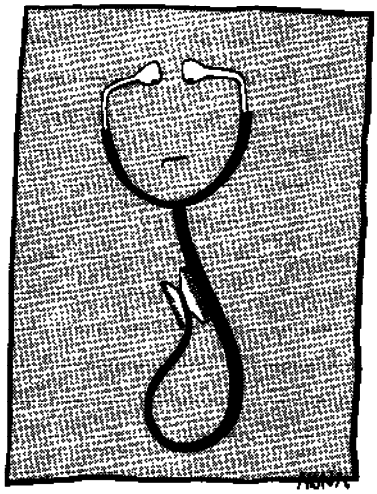
F. Porzsolt, J. Sigle

Was bringt die Behandlung?

Teil I: Interpretation von Studien über Therapieverfahren



Folge 4

Bei der sog. Evidenz-basierten Medizin (EBM) geht es nicht um „Kochbuchmedizin". Sie will ärztliche Entscheidungen keineswegs ersetzen, sondern ergänzen und fundieren, d.h. auf wissenschaftliche Erkenntnisse (Evidenz) stützen. Diese von M. Perleth, Hannover, und G. Antes, Freiburg, koordinierte Seminarserie stellt erstmals in Deutschland das Konzept der EBM in seiner Vielfalt und seinen Anwendungsmöglichkeiten vor. Kriterien, um die Aussagekraft von Therapiestudien zu beurteilen, erläutert der folgende Beitrag.

Jeder erfahrene Praktiker weiß um die Schwierigkeiten, nach Abschluß der Diagnostik die im individuellen Fall optimale Therapie zu wählen. Denn für diese Entscheidung sind die Vorgeschichte des Patienten, seine Begleiterkrankungen und derzeitigen Therapien, seine persönlichen Präferenzen und sein soziales Umfeld, um nur einige Aspekte zu nennen, ebenso zu berücksichtigen wie neue medizinische Erkenntnisse. Seit einigen Jahren haben ökonomische Aspekte, d.h. der Vergleich von Kosten und Konsequenzen alternativer Handlungsmöglichkeiten [9] diese Liste erweitert. Unter „Kosten" sind hier die „in Kauf zu nehmenden" Risiken und Belastungen der Behandlung ebenso wie die finanzielle Last der Solidargemeinschaft zu verstehen. Die Konsequenzen beziehen sich auf den Nutzen des Patienten und die Vorteile der Solidargemeinschaft, die aus der Therapie resultieren.

Therapieentscheidungen sind in der täglichen Praxis aus drei Gründen schwierig:

- Zunächst ist die klinische Relevanz wissenschaftlicher Behandlungsergebnisse (*externe Evidenz*) mit der Erfahrung des Arztes und der Kenntnis individueller Faktoren des Patienten (*persönliche oder „interne" Evidenz*) zu verbinden. Dazu ist es erforderlich, Kosten und Konsequenzen alternativer Handlungsmöglichkeiten möglichst exakt zu benennen. Ihre Bewertung und Integration werden durch Evidence-Based Medicine unterstützt [22].
- Die zweite Schwierigkeit entsteht aus dem Zeitdruck der täglichen Praxis: Wenn externe Evidenz neben der Routinearbeit gesucht, gefunden und bewertet werden soll, müssen diese Schritte rasch zu erledigen sein.
- Die dritte Schwierigkeit entsteht aus der notwendigen Unterscheidung, ob eine Therapie zur Linderung eines bestehenden oder zum Abwenden eines drohenden Problems durchgeführt werden soll: Während bei Linderung bestehender Probleme der Zusammenhang zwischen Intervention und Ergebnis meist offensichtlich ist, wird beim Abwenden drohender Probleme die Beurteilung erheblich aufwendiger, weil oft nicht bekannt ist, ob das Problem ohne Intervention tatsächlich aufgetreten wäre. (Um beispielsweise bei „Knochenmetastasen in der Wirbelsäule" das bestehende Problem „Schmerzen" zu lindern, wird Chemo- oder Schmerztherapie verordnet; der Erfolg kann dann leicht überprüft werden. In einem anderen Fall warnt der Radiologe vor dem drohenden Problem „Wirbelfraktur". Nach einer Bestrahlung tritt keine Fraktur auf – wie aber wäre der Verlauf ohne diese Maßnahme gewesen?)

