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus chlorambucil versus chlorambucil monotherapy in the COMPLEMENT 1 trial of patients with previously untreated CLL. Acta Oncologica (Stockholm, Sweden), 1115-1120 (2016)

Ho H C, Mui M, Wan A, Ng Y L, Stewart S M, Yew C, Lam T H, Chan S S: Happy Family Kitchen II: a cluster randomized controlled trial of a community-based positive psychology family intervention for subjective happiness and health-related quality of life in Hong Kong. Trials, 367-016-1508-9 (2016)

Hurt C N, Mukherjee S, Bridgewater J, Falk S, Crosby T, McDonald A, Joseph G, Staffurth J, Abrams R A, Blazeby J M, Bridges S, Dutton P, Griffiths G, Maughan T, Johnson C: Health-Related Quality of Life in SCALOP, a Randomized Phase 2 Trial Comparing Chemoradiation Therapy Regimens in Locally Advanced Pancreatic Cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics, 810-818 (2015)

Husebo B S, Flo E, Aarsland D, Selbaek G, Testad I, Gulla C, Aasmul I, Ballard C: COSMOS--improving the quality of life in nursing home patients: protocol for an effectiveness-implementation cluster randomized clinical hybrid trial. Implementation science: IS, 131-015-0310-5 (2015)

Isaksen K, Munk P S, Giske R, Larsen A I: Effects of aerobic interval training on measures of anxiety, depression and quality of life in patients with ischaemic heart failure and an implantable cardioverter defibrillator: A prospective non-randomized trial. Journal of Rehabilitation Medicine, 300-306 (2016)

Ito Y, Yoshikawa T, Fujiwara M, Kojima H, Matsui T, Mochizuki Y, Cho H, Aoyama T, Ito S, Misawa K, Nakayama H, Morioka Y, Ishiyama A, Tanaka C, Morita S, Sakamoto J, Kodera Y: Quality of life and nutritional consequences after aboral pouch reconstruction following total gastrectomy for gastric cancer: randomized controlled trial CCG1101. Gastric cancer: official journal of the International

Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 977-985 (2016)

Jarden M, Moller T, Christensen K B, Kjeldsen L, Birgens H S, Adamsen L: Multimodal intervention integrated into the clinical management of acute leukemia improves physical function and quality of life during consolidation chemotherapy: a randomized trial 'PACE-AL'. Haematologica, e316-9 (2016)

Jeon J H, Cho C K, Park S J, Kang H J, Kim K, Jung I C, Kim Y I, Lee S H, Yoo H S: A Feasibility Study of Moxibustion for Treating Anorexia and Improving Quality of Life in Patients With Metastatic Cancer: A Randomized Sham-Controlled Trial. Integrative cancer therapies, 118-125 (2017)

Joranson N, Pedersen I, Rokstad A M, Ihlebaek C: Change in quality of life in older people with dementia participating in Paro-activity: a cluster-randomized controlled trial. Journal of advanced nursing, 3020-3033 (2016)

Jorstad H T, Minneboo M, Helmes H J, Fagel N D, Scholte Op Reimer W J, Tijssen J G, Peters R J: Effects of a nurse-coordinated prevention programme on health-related quality of life and depression in patients with an acute coronary syndrome: results from the RESPONSE randomised controlled trial. BMC cardiovascular disorders, 144-016-0321-4 (2016)

Jose A, Dal Corso S: Inpatient rehabilitation improves functional capacity, peripheral muscle strength and quality of life in patients with community-acquired pneumonia: a randomised trial. Journal of physiotherapy, 96-102 (2016)

Kaul P, Ohman E M, Knight J D, Anstrom K J, Roe M T, Boden W E, Hochman J S, Gasparovic V, Armstrong P W, McCollam P, Fakhouri W, Cowper P, Davidson-Ray L, Clapp-Channing N, White H D, Fox K A, Prabhakaran D, Mark D B, TRILOGY ACS Investigators: Health-related quality of life outcomes with prasugrel among medically managed non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: Insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. American Heart Journal, 55-64 (2016)

