

# **Informationen zu oralen Krebsmedikamenten im Internet**

-

## **Eine qualitative Analyse von Webseiten**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Berit Bartmann

geboren am 30.07.1995 in Heidelberg

### **Gutachter**

1. Frau Prof. Dr. Jutta Hübner, Jena
2. Herr apl. Prof. Dr. Michael Hartmann, Jena
3. Herr apl. Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.09.2022**

**Inhaltsverzeichnis**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>Zusammenfassung.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>1. Einleitung.....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>2. Ziele der Arbeit.....</b>  | <b>25</b> |
| <b>3. Publierte Originalarbeit: „Internet Information on Oral Cancer Drugs: a Critical Comparison between Website Providers“, Berit Bartmann, Henriette Schallock, Clara Dubois, Christian Keinki, Bijan Zomorodbakhsch, Michael Hartmann, Jutta Hübner, Journal of Cancer Education, 2020 .....</b> | <b>26</b> |
| <b>4. Diskussion .....</b>   | <b>41</b> |
| <b>5. Schlussfolgerung.....</b>  | <b>47</b> |
| <b>6. Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>  | <b>48</b> |
| <b>7. Anhang .....</b>   | <b>1</b>  |

## Abkürzungsverzeichnis

---

### Abkürzungsverzeichnis

|       |   |           |  |
|-------|---|-----------|--|
|       |   |           | Correlation [Intraklassen-Korrelationskoeffizient]   |
| Abb.  | Abbildung   | IRR       | Interrater- Reliabilität   |
| ADH   | Aldehyddehydrogenase  |           | [Urteilerübereinstimmung]  |
| ALK   | Anaplastische<br>Lymphomkinase  | i.v.<br>M | intravenös<br>Mittelwert   |
| AMG   | Arzneimittelgesetz  | NNT       | Number needed to treat   |
| ÄZQ   | Ärztliches Zentrum für<br>Qualität in der<br>Medizin                            | QRD       | [Anzahl der notwendigen<br>Behandlungen]<br>Working Group on Quality<br>Reviews of Documents |
| bspw. | beispielsweise  |           |  |
| bzgl. | bezüglich   |           | [Arbeitsgruppe zur   |
| bzw.  | beziehungsweise   |           | Qualitätsprüfung von   |
| ca.   | circa   |           | Dokumenten]  |
| CML   | chronisch myeloische<br>Leukämie  | SERM      | Selektiver Östrogen-<br>Rezeptormodulator  |
| d.h.  | das heißt   | SD        | Standard-Abweichung  |
| EGFR  | epidermal growth factor<br>receptor [epidermaler<br>Wachstumsfaktor Rezeptor]   | TGA       | Therapeutic Goods<br>Administration<br>[Regulierungsbehörde für                              |
| EMA   | European Medicin Agency<br>[Europäische<br>Arzneimittelagentur]                 | TKI       | therapeutische Mittel ]<br>Tyrosinkinaseinhibitor  |
| evtl. | eventuell   | z.B.      | zum Beispiel   |
| FDA   | Food and Drug<br>Administration [US-Behörde<br>für Lebens- und<br>Arzneimittel] | 5-FU      | 5-Fluoruracil  |
| PEF   | Partizipative<br>Entscheidungsfindung   |           |  |
| HON   | Health On the Net   |           |  |
| ICC   | Intra-Class-  |           |  |

### Zusammenfassung

**Wissenschaftlicher Rahmen und Hintergrund:** Mit der Entwicklung neuer Behandlungskonzepte onkologischer Erkrankungen, steigt die Anzahl oraler Krebsmedikamente. Da diese auch im ambulanten Setting eingenommen werden können, gewinnt ein grundlegendes Verständnis der Medikamente und damit evtl. einhergehende Adhärenz an Bedeutung. Das Internet ist dabei eine vor allem von jungen Personen häufig genutzte Informationsquelle. Vorangegangene Forschungsarbeiten legen nahe, dass qualitativ hochwertige Webseiten jedoch schwer zu finden sind und Webseiten zu onkologischen Themen teilweise große Qualitätsmängel aufweisen. Zudem konnte gezeigt werden, dass bezüglich inhaltsbezogener und formaler Qualität Unterschiede zwischen verschiedenen Webseitenanbietern bestehen.

**Fragestellung und Ziele:** Ziel dieser Arbeit ist es, informative Webseiten zu oralen Krebsmedikamenten qualitativ zu analysieren, herauszufinden, ob Unterschiede zwischen den verschiedenen Webseitenanbietern bestehen und daraus abzuleiten, welche Art von Webseiten Patienten am ehesten empfohlen werden sollten.

**Methodik:** Das von Liebl et al. entwickelte und evaluierte Instrument zur Bewertung von Webseiten zum Thema Krebs wurde mit Fokus auf medikamentenspezifischen Kriterien weiterentwickelt. Diese Kriterien wurden einerseits aus Prinzipien, die der Erstellung von Fakten-Boxen – also einem Tool, das zur übersichtlichen Darstellung und als Hilfe für medizinische Entscheidungen entwickelt wurde, abgeleitet. Andererseits entstanden sie aus den Richtlinien des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ), welche bereits in dem ursprünglichen Instrument von Liebl et al. Verwendung fanden. Dies ergab eine Zusammenstellung inhaltspezifischer Kriterien. Da die Packungsbeilage eine den Patienten vertraute und genau definierte Form repräsentiert, wurden ihrer Struktur inhaltspezifische Kriterien zugeordnet. So entstanden folgende 5 inhaltsbezogene Aspekte: „Qualität der Informationen zu Indikation und Gebrauch“, „Qualität der Informationen zu Gegenanzeigen und Warnhinweisen“, „Qualität der Informationen zu Wechselwirkungen“, „Qualität der Informationen zu Nebenwirkungen“ und „Qualität weiterer Informationen“. Diesen wurden 3 weitere den Inhalt der gesamten Seite betreffende Aspekte hinzugefügt: „Zusammengefasste Inhaltsqualität der gesamten Webseite“, „Unterschiede zur Packungsbeilage“ und „Geeignetheit eine Partizipative Entscheidungsfindung zu unterstützen“. Die Beurteilung der formalen Qualität wurde aus dem Instrument von Liebl et al. übernommen. Im nächsten Schritt

wurden relevante Webseiten mittels Internetrecherche mit den Suchmaschinen „Google“, „Yahoo“ und „Bing“ für zehn verschiedene orale Krebsmedikamente mit unterschiedlich langer Zulassung gesucht. Es wurden jeweils die ersten zehn angezeigten Webseiten durch zwei Wissenschaftler im Zeitraum Juni bis August 2018 unabhängig voneinander mittels einer 3-Punkte-Likert-Skala bewertet. Die Interrater-Reliabilität (Urteilerübereinstimmung) wurde mittels Intraklassen – Korrelationen (ICC) über jeden einzelnen inhaltsbezogenen Aspekt sowie zusammengefasst über alle formalen Aspekte ermittelt. Danach wurde der Mittelwert beider Bewertungen gebildet. Die Webseiten wurden 4 verschiedenen Gruppen von Anbietern zugeordnet: „gemeinnützige Webseiten“(n=23), „online Zeitungen bzw. Zeitschriften“(n=14), „profitorientierte Webseiten“ (n=57) und „Webseiten privater oder nicht ermittelbarer Anbieter“(n=6). Mittels Welch-Test und Games Howell als Post Hoc-Testung wurde für jeden inhaltsbezogenen und jeden formalen Aspekt, sowie für einen Summenwert aus allen Aspekten ermittelt, ob signifikante Qualitätsunterschiede zwischen Webseitenanbietern bestehen.

**Ergebnisse und Diskussion:** Insgesamt wurden 100 Artikel analysiert, die von 39 Webseiten bereitgestellt wurden. Die ICC lag zwischen 0.609 und 0.909. Sie war also für den Aspekt „Qualität der Informationen zu Nebenwirkungen“ moderat und für die restlichen gut oder exzellent. Im Summenwert lag die höchste erzielte Punktzahl bei 88,67 von 96 Punkten, während die niedrigste bei 32,17 lag. Hier schnitten online Zeitungen ( $M=52,64$ ,  $SD=16,69$ ) insgesamt signifikant schlechter ab als gemeinnützige ( $M=74,83$ ,  $SD=9,16$ ) oder profitorientierte ( $M=69,48$ ,  $SD=13,91$ ) Webseiten. Auch erzielten online Zeitungen im Mittel die niedrigsten Werte für jeden der inhaltsbezogenen Aspekte. Gemeinnützige und profitorientierte Webseiten unterschieden sich nicht bezüglich ihrer inhaltsbezogenen Qualität. Ob ein Unterschied der formalen Aspekte zwischen gemeinnützigen und profitorientierten Webseitenanbietern bestand, variierte. So existierte bspw. kein signifikanter Unterschied bezüglich Datenschutzes, während profitorientierte Webseiten bezüglich Transparenz signifikant schlechter abschnitten als gemeinnützige.

**Schlussfolgerungen:** Für die Suche nach umfassenden Informationen sollten andere Anbieter gegenüber online Zeitungen aufgrund höherer inhaltsbezogener Qualität empfohlen werden. Signifikante inhaltsbezogene Qualitätsunterschiede zwischen gemeinnützigen und profitorientierten Webseiten konnten nicht festgestellt werden, Jedoch bestand der Vorteil der gemeinnützigen Webseiten in einer höheren Transparenz.

## 1. Einleitung

### 1.1 Orale Krebsmedikamente

#### 1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Während zur Behandlung von Malignomen zunächst ausschließlich Chirurgie und Bestrahlung Anwendung fanden, gewann die medikamentöse Therapie mit der Entdeckung der schädigenden Wirkung von Kampfgasen wie Dichlordiethylsulfid auf proliferierende Gewebe im 1. Weltkrieg und den darauffolgenden Weiterentwicklungen immer mehr an Bedeutung. So wurde ab 1942 Mechlorethamin als erstes alkylierendes Zytostatikum angewendet (Heinzl und Behrens 2011). Die Applikation der Medikamente erfolgte zunächst jedoch ausschließlich parenteral. Dies änderte sich mit der Zulassung von Cyclophosphamid 1959 (Emadi et al. 2009, Heyn 2015). So standen nun zur oralen Gabe Alkylanzien wie Cyclophosphamid oder Chlorambucil zu Verfügung.

Ungefähr zur selben Zeit wurden auch Antimetabolite entwickelt. Ab 1962 wurde 5-Fluoruracil (5-FU), ein Vertreter dieser Gruppe, zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms verwendet. Seine oral applizierbare Form, das Prodrug Capecitabine, wird seit 2001 angewandt (Heyn 2015, Heinzl und Behrens 2011, Karow und Lang-Roth 2016).

Biochemische Entwicklungen boten zudem ab den 1970er und 1980er Jahren neue Möglichkeiten, die der zielgerichteten Therapie den Weg bahnten. Niedermolekulare Kinase-Inhibitoren hemmen wachstumsfördernde Signalwege. Auch sie können oral eingenommen werden. Mittlerweile bieten sie für mehrere Tumorentitäten eine wirksame Alternative: So wurden beispielsweise 2001 Imatinib zur Behandlung von Leukämie, 2004 Bortezomib beim Multiplen Myelom, 2005 Erlotinib als Therapeutikum des Pankreaskarzinoms, 2006 Sorafenib und 2010 Pazopanib bei der Therapie des Nierenzellkarzinoms zugelassen.