Szenario

Der 58jährige Pressesprecher eines Konzerns stellt sich zur empfohlenen Krebs-Vorsorgeuntersuchung beim Hausarzt vor. Es bestehen angeblich keine Krankheitszeichen. Bei der Anamnese und klinischen Untersuchung werden außer einem verdächtigen Palpationsergebnis der Prostata keine pathologischen Befunde erhoben. Die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) ergibt einen auf das Dreifache der Norm erhöhten Wert.

Die weiteren Untersuchungen beim Urologen ergeben die Diagnose eines Prostatakarzinoms im Stadium D2. Als Therapie wird eine Orchiektomie vorgeschlagen. Wegen der möglichen Nebenwirkungen bittet der Patient seinen Hausarzt, unabhängige Informationen über Vor- und Nachteile verschiedener Behandlungsmöglichkeiten einzuholen.

Nach dem Konzept der Evidence-based Medicine wird zunächst die Frage formuliert: Wie sind bei einem 58jährigen, bisher symptomlosen Patienten mit

Prof. Dr. med. F. Porzsolt, J. Sigle (AiP); AG Klinische Ökonomik, Klinikum der Universität Ulm, D-89070 Ulm.

Prostatakarzinom im Stadium D2 die Ergebnisse verschiedener Therapieformen hinsichtlich Verlängerung der Überlebenszeit, Verhindern der Tumorprogression und Symptomkontrolle?

Anschließend wird eine Literaturrecherche durchgeführt, um die besten Quellen von Evidenz für die Beantwortung der Frage zu finden:

- *Eine Suche in „Best Evidence" (CD-Rom, British Medical Journal Publishing Group) einer Datenbank mit Abstracts von Artikeln, die bestimmte Qualitätskriterien erfüllen, ergibt kein passendes Abstract.*
- *In der MEDLINE-Datenbank wird im Zeitraum 1995-1997 mit verschiedenen Strategien gesucht: Eine Recherche nach „Prostate Carcinoma and Castration" ergibt 81 Artikel, „Prostate Cancer and Castration" 620 und „Advanced Prostate Cancer and Castration" 17 Artikel, darunter randomisierte Studien und ein Overview von 22 Studien.*

Nach einer Durchsicht der Titel und Abstracts dieses Suchergebnisses erschien eine Arbeit von Chodak et al. [5] als am besten geeignet, um Methoden der EBM am Beispiel des beschriebenen Patienten zu demonstrieren (Wir haben bewußt eine Arbeit gewählt, die Beispiele für mögliche Schwächen in der Methodik enthält, welche man erkennen und kritisch bewerten können sollte.): In dieser Arbeit wurde die Therapie mit Bicalutamide (BIC), einem nicht-steroidalen Antiandrogen, mit einer operativen oder medikamentösen Kastration (KA) in bezug auf Häufigkeit von Therapieversagen, Progression der Erkrankung, Überlebenszeit und Beeinflussung verschiedener Variablen aus dem Bereich der Lebensqualität verglichen.

Das EBM-Konzept

Mit „Evidence-based Medicine" bezeichnet man im englischen Sprachgebrauch externe Informationen, die mit wissenschaftlichen Methoden erhoben werden. Im Deutschen wird der Begriff wesentlich breiter eingesetzt: Viele deutsche Kollegen verstehen auch ihre persönliche Erfahrung als „Evidenz". Im folgenden sprechen wir von „externer Evidenz", wenn wir den englischen Begriff „Evidence" meinen, von „interner Evidenz" wenn die persönliche Erfahrung eines einzelnen bezeichnet werden soll.

Um Kosten und Konsequenzen einer Therapie abzuwägen und die externe Evidenz in die persönliche Erfahrung des Arztes zu integrieren, werden vier Schritte empfohlen:

1. Die benötigte Information in beantwortbare Fragen umzusetzen.
2. Die beste verfügbare Evidenz zu finden.
3. Die Validität (Gültigkeit), Bedeutung (Effektgröße) und Brauchbarkeit (klinische Anwendbarkeit) der gefundenen Evidenz kritisch zu bewerten.
4. Die bewertete Evidenz in die klinische Erfahrung zu integrieren und auf die aktuelle Frage anzuwenden.

