

Aus der Medizinischen Klinik mit
Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Zur Frage der Generalisierbarkeit
randomisierter klinischer Studien zur
rheumatoiden Arthritis und Arthrose**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andriko Palmowski
aus Berlin

Datum der Promotion: 17. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Manteltext	1
Abstract (English).....	1
Abstract (Deutsch)	2
Einleitung	3
Methoden.....	4
Suchstrategie	5
Ein- und Ausschlusskriterien.....	5
Datenextraktion	6
Risiko für Bias	6
Datensynthese	6
Ergebnisse	9
Suchergebnisse	9
Studiencharakteristika.....	11
Vergleich von RCT und PBS.....	12
Einfluss von Intervention und Studienfinanzierung.....	13
Diskussion.....	14
Fazit	19
Literaturverzeichnis.....	20
Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung	25
Auszug aus der Journal Summary List	27
Publikation	29
Lebenslauf.....	36
Publikationsliste	39
Danksagung.....	40

Abstract (English)

Objective. To assess whether the results of current trials in rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) are generalizable to the general patient population with regard to age and sex.

Methods. This systematic review and meta-analysis was preregistered with the international protocol registry for systematic reviews, *PROSPERO* (identifier CRD42018085409). *MEDLINE* was systematically searched for randomized controlled trials (RCT) on any intervention (years 2016 and 2017) and for population-based studies (PBS; years 2013 to 2017) in both RA and OA, complemented by a hand search. If not reported in the original research manuscript, the proportion of elderly people (defined as being ≥ 65 years old) was estimated from an assumed truncated normal distribution. The risk of bias of included PBS was evaluated with the *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Prevalence Studies*. Random effects meta-analyses estimated the pooled proportion of elderly people, the mean age, its standard deviation (SD), and the proportion of women stratified by disease (RA and OA) and study type (RCT and PBS). These stratified estimates were subsequently compared by two-sample Z-tests. Additionally, the influence of the type of funding and intervention on the proportion of elderly people was assessed.

Results. The search yielded 265 RCT and 53 PBS comprising 51,240 and 523,630 participants, respectively. In both diseases, RCT included significantly fewer elderly people than PBS: Proportions differed by -0.18 (95% confidence interval -0.22 to -0.13) in RA and -0.20 (-0.30 to -0.09) in OA. Correspondingly, RCT had lower mean ages: RA -5.2 years (-6.8 to -3.5); OA -4.7 years (-7.5 to -2.0); and smaller SD: RA -1.9 years (-2.6 to -1.3); OA -2.7 years (-4.2 to -1.2); (all comparisons: $p \leq 0.001$). Proportions of women did not differ significantly between RCT and PBS in both RA and OA. Funding source did not influence the deficit of elderly people in RCT, however, the type of intervention did in RA ($p = 0.02$) but not in OA ($p = 0.60$) trials.

Conclusion. While adequate proportions of women are included, the elderly are underrepresented in RA and OA trials. Current evidence is thus only limitedly generalizable to this growing subgroup of patients. It is important to study age as a determinant for outcome and to improve the inclusion of elderly people in RA and OA clinical trials.

Abstract (Deutsch)

Ziel. Zu evaluieren, ob die Ergebnisse aktueller randomisierter klinischer Studien (RCT) zur rheumatoiden Arthritis (RA) und Arthrose auf die allgemeine Patientenpopulation bezüglich Alter und Geschlecht generalisierbar sind.

Methoden. Dieses systematische Review mit Meta-Analyse wurde zu Beginn im internationalen Protokollregister für systematische Reviews, *PROSPERO*, registriert (Identifizierungscode CRD42018085409). Die medizinische Datenbank *MEDLINE* wurde systematisch nach RCT (Jahre 2016 und 2017) und populationsbasierten Studien (PBS; Jahre 2013 bis 2017) durchsucht. Zusätzlich wurde eine Handsuche nach relevanten Artikeln durchgeführt. Der Anteil älterer Menschen (definiert als ≥ 65 Jahre alt) wurde unter Annahme einer trunkeierten Normalverteilung geschätzt, falls er nicht im Forschungsartikel berichtet wurde. Das Risiko für Bias der eingeschlossenen PBS wurde durch die *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Prevalence Studies* beurteilt. Mithilfe von *random-effects* Meta-Analysen wurden der durchschnittliche Anteil älterer Menschen an den Studienpopulationen, das Durchschnittsalter, dessen Standardabweichung (SA) und der durchschnittliche Anteil an Frauen geschätzt – stratifiziert nach Krankheit (RA und Arthrose) und Studientyp (RCT und PBS). Diese stratifizierten Schätzungen wurden anschließend verglichen und mittels zwei-Stichproben Z-Tests auf signifikante Unterschiede geprüft. Zusätzlich wurde evaluiert, ob der Anteil älterer Menschen mit der Art der Studienfinanzierung und der Art der Intervention zusammenhängt.

Ergebnisse. Es wurden 265 RCT und 53 PBS mit entsprechend 51.240 bzw. 523.630 Teilnehmern eingeschlossen. Sowohl RCT zur RA als auch zur Arthrose schlossen signifikant weniger ältere Menschen ein als PBS: Die Proportionen unterschieden sich um -0.18 (95% Konfidenzintervall -0.22 bis -0.13) bei RA und um -0.20 (-0.30 bis -0.09) bei Arthrose. Dementsprechend berichteten RCT auch niedrigere Durchschnittsalter: RA -5.2 Jahre (-6.8 bis -3.5); Arthrose -4.7 Jahre (-7.5 bis -2.0); und schmalere SA: RA -1.9 Jahre (-2.6 bis -1.3); Arthrose -2.7 Jahre (-4.2 bis -1.2); (alle Vergleiche: $p \leq 0.001$). Der Anteil weiblicher Teilnehmer in RCT unterschied sich bei beiden Krankheiten nicht signifikant von den jeweiligen PBS. Die Art der Studienfinanzierung übte keinen Einfluss auf das Defizit an älteren Menschen in RCT aus, die Art der Intervention jedoch bei Studien zur RA ($p = 0.02$), nicht aber bei Studien zur Arthrose ($p = 0.60$).

Fazit. Im Gegensatz zu Frauen sind ältere Menschen in klinischen Studien zur RA und

Arthrose unterrepräsentiert. Aktuelle Evidenz ist daher nur begrenzt auf diese wachsende Patientengruppe generalisierbar. Es müssen mehr ältere Menschen in klinische Studien eingeschlossen werden; ebenso sollte der Einfluss des Patientenalters auf Outcomes untersucht werden.

Einleitung

Bemerkenswerte Fortschritte im Management rheumatischer Erkrankungen ließ die Autoren eines kürzlich in der Fachzeitschrift *The Lancet* publizierten Artikels das „*platinum age for rheumatology*“ ausrufen.¹ Neue, gezielte Therapeutika wie Biologika und niedermolekulare Inhibitoren haben die Behandlungsoptionen vieler Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verbessert.^{1 2} Im Allgemeinen führen randomisierte klinische Studien (RCT) zur Zulassung dieser Medikamente. Sie bilden die Grundlage der heutigen evidenzbasierten Medizin und werden generell als Goldstandard der klinischen Forschung gesehen.³ Ihre Ergebnisse sind jedoch nicht uneingeschränkt generalisierbar auf die gesamte an einer Erkrankung leidende Population.^{4 5} Der Begriff der Generalisierbarkeit (teilweise auch externe Validität oder im Englischen *applicability*, etwa Anwendbarkeit, genannt) ergründet, inwieweit Forschungsergebnisse von der tatsächlich untersuchten Population auf die unselektierte allgemeine Patientenpopulation übertragen und damit zur Beantwortung praxisnaher gesundheitlicher Fragestellungen genutzt werden können.^{4 5} Die Generalisierbarkeit ist ein entscheidender Faktor der Translation klinischer Forschung in die klinische Praxis.^{4 5} Beispielsweise können sich Studienpopulationen in mehreren Charakteristika – etwa in Alter, Geschlecht oder im Vorhandensein von Komorbiditäten – von Patienten der klinischen Praxis unterscheiden. Dies hat maßgeblichen Einfluss auf die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse.^{4 5}

Die Zahl älterer Menschen (hier und im Folgenden definiert als ≥ 65 Jahre alt) steigt weltweit.⁶ Nichtsdestotrotz sind ältere Menschen in klinischen Studien vieler verschiedener medizinischer Disziplinen unterrepräsentiert.⁷⁻²⁵ Diese Unterrepräsentation birgt beträchtliche Gefahren, da sich ältere Menschen von jüngeren in zahlreichen Aspekten unterscheiden, etwa in Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, Komorbiditäten, Polypharmazie und allgemeiner Leistungsfähigkeit.²⁶⁻²⁹ All diese Unterschiede können das Risiko-Nutzen-Verhältnis beeinflussen. Frauen waren in der Vergangenheit gleichermaßen in der klinischen Forschung unterrepräsentiert, obwohl

auch das Geschlecht Auswirkungen auf die Generalisierbarkeit von Studienergebnissen hat.^{4 10 17 30-32} Erst kürzlich stellten Sardar und Mitarbeiter fest, dass Frauen nicht adäquat in klinischen Studien repräsentiert sind, die für aktuelle Leitlinien kardiovaskulärer Krankheiten herangezogen werden.²²

Es liegt bisher keine quantitative Analyse der Repräsentation von älteren Menschen und Frauen in klinischen Studien zu rheumatischen Erkrankungen vor. Daher kann auch die Generalisierbarkeit der aus ihnen folgenden Studienergebnisse nicht evidenzbasiert beurteilt werden. Die rheumatoide Arthritis (RA) und die Arthrose sind zwei der häufigsten chronisch-rheumatischen Erkrankungen, und sie tragen bedeutend zur globalen Krankheitslast bei.³³⁻³⁹ Beide treten gehäuft bei älteren Menschen und Frauen auf.³³⁻⁴⁰

Ziel dieser Arbeit war es zu erforschen, ob rheumatologische klinische Studien ähnliche Eigenschaften bezüglich Altersverteilungs-Maßzahlen und ähnliche Anteile an älteren Menschen und Frauen aufweisen, die vergleichbar sind mit praxisnahen Daten aus populationsbasierten Studien (PBS). Zusätzlich wurde eruiert, ob der Anteil älterer Menschen in klinischen Studien mit der Art der Intervention und der Art der Studienfinanzierung assoziiert ist.