Eine weitere Gruppe zielgerichteter Therapeutika stellen Antikörper dar. Das 2011 zugelassene Ipilimumab sorgt durch eine Verstärkung der T-Zell-Aktivität für eine Verbesserung des Überlebens beim Malignem Melanom, während das 2015 zugelassene Nivolumab zusätzlich bei der nicht kleinzelligen Bronchial-Neoplasie Anwendung findet. Beide stellen Checkpoint-Inhibitoren dar.

Zielgerichtete Medikamente sind durch aktuelle Forschungsbemühungen eine wachsende Gruppe. Deshalb nehmen Anzahl und Bedeutung oraler Medikamente in der modernen Krebstherapie und die Kommunikation hierüber weiter zu (Karow und Lang-Roth 2016, Heyn 2015, Heinzl und Behrens 2011, Aisner 2007).

### 1.1.2 Substanzen

Im folgenden Abschnitt werden die zehn oralen Krebsmedikamente, die die Suchbegriffe darstellen, kurz vorgestellt. Sie wurden so ausgewählt, dass sie verschiedene Substanzgruppen und Zulassungslängen repräsentieren.

#### **Cyclophosphamid (Endoxan®)**

Dieses Medikament gehört zu der Gruppe der Alkylantien. Als Prodrug wird es erst durch die Metabolisierung in der Leber in seine aktive Form umgewandelt, welche dann in den Zellzyklus eingreift. Da die Aldehyddehydrogenase (ADH) eine Rolle im Prozess der Inaktivierung spielt, können Zellen mit hoher Proliferationsrate und damit einhergehender ADH-Expressierung Resistenzen aufweisen. Nichtsdestotrotz findet Cyclophosphamid seit 1959 Verwendung als Mono – oder Kombinationstherapeutikum verschiedener Krebsarten. Bei der oralen Applikation stehen, im Gegensatz zur intravenösen, Langzeiteffekte im Vordergrund. So kann es durch die chronische Einnahme zur gonadalen Toxizität sowie im Zusammenspiel mit BK-Viren zur late-onset hämorrhagischen Zystitis kommen. Vor allem bei Einnahmezeiten von über einem Jahr ist auch die Entstehung von Zweitmalignomen wie Harnblasenkarzinomen oder Leukämie möglich. In seltenen Fällen tritt zudem Neutropenie auf. (Emadi et al. 2009, Karow und Lang-Roth 2016).

#### **Capecitabine (Xeloda®)**

Als Pyrimidinantagonist gehört Capecitabin zu der Gruppe der Antimetabolite (Karow und Lang-Roth 2016). Durch die Lebermetabolisierung wird das Prodrug in seine aktive Form 5-FU umgewandelt und greift in die Synthese-Phase des Zellzyklus ein (Aguado et al. 2014). Es wird für verschieden Tumorentitäten wie kolorektale Karzinome, Mamma-Karzinom oder Magenkarzinom als Mono- oder Kombinationspräparat angewendet (Heyn 2015). Die Zulassung erfolgte 2001 (Heinzl und Behrens 2011). Nebenwirkungen können Myelosuppression, Übelkeit, Dermatotoxizität, sowie das Hand-Fuß- Syndrom sein (Aguado et al. 2014, O'Shaughnessy et al. 2012, Karow und Lang-Roth 2016, Yin et al. 2015).

#### **Hydroxycarbamid (Litalir®)**

Auch Hydroxycarbamid gehört zu den Antimetaboliten. Es hemmt die Ribonukleotidreduktase und findet Anwendung bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML), der essentiellen Thrombozytämie und der Polycythämia vera, so wie der Sichelzellanämie. Abgesehen von seiner dosislimitierenden Myelotoxizität, kann es insbesondere Hautveränderungen hervorrufen (Karow und Lang-Roth 2016).



### **Tamoxifen (Nolvadex®)**

Als selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM) wird Tamoxifencitrat zur Therapie des hormonspezifischen Mamma-Karzinoms verwendet. Nebenwirkungen wie Hitzewallungen sind durch die östrogen-a- bzw. antagonistische Wirkung erklärbar. Auch Übelkeit, Exantheme und Knochenschmerzen können auftreten (Jordan 2003, Karow und Lang-Roth 2016).

### **Bicalutamid (Casodex®)**

Bicalutamid gehört zu den nicht-steroidalen Antiandrogenen. Es antagonisiert kompetitiv periphere und zentrale Androgenrezeptoren. Somit kann es prinzipiell in allen Stadien des hormonsensitiven Prostatakarzinoms angewendet werden, findet aber am häufigsten Anwendung beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom (Goa und Spencer 1998, Kolvenbag et al. 1998, Schellhammer 2002, Cockshott 2004, Karow und Lang-Roth 2016). Interaktionen bei der Einnahme mit Lebensmitteln treten nicht auf (Schellhammer 2002). Typische Nebenwirkungen sind Berührungsempfindlichkeit bzw. Spannungsgefühl der Brust und Gynäkomastie sowie gastrointestinale Nebenwirkungen. Eine Kontraindikation besteht bei schwerer Leberinsuffizienz (Goa und Spencer 1998, Kolvenbag et al. 1998, Schellhammer 2002, Cockshott 2004, Karow und Lang-Roth 2016).

### **Osimertinib (Tagrisso®)**

Osimertinib stellt einen Tyrosinkinaseinhibitor der dritten Generation dar, welcher an EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mit T790-Mutation bindet und so den häufigsten Resistenzmechanismus unwirksam macht. Es wird seit 2016 beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom angewendet, wenn diese Mutation vorliegt. Die häufigsten Nebenwirkungen stellen Hautveränderungen wie Akne oder trockene Haut sowie Diarrhö dar. Es kann in selteneren Fällen aber auch zur Veränderung der QT-Zeit und der interstitiellen Lungenerkrankung kommen (Mezquita et al. 2018, Soria et al. 2018, Karow und Lang-Roth 2016).

### **Ceritinib (Zykadia®)**

Auch Ceritinib gehört zu den Tyrosinkinaseinhibitoren, welche in der Therapie des nichtkleinzelligen Bronchial-Karzinoms eingesetzt werden. Es wirkt über die Hemmung der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK). Seit 2015 wird es eingesetzt, wenn sich Crizotinib wirkungslos zeigt. Bei der Einnahme ist zu beachten, dass die Standarddosis 750 mg durch 5 Kapseln auf leeren Magen einzunehmen ist. Typisch sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Zudem können Leberenzymerrhöhung, QT-Zeit-

Verlängerung und Pneumonitis auftreten (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012, Aust. Prescr. 2017, Shaw und Engelman 2014, Karow und Lang-Roth 2016).

### **Ibrutinib (Imbruvica®)**

Ibrutinib stellt eine weitere Tyrosinkinase dar. Der Hauptmechanismus ist, irreversibel die Bruton-Tyrosinkinase zu hemmen (Karow und Lang-Roth 2016), welche durch B-Zell-Lymphome, Leukämien und hämatopoetische Zellen exprimiert wird (Deeks 2017). Es wird seit 2014 zur Therapie des Mantelzell-Lymphoms und der chronisch lymphatischen Leukämie angewendet (Karow und Lang-Roth 2016). Die Therapie erfolgt entweder als Monowirkstoff oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Deeks 2017, Paydas 2019). Bei der Einnahme ist zu beachten, dass Ibrutinib durch Cyp3A4 abgebaut wird und deshalb Interaktionen mit entsprechende Medikamenten, aber auch Nahrungsmitteln Beachtung finden müssen. Klassische Nebenwirkungen sind Durchfall, obere Atemwegsinfektionen, Blutungsereignisse, Fatigue und kardiale Nebenwirkungen wie bspw. Vorhofflimmern (Deeks 2017, Brown 2018, Paydas 2019).

### **Dabrafenib (Tafinlar®)**

Dabrafenib gehört zu den Serin-Threoninkinase-Inhibitoren. Es hemmt die BRAF-Kinase mit V600-Mutation. 2013 wurde es von der EMA (European Medicine Agency) als Monotherapie und 2015 als Kombinationstherapie mit Trametinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten malignen Melanoms sowie 2017 zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten BRAF-V600-mutierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen (Puszkiel et al. 2019). Es sollte zweimal täglich mit einem Abstand von zwölf Stunden eingenommen werden (Ballantyne und Garnock-Jones 2013). Dabei ist zu beachten, dass eine Beeinflussung der Wirkung durch fettreiche Nahrung besteht und eine Verstoffwechslung über CYP3A4 und CYP2C8 stattfindet, bei der man entsprechende Interaktionen beachten muss (Ballantyne und Garnock-Jones 2013, Puszkiel et al. 2019). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Ausschlag, Fieber, Kopfschmerz, Fatigue und Übelkeit, aber auch die Entwicklung von Keratoakanthomen, Papillome der Haut, Hyperkeratose, Alopezie und Hand-Fuß-Reaktionen treten auf (Knispel et al. 2018).

### **Crizotinib (Xalkori®)**

Crizotinib hemmt als Tyrosinkinaseinhibitor ALK-Rezeptoren und c-met. Seit 2012 ist es zur Behandlung des ALK-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen

(O'Bryant et al. 2013, Blackhall und Cappuzzo 2016, Karow und Lang-Roth 2016). Am häufigsten kommen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall und ophthalmologische Nebenwirkungen wie Sehstörungen vor. Es kann aber auch in selteneren Fällen zu hämatologischen Nebenwirkungen wie Neutropenie und kardiovaskulären Nebenwirkungen wie Bradykardie und QT-Zeit-Verlängerung kommen. Des Weiteren wurde ein Anstieg der Leberenzyme unter Einnahme beobachtet (O'Bryant et al. 2013, Blackhall und Cappuzzo 2016, Poon und Kelly 2017). Da Crizotinib über CYP3A4 metabolisiert wird, muss darauf geachtet werden, dass es nicht mit Medikamenten oder Lebensmitteln eingenommen wird, welche einen Einfluss auf dieses System nehmen (O'Bryant et al. 2013, Poon und Kelly 2017).

### **1.1.3 Besonderheiten oraler Anwendung**

Aufgrund der im Vergleich zu parenteralen Medikamenten höheren Flexibilität von Einnahmeort und -zeit sowie der Vermeidung von venösen Zugängen wird die orale Einnahme von Patienten<sup>1</sup> häufig bevorzugt. Auch aus wirtschaftlicher Sicht bietet diese Applikationsart Vorteile. So kann durch sie bspw. an Personal und stationären Aufenthalten gespart werden (Aisner 2007). Jedoch stellen sich dadurch auch Herausforderungen dar, die bei der Therapiewahl und Anwendung beachtet werden müssen:

Von Patienten wird durch das ambulante Setting mehr Eigenverantwortlichkeit erwartet. Während für intravenöse (i.v.) Krebsmedikamente einerseits administrative Verschreibungsprozesse etabliert sind und andererseits durch die örtlichen Gegebenheiten Patienten dauerhaft überwacht werden, haben sich ähnliche Prozesse für orale Medikamente erst in den letzten Jahren entwickelt und eine komplette Überwachung kann durch den flexiblen Einnahmeort nicht gewährleistet werden (Weingart et al. 2010, Greer et al. 2014, Shah et al. 2016). Dies führt unter anderem dazu, dass die Medikamente nicht immer korrekt eingenommen werden. So zeigte sich in der Untersuchung von Jacob et al. zu Therapieadhärenz

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit im gesamten Text das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

bei oralen Chemotherapeutika, dass durchschnittlich lediglich 85% der Medikamentendosis eingenommen werden (Jacobs et al. 2019).

