

Forum 2020 · 35:382–390

<https://doi.org/10.1007/s12312-020-00841-9>

Online publiziert: 11. September 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020



**Michael Schlander**<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Division Gesundheitsökonomie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup> Medizinische Fakultät Mannheim und Alfred-Weber-Institut Heidelberg, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>3</sup> Institute for Innovation & Valuation in Health Care (InnoVal-HC), Wiesbaden, Deutschland

# PRO („patient-reported outcomes“) und Lebensqualität in der Onkologie

In jedem Jahr wird rund eine halbe Million Einwohner in Deutschland mit der Diagnose „Krebs“ konfrontiert. Jeder zweite Bürger muss damit rechnen, mindestens einmal in seinem Leben an einem bösartigen Tumor zu erkranken. Was bedeutet das für diese Patienten? Allen erzielten Fortschritten zum Trotz ist die Suche nach Antworten insgesamt eher ernüchternd, speziell dann, wenn nach belastbaren Informationen für die Situation in Deutschland gesucht wird.

## Relevanz von PRO-Daten

Das ist einerseits so wegen der dramatischen Konsequenzen für viele Patienten: Immer noch muss mehr als ein Drittel damit rechnen, innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung an der Krebserkrankung zu versterben. Dabei sind die Überlebenseaussichten maßgeblich abhängig von der Tumorart und dem Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Sie reichen (5 Jahre nach Diagnose) von unter 20 % für bösartige Tumoren der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse bis zu über 90 % für das maligne Melanom der Haut, für Hoden- und für Prostatakrebs [36].

Über das Risiko eines vorzeitigen Todes hinaus gehen viele Krebserkrankungen einher mit eingeschränkter Lebensqualität, zerstörten Lebensplänen und zu alledem mit nicht selten aggressiven Therapien, die ihrerseits mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden sind. Dazu treten weitreichende sozioökonomische Konsequenzen auf – nicht nur für die betroffenen Patienten selbst [20, 26, 28, 41, 46], sondern auch für ihre Familien, Angehörigen und Freunde. Selbst nach überstandener Erkrankung („Heilung“) kämpfen viele Patienten („cancer survivors“) mit Langzeitfolgen, die nicht nur ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Rezidiv oder einen Zweitumor umfassen, sondern v. a. auch bei jüngeren Betroffenen (nachgewiesen z. B. für Darmkrebspatienten [43]) gehäuft mit spezifischen körperlichen, psychosozialen und finanziellen Problemen einhergehen können, selbst wenn sich mit den üblicherweise eingesetzten Instrumenten der Lebensqualitätsmessung (siehe unten) oft keine signifikanten Einschränkungen mehr nachweisen lassen [1–3, 18].

## Verfügbarkeit aussagekräftiger PRO-Daten

Andererseits aber sind gerade mit Blick auf die Intensität der nationalen und internationalen Krebsforschung die Lücken der verfügbaren Daten zu „patient-reported outcomes“ (PRO) ernüchternd. Erst in jüngerer Zeit beginnt (nicht nur) in Deutschland die Patien-

tenperspektive die Aufmerksamkeit zu gewinnen, die ihr im Zeichen einer am Nutzen für die Patienten ausgerichteten Medizin (Stichwort „patient-centered care“) zukommen sollte. Aber selbst in der vergleichsweise sehr hoch entwickelten Systematik der Evaluation neuer Medikamente im Rahmen arzneimittelrechtlicher Zulassungsverfahren und nachfolgender sozialrechtlicher Nutzenbewertungen spielt die Patientenper-

### Abkürzungen

EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität („health-related quality of life“)
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health (WHO)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAU	„multi-attribute utility theory“
PRO	„patient-reported outcome(s)“; IQWiG: auch „patient-relevant outcome(s)“
SG	Standard Gamble
TTO	Time Trade-Off
VAS	„visual analogue scale“

### Autor



**Prof. Dr. med. Michael Schlander, M.B.A.**  
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

**Tab. 1** Klassifikation von Instrumenten zur Messung von PRO („patient-reported outcomes“). (Nach Valderas und Alonso [44])

A. Konstrukt	
A.1	Symptome: vorgeschlagene Klassifizierung mittels ICD-10
A.2	Funktionsstatus: vorgeschlagene Klassifizierung mittels ICF
A.3	Gesundheitswahrnehmung
A.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
A.5	Andere gesundheitsbezogene PRO: Zufriedenheit mit der Versorgung, Benachteiligung („disadvantage“), Belastbarkeit („resilience“)
B. Zielpopulation	
B.1	Alter: alle Altersgruppen (Kinder, Adoleszente, Erwachsene oder Senioren)
B.2	Geschlecht: alle (weiblich oder männlich)
B.3	Erkrankung (vorgeschlagene Klassifizierung mittels ICD-10)
B.4	Kulturkreis (Nationalität, Sprache)
C. Messmethodik	
C.1	Metrik: Psychometrie, Ökonometrie, Klinimetrie, andere
C.2	Dimensionalität: Index-, Profil- oder kombinierte Instrumente
C.3	Flexibilität (Adaptationsfähigkeit; „adaptability“): komplette, teilweise oder keine Standardisierung (Individualisierung)

ICD-10 International Classification of Diseases (10. Überarbeitung), ICF International Classification of Functioning, Disability and Health, HRQoL „health-related quality of life“

spektive eine erstaunlich geringe Rolle. In beiden Kontexten wird zwar die gesundheitsbezogene Lebensqualität („health-related quality of life“ [HRQoL]) als relevantes Effektivitätskriterium genannt, doch belegen Analysen der Zulassungspraxis der European Medicines Agency (EMA) für den Zeitraum von 2009 bis 2013, dass nur für 37 von 68 neuen Indikationen die Lebensqualität als sekundärer Endpunkt in den klinischen Zulassungsstudien untersucht und nur in 7 der 68 erteilten Zulassungen eine signifikante Verbesserung der HRQoL nachgewiesen wurde [11]. Eine Beteiligung von Patienten war weder für die Forschungsfragen und das Studiendesign noch für die Interpretation und Publikation der Studienergebnisse nachweisbar [11, 32]. Die diesbezügliche Situation in den Vereinigten Staaten ist nicht besser [10, 25].