Methoden

Diese Studie war Teil des durch die Europäische Union geförderten *GLORIA*-Projekts („*Glucocorticoid Low-dose Outcome in Rheumatoid Arthritis Study*“; <http://www.gloriatrial.org/>; registriert auf <http://clinicaltrials.gov/>; Identifizierungscode NCT02585258).⁴¹ Die *PRISMA*- („*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*“; für systematische Reviews und Meta-Analysen interventioneller Studien) und *MOOSE*- („*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*“; für systematische Reviews und Meta-Analysen von Beobachtungsstudien) Leitlinien wurden eingehalten.^{42 43} Die entsprechenden Checklisten liegen im Online-Anhang (Seite 49 f.) der Originalpublikation⁴⁴ vor. Das vorab angefertigte Studienprotokoll wurde im internationalen Protokollregister für systematische Reviews, *PROSPERO* („*International Prospective Register of Systematic Reviews*“; Identifizierungscode CRD42018085409) registriert.

Suchstrategie

Mithilfe der Datenbank für biomedizinische Fachartikel *MEDLINE* (via *PubMed*) wurde nach RCT und PBS zur RA und Arthrose gesucht. Es wurden therapeutische RCT eingeschlossen, die zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2017 publiziert wurden; für PBS wurde der Zeitraum um drei weitere Jahre erweitert (Veröffentlichung frühestens am 1. Januar 2013). Diese Erweiterung sollte eine ausreichende Menge praxisnaher Daten sicherstellen. Zusätzlich wurde eine Handsuche nach relevanten Artikeln durchgeführt, welche unter anderem die Literaturverzeichnisse wichtiger Leitlinien und Reviews zur RA und Arthrose einschloss. Die Suchstrategie wurde entsprechend der *MOOSE*-Empfehlungen mit Wissenschaftlern erstellt, die Erfahrung mit der Durchführung systematischer Reviews und Meta-Analysen aufwiesen (Dr. Yannick Palmowski, Prof. Dr. Maarten Boers, Prof. Dr. Robin Christensen und Prof. Dr. Frank Buttgerit). Die Suchbegriffe sind im Studienprotokoll einzusehen, das hier aus Platzgründen nicht aufgeführt wird, jedoch im Online-Anhang (Seite 2 ff.) der Originalpublikation⁴⁴ zugänglich ist.

Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Studien (RCT und PBS) mussten das durchschnittliche Alter (arithmetisches Mittel oder Median) aller Teilnehmer bei Studienbeginn nennen. Entsprechend der Sprachkenntnisse der *GLORIA*-Mitwirkenden wurden Publikationen in anderen Sprachen als Englisch, Französisch, Spanisch, Deutsch, Italienisch, Ungarisch, Portugiesisch, Niederländisch, Slowakisch und Rumänisch ausgeschlossen. Als PBS wurden folgende Studien eingeschlossen: Studien mit dem Ziel, die Prävalenz von RA oder Arthrose in der Allgemeinbevölkerung zu bestimmen; Studien ohne Selektionsmechanismen bezüglich Alter oder Geschlecht mit einem anderen Ziel, welche aber in einer an RA oder Arthrose erkrankten Population durchgeführt wurden; und laufende Registerstudien in RA oder Arthrose-Populationen.⁴⁵ Weitere Details sind dem Studienprotokoll zu entnehmen.

Zwei Reviewer (Andriko Palmowski und Dr. Thomas Buttgerit) wählten die Studien unabhängig voneinander aus den primären Ergebnissen der *MEDLINE*-Suche aus. Zuerst wurden Duplikate entfernt, dann wurden die Artikel nach Titel und Abstract sortiert,

und schließlich wurden potentiell geeignete Artikel in Gänze gelesen. Falls nötig, schloss sich eine Konsensfindung per Diskussion an.

Datenextraktion

Die Daten wurden in vorab angefertigte Datenextraktionsbögen extrahiert, welche sich an den Empfehlungen der *Cochrane Collaboration* orientieren.⁴⁶ Informationen bezüglich der Studienfinanzierung wurden dichotomisiert in „Industrie-finanziert“ und „nicht Industrie-finanziert“. Die Art der Intervention wurde eingeteilt in „pharmakologisch“, „chirurgisch“, „physikalisch/physiotherapeutisch“ und „psychologisch“.

Risiko für Bias

Das Risiko für Bias der eingeschlossenen PBS wurde durch zwei Reviewer (Andriko Palmowski und Dr. Thomas Buttgerit) unabhängig voneinander eingeschätzt. Hierfür wurde die neueste Version der *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Prevalence Studies* genutzt.^{47 48} Dieses Tool fordert je Studie die Beantwortung von neun Fragen, welche sich mit verschiedenen Möglichkeiten der Verzerrung auseinandersetzen. Wieder schloss sich, wenn nötig, eine Konsensfindung per Diskussion an. Das Risiko für Bias der RCT wurde nicht beurteilt, da als Outcomes ausschließlich Charakteristika der Studienpopulationen analysiert wurden und keine typischen Nutzen- oder Risiko-Outcomes. Auch ein Publikationsbias wurde nicht evaluiert, da es im Voraus als unwahrscheinlich eingeschätzt wurde, dass eine der hier analysierten Variablen die Publikation von Studienergebnissen wahrscheinlicher oder weniger wahrscheinlich macht.^{42 46} Durch dieses Vorgehen wurde weiterhin sichergestellt, dass eine ausreichend große Zahl von Studien untersucht werden kann.

Datensynthese

Es wurde die statistische Software *R* (*R Foundation for Statistical Computing*, Wien, Österreich) mit den Paketen *meta* und *metafor* und *Microsoft Excel* (*Microsoft Corporation*, Redmond, Washington, USA) für Datenextraktion, Datenmanagement und Datenanalyse genutzt.

Den Empfehlungen der *Cochrane Collaboration* folgend wurden (je Outcome) die Werte mehrerer Studienarme auf einen Wert je Studie zusammengefasst.⁴⁶ Wenn möglich, wurde der Anteil älterer Menschen direkt aus dem eingeschlossenen Artikel extrahiert. Wenn dies nicht möglich war, wurde folgende Methode zur Schätzung angewandt: Es wurde angenommen, dass sich die Altersverteilung jeder Studie einer Normalverteilung entsprechend verhält. Eine vorangehende Recherche ergab, dass weder die RA noch die Arthrose in der Altersverteilung mehrgipflig sind.³³⁻⁴⁰ Diese Normalverteilungskurve wurde zusätzlich trunziert (gestutzt), da Studien als Ausschlusskriterien für Teilnehmer sowohl ein Mindestalter als auch ein maximales Alter festlegen können. Die Modelle waren entweder einfach trunziert – soweit nicht anders berichtet, wurde ein Mindestalter von 18 Jahren angenommen – oder doppelt trunziert – mit unterer und oberer Trunkierung. Für jede eingeschlossene Studie i wurde mittels angegebenem

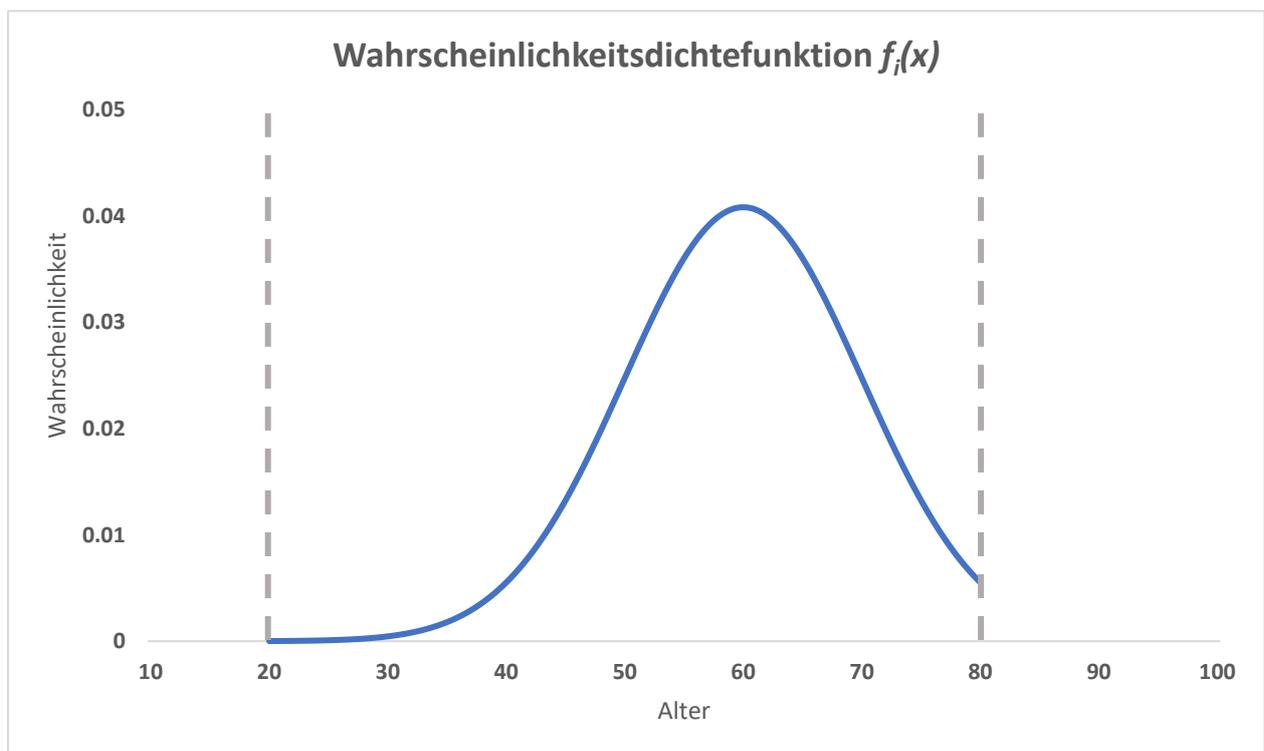


Abbildung 1. Die trunzierte normalverteilte Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion $f_i(x)$ einer hypothetischen Studie i mit durchschnittlichem Teilnehmeralter von 60 Jahren bei einer Standardabweichung von 10 Jahren und den folgenden altersbezogenen Ausschlusskriterien: Ausschluss bei einem Alter von < 20 Jahren oder > 80 Jahren.