(Die Schritte 1 und 2 wurden bereits im Szenario veranschaulicht.)

Tabelle 1: Leitfaden für die Bewertung eines Artikels zur Therapie (modifiz. nach G.H. Guyatt et al. [13]).

Validität der Studienergebnisse
Erster Schritt:
– Wurden die Patienten zufällig, d.h. durch Randomisation, den Therapiegruppen zugeordnet?
– Wurden die Daten aller Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, in den Schlußfolgerungen der Studie angemessen berücksichtigt?
– Wie wird über fehlende Daten berichtet, wie werden sie erklärt?
Zweiter Schritt:
– Waren die Patienten und das prüfende Personal „verblindet"?
– Waren die Gruppen zu Beginn der Behandlung vergleichbar? Wie und anhand welcher Parameter wurde dies überprüft?
– Waren die Begleittherapien in den Behandlungsgruppen vergleichbar?
Bedeutung der Studienergebnisse (Effektgröße)
– Wie groß war der absolute Behandlungseffekt?
– Wie genau war der Schätzwert des Behandlungseffekts (Streuung)?
Brauchbarkeit der Studienergebnisse (klinische Anwendbarkeit)
– Können die Ergebnisse auf meinen Patienten übertragen werden?
– Wurden alle klinisch bedeutenden Ereignisse und Ergebnisse berücksichtigt?
– Überwiegt der zu erwartende Nutzen der Therapie die möglichen Nachteile und Belastungen?

Validität (Gültigkeit) der Aussagen einer Studie

Bevor die Ergebnisse einer Studie als valide (gültig) akzeptiert werden, sollte man zunächst die Methodik überprüfen. Ad hoc können die beiden Fragen beantwortet werden, ob in der vorliegenden Studie *die Patienten den Therapiegruppen zufällig, d.h. durch Randomisierung, zugeordnet wurden* und ob *die Daten aller in die Untersuchung aufgenommen Patienten in den Schlußfolgerungen der Studie angemessen berücksichtigt* wurden. Bei positiver Antwort kann in einem zweiten Schritt die für die Bewertung zusätzlich notwendige Information eingeholt werden (Tabelle 1).

Erster Schritt: Therapiezuordnung und Vollständigkeit der Daten. Der Wahrheitsgehalt einer Studie kann durch unbeabsichtigte Selektion von Patienten in die Behandlungsgruppen erheblich beeinflußt werden. Demnach ist bei einer randomisierten Studie vorab zu klären, *ob bei einem Patienten jede der untersuchten Therapien durchgeführt werden könnte.*

Die randomisierte Zuordnung zu den Behandlungsarmen ist bedeutend, weil es zahlreiche überraschende Beispiele gibt, in denen Ergebnisse nichtrandomisierter Studien oder Erfahrungen aus der Praxis in randomisierten Studien nicht bestätigt werden konnten (Tabelle 2). Ein Vergleich der Ergebnisse einiger Studien zeigte, daß die beobachteten Effekte in den nichtrandomisierten Studien größer als in den randomisierten waren [4, 7, 10, 23].

Münch. med. Wschr. 140 (1998) Nr. 1/2 © MMV Medizin Verlag GmbH München, München 1998

Tab. 2: Unerwartete Ergebnisse randomisierter Studien (nach G.H. Guyatt et al. [13]).

Befund	Literatur
Bei Patienten mit Sepsis wird die Mortalität durch Steroide eher erhöht als gesenkt	Bone R.C. et al. [2]
Steroid-Injektionen in Gelenke lindern Rückenschmerzen nicht	Carette S. et al. [3]
Plasmapherese ist bei Patienten mit Polymyositis nicht nützlich	Miller F.W. et al. [16]

Ebenso bedeutend wie die Therapiezuordnung ist die Frage, *ob alle in die Studie aufgenommenen Patienten bei der Datenauswertung angemessen berücksichtigt wurden und zu den Schlußfolgerungen der Studie beigetragen haben.* Herausgefallene Patienten bedeuten fehlende Informationen, was die Ergebnisse einer Studie allzu leicht verfälschen kann: Es ist denkbar, daß in der Kontrollgruppe die Informationen über Patienten mit gutem Ergebnis und in der experimentellen Gruppe die Daten über Patienten mit ungünstigem Ergebnis fehlen.