Eine weitere Herausforderung ist, dass Patienten durch bestimmte Zustände wie bspw. Übelkeit oder Dysphagie an der Einnahme gehindert werden können, selbst wenn sie eigentlich therapieadhärent sind (Aisner 2007).

Diese Zustände können auch durch Nebenwirkungen bedingt sein. Nebenwirkungen können in ähnlichem Umfang wie bei der parenteralen Applikation auftreten. Jedoch besteht bei dieser Patientengruppe kein direkter Zugang zu supportiver Therapie. Da kein unmittelbarer Arztkontakt besteht, bedingt dies, dass bereits im Vorhinein mögliche Nebenwirkungen sowie entsprechende Gegenmaßnahmen genau besprochen werden müssen (Aisner 2007). Damit die Patienten diese Gegenmaßnahmen ergreifen können, müssen zudem entsprechende Medikamente verordnet werden, die in einem stationären Setting unmittelbar verfügbar sind. Dies ist besonders relevant, da das Auftreten von krebsassoziierten Symptomen mit einer geringeren Therapie-Adhärenz assoziiert ist (Jacobs et al. 2019).

Des Weiteren muss die Rolle der Ernährung im Zusammenhang mit der oralen Therapie beachtet werden. Einige Medikamente müssen nüchtern eingenommen werden. Bei anderen spielt der jeweilige Fettgehalt der Mahlzeit eine Rolle. Auch kann es zu Wechselwirkungen mit bestimmten Lebensmitteln oder anderen Medikamenten kommen (Aisner 2007, Heyn 2015).

Diese Herausforderungen führen dazu, dass orale Krebstherapie Patienten eine hohe Souveränität abverlangt. Deshalb sollte man zum einen abwägen, ob der individuelle Patient fähig ist, diese Verantwortung zu übernehmen und zum anderen, ihn dabei mit genauen Informationen und Gesprächen bestmöglich unterstützen.

## **1.2 Informationsbedarf**

### **1.2.1 Informationen als Voraussetzung für eine Partizipative Entscheidungsfindung**

Bereits bei der Entscheidung für oder gegen eine orale Therapie sollten diese Besonderheiten mit einbezogen werden. Hierbei gewinnt auch Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) zunehmend an Bedeutung. PEF stellt in der modernen Medizin bereits einen Standard dar, der sowohl bei Ärzten, als auch bei Patienten breite Zustimmung findet (Bieber et al. 2017). Sie bedeutet eine „partnerschaftliche Entscheidungsfindung im medizinischen Kontext, die aus einem patientenzentrierten Ansatz heraus erwächst“ (Bieber et al. 2017). Abgesehen von ethischen Überlegungen, Patienten in ihrer Individualität und ihrem

Recht auf eigene Entscheidungen zu unterstützen, weisen Evidenzen auf positive Effekte der PEF hin (Drake und Deegan 2009, Elwyn et al. 2012). Folglich nehmen Wissen und Risikowahrnehmung der Patienten zu, was zu realistischeren Erwartungen gegenüber Behandlungsverläufen und damit zu einer höheren Entscheidungszufriedenheit führt (Bieber et al. 2017, Elwyn et al. 2016, Elwyn et al. 2012). Als ersten Schritt sieht die PEF umfassende Informiertheit an (Elwyn et al. 2012, Charles et al. 1997). Denn Patienten sehen ihren Mangel an Wissen, neben einem Machtungleichgewicht gegenüber Ärzten, als größtes Hindernis für ihre aktive Beteiligung bei Entscheidungen an (Bieber et al. 2017). Laut Zamora et al. wünschen fast ein Viertel der Patienten zur Stärkung ihrer Kompetenzen zusätzliche Informationen zur Wirkung von Medikamenten, sowie zu Neben- und Wechselwirkungen (Zamora et al. 2014).

Das Ideal des Informationsgewinns stellt zwar eine Beratung durch medizinisches Fachpersonal dar. Jedoch ist diese nicht immer vollständig und teilweise werden Erklärungen in für Patienten unverständlicher Ausdrucksweisen formuliert. Zudem wird eine Vielzahl an gegebenen Informationen durch die Patienten direkt nach dem Gespräch wieder vergessen (Finset 2015, Jansen et al. 2008, Kessels 2003). Dies führt dazu, dass zusätzliche Informationsangebote bereitgestellt werden müssen.

### **1.2.2 Nutzung von und Bedarf an Informationsquellen zu oralen Krebsmedikamenten**

Vollständige Informiertheit und Beteiligung an der Therapieentscheidung im Fall einer Krebserkrankung sind der Mehrheit der deutschen Bevölkerung ein Anliegen. So gaben in der von Heimer et al. 2012 veröffentlichten repräsentativen Umfrage 59% der 2247 Befragten den Wunsch an, im Krankheitsfall gut informiert zu sein.

Innerhalb der Studie wurde einerseits das Nutzungsverhalten der allgemeinen, nicht betroffenen Bevölkerung und andererseits das Nutzungsverhalten von direkt oder indirekt betroffenen Personen analysiert. Sie zeigte unter anderem, dass nicht nur betroffene Personen, sondern auch nicht betroffene Personen Informationen zum Themenbereich Krebs nutzen. Dabei zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen den Themen, die besonders von Interesse waren. So beschäftigten sich die allgemeine Bevölkerung oder nur indirekt Betroffene vor allem mit Krebsvorsorge und familiärer Veranlagung, während direkt Betroffene sich mit Themen wie „Behandlungsmöglichkeiten“, „Krebsnachsorge“, „Krebsvorsorge, Früherkennung“ und „Behandlungsfolgen, Nebenwirkungen, Begleitsymptome“ auseinandersetzten. Der Anteil an Personen, die sich bereits über Krebs informiert hatten, sei laut Heimer et al. bei Frauen,

Personen mit höherer Schulbildung und Personen über 60 Jahren besonders hoch. Die bedeutendsten Informationsquellen stellten Haus- und Fachärzte sowie Personen aus dem Umfeld der Befragten dar. Weitere Quellen seien Fernsehsendungen, Informationsseiten im Internet und Artikel in Kundenzeitschriften. Deutliche Unterschiede bezüglich der genutzten Quellen wurden zwischen den verschiedenen Altersklassen aufgezeigt. So gewann bei den älteren Patienten die Beratung durch Haus- bzw. Fachärzte an Bedeutung, während die jüngere Bevölkerungsgruppe mit Alter unter 30 Jahren hauptsächlich das Internet nutzte (Heimer A 2012). Auch wenn die Gruppe der 16 bis unter 30- Jährigen in diesem Kontext aufgrund der bei ihr vergleichsweise seltener auftretenden malignen Erkrankungen zunächst als weniger relevant erscheinen mag, muss jedoch in diesem Zusammenhang mitbedacht werden, dass es sich um die Gruppe handelt, die mit zunehmendem Alter auch weiterhin das Internet als Quelle nutzen und so schrittweise zu der Altersgruppe der häufiger an Krebs erkrankenden gehören wird.

Die durch Rudolph et al. 2015 veröffentlichte Befragung von 258 Teilnehmenden in Informationsveranstaltungen, welche aus Krebserkrankten und deren Angehörigen bestand, kam zu ähnlichen Ergebnissen. Auch hier war die direkte Beratung durch einen Arzt die wichtigste und das Internet die unwichtigste Informationsquelle für Menschen mit einem Alter von über 60 Jahren. In den restlichen Altersgruppen wurde das Internet hauptsächlich von Angehörigen genutzt, während direkt betroffene Personen vermehrt Selbsthilfegruppen wahrnahmen (Rudolph et al. 2015).

Eine in Finnland durchgeführte Befragung von 2489 Personen, die Medikamente einnehmen, zu ihrem Nutzungsverhalten bezüglich ihrer Informationsquellen ergab, dass medizinisches Fachpersonal, die Packungsbeilage sowie das Internet am häufigsten genutzt wurden. Dabei war die Nutzung des Internets mit weiblichem Geschlecht, jüngerem Alter und höherem Schulabschluss assoziiert. Die meisten Internetnutzer suchten hierbei über „Terveyskirjasto“, eine gemeinnützige finnische Internetplattform, welche die HON-Kriterien einhält. Am zweithäufigsten wurden Suchmaschinen wie „Google“ verwendet. Dabei wurden als Suchbegriffe häufig das Medizinprodukt, der Name eines Symptoms oder einer Krankheit oder ein aktiver Inhaltsstoff benutzt. Chronisch Kranke nutzten häufiger eine staatlich bereitgestellte Internetplattform oder Plattformen von Patientenorganisation und weniger häufig Webseiten von Apotheken. Sie nutzten jedoch insgesamt das Internet in einem ähnlichen Umfang wie die restlichen Befragten. Insgesamt deutete die Studie darauf hin, dass das Internet als ergänzende Quelle genutzt wird, um die Aussagen von medizinischem Fachpersonal oder

der Packungsbeilage zu verifizieren und ungeklärte Fragen zu beantworten (Hameen-Anttila et al. 2018).

In einer Befragung von 111 Krebspatienten in Italien kristallisierte sich das mündliche Gespräch als die bevorzugte Quelle für Informationen zu Nebenwirkungen der Chemotherapie heraus. An zweiter Stelle standen schriftliche Informationen wie Merkblätter oder Broschüren. Weitere Quellen waren das Radio oder Fernsehen, Videos, nicht spezialisierte Zeitungen, Audio-Material, das Internet und interaktive Computerprogramme (Piredda et al. 2008).

Obwohl ein Großteil der Bevölkerung sich bereits selbstständig zu mit Krebs assoziierten Themen informiert, besteht weiterhin ein kontinuierliches Informationsbedürfnis, welches sich bei den direkt Betroffenen als besonders hoch zeigte (Heimer A 2012). Dies ist insbesondere relevant, da eine Assoziation von unbefriedigtem Informationsbedürfnis mit Angst nachgewiesen wurde (Goerling et al. 2020).

Des Weiteren zeigte eine Befragung von Eltern und Betreuern, die verantwortlich für die Einnahme oraler Chemotherapien durch krebserkrankte Minderjährige waren, dass ein sehr hohes Interesse an umfassender Informiertheit besteht. Hier waren vor allem Themen wie Informationen zum Medikament und über die Krankheit von Bedeutung. Auch wenn sich ein Großteil der hier befragten zufrieden mit den erhaltenen Informationen zeigte, wurden, insbesondere am Anfang der Behandlung, Lücken bezüglich allumfassender und verständlicher Informationen aufgezeigt (Christiansen et al. 2008).