Durchschnittsalter und Standardabweichung (SA) die trunzierte normalverteilte Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion $f_i(x)$ des Teilnehmeralters erstellt (**Abbildung 1**).

Das kumulative Integral dieser Funktion, also die Fläche unter $f_i(x)$, wurde anschließend mittels kumulativer Verteilungsfunktionen $F_i(x)$ berechnet (**Abbildung 2**). Durch die

folgende Formel ließ sich nun der Anteil von Menschen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren in der i -sten Studie berechnen:

$$(1 - F_i(64)) = \text{Anteil von Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren in Studie } i$$

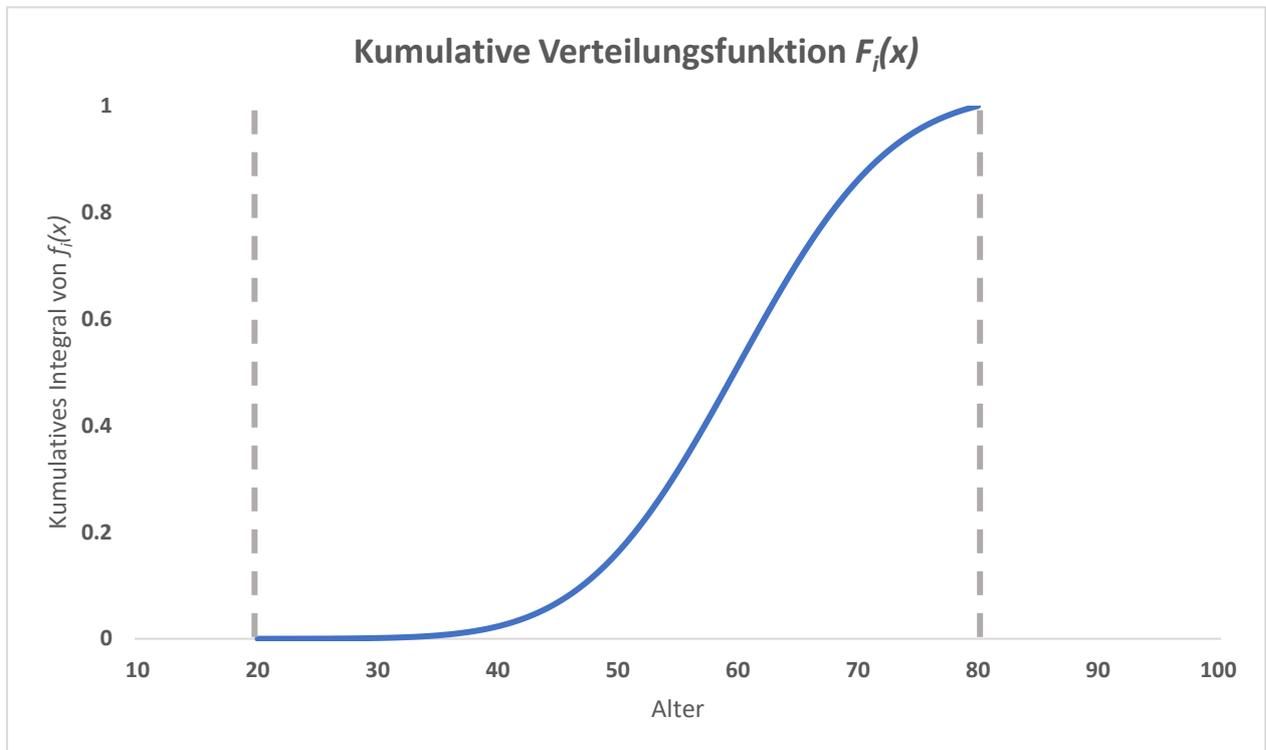


Abbildung 2. Die trunkierte kumulative Verteilungsfunktion $F_i(x)$ einer hypothetischen Studie i mit durchschnittlichem Teilnehmeralter von 60 Jahren bei einer Standardabweichung von 10 Jahren und den folgenden altersbezogenen Ausschlusskriterien: Ausschluss bei einem Alter von < 20 Jahren oder > 80 Jahren.

Einige Studien berichteten anstatt des arithmetischen Mittels und der SA den Median und den Interquartilsabstand (IQA). In diesem Falle wurde, wieder entsprechend den Empfehlungen der *Cochrane Collaboration*, die Gleichheit von Median und arithmetischem Mittel und die Gleichheit von IQA und 1,35 SA angenommen.⁴⁶ Die Methode von Hozo und Mitarbeitern wurde angewandt, wenn Studien Median und Spannweite berichteten.⁴⁹ Genauere Informationen hierzu finden sich im Studienprotokoll im Online-Anhang (Seite 2 ff.) der Originalpublikation.⁴⁴

Zuerst wurden die Studien mittels deskriptiver Statistik analysiert. Anschließend wurde für jedes der vier Outcomes – der Anteil älterer Menschen, das Durchschnittsalter, die SA und der Anteil weiblicher Teilnehmer – eine *random-effects* Meta-Analyse durchgeführt.⁵⁰ Hier wird ein gewichteter Durchschnitt berechnet.⁵⁰ Der Gewichtungsfaktor der i -sten Studie, der für jedes Outcome Y separat berechnet wird, richtet sich nach der Präzision jeder Studie und damit auch nach der Zahl der Studienteilnehmer n_i .⁵⁰ Das Gewicht jeder

Studie W_{Yi} berechnet sich wie folgt (V_{Yi} sei die Varianz innerhalb der i -sten Studie für das Outcome Y , SE_{Yi} der Standardfehler):

$$W_{Yi} = \frac{1}{V_{Yi}} = \frac{1}{SE_{Yi}^2} = \frac{1}{\left(\frac{SA_{Yi}}{n_i}\right)^2}$$

Diese Gewichtung entspricht dem *fixed-effects* Modell für Meta-Analysen.⁵⁰ Das *random-effects* Modell für Meta-Analysen wurde gewählt, da es zusätzlich zur Varianz innerhalb jeder Studie auch Varianz zwischen allen eingeschlossenen Studien zulässt (T_Y^2 , sprich Tau-Quadrat, genannt), und diese als zweiten Faktor folgendermaßen in die Gewichtung mit einbezieht:

$$W_{Yi} = \frac{1}{V_{Yi} + T_Y^2}$$

T_Y^2 wurde mit der *restricted maximum likelihood*-Methode geschätzt.⁵¹

Die Meta-Analysen wurden stratifiziert nach Krankheit (RA und Arthrose) und Studientyp (RCT und PBS) durchgeführt. Anschließend wurden die Ergebnisse dieser stratifizierten Meta-Analysen verglichen und mittels zwei-Stichproben Z-Tests auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft.^{50 52}

Heterogenität zwischen den Studien wurde je Stratum mit Cochran's Q-Statistik evaluiert.^{46 53 54} Im Folgenden wird die Heterogenität als I^2 -Wert berichtet.^{46 53} I^2 gibt den geschätzten Prozentsatz an Varianz an, der durch Heterogenität – also tatsächliche Unterschiede zwischen den Studien – und nicht durch Zufall (*random error*) zustande kommt.^{46 53} Ob sich der Anteil älterer Menschen in RCT je nach Art der Intervention und Studienfinanzierung unterscheidet, wurde per Meta-Regression ermittelt.^{46 55} Es wurde ein Faktor für Studienfinanzierung und Intervention in das Modell eingeschlossen und anschließend mit *Wald-type* Tests ermittelt, ob statistische Signifikanz vorliegt.^{55 56} Das zweiseitige Signifikanzniveau α wurde für alle statistischen Analysen bei 0,05 festgelegt.

Ergebnisse

Suchergebnisse

Es wurden primär 3076 Publikationen identifiziert, davon elf per Handsuche (**Abbildung 3**). Von diesen Publikationen wurden schließlich 265 RCT und 53 PBS eingeschlossen (siehe Online-Anhang [Seite 14 ff.] der Originalpublikation⁴⁴ für eine Liste aller eingeschlossenen Artikel).