Bei randomisierten Studien ist außerdem darauf zu achten, daß alle Patienten in genau derjenigen Gruppe ausgewertet werden, in die sie randomisiert wurden, und zwar unabhängig davon, ob sie tatsächlich die in dieser Gruppe vorgesehene Behandlung erhalten haben („Intention to Treat Analysis"). Dieses Prinzip schützt vor einer Verfälschung der Randomisierung und nimmt dafür ein schwächer ausgeprägtes Studienergebnis in Kauf.

Als Beispiel könnte es vorkommen, daß ein Teil der Patienten, die in eine Gruppe A randomisiert wurden, die in dieser Gruppe vorgesehene Therapie im nachhinein ablehnt. Würden diese Patienten nun nachträglich als der Gruppe B zugehörig ausgewertet (was der tatsächlich erhaltenen Therapie entspräche), dann käme dies einer Selektion von Patienten mit schlechter Compliance in die Gruppe A und von Patienten mit guter Compliance in die Gruppe B gleich*, wobei der Effekt der Randomisation verlorengeht und offensichtliche Ungleichheiten zwischen den Gruppen entstehen. Wertet man nach dem Intention-to-Treat-Prinzip aus, tritt dieser Selektionseffekt nicht auf; allerdings mag der Behandlungseffekt nicht mehr so klar erkennbar sein, da ja der experimentell erzeugte Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B in bezug auf die Therapie wegen der teilweise abgelehnten Behandlungen geringer ausfällt.

Zweiter Schritt: Verblindung, Gruppengleichheit, Begleittherapien. Wenn die beiden Fragen im ersten Schritt positiv beantwortet sind, benötigt der Arzt, der eine bisher nicht auf Validität geprüfte Therapie wählt, zusätzlich Informationen zur Vergleichbarkeit der Gruppen, zur „Verblindung" und den Begleittherapien.

Je kleiner die Gruppen, desto höher ist das Risiko, daß sich auch randomisierte Gruppen aufgrund der Zufallsschwankungen bereits zu Beginn der Therapie unterscheiden. Um dieses Risiko so gering wie möglich zu halten, sollte die Verteilung der bekannten prädiktiven Faktoren auf die randomisierten Gruppen geprüft und dokumentiert sein. Falls sich bei Auswertung der Studie zeigt, daß die Prädiktoren ungleich verteilt waren, können die Ergebnisse mit statistischen Methoden adjustiert werden. Das Vertrauen in den Wahrheitsgehalt der Studie wird erhalten bleiben, wenn die Schlußfolgerungen mit und ohne Adjustierung identisch sind. Einfach zu messende und aussagekräftige Prädiktoren für die Überlebenszeit sind einzelne Dimensionen der Lebensqualität, deren einmalige Ermittlung zu Beginn einer Studie wertvolle Information liefert [6].

Patienten, die wissen, daß sie eine neue experimentelle Therapie erhalten, werden ebenso wie ihre Ärzte in der Regel eine positive Erwartungshaltung einnehmen; diese Haltung kann die Wahrnehmung und die Berichterstattung von Ereignissen beeinflussen. Es ist bekannt, daß auch Testergebnisse unterschiedlich ausfallen, je nachdem, ob in der Studie die Prüfer „verblindet" sind oder ob sie die erwarteten Ergebnisse kennen [12].

Letztlich sollte gewährleistet sein, daß die zusätzlich zur experimentellen Therapie durchgeführten Behandlungen (Begleittherapien), in den Behandlungsgruppen gleich sind. Leider werden Begleittherapien in vielen Studien nicht erfaßt oder nach Ermessen der behandelnden Ärzte angewandt. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob die beschriebenen Ziele der Studientherapie auch durch andere, nicht dokumentierte Interventionen (z.B. Steroidtherapie) verursacht sein können. In einer sorgfältig geplanten Studie sind die zulässigen Begleittherapien im Abschnitt „Methoden" beschrieben.