Khwaja S S, Roy A, Markovina S, Dewees T A, Hunt S, Tan B, Myerson R J, Olsen J R, Parikh P J: Quality of Life Outcomes From a Phase 2 Trial of Short-Course Radiation Therapy Followed by FOLFOX Chemotherapy as Preoperative Treatment for Rectal Cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics, 1429-1438 (2016)

Klinkhammer-Schalke M, Lindberg P, Koller M, Wyatt J C, Hofstadter F, Lorenz W, Steinger B: Direct improvement of quality of life in colorectal cancer patients using a tailored pathway with quality of life diagnosis and therapy (DIQOL): study protocol for a randomised controlled trial. Trials, 460-015-0972-y (2015)

Kuck K H, Furnkranz A, Chun K R, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, Elvan A, Lim H W, Kueffer F J, Arentz T, Albenque J P, Tondo C, Kuhne M, Sticherling C, Brugada J, FIRE AND ICE Investigators: Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. European heart journal, 2858-2865 (2016)

Kumar V V, Jacob P C, Ebenezer S, Kuriakose M A, Kekatpure V, Baliarsing A S, Al-Nawas B, Wagner W: Implant supported dental rehabilitation following segmental mandibular reconstruction- quality of life outcomes of a prospective randomized trial. Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 800-810 (2016)

Lamirault G, Bock E D, Sébille V, Delasalle B G, Roncalli J, Susen S, Piot C A, Trochu J, Teiger E, Neuder Y, Tourneau T L, Manrique A, Hardouin J, Lemarchand P: Sustained quality of life improvement after intracoronary injection of autologous bone marrow cells in the setting of acute myocardial infarction: results from the BONAMI trial. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 121-152 (2016)

Lane A, Metcalfe C, Young G J, Peters T J, Blazeby J, Avery K N, Dedman D, Down L, Mason M D, Neal D E, Hamdy F C, Donovan J L, ProtecT Study group: Patient-reported outcomes in the ProtecT randomized trial of clinically localized prostate cancer treatments: study design, and baseline urinary, bowel and sexual function and quality of life. BJU international, 869-879 (2016)

Larkin M E, Walders-Abramson N, Hirst K, Keady J, Ievers-Landis C E, Venditti E M, Yasuda P M: Effects of comorbid conditions on health-related quality of life in youth with Type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Diabetes management (London, England), 431-439 (2015)

Lee Y Y, Lin K C, Cheng H J, Wu C Y, Hsieh Y W, Chen C K: Effects of combining robot-assisted therapy with neuromuscular electrical stimulation on motor impairment, motor and daily function, and quality of life in patients with chronic stroke: a double-blinded randomized controlled trial. Journal of neuroengineering and rehabilitation, 96-015-0088-3 (2015)

Lewis E F, Kim H Y, Claggett B, Spertus J, Heitner J F, Assmann S F, Kenwood C T, Solomon S D, Desai A S, Fang J C, McKinlay S A, Pitt B A, Pfeffer M A, TOPCAT Investigators: Impact of Spironolactone on Longitudinal Changes in Health-Related Quality of Life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial. Circulation.Heart failure, e001937 (2016)

Lipton R B, Rosen N L, Ailani J, DeGryse R E, Gillard P J, Varon S F: OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. Cephalalgia: an international journal of headache, 899-908 (2016)

Lochting I, Storheim K, Werner E L, Smastuen Cvancarova M, Grotle M: Evaluation of individualized quality of life and illness perceptions in low back pain. A patient education cluster randomized controlled trial. Patient education and counseling, 1992-1998 (2016)

Locks R B, Dos Santos K, da Silva J: Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine. Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery, 218-224 (2017)

Maas K W, Cuesta M A, van Berge Henegouwen M I, Roig J, Bonavina L, Rosman C, Gisbertz S S, Biere S S, van der Peet D L, Klinkenbijl J H, Hollmann M W, de

Lange E S, Bonjer H J: Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. World journal of surgery, 1986-1993 (2015)