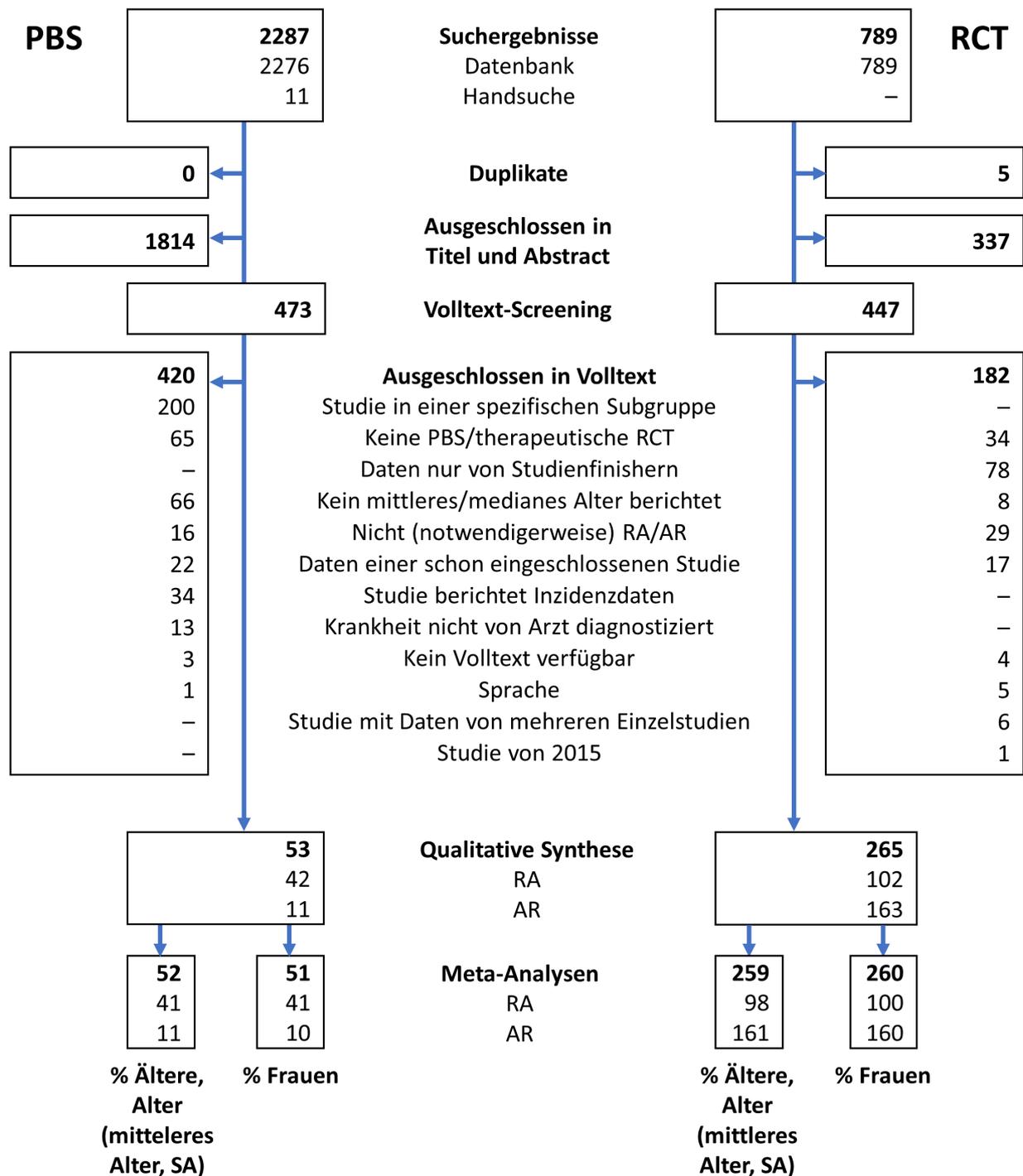


Abbildung 3. Flowchart der populationsbasierten (PBS) und randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur rheumatoiden Arthritis (RA) und Arthrose (AR). SA, Standardabweichung. Die Datenbanksuche wurde am 19. Januar 2018 durchgeführt. Abbildung in Anlehnung an die Originalpublikation.

Studiencharakteristika

Insgesamt nahmen 51.240 Patienten an den RCT teil, davon 30.410 RA-Patienten und 20.830 Arthrose-Patienten (**Tabelle 1**). Die meisten RCT wurden in Europa (35%) und Asien (25%) durchgeführt, gefolgt von „mehrere“ (16%), Nordamerika (12%), Ozeanien (7%), Zentral- und Südamerika (4%) und Afrika (2%). Eine Finanzierung durch die Industrie war in RA-RCT häufiger als in Arthrose-RCT.

Tabelle 1. Studiencharakteristika

	PBS (n = 53)		RCT (n = 265)	
	RA (n = 42)	AR (n = 11)	RA (n = 102)	AR (n = 163)
Region				
Europa	38	27	28	39
Asien	30	36	23	26
Mehrere	5	9	41	1
Nordamerika	10	9	3	18
Ozeanien	2	0	1	10
Zentral- und Südamerika	12	18	3	4
Afrika	2	0	1	3
Intervention				
Pharmakologisch			82	25
Biologika ^a			69	7
Biosimilars ^b			16	0
Physikalisch/physiotherapeutisch	NA	NA	9	32
Chirurgisch			0	22
Psychologisch			4	4
Andere			5	18
Design^c				
Querschnittsstudie	41	73		
Kohortenstudie (einschl. Registerstudien)	41	9	NA	NA
Datenbanken	21	18		
Finanzierung				
Keine Industrie-Finanzierung	67	82	30	64
Industrie-Finanzierung	26	18	67	24
Nicht verfügbar ^d	7	0	3	12
Oberes Alterslimit				
Nicht vorhanden			72	64
Vorhanden	NA	NA	28	36
Begründung gegeben			0	0
Teilnehmerzahl^e				
	1,107	696	212	81
	(409 – 8.998)	(161 - 11.111)	(72 - 386)	(48 - 164)

Die Zahlen sind prozentuale Anteile falls nicht anders ausgewiesen. PBS, populationsbasierte Studien, RCT, randomisierte kontrollierte Studien, RA, rheumatoide Arthritis, AR, Arthrose und NA, nicht anwendbar. ^aProzente basieren auf allen pharmakologischen Studien der jeweiligen Krankheit. ^bProzente basieren auf allen Studien zu Biologika der jeweiligen Krankheit. ^cMehrere Nennungen pro Studie möglich. ^dZ.B. kein Finanzierungs- und Interessenskonflikt-Statement. ^eMedian (Interquartilsabstand). Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation.

Keine Studie, die ältere Menschen explizit ausschloss, gab einen Grund hierfür an. Sieben RCT (3%) berichteten den Anteil älterer Menschen in der Studienpopulation und fünf (2%) – nur Arthrose-RCT – untersuchten den Einfluss von Teilnehmeralter auf ihre Outcomes.

Die PBS schlossen insgesamt 523.630 Patienten ein, davon 449.329 RA-Patienten und 74.301 Arthrose-Patienten. Die meisten PBS wurden – wie auch die RCT – in Europa (36%) und Asien (31%) durchgeführt, gefolgt von Zentral- und Südamerika (13%), Nordamerika (10%), „mehrere“ (6%), Ozeanien (2%) und Afrika (2%). Keine PBS berichtete den Anteil älterer Menschen in der Studienpopulation.

Im Online-Anhang (Seite 38 ff.) der Originalpublikation⁴⁴ sind die Evaluierungen des Risikos für Bias einsehbar. Die Autoren der PBS gaben in 38% nicht die Zahl der Menschen an, die zustimmten oder ablehnten teilzunehmen. In 34% der PBS blieb unklar, ob die endgültige Stichprobe auch der ursprünglich festgelegten Grundgesamtheit entsprach. Unklarheiten bei der Methode der Krankheitsidentifizierung blieben in 30% der PBS, Unklarheiten bezüglich Anwendung dieser Methoden bei 21%. Die Stichprobengröße wurde in 25% der Studien als niedrig eingeschätzt. Insgesamt hatten PBS, die in Datenbanken (Datenbanken von Krankenversicherungen und in Gesundheitssysteme eingebettete Datenbanken) durchgeführt wurden, die geringste Anzahl von mit „nein“ beantworteten Fragen (0%) und entsprechend ein niedriges Risiko für Bias.

Vergleich von RCT und PBS

Sowohl in Studien zur RA als auch in Studien zur Arthrose schlossen RCT signifikant weniger ältere Menschen ein als PBS (**Abbildung 4**): RA $-0,18$ (95% Konfidenzintervall $-0,22$ bis $-0,13$); Arthrose $-0,20$ ($-0,30$ bis $-0,09$); und hatten entsprechend auch ein signifikant niedrigeres Durchschnittsalter: RA $-5,2$ Jahre ($-6,8$ bis $-3,5$); Arthrose $-4,7$ Jahre ($-7,5$ bis $-2,0$). RCT hatten auch schmalere SA: RA $-1,9$ Jahre ($-2,6$ bis $-1,3$); Arthrose $-2,7$ Jahre ($-4,2$ bis $-1,2$); (alle Vergleiche $p \leq 0,001$). RCT zu beiden Krankheiten schlossen Anteile an Frauen ein, die im Vergleich mit PBS keine signifikanten Unterschiede aufwiesen: RA $0,02$ ($-0,01$ bis $0,05$); Arthrose $-0,04$ ($-0,10$ bis $0,03$). Es lag in allen stratifizierten Meta-Analysen eine beträchtliche Heterogenität

vor: I^2 lag zwischen 96% und 100%. Die 16 einzelnen, stratifizierten Meta-Analysen liegen im Online-Anhang (Seite 42 ff.) der Originalpublikation⁴⁴ vor.