Bewertung der Bedeutung

Die Effektgröße kann nach verschiedenen Darstellungsarten beschrieben werden, z.B. als Reduktion des Relativen Risikos oder Odds-Ratio (bei Metaanalysen) im Vergleich zwischen Experimental- und Kontrolltherapie („Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines Re-Infarkts um 14%" oder „Die Odds-Ratio für einen Re-Infarkt unter Experimental- vs. Kontrolltherapie ist 6:7"). Die Bedeutung dieser Aussagen für die Praxis ist unter anderem noch abängig von der Prävalenz der betrachteten Ereignisse.

Für die Praxis interessanter wäre die Frage: Wieviele Patienten muß ich behandeln (z.B. Betablocker nach Herzinfarkt geben), um bei einem Patienten das unerwünschte Ereignis (z.B. eine tödliche Arrhytmhie) zu verhindern? Die Antwort läßt sich leicht errechnen („Number Needed to Treat" = NNT):

- Zunächst bestimmt man den Anteil der Patienten, bei dem das unerwünschte Ereignis in der Kontroll-

*) In verschiedenen Studien wurde bei Patienten mit guter Compliance z.B. längeres Überleben beobachtet als bei Patienten mit schlechter Compliance, selbst wenn die Behandlung lediglich aus Plazebo bestand [1, 8, 11, 14, 15, 17].

gruppe auftritt („Control Event Rate" = CER = Anzahl Ereignisse / Anzahl der Patienten).
- Dann bestimmt man den Anteil der Patienten, bei welchem das unerwünschte Ereignis in der Experimentalgruppe auftritt („Experimental Event Rate" = EER = Anzahl Ereignisse / Anzahl der Patienten).
- Die Differenz zwischen diesen beiden Werten ergibt die absolute Risikoreduktion („Absolute Risk Reduction" = ARR = CER minus EER)*.
- Die NNT ergibt sich aus dem Kehrwert der ARR (NNT = 1/AAR).

Bewertung der Anwendbarkeit

Für die Beurteilung der Anwendbarkeit von Studienergebnissen ist es erforderlich, daß genaue Vorstellungen über Ziele und Risiken der Therapie bestehen. Diese Ziele und Risiken des Patienten sollten mit jenen der Studie näherungsweise übereinstimmen.

Generell kann man davon ausgehen, daß eine Therapie aus der Sicht des Patienten als nützlich angesehen wird, wenn *Quantität und/oder Qualität des Lebens* günstig beeinflußt werden können. Nachgewiesene Wirksamkeit allein, z.B. durch Verbesserung biochemischer oder physikalischer Parameter, wird aus Sicht des Patienten nicht notwendigerweise als nützlich empfunden; entscheidend ist der Einfluß auf die beiden genannten Dimensionen, die wir zur Quantifizierung des Nutzens medizinischer Maßnahmen diskutiert haben [19].

*) Bezieht man die Absolute Risiko-Reduktion (ARR) auf den Ausgangswert, d.h. auf die Ereignisrate in der Kontrollgruppe (CER), ergibt sich die Relative Risiko-Reduktion („Relative Risk Reduction" = RRR = ARR/CER), die nur zusammen mit der ARR berichtet werden sollte, um Fehlschlüsse zu vermeiden: Eine ARR von 0,0005% bei CER = 0,001% entspräche einer Relativen Risiko-Reduktion von RRR = ARR/CER = 0,0005/0,001, also 50% – auf den ersten Blick bemerkenswert! Wenn jedoch das zu verhindernde Ereignis nur selten auftritt, wird das Risiko des einzelnen Patienten durch die untersuchte Intervention zwar um 50% gesenkt, aber eben nur von 1 in 100 000 auf 1 in 200 000. Man müßte somit NNT = 1/ARR = 1/0,0005% = 1/0,000005 = 200 000 Patienten behandeln, um bei einem einzigen den erwünschten Effekt zu erzielen!