Mager D R, Jackson S T, Hoffmann M R, Jindal K, Senior P A: Vitamin D3 supplementation, bone health and quality of life in adults with diabetes and chronic kidney disease: Results of an open label randomized clinical trial. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 686-696 (2017)

Mahmoudzadeh Zarandi F, Raiesifar A, Ebadi A: The Effect of Orem's Self-Care Model on Quality of Life in Patients with Migraine: a Randomized Clinical Trial. Acta Medica Iranica, 159-164 (2016)

Mansikkamaki K, Raitanen J, Nygard C H, Tomas E, Rutanen R, Luoto R: Long-term effect of physical activity on health-related quality of life among menopausal women: a 4-year follow-up study to a randomised controlled trial. BMJ open, e008232-2015-008232 (2015)

Mercer S W, Fitzpatrick B, Guthrie B, Fenwick E, Grieve E, Lawson K, Boyer N, McConnachie A, Lloyd S M, O'Brien R, Watt G C, Wyke S: The CARE Plus study - a whole-system intervention to improve quality of life of primary care patients with multimorbidity in areas of high socioeconomic deprivation: exploratory cluster randomised controlled trial and cost-utility analysis. BMC medicine, 88-016-0634-2 (2016)

Metz M, Weller K, Neumeister C, Izquierdo I, Bodeker R H, Schwantes U, Maurer M: Rupatadine in Established Treatment Schemes Improves Chronic Spontaneous Urticaria Symptoms and Patients' Quality of Life: a Prospective, Non-interventional Trial. Dermatology and therapy, 217-230 (2015)

Miao Y, Zhang L, Sparring V, Sandeep S, Tang W, Sun X, Feng D, Ye T: Improving health related quality of life among rural hypertensive patients through the integrative strategy of health services delivery: a quasi-experimental trial from Chongqing, China. International journal for equity in health, 132-016-0421-x (2016)

Moulaert V R, van Heugten C M, Winkens B, Bakx W G, de Krom M C, Gorgels T P, Wade D T, Verbunt J A: Early neurologically-focused follow-up after cardiac

arrest improves quality of life at one year: A randomised controlled trial. International journal of cardiology, 8-16 (2015)

Nuemi G, Devilliers H, Le Malicot K, Guimbaud R, Lepage C, Quantin C: Construction of quality of life change patterns: example in oncology in a phase III therapeutic trial (FFCD 0307). Health and quality of life outcomes, 151-015-0342-1 (2015)

Omranifard V, Rajabi F, Mohammadian-Sichani M, Maracy M: The effect of add-on memantine on global function and quality of life in schizophrenia: A randomized, double-blind, controlled, clinical trial. Advanced biomedical research, 211-9175.166148. eCollection 2015 (2015)

Ostergaard B, Holbaek E, Sorensen J, Steinbruchel D: Health-related quality of life after off-pump compared with on-pump coronary bypass grafting among elderly high-risk patients: A randomized trial with eight years of follow-up. European journal of cardiovascular nursing: journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology, 126-133 (2016)

Pessoa M F, Brandao D C, Sa R B, Barcelar J M, Rocha T D S, Souza H C M, Dornelas de Andrade A: Vibrating Platform Training Improves Respiratory Muscle Strength, Quality of Life, and Inspiratory Capacity in the Elderly Adults: A Randomized Controlled Trial. The journals of gerontology.Series A, Biological sciences and medical sciences, 683-688 (2017)

Peters D, Heijl A, Brenner L, Bengtsson B: Visual impairment and vision-related quality of life in the Early Manifest Glaucoma Trial after 20 years of follow-up. Acta Ophthalmologica, 745-752 (2015)

Rashaan Z M, Krijnen P, van den Akker-van Marle M E, van Baar M E, Vloemans A F, Dokter J, Tempelman F R, van der Vlies C H, Breederveld R S: Clinical effectiveness, quality of life and cost-effectiveness of Flaminal(R) versus Flamazine(R) in the treatment of partial thickness burns: study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 122-016-1240-5 (2016)

Reck M, Socinski M A, Luft A, Szczesna A, Dediu M, Ramlau R, Losonczy G, Molinier O, Schumann C, Gralla R J, Bonomi P, Brown J, Soldatenkova V,