Zusammenfassend deuten die Daten also daraufhin, dass die am häufigsten genutzten Quellen von Informationen zu oralen Krebsmedikamenten das Gespräch mit Gesundheitspersonal, die Packungsbeilage und das Internet darstellen sowie dass ein Bedarf an weiteren vollumfassenden Informationen besteht.

### **1.2.3 Qualitative Ansprüche an Gesundheitsinformationen**

Patienten wünschen sich ausführliche, vertrauenswürdige, aktuelle, verständliche, leicht auffindbare und kostengünstige Informationen (Heimer A 2012, Maddock et al. 2011).

Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) hat einen ausführlichen Leitfaden erstellt, um Ansprüchen an evidenzbasierte Patienteninformationen gerecht zu werden. Dabei sollten laut diesem die fünf Hauptkriterien „Genauigkeit“, „Vollständigkeit“, „Relevanz“, „Angemessene Darstellung“, „Relevante Detaildarstellung“ und „Relevanter Kontext“ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2006) Beachtung finden.

Unter „Genauigkeit“ versteht die ÄZQ, dass die gegebenen Daten sowohl exakt reproduzierbar sind, als auch, dass angewandte Tests messen, was sie angeben zu messen. „Vollständigkeit“ bedeutet, dass eine Recherche durchgeführt werden soll, die alle Veröffentlichungen zu dem entsprechenden Thema mit einbezieht. „Relevanz“ heißt in diesem Zusammenhang, dass die gegebenen Informationen dem Leser wichtig erscheinen und ihm so helfen eine Entscheidung zu treffen. „Angemessene Darstellung“ geht darauf ein, dass die Daten verständlich aufbereitet werden sollen. „Relevante Detaildarstellung“ bedeutet, dass die Informationen so genau sein müssen, dass Patienten in ihren interindividuellen, unterschiedlichen Situation angesprochen werden müssen. „Relevanter Kontext“ beschäftigt sich damit, dass Daten in den verschiedenen Situationen der Patienten unterschiedlich betrachtet werden.

Der Aufbau sollte so gestaltet sein, dass zu Beginn in der Einleitung „Ziele der Information“ und „Zielgruppen der Information“ klar benannt wird. So können Patienten feststellen, ob die folgenden Informationen für sie von Relevanz sind. Als nächstes sollte die Erkrankung als solche beschrieben werden. Dabei ist darauf zu achten sowohl den „natürlichen Krankheitsverlauf“ als auch „was passiert, wenn Erkrankung unbehandelt bleibt“ genau zu erläutern. Dann werden verschiedene Therapien erläutert. Dabei sollte die „Wirkungsweise“ angegeben und verständlich erklärt werden. Des Weiteren sollten „Angaben zu Nutzen und Risiken“ erfolgen. Hierbei sei besonders darauf zu achten, sich auf Aspekte zu beziehen, die aus Sicht der Patienten relevant sind wie bspw. die Lebensqualität und die „Auswirkung der Behandlung auf das tägliche Leben“. Wichtig sei zudem sich auf konkrete Effekte zu beziehen. Dabei sollten als Maßeinheit nicht Hilfswerte wie „Surrogatparameter“ fungieren, sondern die für den Patient tatsächlich relevante Auswirkungen beispielsweise auf die Lebenserwartung aufgezeigt werden. Um die Verständlichkeit zu fördern, werden absolute Zahlen und die number needed to treat (NNT) empfohlen. Auch auf „alternative Behandlungsmöglichkeiten“ und deren wissenschaftlich belegte Wirksamkeit soll eingegangen werden. Wenn „Unsicherheiten“ bestehen, also wenn z.B. keine eindeutige Evidenz für die Wirksamkeit einer bestimmten Therapie vorliegt, sollte dies benannt und möglichst mit absoluten Zahlen erklärt werden. Für den gesamten Text sollte durch „Einfachheit“, „Gliederung/ Ordnung“, „Kürze/ Prägnanz“ und „Anregende Zusätze“ eine Verständlichkeit geschaffen werden (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2006).

Eine Form der Patienteninformation, die Entscheidungen erleichtern soll ist die „Fact Box“ (Fakten-Box). Hier werden Nutzen und Risiken in einer kleinen Box zusammengefasst



und übersichtlich erklärt (Gigerenzer und Kolpatzik 2017, McDowell et al. 2016). Dabei ist das Hauptmerkmal, dass die Box an und für sich prägnante Aussagen trifft, welcher jedoch eine vollständige Recherche dahintersteht. Es wird zunächst der Effekt zusammengefasst und als Überschrift verwendet, jedoch ohne dabei eine klare Empfehlung zu geben. Meist werden in absoluten Zahlen zwei Alternativen, also beispielsweise Behandlung versus Placebo, dargestellt. Absolute Zahlen werden gewählt, da sie im Vergleich zu relativen Zahlen leichter verständlich sind. Die dahinterstehenden Daten sollen sich auf Systematische Reviews oder Randomisierte Studien stützen um eine möglichst hohe Evidenz zu gewährleisten. Die Darstellung wird durch Graphiken unterstützt um auch unabhängig vom Zahlenverständnis deutlich zu sein (Gigerenzer und Kolpatzik 2017, McDowell et al. 2016). Es wird bei der Wahl der Graphik darauf geachtet, dass immer das selbe Format der Darstellung gewählt wird um die Lesenden nicht durch einen Wechsel zu verwirren. Auch wenn kein Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht, sollte dies deutlich gemacht werden. Zudem werden nicht vorhandene oder sich widersprechende Evidenzen klar dargestellt. Um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten sollte eine Dokumentation der dahinterstehenden Datenerhebung erfolgen (McDowell et al. 2016). Des Weiteren soll klar hervorgehen, wann die Fakten-Box erstellt wurde. Wenn es zu einer neuen Studienlage zu dem entsprechenden Thema kommt, soll sie aktualisiert werden (Gigerenzer und Kolpatzik 2017).

Des Weiteren haben Steckelberg et al. einen Kriterienkatalog für evidenzbasierte Patienteninformationen aus elf Kriterien erstellt (Steckelberg et al. 2005). Hierbei beschäftigen sich die ersten drei Punkte mit der Wahl der Inhalte. Diese sollten sich an „patientenrelevanten Endpunkten“ orientieren. Eine Beeinflussung der Inhalte durch die Sorge vor einer möglichen Ablehnung einer Therapie seitens der Patienten sollte keinen Einfluss auf die ausgewählten Daten nehmen. Die nächsten sechs Kriterien beschäftigen sich mit der Darstellung der Daten. Dabei wird darauf geachtet, Risiken in leicht verständlich aufbereiteten Zahlen darzustellen, welche durch Graphiken unterstützt werden. Um eine indirekte Beeinflussung durch die Darstellungsweise zu vermeiden sollen „Gewinn und Verlust nebeneinander“ dargestellt werden. Des Weiteren sollen auch kulturelle Unterschiede sowie ein entsprechendes Layout miteinbezogen werden. Die Sprache soll sich der Zielgruppe anpassen und Teilhabe unterstützen. Das elfte Kriterium beschäftigt sich mit dem „Prozess der Informationserstellung“. Hierbei sollen Patienten und deren Vertretungen teilhaben, damit im

Informationsangebot die Bedürfnisse von ihnen besser angesprochen und befriedigt werden können (Steckelberg et al. 2005).

### **1.3 Packungsbeilage**

International bestehen verschiedene Formen der Packungsbeilage, die sich an unterschiedliche Zielgruppen richten und auf unterschiedlichen gesetzlichen Grundlagen basieren.

So existieren bspw. in den USA drei verschiedene Arten von Packungsbeilagen: Eine richtet sich an medizinisches Fachpersonal, zwei weitere nehmen Patienten als Zielgruppe. Gesetzlich sind Pharmafirmen in den USA verpflichtet, die Packungsbeilage für das Fachpersonal („package insert“) zu erstellen. Bei bestimmten Medikamenten müssen sie zudem eine Packungsbeilage für Patienten, den sogenannten Medikamentenführer („medication guide“) zu Verfügung stellen. Diese beiden werden durch die Food and Drug Administration (FDA) evaluiert. Da der für Patienten bereitgestellte Medikamentenführer als kompliziert und insbesondere für Menschen mit geringer Lese- und Schreibkompetenz als unverständlich gilt, existiert eine weitere Packungsbeilage („Patient Information / Consumer Medication Information“). Sie wird durch verschiedene Organisationen erstellt und nicht durch die FDA evaluiert, jedoch durch sie empfohlen (Yuan et al. 2019).

Auch in Australien ist die Produktinformation für medizinisches Fachpersonal nach §8 Therapeutic Goods Administration (TGA) gesetzlich vorgeschrieben und wird offiziell evaluiert. Auch das entsprechende Dokument mit Patienten als Zielgruppe wird häufig von Pharmafirmen erstellt, ist gesetzlich jedoch nicht vorgeschrieben und wird demzufolge auch nicht evaluiert (Yuan et al. 2019).

Anders verhält sich das in Europa. Hier sind Pharmafirmen bereits bei Zulassung verpflichtet sowohl eine Fachinformation für medizinisches Personal als auch eine Packungsbeilage für Patienten vorzulegen. Diese soll bestimmte Qualitätsmerkmale erfüllen, welche von der Europäischen Kommission festgelegt wurden und von der EMA überprüft werden. Hierzu wird eine Vorlage zur Gestaltung der Packungsbeilage durch die „Working Group on Quality Reviews of Documents“ (QRD) [Arbeitsgruppe zur Qualitätsprüfung von Dokumenten] erstellt. Diese Vorlage ist in verschiedenen Sprachen vorhanden (EMA). Die

Europäische Union ist zudem die einzige der 3 Beispiele, welche eine Testung der Lesbarkeit innerhalb der Evaluation inkludiert (Yuan et al. 2019).

Auch in Deutschland bestehen die für Europa gültigen Gesetze. Wie die Umsetzung bezüglich der Packungsbeilage erfolgen soll, ist zudem in §11 AMG (Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 9. Dezember 2020 (BGBl. I S. 2870) geändert worden ist) festgelegt. Laut Gesetz umfasst sie inhaltlich die folgenden acht Angaben: 1. „Identifizierung des Arzneimittels“, 2. „Anwendungsgebiete“, 3. „Aufzählung von Informationen, die vor Einnahme des Arzneimittels bekannt sein müssen“, 4. „für ordnungsgemäße Anwendung erforderliche Anleitungen“, 5. „Beschreibung der Nebenwirkungen“, 6. „Hinweis auf das auf der Verpackung angegebene Verfalldatum“, 7. „bei einem Arzneimittel, das unter anderen Bezeichnungen in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union ..., für das Inverkehrbringen genehmigt ist, ein Verzeichnis der in den einzelnen Mitgliedstaaten genehmigten Bezeichnungen“, 8. „Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage“. Laut der deutschen Vorlage der QRD soll dies in den folgenden 6 Fragen dargestellt werden: „1. Was ist X und wofür wird es angewendet?“, „2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?“, „3. Wie ist X <einzunehmen> <anzuwenden>?“, „4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?“, „5. Wie ist X aufzubewahren?“ und „6. Inhalt der Packung und weitere Informationen“ (Documents 2021).