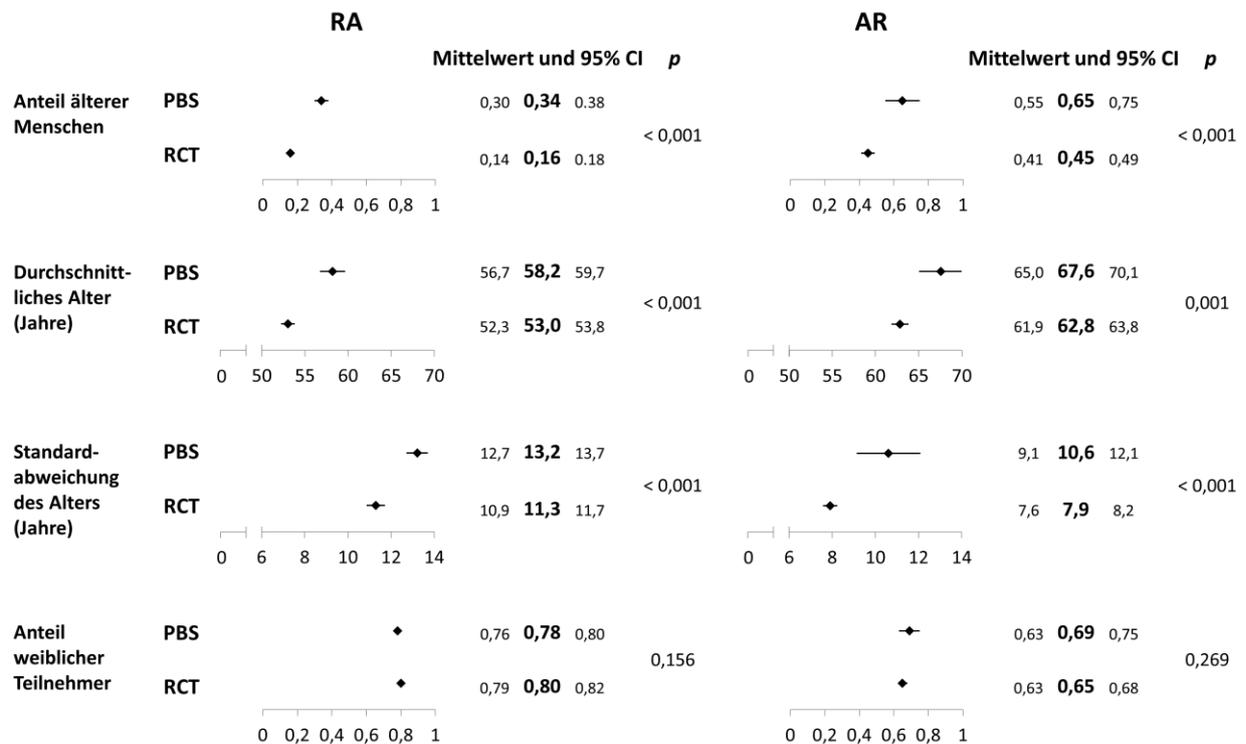


Abbildung 4. Ergebnisse der Meta-Analysen der populationsbasierten (PBS) und randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur rheumatoiden Arthritis (RA) und Arthrose (AR). CI, Konfidenzintervall. Abbildung in Anlehnung an die Originalpublikation.

Einfluss von Intervention und Studienfinanzierung

Die Art der Studienfinanzierung übte keinen Einfluss auf den Anteil älterer Menschen aus: RA: $p = 0,82$; Arthrose: $p = 0,26$ (**Tabelle 2**). Die Art der Intervention übte in RA-RCT einen signifikanten Einfluss aus ($p = 0,02$), nicht aber in Arthrose-RCT ($p = 0,60$).

Tabelle 2. Anteile älterer Menschen in randomisierten kontrollierten Studien stratifiziert nach Art der Finanzierung und Intervention.

	RA		AR			
Finanzierung						
Keine Industrie-Finanzierung	0,13	0,17	0,20	0,42	0,47	0,52
Industrie-Finanzierung	0,14	0,16	0,18	0,33	0,42	0,50
Intervention						
Psychologisch	0,19	0,29	0,39	0,29	0,50	0,72
Chirurgisch		-		0,40	0,49	0,58
Physikalisch/physiotherapeutisch	0,11	0,18	0,25	0,39	0,46	0,54
Pharmakologisch	0,14	0,16	0,18	0,36	0,44	0,53
Andere	0,00	0,09	0,18	0,29	0,39	0,49

Die Zahlen stellen den Anteil älterer Menschen dar und sind umgeben von 95% Konfidenzintervallen. RA, rheumatoide Arthritis und AR, Arthrose. Tabelle in Anlehnung an die Originalpublikation.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser systematischen Literaturrecherche und Meta-Analyse belegen, dass ältere Menschen in RCT zur RA und Arthrose unterrepräsentiert sind. Entsprechend war in den RCT das Durchschnittsalter geringer und die SA schmäler als in den PBS. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen RCT und PBS hinsichtlich des Anteils an Frauen, was auf eine adäquate Repräsentation von Frauen in klinischen Studien zur RA und Arthrose schließen lässt. Während der Anteil älterer Menschen durch die Art der Studienfinanzierung unbeeinflusst blieb, war die Art der Intervention in RA-RCT, nicht aber in Arthrose-RCT, mit dem Anteil älterer Menschen assoziiert. Der vorliegenden Arbeit zufolge ist die Generalisierbarkeit von Ergebnissen aktueller RCT auf die große Subgruppe älterer Menschen eingeschränkt.

Die Unterrepräsentation älterer Menschen in der medizinischen Forschung ist kein neues Phänomen. Seit den 1990er Jahren wurde sie in vielen medizinischen Disziplinen nachgewiesen, etwa in der Kardiologie, der Nephrologie, der Neurologie, der Diabetologie, der Onkologie und der Chirurgie.⁷⁻²⁵ Aktuelle Leitlinien beziehen sich zum Großteil auf Studien mit fehlender Generalisierbarkeit auf ältere Patienten.^{21 22}

Nationale und internationale Institutionen haben dieses Problem mittlerweile erkannt und Maßnahmen zur Bewältigung eingeleitet. Die *U.S. Food and Drug Administration* verlangt, dass Studienergebnisse für Zulassungsverfahren auch bezogen auf das

Teilnehmeralter berichtet werden.^{57 58} Die statistische Power, Unterschiede in Nutzen- oder Risiko-Outcomes in Abhängigkeit vom Alter festzustellen, ist jedoch begrenzt, da zu wenig ältere Menschen an klinischen Studien teilnehmen.^{58 59} Auch die *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* und das *European Forum for Good Clinical Practice* haben Leitlinien für klinische Forschung in der geriatrischen Population publiziert.^{59 60} Diese Maßnahmen konnten der Problematik jedoch anscheinend nicht genügend entgegenwirken.

Zwei Publikationen zur RA und Arthrose ließen vermuten, dass ältere Menschen hier in klinischen Studien unterrepräsentiert sind: in Studien zu Etanercept, Rituximab und Tocilizumab waren die Teilnehmer generell jünger als in Beobachtungsstudien zu diesen Medikamenten.⁶¹ Bezüglich der Arthrose schlossen 11% von vor 2007 publizierten Studien explizit ältere Menschen aus.⁶² In der vorliegenden Arbeit war dieser Anteil mit 36% weiter erhöht.

Warum ältere Menschen aktiv aus klinischen Studien ausgeschlossen werden, indem ein Altersmaximum für die Teilnahme definiert wird, bleibt unklar. Keine hier eingeschlossene Studie begründete dies, auch wenn Begründungen für Ein- und Ausschlusskriterien wiederholt gefordert wurden.⁹ Wissenschaftler zielen generell darauf ab an möglichst homogenen Studienpopulationen zu forschen und könnten auch höhere Raten an Nebenwirkungen bei älteren Teilnehmern befürchten.^{7 63 64} Zusätzliche Mechanismen, die zur Problematik beitragen können, sind beispielsweise Ausschlusskriterien bezüglich Komorbiditäten oder Organ(dys-)funktion.^{65 66} Auch auf Patienten- und Arzt-Ebene gibt es relevante Faktoren: Ärzte könnten auf Grund von Angst vor erhöhter Toxizität davor zurückscheuen, ältere Menschen in RCT einzuschließen, und ältere Menschen selbst könnten Probleme haben, Nutzen und Risiko abzuwägen.⁶⁵⁻⁶⁷

In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Studienfinanzierung und dem Anteil älterer Menschen gefunden. Bisherige Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: In klinischen Studien zur Herzinsuffizienz war eine Finanzierung durch die Industrie mit einem höheren Anteil älterer Menschen assoziiert; in klinischen Studien zu Statinen, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und zum Diabetes mellitus Typ 2 wurde kein Zusammenhang gefunden; in einem Review ohne Beschränkung auf einzelne Krankheiten war Industrie-Finanzierung mit einem

niedrigeren Anteil älterer Menschen assoziiert.^{7 9 68 69} Dass in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen Art der Intervention und dem Anteil älterer Menschen in Arthrose-RCT (im Gegensatz zu RA-RCT) gefunden wurde, ist überraschend, da die korrekte Intervention – etwa eine Totalendoprothese – abhängig ist von der Schwere der Erkrankung und damit auch mit dem Alter assoziiert sein könnte. Zusammenfassend ist die Evidenzlage hier uneindeutig und kann in beiden Aspekten auch mit der Krankheit zusammenhängen.