Zurück zum Szenario

Therapiezuordnung und Vollständigkeit der Daten: *Die Patienten wurden den Therapiegruppen durch Randomisierung zugeordnet. Diejenigen, denen eine Orchiektomie wegen des körperlichen Zustandes nicht zugemutet werden konnte, wurden vor der Randomisierung ausgeschlossen. Es wird nicht berichtet, wieviele Patienten insgesamt in die Studie eingeschlossen wurden. Alle 486 Patienten, die den Endpunkt „Therapieversagen" oder die „Kontrolle nach 3 Monaten" erreicht hatten, wurden ausgewertet. Für die Analyse der Überlebenszeit wurden 516 Patienten berücksichtigt.*

Subjektive Kriterien und die Variablen der Lebensqualität wurden nur bei Patienten erhoben, die bei Studienbeginn symptomatisch waren. – Günstig wäre es, explizit über Ein- und Ausschlußkriterien sowie die Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten, der randomisierten Patienten, der im Studienverlauf herausgefallenen Patienten und die Begründungen dieser Ausfälle zu berichten.

Gruppengleichheit, Verblindung, Begleittherapien: *Zur Verblindung werden keine Angaben gemacht. Die Gruppen waren zu Beginn der Therapie vergleichbar, eine Tabelle mit diesbezüglich überprüften Parametern ist eingefügt. Begleittherapien werden nicht erwähnt.*

Zusammenfassende Bewertung der Validität: *In der betrachteten Arbeit können mögliche methodische Schwächen, insbesondere in bezug auf Patientenselektion und ausreichende Erhebung der Lebensqualitäts-Parameter, nicht ausgeschlossen werden. Deshalb können ihre Ergebnisse nicht ohne Vorbehalt als valide betrachtet werden.*

Bedeutung der Studienergebnisse: *In der Studie wird als „Wirksamkeit" das Verhindern der Tumorprogression definiert. Nach dieser Definition ist die Wirksamkeit der Kastration größer (ARR = 11%; NNT = 9) als diejenige der BIC-Therapie. Allerdings wird dieser Effekt ausschließlich durch objektive Tumorprogression, nicht z.B. durch Todesfälle, gestützt. In bezug auf die Überlebenszeit wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet.*

Bei der Besserung der Symptome ergab sich ein Vorteil der BIC-Gruppe (ARR = 6,7%; NNT = 15) gegenüber der KA-Gruppe. – Unter den sonstigen Wirkungen war die Reduktion des Prostata-spezifischen Antigens und des Testosterons in der KA-Gruppe wesentlich deutlicher als in der BIC-Gruppe.

An Nebenwirkungen waren Brustschmerzen und Gynäkomastie in der BIC-Gruppe häufiger, während urogenitale Symptome und Hitzewallungen in der KA-Gruppe häufiger beobachtet wurden.

Brauchbarkeit der Studienergebnisse: *In der Studie wurden alle klinisch bedeutenden Ereignisse und Ergebnisse berücksichtigt; Begleiterkrankungen und deren Therapien sind im vorliegenden Fall nicht entscheidend. Die Patienten der Studie sind mit dem des Szenarios vergleichbar. – Allerdings lassen die beschriebenen Schwächen es problematisch erscheinen, allein auf diese Arbeit eine Empfehlung an den Patienten zu stützen.*

Die individuelle Beratung: *Für die eingangs gestellte Frage kann wegen der uneinheitlichen Aussagen der Studien auch nach Durchsicht aller relevanten Arbeiten, die über eine ausführlich MEDLINE-Recherche gefunden wurden, keine klare Empfehlung gegeben werden, die ausschließlich auf externer Evidenz beruht. Unser Beispiel zeigt, daß in diesem Fall – wenn die externe Evidenz keine einheitliche Lösungen anbietet – die persönliche Erfahrung des Arztes, die „interne Evidenz", für die Beratung des Patienten erforderlich ist.*

Anmerkung:
Suchstrategie und Ergebnisse der MEDLINE-Recherche sind auf Anfrage bei den Autoren erhältlich.

Literatur in den Sonderdrucken.