Trotz der umfassenden Regularien und Evaluierungen birgt die Packungsbeilage auch in Europa dennoch einige Probleme. So ergab das systematische Review von Pires et al, dass von Seiten der Patienten weiterhin Verständnisprobleme beim Lesen der Packungsbeilage bestehen. Schon das Layout würde mit zu kleiner Schrift und zu wenig Abbildungen das Verständnis nicht begünstigen. Zudem seien die Texte zu kompliziert. Teilweise zeigte sich, dass in den Packungsbeilagen eine Komplexität vorherrschte, welche eine mindestens 10-jährige Schulbildung voraussetzt. Insgesamt würden zudem zu viele technische Begriffe verwendet (Pires et al. 2015). Die von van Beusekom et al. semi-strukturierte Umfrage von Patienten mit geringer Lese- und Schreibfähigkeit in Form von Individual- und Fokusgruppengesprächen in den Niederlanden kam zu ähnlichen Ergebnissen. Die Befragten empfanden die Packungsbeilage als entmutigend und in den Formulierungen zu komplex. Der

Text sei insgesamt zu lang und die Schriftgröße zu klein. Auch glaubten sie, dass Bilder oder mitunter auch Piktogramme das Verständnis verbessern könnten (van Beusekom et al. 2016).

Ein Vergleich von Packungsbeilagen zwischen 2005 und 2015 zeigte, dass sich die Schriftgröße vergrößert hat, die Texte der aktuellen Packungsbeilagen jedoch an Wortzahl zugenommen haben (Fuchs et al. 2017).

Ein weiterer kritischer Punkt, insbesondere beim Verständnis der Nebenwirkung, ist die Verständlichkeit der Häufigkeitsangaben. Innerhalb der Packungsbeilage bestehen für diese Standardformulierungen. Die Umfrage von Ziegler et al. ergab jedoch, dass sowohl Ärzte als auch Pharmazeuten und Anwälte diese standardisierte Ausdrücke wie bspw. „häufig“ oder „selten“ mit anderen Zahlenwerten verbinden, als es in der Packungsbeilage festgelegt ist (Ziegler et al. 2013).

Insgesamt stellt die Packungsbeilage so in Deutschland einen gesetzlich vorgeschriebenen Standard dar, welcher für Patienten als Information direkt mit Erhalt des Medikaments frei verfügbar ist. Aufgrund von Verständlichkeitsproblemen und nicht optimalem Layout werden jedoch häufig zusätzlich Informationsquellen benötigt.

## **1.4 Webseiten**

### **1.4.1 Ansprüche an Webseiten**

Mit der Entwicklung des Internets wurde auch der freie Zugang zu Informationen erleichtert. Wer früher zu diesem Zweck noch eine Bibliothek besuchen musste, kann heute von zuhause aus mittels Suchmaschinen an Informationen gelangen. Auch die Veröffentlichung von Informationen wurde begünstigt. Man benötigt bspw. keinen Verlag, der die erstellten Informationen kritisch hinterfragt, aussortiert und überarbeitet, sondern kann Inhalte direkt ohne jede Prüfinstanz ins Internet stellen. Dies bedingt jedoch auch die Problematik, dass bspw. die Richtigkeit und Vollständigkeit allein vom Autor abhängen. Der einzelne Nutzer weiß also nicht, ob die gegebenen Informationen verlässlich sind. Besonders brisant ist diese Frage bei Gesundheitsinformationen auf welche Leser evtl. Entscheidungen stützen, die das gesamte folgende Leben beeinflussen könnten.

Die Nichtregierungsorganisation „Health On the Net Foundation“ (HON) [Stiftung für Gesundheit im Netz], welche sich 1996 gründete und mittlerweile einen beratenden Status beim Wirtschafts- und Sozialrat der Vereinten Nationen inne hat, hat es sich zur Aufgabe gemacht, diesem Problem entgegen zu wirken. Dazu hat sie den ethischen Verhaltenskodex „HON Code“

entworfen, welcher zugleich Leitfaden für Webseiten als auch mögliches Zertifizierungssystem für diese sein soll (HONcode, HON 2020, Boyer 2007). Um das Zertifikat zu erhalten werden die acht Prinzipien: „1. Sachverständigkeit“, „2. Komplementarität“, „3. Datenschutz“, „4. Zuordnung“, „5. Belegbarkeit“, „6. Transparenz“, „7. Offenlegung der Finanzierung“ und „8. Werbepolitik“ (HON) kontrolliert. Dabei wird der Webmaster in diesen Prozess mit einbezogen und kann entsprechend nicht erfüllte Kriterien verbessern. Die Zertifizierung wird jährlich durchgeführt und kostet die entsprechende Webseite eine bestimmte Gebühr (HON 2020).

Auch Charnock et al. entwickelten Ende der 90er Jahre ein Instrument zur inhaltlichen Analyse von Gesundheitsinformationen. Mittels dieses Instruments sollen Konsumenten herausfinden können, welche Qualität die genutzten Gesundheitsinformationen haben. Ursprünglich wurde es von Expertengruppen für schriftliche Informationen entwickelt, durch Mitglieder von Selbsthilfegruppen und Anbieter von Gesundheitsinformationen evaluiert und anschließend entsprechend angepasst. So entstand eine Art Fragebogen aus 16 Fragen, welche mittels 5-Punkte-Likert-Skala bewertet werden. Die ersten acht Fragen beschäftigen sich hierbei mit der Reliabilität. Dazu wird unter anderem die Zielsetzung der Publikation, die Transparenz von Quellenangaben und die Ausgeglichenheit der Veröffentlichung betrachtet. Der zweite Abschnitt beschäftigt sich damit, ob Behandlung und Nicht-Behandlung so dargestellt werden, dass potentielle Patienten bei der Entscheidung für oder gegen Therapien unterstützt werden. Mit der letzten Frage soll der Bewerter entscheiden, wie er die Gesundheitsinformation insgesamt bewertet (Charnock 1998, Charnock et al. 1999). 2004 wurde das DISCERN-Instrument im Rahmen eines Workshops für Webseiten evaluiert und als verlässliche Möglichkeit zur Bewertung von Webseiten angesehen (Charnock und Shepperd 2004).

Auch der Verein „Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem“ (AFGIS) bietet Webseiten die Möglichkeit sich zertifizieren zu lassen. Hierbei setzt er auf Transparenz als Mittel um Vertrauenswürdigkeit und Verlässlichkeit zu schaffen. Dafür wurden zehn Transparenzkriterien formuliert, die die Schaffung von Transparenz über „1. die Anbieter“, „2. Zweck und Zielgruppe(n) der angebotenen Information“, „3. die Autoren und Informationsquellen“, „4. die Ersterstellung, Aktualität und geplante Pflege der Inhalte und Daten“, „5. Möglichkeit für Rückmeldungen seitens der Nutzer“, „6. Verfahren der internen Qualitätssicherung“, „7. Trennung von Werbung und redaktionellem Beitrag“, „8. Finanzierung

und Sponsoring“, „9. Kooperationen und Vernetzung“ und „10. Datenschutz, Datenübermittlung und Datenverwendung“ verlangen (AFGIS).

Liebl et al. fassten die verschiedenen Kriterien des HON Codes, des DISCERN-Instruments und der AFGIS-Transparenzkriterien 2015 zusammen und kombinierten sie mit qualitativen Ansprüchen an Gesundheitsinformationen, welche sie den Richtlinien des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2006) und der Veröffentlichung von Steckelberg et al (Steckelberg et al. 2005) aus dem Netzwerk für evidenzbasierte Medizin entnahmen. So entstand ein Instrument aus 18 inhaltsbezogenen und sechs formalen Kriterien, welche mittels 3-Punkte-Likert-Skala zu bewerten sind (Liebl et al. 2015). Dieses Instrument wurde für verschiedene Analysen von Webseiten zum Themenbereich Krebs verwendet (Liebl et al. 2015, Herth et al. 2016).

### **1.4.2 Bisherige Webseitenanalysen**

Die erste Anwendung fand das von Liebl. et al entwickelte Instrument 2015 zum allgemeinen Themenbereich Krebs. Um die zu analysierenden Webseiten auffindig zu machen, führten die Autoren eine Recherche mittels den drei Suchmaschinen Google, Bing und Yahoo durch, bei der sie die Suchbegriffe „Krebs“ oder „Krebstherapie“ verwendeten. Insgesamt wurden 77 Webseiten analysiert. Dies wurden in sieben Kategorien an Anbietern unterteilt: “professional associations” [Berufsvereinigungen] “self-help groups” [Selbsthilfegruppen], “non-profit websites” [gemeinnützige Webseiten], “statutory health insurance” [Gesetzliche Krankenversicherungen], “newspapers (online)” [Zeitungen online], “profit websites” [profitorientierte Webseiten] and “websites of medical practices” [Webseiten von medizinischen Praxen]. Es wurde eine Gesamtpunktzahl von allen Kriterien, eine Summe für die inhaltsbezogene sowie eine Summe für die formale Qualität gebildet. Die beste Gesamtpunktzahl sowie die Bestpunktzahl bezüglich der formalen Kriterien erreichten Webseiten der Gesetzlichen Krankenversicherungen und gemeinnützige Webseiten. Auch in Bezug auf die inhaltsbezogenen Kriterien standen Gesetzliche Krankversicherungen gemeinsam mit Selbsthilfegruppen an der Spitze. Dagegen erreichten profitorientierte Webseiten, online Zeitungen und Webseiten von medizinischen Praxen die niedrigste Gesamtpunktzahl und die niedrigste Punktzahl bei den inhaltsbezogenen Kriterien. Auch bezüglich formaler Kriterien bildeten profitorientierte und Webseiten von medizinischen Praxen das Schlusslicht. Zusätzlich beurteilten Liebl et al. die Sichtbarkeit der Webseiten

mittels SISTRIX Sichtbarkeitsindex tool (SISTRIX). Dabei fanden sie heraus, dass insbesondere Webseiten mit hoher Qualität einen geringen Sichtbarkeitsindex hatten, also wahrscheinlich für Patienten schwer auffindbar sind (Liebl et al. 2015).

Eine weitere Webseitenanalyse mit dem selben Instrument führten Herth et al. 2016 durch. Auch hier wurde eine Suchmaschinenrecherche mittels Google durchgeführt. Dafür wurde der Suchbegriff „Cancer Diet“ [Ernährung bei Krebs] verwendet. Im nächsten Schritt wurden die analysierten Webseiten sieben Arten von Webseitenanbietern zugeordnet: „professional associations“ [Berufsvereinigungen], „self-help groups“ [Selbsthilfegruppen], „non-profit websites“ [gemeinnützige Webseiten], „statutory health insurance services“ [Gesetzliche Krankenversicherungen], „newspapers“ [Zeitungen], „practice websites“ [Webseiten von medizinischen Praxen], und „commercial websites without medical expertise other than newspapers, practices or health insurances“ [kommerzielle Webseiten ohne medizinische Expertise außer Zeitungen, Praxen oder Krankenversicherungen, entspricht profitorientierten Webseiten]. Die analysierten Webseiten wurden mittels normiertem 0 bis 100 - Ranking verglichen: Dabei schnitten Selbsthilfegruppen und gemeinnützige Webseiten bezüglich der Gesamtpunktzahl am besten ab. Profitorientierte Webseiten, online Zeitungen und Webseiten von Praxen erzielten die niedrigste Punktzahl. Auch bezüglich der inhaltsbezogenen Kriterien erhielten online Zeitungen den niedrigsten Punktwert. In Bezug auf formale Kriterien bildeten medizinische Praxen das Schlusslicht (Herth et al. 2016).