### PRO-Daten in der Nutzenbewertung in Deutschland

In Deutschland wird seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln auf „patientenrelevante Zielgrößen“ (notabene nicht „patienten-

berichtete“ Zielgrößen!) abgestellt, welche in Umsetzung der Vorgaben des Sozialgesetzbuchs V (§35 Abs. 1b SGB V) als Veränderungen der „1) Mortalität, 2) Morbidität (Beschwerden und Komplikationen), 3) gesundheitsbezogene(n) Lebensqualität“ konkretisiert werden. „Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (IQWiG-Methodenpapier V6.0, Entwurf vom 05. Dezember 2019, pp. 43 ff. [23]). In der Bewertungspraxis des IQWiG spielt die HRQoL als eigenständige Variable faktisch bislang eine eher untergeordnete Rolle [22], was durchaus mit dem Kontext dessen weiterer Auslegung von PRO im aktuellen Methodenpapier in Einklang steht; so heißt es dort wörtlich: „Ergänzend kann der interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand der Behandlung berücksichtigt werden. Auch die *Patientenzufriedenheit* kann ergänzend einbezogen werden, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. *Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser beiden Zielgrößen jedoch nicht ergeben*“ (Kursivsatz hinzugefügt; [23]). Hinter der nur

scheinbar geringfügigen Verschiebung von „patient-reported outcomes“ zu „patient-relevant outcomes“ bei gleichbleibendem Akronym schlummert eine fundamentale Divergenz der Perspektiven: hier der autonome Patient, der Informationen über den erwartbaren „Nutzen“ medizinischer Maßnahmen benötigt, dort die in der Tradition ihres oft biologisch geprägten naturwissenschaftlichen Wissens in den Rollen von „Leistungserbringern“ (z. B. Ärzte) oder auch „Entscheidungssträgern“ (z. B. im Gemeinsamen Bundesausschuss [G-BA] oder im Medizinischen Dienst der Krankenversicherung [MDK]) auftretenden klinischen und gesundheitspolitischen Experten.

### Definition und Spektrum von PRO

Der Ansatz des IQWiG erscheint insoweit also enger und auch perspektivisch anders gefasst als die Intention, die der Idee patientenberichteter Outcomes (PRO) zugrunde liegt. So vielfältig die Konzepte von PRO und die dazugehörigen Instrumente sein mögen – der gemeinsame Nenner ist, dass die Daten ausschließlich von den betroffenen Patienten selbst stammen, also deren subjektives Erleben und Erfahrung reflektieren sollen. Es handelt sich *per definitionem* um Endpunkte, über die (letztendlich nur) der Patient selbst Auskunft geben kann und die keiner Interpretation und Wertung durch Dritte unterworfen werden sollen bzw. (normativ in der wegweisenden Definition der FDA von 2009) dürfen [12]. Das gilt insbesondere für Phänomene wie Schmerzen, Erschöpfungszustände („fatigue“), psychische Belastungen („emotional distress“), Zufriedenheit, aber auch Aufwand und sozioökonomische Belastungen einschließlich der Möglichkeit (Befähigung, „capability“; [40]) zur Teilhabe an sozialen und kulturellen Aktivitäten – mindestens soweit diese Befähigung in einem Zusammenhang mit der Gesundheit der Patienten steht. Es ist ersichtlich, dass das zugrunde gelegte Verständnis von Gesundheit hier eine große Rolle spielt. Die besondere Bedeutung von PRO ergibt sich gerade auch daraus, dass viele biologische und

medizinisch-klinische Parameter nur schwach mit der Krankheitserfahrung der Patienten korrelieren [7] und dass zudem ihre relative Wertigkeit aus der Perspektive der betroffenen Patienten sehr stark kontextabhängig sein kann.

Die breite Definition von PRO lässt Spielraum für eine Vielzahl von Konstrukten unter ihrem Oberbegriff. Sie können sich beispielsweise auf das Erleben von Symptomen, des funktionalen Status, die Gesundheitswahrnehmung, die HRQoL oder auch auf anderes wie Zufriedenheit mit der Versorgung, wahrgenommene Benachteiligung, Resilienz u. v. a. m. beziehen [44]. Die verfügbaren Instrumente differieren darüber hinaus nicht nur in ihrer Eignung für unterschiedliche Zielpopulationen, sondern v. a. auch in ihrer jeweiligen Methodik (▣ Tab. 1).

Im konkreten Fall ergibt sich die Eignung eines Instruments – abstrahierend von seiner Qualität (mit den wesentlichen Dimensionen konzeptionelles Modell, Metrik, Reliabilität, Validität, Sensitivität, Interpretierbarkeit, Praktikabilität [45]) – aus der jeweiligen Forschungsfrage. Das betrifft nicht nur die Eignung für eine bestimmte Patientengruppe: Ein gutes diagnostisches Instrument ist selten das bestgeeignete Instrument zur Verlaufskontrolle, zur Messung therapeutischer Wirksamkeit oder zur (vergleichenden) Bewertung von Outcomes – erst recht dann nicht, wenn die Absicht besteht, eine vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation durchzuführen.

### Instrumente zur Messung der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität

Zwar sind patientenrelevante Outcomes keinesfalls auf die HRQoL beschränkt. Dennoch haben die zahlreichen Methoden zur Bestimmung der HRQoL derzeit die größte praktische Bedeutung. Hier müssen grundsätzlich krankheitsspezifische von „generischen“ und Profil- von Indexinstrumenten unterschieden werden (▣ Tab. 2).

Das vermutlich wichtigste, weil am besten validierte und am breitesten eingesetzte generische Profilinstrument ist das Short Form 36 (SF-36; ▣ Tab. 3), das u. a.

Forum 2020 · 35:382–390 <https://doi.org/10.1007/s12312-020-00841-9>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

M. Schlander

## PRO („patient-reported outcomes“) und Lebensqualität in der Onkologie

### Zusammenfassung

Im Zeichen patientenorientierter Medizin stehen die gesundheitsbezogenen Bedürfnisse und Wünsche der Patienten an zentraler Stelle. Um Krebspatienten nicht nur unter biologischen und klinischen Gesichtspunkten optimal zu behandeln, müssen auch die mentalen, psychosozialen und finanziellen Dimensionen der Erkrankung und ihrer Behandlung in den Blick genommen werden. Das erfordert ein tiefes Verständnis der Präferenzen, Erwartungen und Erfahrungen aus der Perspektive der betroffenen Patienten. Diesem Ziel dient die Forschung über patientenberichtete Outcomes („patient-reported outcomes“ [PRO]) und subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität („health-related quality of life“ [HRQoL]). Die vorliegende Übersicht erörtert einige der wiederkehrenden Fragen, die im Zusammenhang mit der Anwendung präferenzbasierter Instrumente zur Messung der HRQoL auftreten. Trotz massiver Forschungsanstrengungen, substantiellen Fortschritten und großem Interesse am Thema wird das Potenzial der verfügbaren

Instrumente noch immer nicht ausgeschöpft. Das ist besonders auffällig im Zusammenhang mit der Zulassung neuer Arzneimittel. Darüber hinaus besteht ein großer Nachholbedarf an Forschung zu PRO über die HRQoL hinaus, um die weitreichenden psychischen, sozialen und finanziellen Konsequenzen von Krebserkrankungen besser zu verstehen. Deshalb sollten Analysen der sozioökonomischen Folgen („socioeconomic impact analyses“) aus der Perspektive der Patienten und ihrer Angehörigen – sowohl versorgende und pflegende als auch abhängige wie beispielsweise Kinder – mit hoher Priorität versehen werden, um belastbare Daten über Umfang und Größe des Problems zu generieren und um besonders davon betroffene („vulnerable“) Patientengruppen zu identifizieren.