Münch. med. Wschr. 140 (1998) Nr. 1/2 © MMV Medizin Verlag GmbH München, München 1998

Literatur

1. **Asher W.L., Harper H.W.:** Effect of human chorionic gonadotropin on weight loss, hunger, and feeling of well-being. Am. J. Clin. Nutr. 26 (1973) 211-218.
2. **Bone R.C., Fisher C.J., Clemmer T.P. et al.:** Controlled trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med. 317 (1987) 653-658.
3. **Carette S., Marcoux S., Truchon R. et al.:** A controlled trial of corticosteroid injections into facet joints for chronic low back pain. N. Engl. J. Med. 325 (1991) 1002-1007.
4. **Chalmers T.C., Celano P., Sacks H.S., Smith H. (Jr):** Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. N. Engl. J. Med. 309 (1983) 1358-1361.
5. **Chodak G., Sharifi R., Kasimis B. et al.:** Single-agent therapy with bicalutamide: A comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. Urology 46 (1995) 849-855.
6. **Coates A., Porzsolt F., Osoba D.:** Quality of life in oncology practice: Prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy. Eur. J. Cancer 33 (1997) 1025-1030.
7. **Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F.:** How study design affects outcomes in comparisons of therapy . I: Medical. Stat med 1989; 8:441-454
8. **Coronary Drug Project Research Group:** Influence on adherence treatment and response of cholesterol on mortality in the Coronary Drug Project. N. Engl. J. Med. 303 (1980) 1038-1041.
9. **Drummond M.F., Stoddart G.L., Torrance G.W.:** Methods for the economic evaluations of health care programmes. Oxford Medical Publications 1987, S 5-17.
10. **Emerson J.D., Burdick E., Hoaglin D.C. et al.:** An empirical study of the possible relation of treatment differences to quality scores in controlled randomized clinical trials. Controlled Clinical Trials 11 (1990) 339-352.
11. **Fuller R., Roth H., Long S.:** Compliance with disulfiram treatment of alcoholism. J. Chronic Dis. 36 (1983) 161-170.
12. **Guyatt G.H., Pugsley S.O., Sullivan M.J. et al.:** Effect of encouragement on walking test performance. Thorax 39 (1984) 818-822.
13. **Guyatt G.H., Sackett D.L., Cook D.J.:** Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? J. Amer. Med. Ass. 270 (1993) 2598-2601.
14. **Hogarty G.E., Goldberg S.C.:** Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients: one-year relapse rates. Arch. Gen. Psychiatry 28 (1973) 54-64.
15. **Horwitz R.I., Visoli C.M., Berman L. et al.:** Treatment adherence and risk of death after myocardial infarction. Lancet 336 (1990) 542-545.
16. **Miller F.W., Leitman S.F., Cronin M.E. et al.:** Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. N. Engl. J. Med. 326 (1992) 1380-1384.
17. **Pizzo P.A., Robichaud K.J., Edwards B.K. et al.:** Oral antibiotic prophylaxis in patients with cancer: A double-blind randomized placebo-controlled trial. J. Pediatr. 102 (1983) 125-133.
18. **Porzsolt F., Wirth A., Mayer-Steinacker R. et al.:** Qualitätssicherung in der Onkologie: Zieldefinition und Zielerreichung am Beispiel von Therapieempfehlungen des Interdisziplinären Onkologischen Konsils des Tumorzentrums Ulm. Münch. Med. Wschr. 136 (1994) 371-376.
19. **Porzsolt F., Druckrey, E.:** Zur Bewertung medizinischer Maßnahmen. Strahlenther. Onkol. 171 (1995) 371-378.
20. **Porzsolt F., Wirth A., Mayer-Steinacker R. et al.:** Quality assurance by specification and achievement of goals in palliative cancer treatment. Cancer Treatment Reviews 22 (1996) 41-50.
21. **Porzsolt F.:** Klinische Ökonomik - ein Leitfaden für ökonomisches Arbeiten in der Klinik und Praxis. Med. Klin. 91 (1996) 531-535.
22. **Porzsolt F., Kunz R.:** Evidence-Based Medicine: Medizinischer Fortschritt nicht nur an einer Front. (Editorial). Evidence Based Medicine (Deutsche Ausgabe) 1 (1997) 2, 1
23. **Sacks H.S., Chalmers T.C., Smith H. (Jr):** Randomized versus historical assignment in controlled clinical trials. Am. J. Med. 309 (1983) 1353-1361.