Chouaki N, Obasaju C, Peterson P, Thatcher N: The Effect of Necitumumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin on Tolerability and on Quality of Life: Results from the Phase 3 SQUIRE Trial. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 808-818 (2016)

Ris I, Sogaard K, Gram B, Agerbo K, Boyle E, Juul-Kristensen B: Does a combination of physical training, specific exercises and pain education improve health-related quality of life in patients with chronic neck pain? A randomised control trial with a 4-month follow up. Manual therapy, 132-140 (2016)

Safarabadi-Farahani A, Maarefvand M, Biglarian A, Khubchandani J: Effectiveness of a Brief Psychosocial Intervention on Quality of Life of Primary Caregivers of Iranian Children With Cancer: A Randomized Controlled Trial. Journal of pediatric nursing, e262-70 (2016)

Schreiber S, Parent E C, Moez E K, Hedden D M, Hill D, Moreau M J, Lou E, Watkins E M, Southon S C: The effect of Schroth exercises added to the standard of care on the quality of life and muscle endurance in adolescents with idiopathic scoliosis-an assessor and statistician blinded randomized controlled trial: "SOSORT 2015 Award Winner". Scoliosis, 24-015-0048-5. eCollection 2015 (2015)

Schwindling F S, Deisenhofer U K, Séché A, Lehmann F, Rammelsberg P, & Stober T: Randomized trial investigating zirconia electroplated telescopic retainers: quality of life outcomes. Clinical oral investigations, 1157-1163 (2016)

Seca S, Kirch S, Cabrita A S, Greten H J: Evaluation of the effect of acupuncture on hand pain, functional deficits and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis--A study protocol for a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. Journal of integrative medicine, 219-227 (2016)

Shahbazi K, Solati K, Hasanpour-Dehkordi A: Comparison of Hypnotherapy and Standard Medical Treatment Alone on Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Control Trial. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, OC01-4 (2016)

Sharif F, Mahmoudi A, Shooshtari A A, Vossoughi M: The Effect of Family-Centered Psycho-Education on Mental Health and Quality of Life of Families of Adolescents with Bipolar Mood Disorder: A Randomized Controlled Clinical Trial. International journal of community based nursing and midwifery, 229-238 (2016)

Shin J H, Kim M Y, Lee J Y, Jeon Y J, Kim S, Lee S, Seo B, Choi Y: Effects of virtual reality-based rehabilitation on distal upper extremity function and health-related quality of life: a single-blinded, randomized controlled trial. Journal of neuroengineering and rehabilitation, 17-016-0125-x (2016)

Slok A H, Kotz D, van Breukelen G, Chavannes N H, Rutten-van Molken M P, Kerstjens H A, van der Molen T, Asijee G M, Dekhuijzen P N, Holverda S, Salome P L, Goossens L M, Twellaar M, In 't Veen J C, van Schayck O C: Effectiveness of the Assessment of Burden of COPD (ABC) tool on health-related quality of life in patients with COPD: a cluster randomised controlled trial in primary and hospital care. BMJ open, e011519-2016-011519 (2016)

Stewart A K, Dimopoulos M A, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, Rosinol L, Siegel D S, Niesvizky R, Jakubowiak A J, San-Miguel J F, Ludwig H, Buchanan J, Cocks K, Yang X, Xing B, Zojwalla N, Tonda M, Moreau P, Palumbo A: Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 3921-3930 (2016)

Sugisawa R, Unno N, Saito T, Yamamoto N, Inuzuka K, Tanaka H, Sano M, Katahashi K, Uranaka H, Marumo T, Konno H: Effects of Compression Stockings on Elevation of Leg Lymph Pumping Pressure and Improvement of Quality of Life in Healthy Female Volunteers: A Randomized Controlled Trial. Lymphatic research and biology, 95-103 (2016)

Tabrizi F M, Radfar M, Taei Z: Effects of supportive-expressive discussion groups on loneliness, hope and quality of life in breast cancer survivors: a randomized control trial. Psycho-oncology, 1057-1063 (2016)