Einen völlig anderen Ansatz der qualitativen Analyse von Webseiten zum Themenbereich Krebs wählten Haase et al. Ihr Ziel war es, Webseiten aus einer pflegerischen Perspektive heraus ganzheitlich zu betrachten und zu beschreiben. Dabei erfassten sie bei 20 verschiedenen Webseiten, wie diese den fünf verschiedenen Wissensbedürfnissen: empirisches, ethisches, persönliches, ästhetisches und soziopolitisches Wissen begegnen. Bezüglich empirischen Wissens fanden sie heraus, dass oft medizinische Begriffe verwendet wurden. Durch Anklicken konnte man hier allerdings entsprechende Erklärungen zu den Begriffen finden. Des Weiteren erkannten sie, dass einige Informationen als Aussage formuliert, aber nicht mit Referenzen belegt wurden. Bei der Betrachtung des ethischen Aspekts zeigte sich, dass nur selten Interessenskonflikte offengelegt werden und die Themen Tod sowie Palliativmedizin im Internet nur wenig zu Sprache kommen. Zudem ermittelten sie zum Bereich persönliches Wissen, dass Webseiten existieren, die Patienten in der partizipativen Entscheidung unterstützen. Jedoch stand die Person als ganze häufig nicht im Fokus der Webseiten. Betreffs

der Ästhetik wurden als häufige Motive Zusammenhalt und Stärke ausgemacht und Webseiten griffen auf Gender-Stereotype zurück. Die Klarheit, mit der Informationen präsentiert wurden, variierte. Hinsichtlich des soziopolitischen Wissens wurden ökonomische und funktionelle Aspekte wie bspw. die Parkplatzsuche genauso wie die Wiederaufnahme des Berufs und die diesbezüglichen Unterstützungsmöglichkeiten als häufige Themen identifiziert. Kultur und Diversität standen dagegen laut der Analyse nicht im Fokus. Eine statistische Auswertung oder ein Vergleich zwischen Webseitenanbietern war kein Teil dieser deskriptiven Studie (Haase et al. 2018).



### **2. Ziele der Arbeit**

Mit der wachsenden Zahl an oralen Krebsmedikamenten steigt auch der Informationsbedarf zu diesen. Patienten werden bei der Internetrecherche die Informationen jedoch nicht nach Qualität sortiert, sondern nach einem von Konsumverhalten und wirtschaftlichen Interessen geprägten Suchmaschinenalgorithmus dargeboten. Insbesondere Patienten ohne medizinisches Vorwissen oder mit geringer Lesekompetenz verfügen evtl. nicht über die nötigen Kompetenzen, um qualitativ hochwertige Webseiten von Webseiten mit geringerer Qualität zu unterscheiden. Vorangegangene Arbeiten zeigen, dass erhebliche Qualitätsunterschiede zwischen verschiedenen Gesundheitsinformationen im Internet bestehen, welche man mittels eines Analyseinstruments durchdringen kann. Zudem konnte in der Vergangenheit ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Gruppen von Webseitenanbietern und deren Webseitenqualität gezeigt werden. Unseres Wissens nach existiert bislang keine qualitative Analyse der Webseitenqualität von Informationen zu oralen Krebsmedikamenten. Ziel dieser Arbeit ist es daher aus einem bereits etablierten Webseitenanalyseinstrument ein auf Krebsmedikamente zugeschnittenes Instrument zu erschaffen, dieses zu nutzen um Internetinformationen zu oralen Krebsmedikamenten zu analysieren und letztendlich herauszufinden, welche Webseitenanbieter für Patienten entsprechend am ehesten empfehlenswert sind.

### 3. Publierte Originalarbeit

Journal of Cancer Education  
<https://doi.org/10.1007/s13187-020-01909-9>



## Internet Information on Oral Cancer Drugs: a Critical Comparison between Website Providers

Berit Bartmann<sup>1</sup> · Henriette Schallock<sup>1</sup> · Clara Dubois<sup>1</sup> · Christian Keinki<sup>1</sup> · Bijan Zomorodbakhsch<sup>2</sup> · Michael Hartmann<sup>3</sup> · Jutta Hübner<sup>1</sup>

Accepted: 23 October 2020  
© The Author(s) 2020

### Abstract

Cancer patients need access to high-quality information, when making decisions about oral cancer drugs. The internet is often used as a source of information published by highly heterogeneous providers. The objective was to evaluate the quality of website providers supplying online information about oral cancer drugs. One hundred websites were analyzed using content-related and formal criteria, selected from three existing evaluation methods used for cancer websites, for medical information (defined by the German Agency for Quality in Medicine), and for the “fact box” tool. A web search by a patient was simulated to identify websites to evaluate. ANOVA was used to assess information provided by non-profit organizations (governmental and non-governmental), online newspapers, for-profit organizations, and private/unknown providers. Content-related quality differences were found between online newspapers and all other categories, with online newspapers ranking significantly lower than for-profit and non-profit websites. As for formal criteria, for-profit providers scored significantly lower than non-profit providers and online newspapers for the aspect of transparency. Internet information on oral cancer drugs published by non-profit organizations constitutes the best available web-based source of information for cancer patients. Health literacy and e-health literacy should be promoted in the public domain to allow patients to reliably apply web-based information. Certification should be required by law to ensure fulfillment of requirements for data reliability and transparency (authorship and funding) before health professionals recommend websites to cancer patients.

**Keywords** Internet · Information quality · Transparency · E-health literacy · Oral cancer drugs

### Introduction

In modern medicine, patients want to be involved in decisions about their medical treatment. One aim is to support the patient's right to take their own decisions and respect their individuality [1]. Evidence exists that such patient-centered communication and shared decision-making may lead to more

realistic expectations about treatment goals, increased quality of life, and therefore, higher adherence [2–4].

Oral chemotherapies are used primarily in the outpatient setting. Compared to intravenous therapies, oral chemotherapy adherence is much more demanding for both patients and physicians. Physicians are not in direct control of the correct drug intake. Patients must remember to take their medication even when feeling unwell or fearing possible side effects. Moreover, with patients taking their drugs for long periods without direct interaction with their oncologist, few opportunities arise for patients to seek and receive reassurance, for example about precautions or adverse reactions. With the growing number of oral cancer drugs, adherence is becoming a central topic of concern in cancer care. For the reasons described above, it is strongly believed that adherence may be higher for well-informed patients and after shared decision-making [2, 5]. One decisive prerequisite is that patients have access to high-quality information [6].

One information source is the medication package leaflet, which pharmaceutical manufacturers are obliged to

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s13187-020-01909-9>.

✉ Berit Bartmann  
berit.bartmann@uni-jena.de

<sup>1</sup> Medizinische Klinik II, Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany

<sup>2</sup> MVZ Onkologische Kooperation Harz GbR, Goslar, Germany

<sup>3</sup> Klinikumsapotheke, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany

provide with detailed information on each drug. Yet, Pires and colleagues have shown that package leaflets cause severe readability problems, due to complex and difficult phrasing and small font size [7]. Consequently, patients search for other information sources. The internet is easily accessed and is often used to search for medical information [8, 9]. According to Hämeen-Anttila and colleagues, the internet is one of the most common sources of information about medication, following the package leaflet, and consultation of health professionals, such as pharmacists and physicians [8]. The study by Shea-Budgell and colleagues suggests that the internet is not only one of the most common sources but also one of the most trusted [10]. This contrasts sharply with the quality of websites that are usually used by cancer patients. Liebl and colleagues demonstrated that high-quality websites cannot be easily found by patients. In their study, most high-quality websites had low visibility [11]. In addition, cancer websites reviewed by Haase and colleagues were not as comprehensive as they should be. According to Haase, websites provide information in a one-sided way. Moreover, websites claimed their information was correct without quoting scientific references [12].

Since most patients have no scientific education and e-health literacy tends to be low [13], it is difficult for them to decide which websites provide evidence-based, qualified information. Thus, it might be helpful for health professionals to recommend relevant websites to patients. To do this, they need to know which providers supply qualified information. In 2015, Liebl and colleagues analyzed cancer-related websites in order to rate provider quality [11]. They evaluated the websites in terms of content-related and formal criteria. In their analysis, the best overall score and the best formal score were achieved by websites hosted by statutory health insurance and non-profit organizations.

Herth and colleagues analyzed internet information for patients on cancer diets [14]. In their analysis, self-help groups and non-profit organizations ranked highest. By contrast, for-profit groups, newspapers, and websites of individual physicians ranked lowest. In both studies [11, 14], the quality of non-profit websites was higher than the quality of websites provided by the for-profit sector and online newspapers. However, it is not clear if these findings can be applied to other cancer topics, such as oral cancer drugs.

To our knowledge, no structured analysis regarding information on oral cancer drugs has been published to date. Therefore, the primary focus of this paper was to assess the quality of websites on oral cancer drugs and to evaluate differences between website providers concerning content-related and formal information quality.

## Materials and Methods

### Assessment Instrument

The aim of our study was to assess the quality of web-based information on cancer drugs targeted at laypeople by developing an instrument for systematically analyzing oral cancer drug websites. Since the instrument developed by Liebl et al. [11] has been tried and tested for analysis of cancer websites in general, we used it as a basis for our instrument. Next, we added drug-specific criteria, derived from a literature search on scientifically established quality criteria. The original Liebl instrument consists of 18 content-related aspects and 6 formal aspects, each comprising several assessment criteria. It is based on criteria from:

- the HONcode (Health On the Net Foundation Code of Conduct) [15], the DISCERN [16] instrument, and the Germany-based AFGIS certification [17] (Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem; – the “Health Information System Action Forum”), all of which define quality and transparency criteria for medical websites,
- the guidelines published by the ÄZQ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin - a Germany-based agency for medical quality) [18], and
- the publication from Steckelberg and colleagues from the German “Network for Evidence-Based Medicine” (EBM-Network) [19], which defines how to present current evidence-based information in a way that is comprehensive and understandable for patients.

For our instrument, we reviewed and integrated criteria from the ÄZQ guidelines to identify criteria relevant for medication information [18] and added drug-specific criteria, derived from a literature search on scientifically established quality criteria. Additionally, we derived criteria from the article by Gigerenzer and colleagues [20], who developed the “fact box” tool, which is used to present evidence-based information in a clearly structured and easy to understand format [20].

We aggregated these sources to create an inventory of content-related and formal criteria to assess.

Finally, our instrument (Table 1) consisted of eight content-related and six formal aspects, each determined by criteria from the inventory. All individual quality criteria were assessed separately by two of the authors and summarized in one overall score for each aspect.