Viele Studien haben sich mit dem Einfluss von Teilnehmeralter auf Studienoutcomes befasst und dabei höchst unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Beispielsweise sind thrombolytische und interventionelle Therapien bei älteren Menschen mit Herzinfarkt mit erhöhter Mortalität assoziiert.^{70 71} Ansprech- und Überlebensraten von älteren Menschen bei klinischen Studien zum Bronchial- und Mammakarzinom ähneln jedoch denen jüngerer Patienten.^{72 73} Ältere Patienten mit RA scheinen eine geringere Ansprechrate und ein schlechteres Risiko-Nutzen-Verhältnis bei Therapie mit Biologika aufzuweisen.⁷⁴⁻⁷⁶ Von allen 265 in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen RCT untersuchten nur fünf – ausschließlich Arthrose-RCT – den Einfluss vom Teilnehmeralter auf das Outcome. Auch hier waren die Ergebnisse höchst unterschiedlich: In zwei Studien etwa profitierten ältere Patienten weniger,^{77 78} während sie in einer dritten Studie einen deutlicheren Behandlungseffekt erfuhren.⁷⁹

Frauen sind in aktuellen RA- und Arthrose-RCT nicht unterrepräsentiert; sie stellen den Großteil der Patienten. Die Generalisierbarkeit scheint hier gewährleistet. Dies steht im Gegensatz zu Vergangenheit und Gegenwart anderer medizinischer Disziplinen.^{10 17 22 30}

Sowohl Daten zum Risiko als auch zum Nutzen müssen mit Vorsicht bewertet werden, wenn sie von Studienpopulationen stammen, die sich von der erkrankten Allgemeinbevölkerung unterscheiden – beispielsweise in Alter oder Geschlecht (oder Krankheitsdauer, -schwere, etc.). In der Vergangenheit wurden junge, hellhäutige Männer als „ideale Studiensubjekte“ erachtet.⁸⁰ Pharmakodynamischen und -kinetischen Unterschieden in Subpopulationen wurde wenig Beachtung geschenkt, ebenso wenig Medikamenten-Interaktionen.⁸⁰ Medikamente wurden zugelassen trotz ungenügender Erforschung in älteren, weiblichen und nicht-hellhäutigen Populationen.⁸⁰ Am Rande sei hier Benoxaprofen erwähnt, ein NSAR, das in den 1980er Jahren zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen zugelassen wurde.⁸¹ Nur zwei Jahre nach der Zulassung

wurde diese zurückgezogen, da bei älteren Patienten, an denen das Medikament vorher nur wenig erforscht wurde, schwere Nebenwirkungen und dadurch auch Todesfälle auftraten.⁸¹

Wissenschaftler sollten die Auswirkungen von Alter und anderen Variablen auf Outcomes routinemäßig auf Ebene einzelner klinischer Studien untersuchen. Hierfür müssen jedoch genügend ältere Menschen eingeschlossen werden.^{58 59} Weiterhin kann sich auch die Relevanz der untersuchten Outcomes und Endpunkte bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren unterscheiden – beispielsweise sind funktionelle Outcomes, wie etwa die Lebensqualität, für ältere Menschen relevanter als krankheitsspezifische.⁸²⁻⁸⁴ Hier sind klinische Studien, welche sich explizit auf ältere Patienten fokussieren, zu empfehlen.⁸²⁻⁸⁴ Faktoren auf Studien-, Arzt- und Patienten-Ebene, welche den Einschluss älterer Menschen in klinische Studien behindern, sollte begegnet werden.^{65-67 85-88} Eine weitere Möglichkeit ist, die „traditionelle“ erklärende randomisierte Studie durch ein pragmatisches Design im praxisnahen Setting mit reduzierten Ausschlusskriterien für Teilnehmer zu ersetzen.⁸⁹ RCT können auch auf laufenden Beobachtungsstudien aufgebaut werden. Diese Register-basierten RCT decken üblicherweise ebenfalls praxisnahe Verhältnisse ab und weisen eine bessere Generalisierbarkeit auf.⁹⁰

Die vorliegende Arbeit ist dem Wissen aller Autoren der Originalpublikation⁴⁴ nach die erste Studie, die eine Unterrepräsentation älterer Menschen in klinischen Studien zur RA und Arthrose beweisen und quantifizieren kann. Eine hohe Zahl eingeschlossener Studien und somit Teilnehmern gehört zu ihren Stärken, ebenso die systematische Suche nach Literatur, die nicht auf englischsprachige Artikel begrenzt war, sowie die Durchführung nach vorab registriertem Protokoll. Die Studiauswahl und die Evaluierung des Risikos für Bias wurden durch zwei Reviewer durchgeführt, um das Risiko für systematische Verzerrung zu minimieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollten weiterhin nicht dadurch beeinflusst sein, dass ältere Menschen anfällig dafür sein können, vorzeitig die Studienteilnahme zu beenden – alle hier eingeschlossenen Studien mussten das Teilnehmeralter zu Beginn der Studie berichten.

Nichtsdestoweniger hat die vorliegende Arbeit Schwächen. Die Suche nach Artikeln war begrenzt auf *MEDLINE*. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass der Einschluss von Publikationen, die nur in anderen Datenbanken aufgeführt werden, ein anderes Ergebnis hervorbringt. Da die Suche nach RCT auf die letzten zwei Jahre beschränkt war, können

nur Aussagen über die aktuelle Situation getroffen werden. Weiterhin ist die Einschätzung von „echter“ Prävalenz und „echtem“ Patientenalter abhängig von der Qualität der eingeschlossenen PBS. Tatsächlich wurden hier einige Schwächen und Verzerrungsrisiken aufgedeckt. Insgesamt erscheint es allerdings unwahrscheinlich, dass dies die Gesamtergebnisse dieser Arbeit signifikant verfälscht.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass sich Alters- und Geschlechtsverteilungen je nach Region unterscheiden. Um die interne Validität dieser Arbeit sicherzustellen, ist entsprechend eine Übereinstimmung von Regionen in RCT und PBS notwendig. In Regionen mit niedrigem Altersdurchschnitt (beispielsweise Afrika⁹¹) ist es möglich, dass auch betroffene RA- und Arthrose-Patienten jünger sind als in Regionen mit hohem Altersdurchschnitt (beispielsweise Europa⁹¹ oder Nordamerika⁹¹). Daher würde zum Beispiel ein Vergleich von RCT, größtenteils durchgeführt in Afrika, mit PBS, größtenteils durchgeführt in Europa, nur begrenzt verwertbar sein.

Tatsächlich aber stammen sowohl die RCT als auch die PBS in der Mehrzahl aus Europa (Unterschied zwischen RCT und PBS: ein Prozentpunkt) und Asien (Unterschied zwischen RCT und PBS: sechs Prozentpunkte). RCT und PBS unterschieden sich in keiner Region um mehr als zehn Prozentpunkte. Aus der demographisch beträchtlich jüngeren Region Afrika⁹¹ stammen nur wenige Studien, hier gab es auch keinen prozentualen Unterschied zwischen RCT und PBS. Zusammenfassend sind die hier eingeschlossenen RCT und PBS also geographisch ähnlich verteilt – entsprechend sollte der durchgeführte Vergleich von RCT und PBS arm an geographischer Verzerrung sein.

In allen Meta-Analysen fiel eine beträchtliche Heterogenität auf. Gründe hierfür können die „lockeren“ Ein- und Ausschlusskriterien sein, durch die eine Vielzahl von Studientypen und Interventionen eingeschlossen wurden. Des Weiteren schlossen einige RCT Frauen, ältere Menschen oder Patienten in einem bestimmten Krankheitsstadium explizit aus. Andere fokussierten sich wiederum auf diese Gruppen. Auch die oben besprochenen demographische Unterschiede in verschiedenen Regionen können zur Heterogenität sowohl in den RCT als auch in den PBS beitragen. Alles in allem schlossen jedoch nur drei RA-PBS und eine Arthrose-PBS einen Anteil älterer Menschen ein, der geringer war als der meta-analytisch gepoolte RCT-Anteil. Entsprechend lässt sich sagen, dass die Schätzungen der Meta-Analysen widerspruchsfrei (*consistent*) sind.⁵³ Daher wurden keine weitergehenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.⁵³ Schließlich musste der Anteil

älterer Menschen im Großteil der Studien geschätzt werden. Die hier zur Schätzung angewandte Methode ist jedoch etabliert und wurde bereits in anderen *peer-reviewed* Publikationen angewandt.^{8 15}

Fazit

Die vorliegende Arbeit belegt, dass ältere Menschen – nicht jedoch Frauen – in klinischen Studien zur RA und Arthrose unterrepräsentiert sind. Dementsprechend ist die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse auf die große und wachsende Subpopulation älterer Patienten beschränkt. Ältere Menschen sollten vermehrt in klinische Studien eingeschlossen werden; ebenso sollte der Einfluss des Patientenalters auf Outcomes untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. A platinum age for rheumatology. *The Lancet* 2017;389(10086):2263. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31577-5
2. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2017;389(10086):2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
3. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, et al. Assessing the Gold Standard--Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med* 2016;374(22):2175-81. doi: 10.1056/NEJMms1604593 [published Online First: 2016/06/02]
4. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005;365(9453):82-93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8
5. Schünemann HJ, Tugwell P, Reeves BC, et al. Non-randomized studies as a source of complementary, sequential or replacement evidence for randomized controlled trials in systematic reviews on the effects of interventions. *Research Synthesis Methods* 2013;4(1):49-62. doi: 10.1002/jrsm.1078
6. World Health Organization. World Report on Ageing and Health 2015 [Available from: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/> accessed Juni 2018.
7. Cruz-Jentoft AJ, Carpena-Ruiz M, Montero-Erasquin B, et al. Exclusion of older adults from ongoing clinical trials about type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(5):734-8. doi: 10.1111/jgs.12215 [published Online First: 2013/04/18]
8. Bourgeois FT, Orenstein L, Ballakur S, et al. Exclusion of Elderly People from Randomized Clinical Trials of Drugs for Ischemic Heart Disease. *J Am Geriatr Soc* 2017 doi: 10.1111/jgs.14833 [published Online First: 2017/03/18]
9. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med* 2011;171(6):550-6. doi: 10.1001/archinternmed.2011.31 [published Online First: 2011/03/30]
10. Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992;268(11):1417-22. [published Online First: 1992/09/16]
11. Hall WD. Representation of blacks, women, and the very elderly (aged > or = 80) in 28 major randomized clinical trials. *Ethn Dis* 1999;9(3):333-40. [published Online First: 1999/12/22]
12. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1682-8. [published Online First: 2002/08/03]
13. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341(27):2061-7. doi: 10.1056/nejm199912303412706 [published Online First: 1999/12/30]
14. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(12):2268-75. doi: 10.1200/jco.2003.09.124 [published Online First: 2003/06/14]
15. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, et al. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS ONE* 2012;7(3):e33559. doi: 10.1371/journal.pone.0033559 [published Online First: 2012/04/06]
16. Kragholm K, Goldstein SA, Yang Q, et al. Trends in Enrollment, Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes According to Age in Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes Clinical Trials. *Circulation* 2016;133(16):1560-73. doi: 10.1161/circulationaha.115.017299 [published Online First: 2016/03/10]
17. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286(6):708-13. [published Online First: 2001/08/10]
18. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1383-9. doi: 10.1200/jco.2003.08.010 [published Online First: 2003/03/29]
19. Mitchell SL, Sullivan EA, Lipsitz LA. Exclusion of elderly subjects from clinical trials for parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54(11):1393-98. doi: 10.1001/archneur.1997.00550230060018
20. Norberg H, Bergdahl E, Lindmark K. Eligibility of sacubitril-valsartan in a real-world heart failure population: a community-based single-centre study. *ESC Heart Fail* 2018;5(2):337-43. doi: 10.1002/ehf2.12251 [published Online First: 2018/01/19]
21. O'Hare AM, Kaufman JS, Covinsky KE, et al. Current guidelines for using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists in chronic kidney disease: is the evidence base relevant to older adults? *Ann Intern Med* 2009;150(10):717-24. [published Online First: 2009/05/20]
22. Sardar M, Badri M, Prince CT, et al. Underrepresentation of women, elderly patients, and racial