Tazzyman S, Richards N, Trueman A R, Evans A L, Grant V A, Garaiova I, Plummer S F, Williams E A, Corfe B M: Vitamin D associates with improved quality of life in participants with irritable bowel syndrome: outcomes from a pilot trial. BMJ open gastroenterology, e000052 (2015)

Tibaek S, Gard G, Dehlendorff C, Iversen H K, Biering-Soerensen F, Jensen R: Can pelvic floor muscle training improve quality of life in men with mild to moderate poststroke and lower urinary tract symptoms? European journal of physical and rehabilitation medicine, 416-425 (2017)

Tornas S, Lovstad M, Solbakk A K, Schanke A K, Stubberud J: Goal Management Training Combined With External Cuing as a Means to Improve Emotional Regulation, Psychological Functioning, and Quality of Life in Patients With Acquired Brain Injury: A Randomized Controlled Trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 1841-1852.e3 (2016)

Trento M, Durando O, Lavecchia S, Charrier L, Cavallo F, Costa M A, Hernandez C, Simo R, Porta M, EUROCONDOR trial investigators: Vision related quality of life in patients with type 2 diabetes in the Eurocondor trial. EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, 89-110 (2016)

Tseng M Y, Liang J, Shyu Y I, Wu C C, Cheng H S, Chen C Y, Yang S F: Effects of interventions on trajectories of health-related quality of life among older patients with hip fracture: a prospective randomized controlled trial. BMC musculoskeletal disorders, 114-016-0958-2 (2016)

van Beers C A, Kleijer S J, Serne E H, Geelhoed-Duijvestijn P H, Snoek F J, Kramer M H, Diamant M: Design and rationale of the IN CONTROL trial: the effects of real-time continuous glucose monitoring on glycemia and quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus and impaired awareness of hypoglycemia. BMC endocrine disorders, 42-015-0040-3 (2015)

van den Brink G, Stapersma L, El Marroun H, Henrichs J, Szigethy E M, Utens E M, Escher J C: Effectiveness of disease-specific cognitive-behavioural therapy on depression, anxiety, quality of life and the clinical course of disease in adolescents

with inflammatory bowel disease: study protocol of a multicentre randomised controlled trial (HAPPY-IBD). BMJ open gastroenterology, e000071 (2016)

Vickers M M, Lee C, Tu D, Wheatley-Price P, Parulekar W, Brundage M D, Moore M J, Au H, O'Callaghan C J, Jonker D J, Ringash J, Goldstein D: Significance of baseline and change in quality of life scores in predicting clinical outcomes in an international phase III trial of advanced pancreatic cancer: NCIC CTG PA.3. Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP), 1106-1112 (2016)

Williams E M, Lorig K, Glover S, Kamen D, Back S, Merchant A, Zhang J, Oates J C: Intervention to Improve Quality of life for African-AmericaN lupus patients (IQAN): study protocol for a randomized controlled trial of a unique a la carte intervention approach to self-management of lupus in African Americans. BMC health services research, 339-016-1580-6 (2016)

Worrall L, Ryan B, Hudson K, Kneebone I, Simmons-Mackie N, Khan A, Hoffmann T, Power E, Togher L, Rose M: Reducing the psychosocial impact of aphasia on mood and quality of life in people with aphasia and the impact of caregiving in family members through the Aphasia Action Success Knowledge (Aphasia ASK) program: study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 153-016-1257-9 (2016)

Zhou K, Wang D, He X, Huo L, An J, Li M, Wang W, Li X: Effectiveness of a multimodal standard nursing program on health-related quality of life in Chinese mainland female patients with breast cancer: protocol for a single-blind cluster randomized controlled trial. BMC cancer, 698-016-2726-y (2016)

Zhou Z, Chen T, Jin L, Zheng D, Chen S, He M, Silver J, Ellwein L, Moore B, Congdon N G: Self-refraction, ready-made glasses and quality of life among rural myopic Chinese children: a non-inferiority randomized trial. Acta Ophthalmologica, 567-575 (2017)

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.