### Content-Related Quality Aspects

For content-related quality, we applied three general aspects to the entire website. Five aspects refer to the package leaflet structure officially defined by the EMA (European Medicines Agency) and by the AMG (the German

**Table 1** Instrument consisting of content-related and formal criteria

| Type of aspect  | Aspect   | Criteria   | ICC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> ) |
|-----------------|--|--|---|
| Content-related | Summarized quality of information of whole website   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Is it easy to understand?</li> <li>•Are the objectives and target audience clear and does it achieve those objectives?</li> <li>•Is it written neutrally and fairly balanced?</li> <li>•Does it focus on the patient?</li> <li>•Are layout aspects taken into consideration?</li> <li>•Is information clearly arranged and is there a search function?</li> <li>•Is missing evidence communicated clearly?</li> <li>•Is the wording of the package leaflet used?</li> </ul>  | 0.735 (0.583–0.828)                     |
|                 | Discrepancies from package leaflet   |  |   |
|                 | Suitability to support shared decision-making  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Does the information on indication and usage support shared decision-making?</li> <li>•Does the information on contraindications and warnings support shared decision-making?</li> <li>•Does the information on precautions support shared decision-making?</li> <li>•Does the information on adverse reactions support shared decision-making?</li> <li>•Does the further information support shared decision-making?</li> </ul>  | 0.838 (0.745–0.895)                     |
|                 | Quality of information on indications and usage  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Does the data apply to endpoints and are objective results presented first, followed by subjective results?</li> <li>•Are inter-individual differences considered?</li> <li>•Was the medication compared to a placebo and is it presented in a way that makes the effect clear?</li> <li>•Does it describe the benefit of the medication?</li> <li>•Does it describe the mode of action?</li> <li>•Does it describe the risks?</li> <li>•Does it describe the consequences of non-treatment?</li> </ul>  | 0.909 (0.865–0.939)                     |
|                 | Quality of information on contraindications and warnings                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Are the information and the context relevant to the individual?</li> <li>•Are inter-individual differences considered?</li> <li>•Is the data based on current scientific evidence?</li> <li>•Are there no statements on topics without evidence?</li> </ul>  | 0.849 (0.637–0.923)                     |
|                 | Quality of information on precautions  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Are the statements precise?</li> <li>•Are inter-individual differences considered?</li> <li>•Is the data based on current scientific evidence?</li> <li>•Are there no statements on topics without evidence?</li> </ul>  | 0.807 (0.712–0.870)                     |
|                 | Quality of information on adverse reactions  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Does the data apply to endpoints and are objective results presented first, followed by subjective results?</li> <li>•Are the risks presented in a way that helps to weigh up the risks and benefits?</li> <li>•Is it presented in suitable graphics that clearly present the effect, in absolute frequencies and always with the same form of expression?</li> <li>•Is it based on current scientific evidence?</li> <li>•Are there no statements on topics without evidence?</li> </ul>  | 0.607 (0.335–0.758)                     |
| Formal          | Transparency   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Is the information focused on the patient?</li> <li>•Are the statements precise?</li> <li>•Are inter-individual differences considered?</li> <li>•Is the data based on current scientific evidence?</li> <li>•Are there no statements on topics without evidence?</li> <li>•Are the authors and source of information given?</li> <li>•Is there any information about the provider?</li> <li>•Is the funding communicated clearly?</li> <li>•Is the advertisement policy communicated clearly, the advertisement clearly labeled as advertisement and clearly separated from information?</li> <li>•Are sponsors and partners listed?</li> </ul> | 0.850 (0.764–0.903)                     |
|                 | Privacy protection   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Is there information about privacy protection?</li> </ul>  |   |
|                 | Completeness of information on sources of evidence   | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Are the sources of evidence clearly communicated?</li> <li>•Is it clearly communicated when the information was written?</li> </ul>  |   |
|                 | Observance of scientific standards and conventions on the presentation of numbers and outcomes | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Is observance of scientific standards and conventions on the presentation of numbers and outcomes taken into consideration?</li> </ul>   |   |
|                 |  |  |   |



**Table 1** (continued)

| Type of aspect | Aspect  | Criteria   | ICC <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> ) |
|----------------|---|--|---|
|                | Language adapted to the needs of the target group | •Is the language adapted to the needs of the target group? Is the language adapted to the needs of the target group? |   |
|                | Options for user feedback and participation       | •Is there a possibility for users to give feedback?  |   |

<sup>a</sup> Inter-class correlation

<sup>b</sup> Confidence interval

Medicinal Product Act – Arzneimittelgesetz). To each of those aspects, we assigned various criteria from the instruments described above that determine the information quality. These criteria were subsequently summarized into one overall score per aspect. To structure the assessment of content-related quality, we used the package leaflet structure that is officially defined by the AMG.

Consequently, the content-related website analysis of this study consists of eight aspects. On the one hand, three aspects relate to the whole website: summarized quality of information of the whole website, discrepancies from the package leaflet, and suitability to support shared decision-making. On the other hand, five aspects relate to the information quality of topics covered by the structure of the package leaflets: indications and usage, contraindications and warnings, precautions, adverse reactions, and further information.

To each of those aspects, we assigned various criteria from the instruments described above. Some criteria were relevant for every aspect, such as “scientific evidence and timeliness” (“Is the data based on current scientific evidence?”) and “no statements on topics without evidence” (“Are there no statements on topics without evidence?”), and were therefore assigned to all aspects. Others, such as “risk communication” (“Are the risks presented in a way that helps to weigh up the risks and benefits?”) and “intelligibility for laypeople” (“Is it presented in suitable graphics that clearly present the effect, in absolute frequencies and always with the same form of expression?”) were only assigned to the relevant aspects, such as “quality of information on adverse reactions.” For example, the aspect “quality of information on precautions” contains 4 individual quality criteria: “rigor” (“Are the statements precise?”), “consideration of inter-individual differences” (“Are inter-individual differences considered?”), “scientific evidence and timeliness” (“Is the data based on current scientific evidence?”), and “no statements on topics without evidence” (“Are there no statements on topics without evidence?”). A summarized score for the four criteria was calculated to receive an overall quality measure for the aspect “quality of information on precautions.” The whole instrument can be seen in Table 1.

### Formal Quality Aspects

In addition to the eight content-related aspects, we evaluated six formal aspects. Once again, the aspects consist of individual criteria. For example, the aspect “transparency” consists of five criteria: “transparency concerning authors and source” (“Are the authors and source of information given?”), “transparency concerning provider” (“Is there information about the provider?”), “transparency concerning funding” (“Is the funding communicated clearly?”), “transparency concerning advertisement” (“Is the advertisement policy communicated clearly, the advertisement clearly labeled as advertisement and clearly separated from information?”), and “transparency concerning supporters” (“Are sponsors and partners listed?”). The resulting instrument can be seen in Table 1.

### Inter-Rater Reliability

To assess inter-rater reliability, eight sub-totals were built: one for each of the different content-related aspects and one for all formal aspects together. Inter-rater reliability was analyzed using inter-class correlation [21].

### Selection of Websites to Analyze

To identify relevant website articles published in German, we simulated an internet search of patients looking for information on their oral cancer drugs. Since the focus was on information websites, forums were excluded. To achieve the most objective results, we deleted cookies and used three different search engines: Google, Yahoo, and Bing. As a search term we used “<<Brand name>>” (“<<Handelsname>>”). We added “side effects” (“Nebenwirkungen”) to find websites that contained more detailed information about the drug and may therefore be used more often by patients requiring a large amount of information to give them the ability and confidence to make good decisions about their therapy. Pages advertised by search engines were excluded. The search was conducted for 10 different oral cancer drugs in June 2018: Capecitabine (Xeloda®), Cyclophosphamid (Endoxan®),

Hydroxycarbamid (Litalir®), Tamoxifencitrat (Nolvadex®), Bicalutamid (Casodex®), Osimertinib (Tagrisso®), Ceritinib (Zykadia®), Ibrutinib (Imbruvica®), Dabrafenib (Tafinlar®), Crizotinib (Xalkori®).

We analyzed the first 10 search results for each drug. Websites providing articles about more than one drug were analyzed for each drug, each time focusing on the respective article. So, the content-related quality assessment focused on the individual article about the drug. We defined 4 categories of websites. Category 1 contains websites run by non-profit organizations (governmental and non-governmental), professional associations (non-profit), health project groups, and self-help groups. Category 2 relates to websites with a journalistic background, such as online newspapers and magazines (for the purposes of the assessment, these are jointly referred to as “online newspapers”). Category 3 consists of online pharmacies, pharmaceutical companies, and other for-profit organizations. Category 4 includes websites hosted by private persons and websites where no information about the provider was clearly visible.

### Assessment of Websites

All websites were assessed between June and August 2018. Two of the authors independently evaluated all selected websites using the instrument described above (Table 1). The rating was done using a 3-level Likert scale: “0 = the website violates the criterion at several points or in decisive elements, 1 = the website is partly in accordance with the criterion, yet there are some drawbacks, 2 = the website is in full accordance with the criterion” [11]. In consequence, the points achievable ranged from 0 (low) to 74 (high) for the 37 content-related quality criteria, and from 0 (low) to 22 (high) for the 11 formal quality criteria. To obtain the final quality scores, the arithmetic means of the ratings given by the two raters were calculated for each criterion. Subsequently, the criteria mean for each content-related aspect was summarized, resulting in seven content-related scores, and the criteria mean for each formal aspect was summarized, resulting in six formal scores. In addition, one overall quality score combining all content-related and formal aspects, except for the “discrepancies from package leaflet,” was defined. As a result, 14 scores were defined for comparison.

### Statistical Analyses

To test whether there was a significant difference in quality between the four categories of website providers, Welch tests were calculated including post hoc procedures. Levene’s test showed that the assumption of homogeneity of variance was violated for several quality aspects. Therefore, the Welch test was used as a robust ANOVA method. To avoid a type I error caused by different sample sizes or variances of homogeneity,

we also used a robust post hoc procedure: The Games-Howell procedure. The Welch test was used for several comparisons. First, the overall quality score was compared between the four website categories. For this purpose, the mean overall quality scores of each website category were compared. Secondly, additional Welch tests were run for each quality aspect to assess the specific aspects, which differed between the four website categories. To determine which groups differed exactly, the Games-Howell test was run. All analyses were conducted using IBM SPSS 24 for Windows.

### Results

We analyzed 100 website articles published by 39 website providers. 23 articles were provided by the non-profit sector, 14 by online newspapers, 57 by online pharmacies, pharmaceutical firms, and other for-profit providers, and 6 articles by private persons or where no information was included about the provider (Table 2). The inter-class correlation for every sum ranged from 0.607 to 0.909 (Table 1). The inter-class correlation for the aspect “quality of information on adverse reactions” was moderate, the inter-class correlation for “quality of information on indication and usage” was excellent, and all other inter-class correlations were good [21].

Eight articles fully and 44 articles partly used the package leaflet wording, compared to 48 articles, which did not. The highest score was achieved by [www.iwmmf.com](http://www.iwmmf.com), a non-profit organization, established and managed by patients. It achieved 88.67 out of 96 possible points based on its article about Ibrutinib (Imbruvica®). The lowest score with 32.17 out of 96 points was achieved by [nebenwirkungen.co](http://nebenwirkungen.co) based on its article about Bicalutamid (Casodex®). “[www.nebenwirkungen.co](http://www.nebenwirkungen.co)” is a for-profit website. All analyzed websites are listed in Table 2.