- minorities in the randomized trials used for cardiovascular guidelines. *JAMA Intern Med* 2014;174(11):1868-70. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4758
23. Schiphorst AH, Pronk A, Borel Rinkes IH, et al. Representation of the elderly in trials of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16(12):976-83. doi: 10.1111/codi.12806 [published Online First: 2014/10/22]
 24. Trimble EL, Carter CL, Cain D, et al. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer* 1994;74(7 Suppl):2208-14. [published Online First: 1994/10/01]
 25. Yee KW, Pater JL, Pho L, et al. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol* 2003;21(8):1618-23. doi: 10.1200/jco.2003.12.044 [published Online First: 2003/04/17]
 26. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365(21):2002-12. doi: 10.1056/NEJMsa1103053 [published Online First: 2011/11/25]
 27. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med* 2012;28(2):273-86. doi: 10.1016/j.cger.2012.01.007 [published Online First: 2012/04/17]
 28. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, et al. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001;38(6):666-71. doi: 10.1067/mem.2001.119456 [published Online First: 2001/11/24]
 29. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev* 2013;35:75-83. doi: 10.1093/epirev/mxs009 [published Online First: 2013/02/02]
 30. Liu KA, Mager NA. Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. *Pharm Pract (Granada)* 2016;14(1):708. doi: 10.18549/PharmPract.2016.01.708 [published Online First: 2016/03/25]
 31. Parekh A, Fadiran EO, Uhl K, et al. Adverse effects in women: implications for drug development and regulatory policies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4(4):453-66. doi: 10.1586/ecp.11.29 [published Online First: 2011/11/26]
 32. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37(11):529-47. [published Online First: 1999/12/10]
 33. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1316-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204627 [published Online First: 2014/02/18]
 34. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763 [published Online First: 2014/02/19]
 35. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):15-25. doi: 10.1002/art.23177
 36. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):26-35. doi: 10.1002/art.23176
 37. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81(9):646-56. [published Online First: 2004/01/09]
 38. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63(3):633-9. doi: 10.1002/art.30155 [published Online First: 2011/03/02]
 39. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C. [Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):678-86. doi: 10.1007/s00103-013-1687-4 [published Online First: 2013/05/25]
 40. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: Effect of different methods of case classification. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(4):917-26. doi: 10.1002/art.10897
 41. Hartman L, Rasch LA, Klausch T, et al. Harm, benefit and costs associated with low-dose glucocorticoids added to the treatment strategies for rheumatoid arthritis in elderly patients (GLORIA trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018;19(1):67. doi: 10.1186/s13063-017-2396-3
 42. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264-9, w64. [published Online First: 2009/07/23]

43. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *JAMA* 2000;283(15):2008-12. doi: 10.1001/jama.283.15.2008
44. Palmowski A, Buttgerit T, Palmowski Y, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):983-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017 [published Online First: 2018/11/24]
45. Lieb R. Population-Based Study. In: Gellman MD, Turner JR, eds. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer New York 2013:1507-08.
46. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2*. London, United Kingdom: Cochrane 2021.
47. Munn Z, Moola S, Riitano D, et al. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag* 2014;3(3):123-8. doi: 10.15171/ijhpm.2014.71 [published Online First: 2014/09/10]
48. Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews - Checklist for Prevalence Studies 2017 [Available from: http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Prevalence_Studies2017.pdf accessed Januar 2018 2018.
49. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:13. doi: 10.1186/1471-2288-5-13 [published Online First: 2005/04/21]
50. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. *Introduction to Meta Analysis*. Hoboken, New Jersey, USA: Wiley 2009.
51. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Research Synthesis Methods* 2016;7(1):55-79. doi: 10.1002/jrsm.1164
52. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326(7382):219. doi: 10.1136/bmj.326.7382.219
53. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557 [published Online First: 2003/09/06]
54. Cochran WG. The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics* 1954;10(1):101-29. doi: 10.2307/3001666
55. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002;21(11):1559-73. doi: 10.1002/sim.1187 [published Online First: 2002/07/12]
56. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *J Stat Softw* 2010;36(3):48. doi: 10.18637/jss.v036.i03 [published Online First: 2010-08-05]
57. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4626-31. doi: 10.1200/jco.2004.02.175 [published Online First: 2004/11/16]
58. Crosse M. *Prescription Drugs: FDA Guidance and Regulations Related to Data on Elderly Persons in Clinical Drug Trials*. Washington DC: United States Government Accountability Office, 2007.
59. International Conference on Harmonisation. *Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, current Step 4 Version: International Conference on Harmonisation; 1993* [updated 24 June 1993. Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf accessed Juni 2018.
60. European Commission. *Medical Research for and with Older People in Europe* Brussels: European Forum for Good Clinical Practice; 2013 [Available from: https://ec.europa.eu/eip/ageing/library/medical-research-and-older-people-europe_en accessed Juni 2018 2018.
61. Kilcher G, Hummel N, Didden EM, et al. Rheumatoid arthritis patients treated in trial and real world settings: comparison of randomized trials with registries. *Rheumatology (Oxford)* 2017;kex394-kex94. doi: 10.1093/rheumatology/kex394
62. Liberopoulos G, Trikalinos NA, Ioannidis JP. The elderly were under-represented in osteoarthritis clinical trials. *J Clin Epidemiol* 2009;62(11):1218-23. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.12.009 [published Online First: 2009/04/10]
63. Chatfield MD, Brayne CE, Matthews FE. A systematic literature review of attrition between waves in longitudinal studies in the elderly shows a consistent pattern of dropout between differing studies. *J Clin Epidemiol* 2005;58(1):13-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.05.006 [published Online First: 2005/01/15]
64. Warner ET, Glasgow RE, Emmons KM, et al. Recruitment and retention of participants in a pragmatic

- randomized intervention trial at three community health clinics: results and lessons learned. *BMC Public Health* 2013;13:192. doi: 10.1186/1471-2458-13-192 [published Online First: 2013/03/19]
65. Denson AC, Mahipal A. Participation of the elderly population in clinical trials: barriers and solutions. *Cancer Control* 2014;21(3):209-14. doi: 10.1177/107327481402100305 [published Online First: 2014/06/24]
 66. Carroll CB, Zajicek JP. Designing clinical trials in older people. *Maturitas* 2011;68(4):337-41. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.02.002 [published Online First: 2011/03/08]
 67. Basche M, Baron AE, Eckhardt SG, et al. Barriers to enrollment of elderly adults in early-phase cancer clinical trials. *J Oncol Pract* 2008;4(4):162-8. doi: 10.1200/jop.0842001 [published Online First: 2008/07/01]
 68. Van Spall HC, Toren A, Kiss A, et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: A systematic sampling review. *JAMA* 2007;297(11):1233-40. doi: 10.1001/jama.297.11.1233
 69. Bartlett C, Doyal L, Ebrahim S, et al. The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials. *Health Technol Assess* 2005;9(38):iii-iv, ix-x, 1-152. [published Online First: 2005/09/27]
 70. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000;101(19):2239-46. [published Online First: 2000/05/16]
 71. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341(9):625-34. doi: 10.1056/nejm199908263410901 [published Online First: 1999/08/26]
 72. Christman K, Muss HB, Case LD, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience. *JAMA* 1992;268(1):57-62. [published Online First: 1992/07/01]
 73. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32. doi: 10.1056/NEJMoa050753 [published Online First: 2005/07/15]
 74. Daïen CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm* 2014;2014:386148. doi: 10.1155/2014/386148 [published Online First: 2014/02/14]
 75. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, et al. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol* 2011;21(2):122-33. doi: 10.1007/s10165-010-0366-7 [published Online First: 2010/10/19]
 76. Dalal DS, Duran J, Brar T, et al. Efficacy and Safety of Biological Agents in the Older Rheumatoid Arthritis patients compared to Young: A Systematic Review and Meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018 doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.009
 77. Ibrahim SA, Blum M, Lee GC, et al. Effect of a Decision Aid on Access to Total Knee Replacement for Black Patients With Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2017;152(1):e164225. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4225 [published Online First: 2016/11/29]
 78. Lampe F, Fiedler F, Marques CJ, et al. Surgically modifiable factors measured by computer-navigation together with patient-specific factors predict knee society score after total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:78. doi: 10.1186/s12891-016-0929-7 [published Online First: 2016/02/14]
 79. Broderick JE, Keefe FJ, Schneider S, et al. Cognitive behavioral therapy for chronic pain is effective, but for whom? *Pain* 2016;157(9):2115-23. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000626 [published Online First: 2016/05/27]
 80. Cotton P. Is there still too much extrapolation from data on middle-aged white men? *JAMA* 1990;263(8):1049-50. doi: 10.1001/jama.1990.03440080013002
 81. Benoxaprofen. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6340):459-60. [published Online First: 1982/08/14]
 82. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(4):625-34. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52174.x [published Online First: 2004/04/07]
 83. Allore HG, Tinetti ME, Gill TM, et al. Experimental designs for multicomponent interventions among persons with multifactorial geriatric syndromes. *Clin Trials* 2005;2(1):13-21. doi: 10.1191/1740774505cn067oa [published Online First: 2005/11/11]
 84. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical

- trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(2):160-4. [published Online First: 2008/03/04]
85. Siu LL. Clinical Trials in the Elderly — A Concept Comes of Age. *N Engl J Med* 2007;356(15):1575-76. doi: 10.1056/NEJMe078023
86. Provencher V, Mortenson WB, Tanguay-Garneau L, et al. Challenges and strategies pertaining to recruitment and retention of frail elderly in research studies: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59(1):18-24. doi: 10.1016/j.archger.2014.03.006 [published Online First: 2014/04/22]
87. Hurria A, Dale W, Mooney M, et al. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2587-94. doi: 10.1200/jco.2013.55.0418 [published Online First: 2014/07/30]
88. McMurdo ME, Roberts H, Parker S, et al. Improving recruitment of older people to research through good practice. *Age Ageing* 2011;40(6):659-65. doi: 10.1093/ageing/afr115 [published Online First: 2011/09/14]
89. Zuidgeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *J Clin Epidemiol* 2017;88:7-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.12.023 [published Online First: 2017/05/28]
90. Lauer MS, D'Agostino RBS. The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive Technology in Clinical Research? *N Engl J Med* 2013;369(17):1579-81. doi: 10.1056/NEJMp1310102
91. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository 2015 [Available from: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.POP2040> accessed Juli 2019.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andriko Palmowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zur Frage der Generalisierbarkeit randomisierter klinischer Studien zur rheumatoiden Arthritis und Arthrose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Andriko Palmowski, Thomas Buttgerit, Yannick Palmowski, Sabrina M Nielsen, Maarten Boers, Robin Christensen, Frank Buttgerit. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2018. [Epub ahead of print]

Beitrag im Einzelnen (bitte **ausführlich** ausführen):

- Idee für die Studie (gemeinsam mit Dr. Yannick Palmowski und Prof. Dr. Frank Buttgerit)
- Konzeption und Ausarbeiten des Studiendesigns (gemeinsam mit Dr. Yannick

Palmowski, Prof. Dr. Maarten Boers, Prof. Dr. Robin Christensen und Prof. Dr. Frank Buttgerit)

- Erarbeiten der Suchstrategie (gemeinsam mit Dr. Yannick Palmowski, Prof. Dr. Maarten Boers, Prof. Dr. Robin Christensen und Prof. Dr. Frank Buttgerit)
- Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien (gemeinsam mit Dr. Yannick Palmowski, Prof. Dr. Maarten Boers und Prof. Dr. Robin Christensen)
- Erarbeiten und Etablieren der Schätzmethode für den Anteil älterer Menschen (gemeinsam mit Dr. Yannick Palmowski und Prof. Dr. Frank Buttgerit)
- Anfertigen des Studienprotokolls (Überarbeitung durch Dr. Thomas Buttgerit, Dr. Yannick Palmowski, Prof. Dr. Maarten Boers, Prof. Dr. Robin Christensen und Prof. Dr. Frank Buttgerit)
- Einreichen des Studienprotokolls
- Durchführen der Literatursuche (gemeinsam mit Dr. Thomas Buttgerit)
- Screening der Artikel (gemeinsam mit Dr. Thomas Buttgerit)
- Evaluieren des Risikos für Bias (gemeinsam mit Dr. Thomas Buttgerit)
- Erarbeiten standardisierter Bögen für die Datenextraktion
- Durchführen der Datenextraktion
- Schätzen des Anteils älterer Menschen
- Durchführen der statistischen Datenanalyse (gemeinsam mit Sabrina M. Nielsen, Prof. Dr. Robin Christensen und Prof. Dr. Frank Buttgerit)
- Anfertigen des Manuskripts (Überarbeitung durch alle Autoren)
- Anfertigen aller Abbildungen und Tabellen des Manuskripts (gemeinsam mit Prof. Dr. Maarten Boers)
- Einreichen des Manuskripts
- Anfertigen und Einreichen des revidierten Manuskripts (Überarbeitung durch alle Autoren)

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“RHEUMATOLOGY”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 31 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Rheumatology	6,584	15.661	0.022310
2	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	41,994	12.350	0.081020
3	Arthritis & Rheumatology	8,188	7.871	0.039000
4	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	15,911	5.454	0.026630
5	RHEUMATOLOGY	18,744	5.245	0.033810
6	SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM	5,478	4.356	0.011310
7	CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY	4,529	4.277	0.009370
8	ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY	15,259	4.269	0.030790
9	ARTHRITIS CARE & RESEARCH	15,360	4.149	0.030190
10	RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	2,155	3.522	0.004160
11	JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	22,832	3.470	0.024930
12	Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease	608	3.450	0.001880
13	JOINT BONE SPINE	3,427	3.304	0.006300
14	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	8,090	3.201	0.012620
15	BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY	3,388	3.198	0.005530
16	Current Rheumatology Reports	2,425	3.079	0.006010
17	SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	3,223	3.021	0.004440
18	LUPUS	7,199	2.969	0.011200
19	Pediatric Rheumatology	953	2.543	0.003060
20	International Journal of Rheumatic Diseases	1,825	2.423	0.005020
21	CLINICAL RHEUMATOLOGY	7,141	2.141	0.012530

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	8,804	1.998	0.020980
23	JCR-JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY	1,661	1.974	0.002630
24	Modern Rheumatology	2,660	1.955	0.006400
25	RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL	5,979	1.952	0.012400
26	Revista Brasileira De Reumatologia	859	1.350	0.001540
27	Acta Reumatologica Portuguesa	413	1.105	0.000640
28	ZEITSCHRIFT FUR RHEUMATOLOGIE	699	0.697	0.000900
29	Archives of Rheumatology	47	0.208	0.000130
30	AKTUELLE RHEUMATOLOGIE	49	0.094	0.000040
31	JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL PAIN	310	0.000	0.000240

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

Publikation

Palmowski A, Buttgereit T, Palmowski Y, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):983-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017 [published Online First: 2018/11/24]

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.017>

Palmowski A, Buttgereit T, Palmowski Y, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):983-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017 [published Online First: 2018/11/24]

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.017>

Palmowski A, Buttgereit T, Palmowski Y, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):983-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017 [published Online First: 2018/11/24]

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.017>

Palmowski A, Buttgereit T, Palmowski Y, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):983-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017 [published Online First: 2018/11/24]

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.017>

Palmowski A, Buttgereit T, Palmowski Y, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):983-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017 [published Online First: 2018/11/24]

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.017>

Palmowski A, Buttgereit T, Palmowski Y, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):983-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017 [published Online First: 2018/11/24]

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.017>

Palmowski A, Buttgereit T, Palmowski Y, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48(6):983-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017 [published Online First: 2018/11/24]

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.017>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Fachartikel (mit Peer-Review)

Andriko Palmowski, Thomas Buttgerit, Yannick Palmowski, Sabrina M Nielsen, Maarten Boers, Robin Christensen, Frank Buttgerit. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2019;48(6):983-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.017 [published Online First: 2018/11/24].

Studienprotokolle (ohne Peer-Review)

Andriko Palmowski, Thomas Buttgerit, Yannick Palmowski, Sabrina M Nielsen, Maarten Boers, Robin Christensen, Frank Buttgerit. Comparability of age distribution and proportion of elderly individuals included in randomized trials and real-world population-based studies: protocol for a systematic review and meta-analysis of publications in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. 2017.

Andriko Palmowski, Thomas Buttgerit, Yannick Palmowski, Sabrina M Nielsen, Maarten Boers, Robin Christensen, Frank Buttgerit. Association between trial retention and the proportion of included elderly individuals: Protocol for a meta-research project. *Protocols.io*. 2018.

Abstracts und Posterpräsentationen

Andriko Palmowski, Thomas Buttgerit, Yannick Palmowski, Sabrina M Nielsen, Maarten Boers, Robin Christensen, Frank Buttgerit. Representation of Elderly People and Women in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Clinical Trials with Population-Based Studies [abstract]. *Arthritis & Rheumatology* 2018; 70 (suppl 10). Als Poster präsentiert von Prof. Dr. Frank Buttgerit am 21.10.2018 im American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting 2018.

Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank Buttgerit für seine hervorragende Unterstützung – für die Überlassung des Themas ebenso wie für die stets ermutigende wissenschaftliche Inspiration und die immer verlässliche, engagierte und respektvolle Zusammenarbeit, die mir große Hilfe und Motivation zugleich waren.

Gleichermaßen gilt mein Dank Prof. Dr. Maarten Boers, Prof. Dr. Robin Christensen und Sabrina Mai Nielsen für die wertvolle Mitarbeit und die vielen unschätzbaren Hinweise und Anregungen.

Danken möchte ich darüber hinaus Dr. Thomas Buttgerit, der mich tatkräftig, kompetent und geduldig bei der Durchführung dieser Studie unterstützt hat, sowie meinem Bruder Yannick für die in vielerlei Hinsicht hilfreiche Begleitung dieser Arbeit.