### Schlüsselwörter

Krebs · Gesundheitsbezogene Lebensqualität · Messinstrumente · Evaluation · Gesundheitsökonomie

## Patient-reported outcomes (PRO) and quality of life in oncology

### Abstract

It is widely accepted that with patient-centered care, attempting to meet the patient's individual health needs and desired outcomes should be a primary objective of healthcare provision. In order to treat patients not only from a biological and clinical perspective but to also take into account the mental, psychosocial and financial dimensions of cancer and cancer care, the expectations and experience of patients need to be understood. This requires research into patient-reported outcomes (PRO), including but not limited to (self-reported) health-related quality of life (HRQoL). This article provides a brief overview of some of the recurring issues that arise when preference-based instruments are used to measure the HRQoL of cancer patients. Despite massive research efforts, substantial progress, and considerable interest, these instruments have

not yet been used to their full potential. This observation is particularly striking in the context of approval of new cancer drugs. There is also a need for more research into PROs beyond HRQoL, which include the potentially far-reaching psychological, social, and financial consequences of cancer. It is therefore suggested to prioritize socioeconomic impact analyses from the perspective of patients and their relatives, including both caregivers and dependents (e.g. children), with a view towards generating robust evidence on the full dimension of the issue and towards identifying particularly vulnerable patient groups.

### Keywords

Neoplasms · Health-related quality of life · Measurement · Evaluation · Health economics

**Tab. 2** Klassifikation von Instrumenten zur Messung der HRQoL („health-related quality of life“) und Beispiele: Einige verbreitet eingesetzte Instrumente mit generell gut dokumentierten Testeigenschaften werden hier nur exemplarisch für die enorme Vielzahl an Erhebungsinstrumenten genannt

	Krankheitsspezifische Instrumente (oft sensitiver, oft umfassender)	Krankheitsübergreifende („generische“) Instrumente (deskriptiv oder präferenzbasiert)
Profilinstrumente (meist psychometrisch)	QLQ-C30 (EORTC-entwickeltes Instrument mit 5 funktionalen und 3 Symptomskalen sowie weiteren spezifischen Einzel-Items einschließlich einer Frage zu finanziellen Folgen) FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy: Gruppe von krebs- und krebsartenspezifischen Instrumenten)	Nottingham Health Profile (6 Dimensionen mit insgesamt 38 Items) Sickness Impact Profile (mit 12 Kategorien und Summenscore) SF-36
Indexinstrumente (oft nutzen-theoretisch)	–  Manche Profilinstrumente erlauben mittels Algorithmen, die durch Mapping auf ein Indexinstrument generiert wurden, ebenfalls die Berechnung von Nutzenindizes	Karnofsky-Index (kein PRO, da Fremdbeurteilung!)  15D AQoL-4D/-8D EQ-5D HUI-3 SF-6D (SF-12; SF-36) QWB

*EORTC* European Organisation for Research and Treatment of Cancer, *SF* Short-Form-Gesundheitsfragebogen, *PRO* „patient-reported outcomes“, *AQoL* Assessment of Quality of Life, *EQ* EuroQoL, *HUI* Health Utilities Index, *QWB* Quality of Well-Being Scale

auch im Rahmen des Deutschen Bundesgesundheitsurvey eingesetzt wurde [14, 30]. Vom SF-36 existieren verschiedene Versionen einschließlich validierter Kurzformen (SF-6D, SF-12). Das SF-36 ist das einzige Profilinstrument, aus dem sich direkt ein präferenzbasierter Nutzenscore ableiten lässt [5, 6]. Das erfordert bei anderen Profilinstrumenten und insbesondere bei krankheitsspezifischen Instrumenten den Umweg über Mapping-Studien und daraus abgeleitete Umrechnungsalgorithmen, was nicht ohne weitere Limitationen möglich ist.

**Krankheitsspezifische Instrumente**

Krankheitsspezifische Profilinstrumente zeichnen sich gegenüber krankheitsübergreifenden und v.a. gegenüber den Indexinstrumenten in der Regel durch eine höhere Sensitivität und oft durch eine breitere Abdeckung des als relevant angesehenen Outcome-Spektrums aus. Das trifft insbesondere zu auf die in der Onkologie weit verbreiteten krebsspezifischen Messinstrumente, den EORTC QLQ-C30 und die Gruppe der FACT(Functional Assessment of Cancer Therapy)-Fragebögen [6, 8]. Für beide Instrumente – am meisten für den

QLQ-C30 – wurden zahlreiche Mapping-Studien vorgelegt mit dem Ziel, die Messungen in indikationsübergreifend interpretierbare Nutzwerte zu transformieren. Die Leistungsfähigkeit der so entwickelten Algorithmen variierte von Studie zu Studie so stark, dass keine klare Empfehlung für ein bestimmtes Vorgehen ableitbar ist. Selten wurde eine (direkte) Präferenzbestimmung mittels der Methode des Time Trade-Off oder auch, weniger verlässlich, einer visuellen Analogskala versucht [6]. In den meisten Fällen wurde als (indirektes) Referenzinstrument der EQ(EuroQoL)-5D gewählt, seltener der SF-6D [21, 27]. Die Wahl des Referenzinstruments ist insoweit kritisch, als dass sich die Sensitivität der einzelnen Instrumente stark unterscheidet und ausgerechnet der EQ-5D psychosoziale Belastungen nicht gut abbildet (siehe unten).

Nicht zu den PRO-Instrumenten gehört dagegen beispielsweise der oft verwendete Karnofsky-Index, der in 11 Kategorien den Grad der Funktionseinschränkung hinsichtlich Gesundheitszustand, körperlicher Aktivität, Arbeit und Selbstversorgung auf einer Skala von 0 bis 100 abbildet, weil er keine Selbstbeurteilung beinhaltet.

**Krankheitsübergreifende („generische“) Indexinstrumente**

Ein für vergleichende Evaluationen geeignetes Instrument sollte idealerweise neben einer hohen Reliabilität und Validität sowie Sensitivität für die relevanten Veränderungen des Gesundheitszustands die Präferenzen der Patienten berücksichtigen und darüber hinaus indikationsübergreifende Vergleiche ermöglichen. Soll das Instrument außerdem auch für gesundheitsökonomische Kosten-Nutzwert-Analysen verwertbare Daten liefern, muss es mit den Ankern 0 (für Tod) und 1 (für perfekte Gesundheit) normierte kardinalskalierte Werte liefern – d.h. gleichen gemessenen absoluten Differenzen müssen gleichgroße Wertabstände entsprechen [6].

Ein weit verbreitetes Missverständnis zwischen Medizinern und Ökonomen gilt dem entscheidenden Unterschied zwischen Messung und Bewertung. Aus psychometrischer Perspektive besteht das Interesse in der Regel daran, Gesundheitszustände und ihre Beeinträchtigungen differenziert nach den einzelnen Dimensionen zu erfassen, was dann zu einem Profilinstrument führt – unabhängig davon, ob daraus (Teil- oder Gesamt-)Summenscores gebildet werden. Aus ökonomischer Sicht ist dagegen derjenige Wert entscheidend, welchen Patienten den einzelnen Dimensionen, ihren Komponenten und ihrer Veränderung beimessen; nur so werden einzelne Interventionen übergreifend vergleichende Aussagen möglich. Typischerweise wird der (im Übrigen stets subjektive) Wert aus Patientensicht mit der Größe einer biologischen oder klinischen Veränderung zusammenhängen, aber es wäre naiv, von einer perfekten Korrelation auszugehen. Beispielsweise kann eine große Steigerung der Fähigkeit zum Treppensteigen für einen hospitalisierten Patienten von eher geringem Nutzen sein, verglichen mit dem Bewohner eines nicht barrierefreien Hauses in Steilhanglage, während umgekehrt unter Umständen schon kleine Verbesserungen von Schmerzzuständen sehr hoch bewertet werden könnten.

Deshalb werden für Bewertungen und folgerichtig für gesundheitsökono-



**Tab. 3** Dimensionen und Summenscores des SF(Short Form)-36-Health-Survey-Instruments: Aus 36 Items lassen sich 8 Dimensionen und 2 daraus abgeleitete Summenscores für körperliche und psychische Gesundheit bestimmen [6]

Skala	Dimensionsbezeichnung		Anzahl Items
PF	Körperliche Funktionsfähigkeit	„Physical functioning“ (PF)	10
RP	Körperliche Rollenfunktion	„Role limit, physical“ (RP)	4
BP	Körperliche Schmerzen	„Bodily pain“ (BP)	2
GH	Allgemeiner Gesundheitszustand	„General health“ (GH)	6
PCS	Summenscore „Körperliche Gesundheit“	Physical Health Component Summary Score	(PF, RP, BP, GH)
VT	Vitalität	„Vitality“ (VT)	4
SF	Soziale Funktionsfähigkeit	„Social functioning“ (SF)	2
RE	Emotionale Rollenfunktion	„Role limit, emotional“ (RE)	3
MH	Psychisches Wohlbefinden	„Mental health“ (MH)	5
MCS	Summenscore „Psychische Gesundheit“	Mental Health Component Summary Score	(VT, SF, RE, MH)

**Tab. 4** Präferenzbasierte Indexinstrumente zur Messung der HRQoL („health-related quality of life“)

Instrument	15D	AQoL-8D	EQ-5D/-5L (-3L)	HUI-3	QWB	SF-12 (SF-6D)
Messung (Skalierungsinstrument)	RS	TTO	TTO	SG	RS	SG
Dimensionen	15	8	5	8	5	2 (6)
Ausprägungsgrade (Levels je Item)	4–5	4–6	5 (3)	5–6	2–3	4–6
Gesundheitszustände („health states“)	31 Mrd.	16,8 Mio.	3.127 (243)	972.000	945	18.000

AQoL Assessment of Quality of Life, EQ EuroQoL, HUI Health Utilities Index, QWB Quality of Well-Being Scale, SF Short Form, RS Rating Scale (Visual Analogue Scale, VAS), SG Standard Gamble, TTO Time Trade-Off

mische Evaluationen nutzentheoretisch fundierte Instrumente gefordert. 6 den Kriterien der Erwartungsnutzen- oder MAU („multi-attribute utility“)-Theorie ganz oder überwiegend genügende Instrumente wurden entwickelt, um krankheitsübergreifende Vergleiche und gesundheitsökonomische Evaluationen zu ermöglichen: Der früher in Nordamerika sehr verbreitete QWB (Quality of Well-Being Scale), das 15D-Instrument, der HUI(Health Utilities Index)-3, der EQ-5D-3L – nunmehr als EQ-5D-5L – und der SF-6D aus der SF-36-Familie, sowie der AQoL (Assessment of Quality of Life) in seinen verschiedenen Iterationen (für Erwachsene -4D und -8D; [6, 19, 33–35]; vgl. **Tab. 4**). Während die Werte für den QWB und für den 15D in der Ursprungsfassung mittels einer einfachen visuellen Analogskala (Rating Scale-Verfahren) generiert wurden, kamen für die 4 anderen Instrumente die theoretisch besser begründeten wahlbasierten Verfahren des Standard Gamble oder des Time Trade-Off zum Einsatz [6].

Aber auch über das Bewertungsverfahren selbst hinaus unterscheiden sich

die 6 Nutzeninstrumente erheblich, was nicht nur Abstufung („level“) der Items betrifft, sondern auch im angewendeten Modellierungsverfahren (additiv oder multiplikativ, mit oder ohne Interaktionsterm, statistisch oder MAU-theoretisch) und v.a. in ihren deskriptiven Systemen und erfassten Dimensionen ([33–35, 39]; vgl. **Tab. 5**).

Es wurde deshalb in zahlreichen (meist paarweise angelegten) Vergleichsstudien versucht, Algorithmen („cross-walks“) zur Umrechnung der Werte eines Instruments in jene eines zweiten Instruments (als Referenz für „konvergente Validität“ benutzen) zu generieren. In wenigen groß angelegten Studien wurden 5 oder mehr Instrumente gleichzeitig untersucht [16, 19, 29, 33–35, 39]. 3 Vergleichsstudien untersuchten die Korrelation der jeweiligen Nutzwertindizes und fanden eine auffallend niedrige wechselseitig erklärte Varianz (und damit eine problematische konvergente Validität; [16, 19, 33, 34]). Die jüngste dieser Studien, das internationale MIC („multi-instrument comparison“)-Projekt [33–35], hatte einen deutschen Arm (mit einer Stichprobengröße von

$n = 1269$ ). **Tab. 6** gibt die (gut mit der Gesamtauswertung auf Basis von  $n = 8022$  Teilnehmern korrespondierenden) Korrelationen aus der deutschen Teilstudie wieder [39].

Psychometrische sowie einfache und multiple Regressionsanalysen mit den einzelnen Dimensionen und den Summenscores des SF-36 als Referenz decken weitere gravierende Diskrepanzen zwischen den untersuchten Instrumenten auf. Dazu gehören ausgeprägte Unterschiede in der Sensitivität für die einzelnen im SF-36 abgebildeten Dimensionen (**Tab. 3**) und folglich für körperliche versus psychische Beeinträchtigungen, wobei der EQ-5D noch durch seine relative Insensitivität für Veränderungen der psychischen Gesundheit auffällt, welche in der multiplen Regressionsanalyse insgesamt (bezogen auf den Summenscore [MCS]) weniger als ein Drittel und bezogen auf die SF36-Teildimension „mental health“ (MH) nur rund ein Sechstel der EQ-5D-Werte erklärt. Die anderen in der MIC-Studie untersuchten (mittels SG bzw. TTO) wahlbasierten Instrumente (HUI-3 und SF-6D) verhalten sich diesbezüglich sehr viel ausgewo-

**Tab. 5** MAU („multi-attribute utility“)-Instrumente zur Messung der HRQoL („health-related quality of life“): deskriptive Systeme (Dimensionen und Zahl der erhobenen Items je Dimension)

Dimension	Items	15D	AQoL-8D	EQ-5D	HUI-3	QWB	SF-12
„Independent living“ (eigenständiges Leben)	„Mobility“ (Mobilität)	1	2	1	1	2	0
	„Bodily care“ (Körperpflege)	0	1	1	0	2	0
	„Bodily function“ (Körperfunktionen)	3	0	0	0	32	0
	„Acts“/„daily living“ (Lebensführung)	0	1	1	1	14	4
	„Bodily aids“ (Hilfsmittel)	0	0	0	0	7	0
„Satisfaction“ (Zufriedenheit)	„General satisfaction“ (Zufriedenheit gesamt)	0	4	0	1	0	0
„Mental health“ (psychische Gesundheit)	„Depression“	3	2	0	0	1	2
	„Anger“ (Verärgerung)	0	2	0	0	1	0
	„Anxiety“ (Angst)	0	3	0	0	4	2
	„Sleeping“ (Schlafstörungen)	1	1	0	0	1	0
„Coping“ (Krankheitsverarbeitung)	„Physical ability“/„vitality“ (Vitalität)	1	1	0	0	0	0
	„Coping“/„control“ (Krankheitsverarbeitung)	0	3	0	0	2	1
„Relationships“ (soziale Beziehungen)	„Social function“	0	5	0	0	1	1
	„Family role“ (Familie)	0	1	0	0	0	0
	„Intimacy“/„relationships“ (Beziehungen)	1	1	0	0	0	0
„Self worth“ (Selbstwertgefühl)	„Self esteem“ (Selbstwertgefühl)	0	3	0	0	0	0
„Pain“ (Schmerz)	„Pain“ (Schmerz)	1	2	1	1	5	1
„Senses“ (Sinne/Wahrnehmung)	„Senses“ (Sinne/Wahrnehmung)	2	2	0	2	4	0
	„Cognition“ (Kognition)	1	0	0	1	0	0
	„Communication“ (Kommunikationsfähigkeit)	1	1	0	1	2	0
„Self health“ (Fähigkeit zur Selbstfürsorge)	„Self health“ (Fähigkeit zur Selbstfürsorge)	0	0	1	0	3	1
Dimensionen		15 <sup>a</sup>	8	5 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>	5	2
Items (Zahl)		15	35	5	8	10	12

AQoL Assessment of Quality of Life, EQ EuroQoL, HUI Health Utilities Index, QWB Quality of Well-Being Scale, SF Short Form

<sup>a</sup>1 Item je Dimension

gener, während der AQoL (v. a. in der Version -8D) besonders sensitiv auf psychosoziale Störungen reagiert und diese vergleichsweise höher gewichtet (**Abb. 1**).

Im Kontext mit dem Einsatz präferenzbasierter Instrumente für die Erfassung von PRO muss ein weiteres Problemfeld benannt werden. In der angewandten Gesundheitsökonomie hat sich die Konvention durchgesetzt, individuelle Präferenzen aus der Perspektive der gesunden Bevölkerung mittels repräsentativer Stichproben zu bestimmen. Das ist deshalb bedeutsam, weil die Perspektive der Patienten systematisch von der Perspektive Gesunder abweichen kann. Einerseits haben Patienten die zu bewertenden Gesundheitszustände selbst *erfahren* und kennen diese besser als alle, die sich diese vorstellen müssen. Zudem sind es die Patienten, zu deren Nutzen die Er-

gebnisse von Evaluationsstudien beitragen sollen. Demgegenüber wird von Gesundheitsökonominnen argumentiert, dass es auf die Maximierung des *erwarteten* Nutzens der Teilnehmer an einem nationalen Gesundheitssystem oder der Mitglieder einer obligatorischen Krankenversicherung ankomme, die hinter einem „Schleier der Unwissenheit“ über ihre eigenen (zukünftigen) Erkrankungen „neutral“, mithin frei von Eigeninteressen, entscheiden sollen. In der Praxis relevanter dürften die mittlerweile recht gut verstandenen Phänomene der Adaptation und des „response shift“ von Patienten sein, was im Rahmen von Entscheidungen über die Allokation von begrenzten Ressourcen den betroffenen Patienten zum Nachteil gereichen kann: Eine aufgrund Adaptation höhere Bewertung des gesundheitsbezogenen Nutzens („utility“) eines Krankheitszustands

muss zwangsläufig zu einer Verringerung des Verbesserungspotenzials durch therapeutische Maßnahmen führen, mit der Folge eines schlechteren Kosten-Nutzen-Verhältnisses derselben (vgl. [24]).

### Sozioökonomische Konsequenzen für Krebspatienten

Dessen ungeachtet, ist klar, dass sich die relevanten PRO nicht auf Auswirkungen einer Krebserkrankung auf die Lebensqualität der Patienten beschränken. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf: Einerseits müssen weitere Outcome-Dimensionen in den Blick genommen werden, zu denen neben den beispielsweise im EQ-5D unterrepräsentierten psychischen Auswirkungen handfeste finanzielle Konsequenzen zählen. Während diese in den Vereinigten Staaten unter dem Schlagwort „Financial To-

**Tab. 6** Korrelation der mit den einzelnen präferenzbasierten HRQoL („health-related quality of life“)-Instrumenten ermittelten Nutzwerte („Indizes“); deutsche Daten aus der MIC („multi-instrument comparison“)-Studie [39]

	EQ-5D	HUI3	SF-6D	15D	AQoL-4D	AQoL-8D
<i>Pearson-Korrelationskoeffizienten aus dem deutschen Arm der MIC-Studie (Teilstichprobe der gesunden Studienteilnehmer, n = 260):</i>						
EQ-5D	1	0,649**	0,595**	0,654**	0,530**	0,514**
HUI3	0,649**	1	0,515**	0,649**	0,540**	0,522**
SF-6D	0,595**	0,515**	1	0,569**	0,450**	0,648**
15D	0,654**	0,649**	0,569**	1	0,558**	0,597**
AQoL-4D	0,530**	0,540**	0,450**	0,558**	1	0,623**
AQoL-8D	0,514**	0,522**	0,648**	0,597**	0,623**	1
Durchschnitt	0,59	0,58	0,56	0,61	0,54	0,58
<i>Pearson-Korrelationskoeffizienten aus dem deutschen Arm der MIC-Studie (gesamte Studienpopulation, n = 1269, einschließlich aller 7 Patiententeilstichproben):</i>						
EQ-5D	1	0,805**	0,774**	0,817**	0,767**	0,789**
HUI3	0,805**	1	0,720**	0,837**	0,784**	0,816**
SF-6D	0,774**	0,720**	1	0,783**	0,749**	0,806**
15D	0,817**	0,837**	0,783**	1	0,788**	0,846**
AQoL-4D	0,767**	0,784**	0,749**	0,788**	1	0,842**
AQoL-8D	0,789**	0,816**	0,806**	0,846**	0,842**	1
Durchschnitt	0,79	0,79	0,77	0,81	0,79	0,82

AQoL Assessment of Quality of Life, EQ EuroQoL, HUI Health Utilities Index, SF Short Form

\*\*Korrelation ist signifikant auf dem Niveau  $p < 0,01$  (2-seitiger Test)

xicity“ intensiv diskutiert werden [18, 41, 42], herrschte in Deutschland – wie generell in Westeuropa – lange die Einschätzung vor, dass die hochentwickelten Sozialsysteme einen wirksamen Schutz vor Verarmung als Folge einer Krebserkrankung böten. Erst allmählich rückt ins Bewusstsein, dass das nicht durchgängig zutrifft. Die wissenschaftliche Bearbeitung dieses Themenkomplexes steht hierzulande folglich erst ganz am Anfang [13]. Die bislang vorliegenden Studien leiden unter zahlreichen Mängeln, wie nicht repräsentativen und oft kleinen Stichproben, Nutzung von *ad hoc* kreierten Fragebögen und Fehlen einer einheitlichen Taxonomie [13, 26, 46]. Ein Mehr an konzeptioneller Klarheit und die Berücksichtigung von wirtschaftswissenschaftlichen Begrifflichkeiten erscheinen ebenso dringend geboten wie die Entwicklung daran anknüpfender valider Messinstrumente, die den Anforderungen an Reliabilität, Validität und Praktikabilität genügen [4, 9, 37, 44, 45].

Immerhin erscheinen in jüngerer Zeit erste über Kasuistiken hinausgehende Untersuchungen, die auf teilweise erhebliche erhöhte Zuzahlungen (und definito-

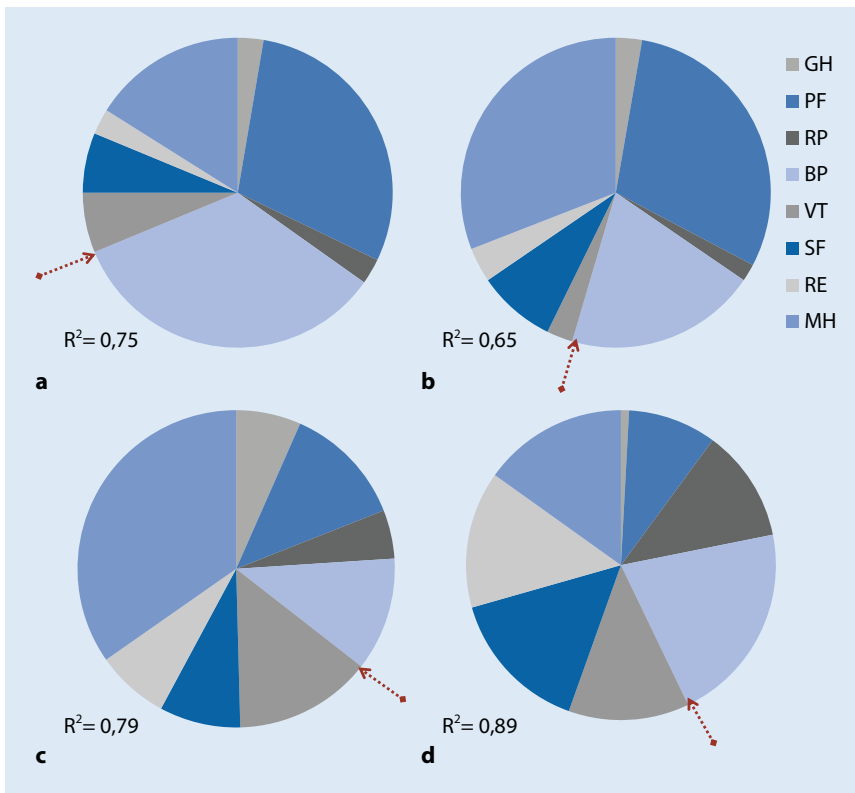
risch breiter „out-of-pocket expenses“) bei gleichzeitigen Einkommensverlusten der Patienten hinweisen [28]. So wurden in einer ökonomischen Studie auf Basis des repräsentativen SOEP (Sozio-ökonomisches Panel) Einkommensverluste in Höhe von 21 bis 28 % in den ersten Jahren nach einer Krebsdiagnose nachgewiesen [20]. Über die Akutphase der Erkrankung hinaus dauern die krebisbedingten Einschränkungen oftmals langfristig an; das immerhin ist Gegenstand des noch vergleichsweise jungen Feldes der Cancer Survivorship-Forschung [1–3, 18, 43].

Andererseits beschränken sich die Folgen nicht auf die betroffenen Patienten selbst. Von einer Krebsdiagnose sind Familie, Angehörige und Freunde mitbetroffen [31]; nicht nur seitens der Gesundheitsökonomie hat das Thema „caregiver burden“ und seine Berücksichtigung im Rahmen von Evaluationen große Aufmerksamkeit gefunden [17]. Doch auch hierbei handelt es sich nur um eine partielle Perspektive, denn ebenso wie mit Pflege, Betreuung und Versorgung befasste Angehörige sind von den Patienten abhängige Personen von einer Krebsdiagnose betroffen.

Zur Verdeutlichung denke man nur an die Belastungen schulpflichtiger Kinder eines alleinerziehenden Elternteils (meistens der Mutter), der z. B. an Brust- oder Darmkrebs erkrankt ist und intensive, vielfach nebenwirkungsreiche Therapien durchläuft. Aus gesundheitswissenschaftlicher und -ökonomischer Sicht wissen wir noch zu wenig über das tatsächliche Ausmaß der Belastungen und sind erst recht auf Vermutungen angewiesen, wenn es um besonders vulnerable Patientengruppen geht. Aus diesem Grund werden wir gemeinsam mit anderen Wissenschaftlern an der Begründung eines neuen Forschungsfelds mitarbeiten, das unter der Bezeichnung „Socioeconomic Impact Analysis“ die Perspektive der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen umfassend und in wissenschaftlich robuster Weise aufgreift [38].

### Fazit für die Praxis

- Die vorliegende Übersicht zum Thema „patient-reported outcomes“ (PRO) in der Krebsmedizin und in der mit ihr befassten Gesundheitsökonomie erhebt keinen Anspruch auf



**Abb. 1** ▲ Sensitivität der präferenzbasierten Indexinstrumente: multiple Regression, bezogen auf SF (Short Form)-36-Dimensionen [39]; Basis: MIC („Multi-Instrument Comparison“-Studie, deutscher Arm ( $n = 1269$ )). Multiple Regressionsanalyse mit Orthogonalität. SF-36-Dimensionen: *GH* allgemeiner Gesundheitszustand („general health“), *PF* körperliche Funktionsfähigkeit („physical functioning“), *RP* körperliche Rollenfunktion („role limit physical“); *BP* körperliche Schmerzen („bodily pain“), *VT* Vitalität („vitality“), *SF* soziale Funktionsfähigkeit („social functioning“), *RE* emotionale Rollenfunktion („role limit emotional“), *MH* psychisches Wohlbefinden („mental health“). a EQ-5D, b HUI3, c AQoL-8D, d SF-6D. Rote Pfeile indizieren die Abgrenzung der Anteile der Physical Health versus der Mental Health Component

Vollständigkeit; es gibt zahlreiche weitere Gesichtspunkte, die im Zusammenhang mit der Messung von PRO berücksichtigt werden müssen. Dabei wird den vorliegend diskutierten Aspekten jedoch stets eine wichtige Rolle zukommen.

- Auch wenn die Behandlung des Themas eurozentriert erfolgte, muss festgestellt werden, dass die Möglichkeiten der Erhebung von PRO nicht im möglichen und wünschenswerten Maße genutzt werden.
- Immerhin wurde die Notwendigkeit stärkerer Berücksichtigung erkannt und dürfte zukünftig reichere Früchte tragen [15]. Das gilt nicht nur für Evaluationsstudien von Medikamenten und anderen Technologien und Verfahren, sondern auch für die durchaus machbare systematische

Erfassung der Patientenperspektive im Rahmen von Registern, die traditionell eine eher biologisch-klinische Ausrichtung zeigen.

- Darüber hinaus muss dringender Handlungsbedarf konstatiert werden mit Blick auf die Entwicklung und Anwendung valider Instrumente für wirklich umfassende „socioeconomic impact analyses“ aus Patientenperspektive. Diese könnten dann ihrerseits wichtige Informationen liefern für Kosten-Nutzen-Analysen – v. a. aber sollten sie helfen, den Fokus auf die Nöte und Bedürfnisse besonders vulnerabler Patientengruppen zu lenken.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Michael Schlander, M.B.A.**  
Division Gesundheitsökonomie, Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg,  
Deutschland  
m.schlander@dkfz.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Schlander gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Arndt V (2019) „Cancer survivorship“ in Deutschland – Epidemiologie und Definitionen. Forum 34:158–164
2. Arndt V, Koch-Gallenkamp L, Bertram H, Eberle A, Holleczeck B, Pritzkuleit R, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Zeissig SR, Doege D, Thong MSY, Brenner H (2019) Return to work after cancer. A multi-regional population-based study from Germany. Acta Oncol 58(5):811–818
3. Arndt V, Koch-Gallenkamp L, Jansen L, Bertram H, Eberle A, Holleczeck B, Schmid-Höpfner S, Waldmann A, Zeissig SR, Brenner H (2017) Quality of life in long-term and very long-term cancer survivors versus population controls in Germany. Acta Oncol 56:190–197
4. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, Melgar-Quinonez HR, Young SL (2018) Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: a primer. Front Public Health 6(149):1–18
5. Brazier J, Roberts J (2004) The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. Med Care 42(9):851–859
6. Brazier J, Ratcliffe J, Solomon JA, Tsuchiya A (2017) Measuring and valuing health benefits for economic evaluation, 2. Aufl. Oxford University Press, Oxford
7. Bucher HC, Cook DJ, Holbrook AM, Gyatt G (2014) Chapter 13.4: Surrogate Outcomes. In: Gyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ (Hrsg) Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice, 3. Aufl. McGraw-Hill, New York
8. Bullinger M, Petersen C, Mehnert A (2006) Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg) Onkologische Chirurgie. Springer, Berlin, 5324–5332
9. Cappelleri JC, Lundy JJ, Hays RD (2014) Overview of classical test theory and item response theory for the quantitative assessment of items in developing patient-reported outcomes measures. Clin Ther 36(5):648–662
10. Chen EY, Raghunathan V, Prasad V (2019) An overview of cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration based on the surrogate end point of response rate. Jama Intern Med 179(7):915–921



11. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A (2017) Availability of evidence on overall survival and quality of life benefits of cancer drugs approved by the European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals from 2009–2013. *BMJ* 359:j4530
12. Department of Health US Food and Drug Administration (2009) Guidance for industry, patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf>. Zugegriffen: 31. Juli 2020
13. Eckford RD, Hernandez-Villafuerte KV, Hirschberg L, Schlender M (2020) The social and socioeconomic impact of cancer on patients and their families: a systematic review. *Value Health* 23(S1):S78
14. Ellert U, Kurth BM (2004) Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundhbl* 47:1027–1032
15. Engen A van, Lie X, New M, Böhrer YB, Holmstrom S, Kristensen FB (2020) Call in the PROs: giving credence to the patient's perspective in healthcare decision making. *Value Outcomes Spotlight* 6(2):34–38
16. Fryback DG, Palta M, Cherepanov D, Bolt D, Kim J (2010) Comparison of 5 health related quality of life indexes using item response theory analysis. *Med Decis Making* 30(1):5–15
17. Girgis A, Lambert S, Johnson C, Waller A, Currow D (2013) Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: a review. *JOP* 9(4):197–202
18. Gordon LG, Merollini KMD, Lowe A, Chan RJ (2017) A systematic review of financial toxicity among cancer survivors: We can't pay the co-pay. *Patient* 10:295–309
19. Hawthorne G, Richardson J, Day NA (2001) A comparison of the Assessment of Quality of Life (AQoL) with four other generic utility instruments. *Ann Med* 33:358–370
20. Hernandez D, Schlender M (2020) Income loss after a cancer diagnosis in Germany: an analysis based upon the socio-economic panel survey. *Value Health* 23(S1):S76
21. Hernandez-Villafuerte K, Ubels J, Hernandez D, Schlender M (2018) Efficacy of the multi-attribute utility instruments to reflect quality of life of cancer patients. *Int J Technol Assess Health Care* 34(S1):103
22. Hillienhof A (2013) Frühe Nutzenbewertung: IQWiG widerspricht Onkologen. *Dtsch Arztebl* 110(14):A637
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 6.0 vom 05.12.2019. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. Zugegriffen: 5. Aug. 2020
24. Kahneman D, Wakker PP, Sarin R (1997) Back to Bentham? Explorations of experienced utility. *Q J Econ* 112(2):375–405
25. Kim C, Prasad V (2015) Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med* 359:1992–1994
26. Longo CJ, Fitch MI, Banfield L, Hanly P, Yabroff KR, Sharp L (2020) Financial toxicity associated with a cancer diagnosis in publicly funded healthcare countries: a systematic review. *Support Care Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05620-9> (in press)
27. McTaggart-Cowan H, Teckle P, Peacock S (2013) Mapping utilities from cancer-specific health-related quality of life instruments. A review of the literature. *Expert Rev Pharmacoeconom Outcome Res* 13(6):753–765
28. Mehlis K, Witte J, Surmann B, Kudlich M, Apostolidis L, Walther J, Jäger D, Greiner W, Winkler EC (2020) The patient-level effect of the cost of cancer care—financial burden in German cancer patients. *BMC Cancer* 20(1):529
29. Moock J, Kohlmann T (2008) Comparing preference-based quality-of-life measures. *Qual Life Res* 17(3):485–495
30. Morfeld M, Bullinger M (2008) Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Phys Med* 18:250–255
31. Oechsle K (2020) Mehr Aufmerksamkeit für die Angehörigen Krebskranker. (Interview.). *Forum* 35:194–196
32. Prasad V (2017) Do cancer drugs improve survival or quality of life? *BMJ* 359:j4528. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4528>
33. Richardson J, Khan MA, Iezzi A, Maxwell A (2015) Comparing and explaining differences in the magnitude, content, and sensitivity of utilities predicted by the EQ-5D, SF-6D, HUI 3, 15D, QWB, and AQoL-8D multiattribute utility instruments. *Med Decis Making* 35(3):276–291
34. Richardson J, Iezzi A, Khan MA (2015) Why do multi-attribute utility instruments produce different utilities: the relative importance of the descriptive systems, scale and 'micro-utility' effects. *Qual Life Res* 24(8):2045–2053
35. Richardson J, Iezzi A, Khan MA, Chen G, Maxwell A (2016) Measuring the sensitivity and construct validity of 6 utility instruments in 7 disease areas. *Med Decis Making* 36(2):147–159
36. Robert Koch-Institut (2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin
37. Rothbrock NE, Kaiser KA, Cella D (2011) Developing a valid patient-reported outcome measure. *Clin Pharmacol Ther* 90(5):737–742
38. Schlender M, Hernandez-Villafuerte K, Thielscher C (2018) Kosten der Onkologie in Deutschland. *Forum* 33:330–337
39. Schlender M, Khan MA, Iezzi A, Maxwell A, Schwarz O, Richardson J (2013) The measurement of health-related quality of life: German findings from the Multi-Instrument Comparison (MIC) study. *Value Health* 16(7):A330
40. Sen A (1985) Commodities and capabilities. North Holland, Amsterdam
41. Smith GL, Lopez-Olivo MA, Advani PG, Ning MS, Geng Y, Giordano SH, Volk RJ (2019) Financial burdens of cancer treatment: a systematic review of risk factors and outcomes. *J Nat Compr Cancer Netw* 17(10):1184–1192
42. Souza JA de, Yap BV, Wroblewski K, Blinder V, Araujo FS, Hlubocky FJ, Nicholas LH, O'Connor JM, Brockstein B, Ratain MJ, Daugherty CK, Cella D (2017) Measuring financial toxicity as a clinically relevant patient-reported outcome measure: the validation of the comprehensive score for financial toxicity. *Cancer* 123(3):476–484
43. Thong MSY, Koch-Gallenkamp L, Jansen L, Bertram H, Eberle A, Hollecsek B, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Zeissig SR, Brenner H, Arndt V (2019) Age-specific health-related quality of life in long-term and very long-term colorectal cancer survivors versus population controls—a population-based study. *Acta Oncol* 58(5):801–810
44. Valderas JM, Alonso J (2008) Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res* 17:1125–1135
45. Valderas JM, Ferrer M, Mendivil J, Garin O, Rajmil L, Herdman M, Alonso J (2008) Development of EMPRO: a tool for the standardized assessment of patient-reported outcome measures. *Value Health* 11(4):700–708 (on behalf of the Scientific Committee on "Patient-Reported Outcomes" of the IRYSS Network)
46. Witte J, Mehlis K, Surmann B, Lingnau R, Damm O, Greiner W, Winkler EC (2019) Methods for measuring financial toxicity after cancer diagnosis and treatment: a systematic review and its implications. *Ann Oncol* 30:1061–1070