### Overall Quality

The overall quality scores differed significantly in statistical terms between the four website categories: Welch’s  $F(3, 20.82) 6.93, p = 0.002$ . The evaluation identified at least one significant difference between the individual website categories. The Games-Howell post hoc analysis revealed a significant difference on the one hand, between online newspapers and non-profit websites and on the other hand, between online newspapers and for-profit websites. Overall, online newspapers had a significantly lower overall quality score (mean ( $M$ ) = 52.64, standard deviation ( $SD$ ) = 16.69) than non-profit websites ( $-22.18$ , 95% confidence interval (CI) [ $-35.91, -8.46$ ],  $M = 74.83, SD = 9.16, p = 0.001$ ) and for-profit websites ( $-16.84$ , 95% CI [ $-30.50, -3.18$ ],  $M = 69.48, SD = 13.91, p = 0.013$ ). Furthermore, online newspapers scored lower than websites hosted by private or unknown

**Table 2** Quality scores of websites

| Drug                        | Website                      | Category         | Overall quality score 0 (low) to 96 (high) | Content-related score 0 (low) to 74 (high) | Formal score 0 (low) to 22 (high) |
|-----------------------------|------------------------------|------------------|--|--|-----------------------------------|
| Capecitabine (Xeloda®)      | www.onmeda.de                | for-profit       | 83.83                                      | 66.33                                      | 17.50                             |
|                             | www.sanego.de                | For-profit       | 80.58                                      | 65.58                                      | 15.00                             |
|                             | www.ema.europa.eu            | Non-profit       | 76.17                                      | 61.17                                      | 15.00                             |
|                             | www.sanicare.de              | For-profit       | 75.17                                      | 62.17                                      | 13.00                             |
|                             | medikamio.com                | For-profit       | 73.00                                      | 68.50                                      | 4.50                              |
|                             | de.wikipedia.org             | Non-profit       | 65.58                                      | 48.58                                      | 17.00                             |
|                             | www.bcaction.de              | Non-profit       | 60.33                                      | 39.33                                      | 21.00                             |
|                             | flexikon.doccheck.com        | For-profit       | 55.33                                      | 43.33                                      | 12.00                             |
|                             | www.apotheken-umschau.de     | Online newspaper | 42.00                                      | 30.00                                      | 12.00                             |
|                             | www.nebenwirkungen.co        | For-profit       | 34.58                                      | 28.58                                      | 6.00                              |
| Cyclo-phosphamid (Endoxan®) | www.onmeda.de                | For-profit       | 82.08                                      | 64.08                                      | 18.00                             |
|                             | www.compendium.ch            | For-profit       | 78.08                                      | 66.08                                      | 12.00                             |
|                             | imedikament.de               | For-profit       | 75.83                                      | 68.33                                      | 7.50                              |
|                             | www.medikamente-per-klick.de | For-profit       | 74.25                                      | 65.25                                      | 9.00                              |
|                             | www.netdokter.de             | For-profit       | 71.83                                      | 57.33                                      | 14.50                             |
|                             | de.wikipedia.org             | Non-profit       | 69.08                                      | 52.08                                      | 17.00                             |
|                             | www.success-studie.de        | Non-profit       | 68.58                                      | 58.58                                      | 10.00                             |
|                             | medikamio.com                | For-profit       | 65.33                                      | 61.83                                      | 3.50                              |
|                             | www.gifte.de                 | Private/unknown  | 63.58                                      | 57.08                                      | 6.50                              |
|                             | www.apotheken-umschau.de     | Online newspaper | 42.00                                      | 30.00                                      | 12.00                             |
| Hydroxycarbamid (Litalir®)  | www.medikamente-per-klick.de | For-profit       | 78.50                                      | 65.00                                      | 13.50                             |
|                             | www.onmeda.de                | For-profit       | 76.58                                      | 58.58                                      | 18.00                             |
|                             | www.compendium.ch            | For-profit       | 74.75                                      | 62.75                                      | 12.00                             |
|                             | www.gelbe-liste.de           | For-profit       | 74.08                                      | 63.08                                      | 11.00                             |
|                             | de.wikipedia.org             | Non-profit       | 72.42                                      | 55.92                                      | 16.50                             |
|                             | medikamio.com                | For-profit       | 70.25                                      | 65.75                                      | 4.50                              |
|                             | www.chemie.de                | For-profit       | 67.92                                      | 57.42                                      | 10.50                             |
|                             | imedikament.de               | For-profit       | 67.25                                      | 61.25                                      | 6.00                              |
|                             | www.ellvi.de                 | For-profit       | 61.75                                      | 53.25                                      | 8.50                              |
|                             | www.apotheken-umschau.de     | Online newspaper | 42.00                                      | 29.50                                      | 12.50                             |
| Tamoxifencitrat (Nolvadex®) | www.netdokter.de             | for-profit       | 85.08                                      | 69.08                                      | 16.00                             |
|                             | www.onmeda.de                | For-profit       | 79.42                                      | 61.42                                      | 18.00                             |
|                             | de.wikipedia.org             | Non-profit       | 78.92                                      | 60.92                                      | 18.00                             |
|                             | www.gesundheit.de            | For-profit       | 72.67                                      | 62.17                                      | 10.50                             |
|                             | www.compendium.ch            | For-profit       | 72.17                                      | 60.17                                      | 12.00                             |
|                             | www.lifeline.de              | For-profit       | 72.00                                      | 60.50                                      | 11.50                             |
|                             | www.biokrebs.de              | Non-profit       | 67.08                                      | 53.58                                      | 13.50                             |
|                             | www.apotheken-umschau.de     | Online newspaper | 41.33                                      | 28.83                                      | 12.50                             |
|                             | www.nebenwirkungen.co        | For-profit       | 32.67                                      | 26.67                                      | 6.00                              |
|                             | de.thinksteroids.com         | For-profit       | 30.17                                      | 26.17                                      | 4.00                              |
| Bicalutamid (Casodex®)      | www.netdokter.de             | For-profit       | 82.75                                      | 67.75                                      | 15.00                             |
|                             | prostatakrebs-tipps.de       | Private/unknown  | 77.67                                      | 64.17                                      | 13.50                             |
|                             | www.compendium.ch            | For-profit       | 76.92                                      | 64.92                                      | 12.00                             |
|                             | www.onmeda.de                | For-profit       | 75.42                                      | 56.92                                      | 18.50                             |
|                             | medikamio.com                | For-profit       | 69.50                                      | 64.00                                      | 5.50                              |
| www.ellvi.de                | For-profit                   | 65.83            | 56.33                                      | 9.50                                       |                                   |



**Table 2** (continued)

| Drug                    | Website  | Category         | Overall quality score 0 (low) to 96 (high) | Content-related score 0 (low) to 74 (high) | Formal score 0 (low) to 22 (high) |
|-------------------------|--|------------------|--|--|-----------------------------------|
| Osimertinib (Tagrisso®) | <a href="http://www.prostatakrebs.de">www.prostatakrebs.de</a>                     | Non-profit       | 56.42                                      | 43.42                                      | 13.00                             |
|                         | <a href="http://www.arznei-telegramm.de">www.arznei-telegramm.de</a>               | Online newspaper | 53.08                                      | 38.58                                      | 14.50                             |
|                         | <a href="http://www.apotheken-umschau.de">www.apotheken-umschau.de</a>             | Online newspaper | 41.33                                      | 29.33                                      | 12.00                             |
|                         | <a href="http://www.nebenwirkungen.co">www.nebenwirkungen.co</a>                   | For-profit       | 32.17                                      | 26.17                                      | 6.00                              |
|                         | <a href="http://www.gesundheitsinformation.de">www.gesundheitsinformation.de</a>   | Non-profit       | 82.58                                      | 62.08                                      | 20.50                             |
|                         | <a href="http://www.gelbe-liste.de">www.gelbe-liste.de</a>                         | For-profit       | 81.33                                      | 70.33                                      | 11.00                             |
|                         | <a href="http://www.onmeda.de">www.onmeda.de</a>                                   | For-profit       | 80.92                                      | 63.42                                      | 17.50                             |
|                         | <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a>                           | Non-profit       | 76.75                                      | 61.25                                      | 15.50                             |
|                         | <a href="http://www.pharmazeutische-zeitung.de">www.pharmazeutische-zeitung.de</a> | Online newspaper | 73.42                                      | 58.42                                      | 15.00                             |
|                         | <a href="http://www.oncotrends.de">www.oncotrends.de</a>                           | Private/unknown  | 70.75                                      | 59.25                                      | 11.50                             |
|                         | <a href="http://medikamio.com">medikamio.com</a>                                   | For-profit       | 68.75                                      | 65.25                                      | 3.50                              |
|                         | <a href="http://imedikament.de">imedikament.de</a>                                 | For-profit       | 65.50                                      | 57.50                                      | 8.00                              |
|                         | <a href="http://arznei-news.de">arznei-news.de</a>                                 | For-profit       | 60.08                                      | 45.58                                      | 14.50                             |
|                         | <a href="http://www.tabletwise.com">www.tabletwise.com</a>                         | For-profit       | 53.92                                      | 47.92                                      | 6.00                              |
| Ceritinib (Zykadia®)    | <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a>                           | Non-profit       | 85.75                                      | 70.25                                      | 15.50                             |
|                         | <a href="http://www.onmeda.de">www.onmeda.de</a>                                   | For-profit       | 84.67                                      | 67.17                                      | 17.50                             |
|                         | <a href="http://www.compendium.ch">www.compendium.ch</a>                           | For-profit       | 83.92                                      | 71.92                                      | 12.00                             |
|                         | <a href="http://de.wikipedia.org">de.wikipedia.org</a>                             | Non-profit       | 83.17                                      | 63.17                                      | 20.00                             |
|                         | <a href="http://www.gelbe-liste.de">www.gelbe-liste.de</a>                         | For-profit       | 79.67                                      | 69.67                                      | 10.00                             |
|                         | <a href="http://www.medihelp.ch">www.medihelp.ch</a>                               | Private/unknown  | 73.83                                      | 68.83                                      | 5.00                              |
|                         | <a href="http://imedikament.de">imedikament.de</a>                                 | For-profit       | 69.00                                      | 61.00                                      | 8.00                              |
|                         | <a href="http://www.allmedicines.net">www.allmedicines.net</a>                     | Private/unknown  | 64.58                                      | 55.58                                      | 9.00                              |
|                         | <a href="http://arznei-news.de">arznei-news.de</a>                                 | For-profit       | 60.83                                      | 48.83                                      | 12.00                             |
|                         | <a href="http://www.apotheken-umschau.de">www.apotheken-umschau.de</a>             | Online newspaper | 41.33                                      | 28.83                                      | 12.50                             |
| Ibuprofen (Imbruvica®)  | <a href="http://www.iwmf.com">www.iwmf.com</a>                                     | Non-profit       | 88.67                                      | 72.17                                      | 16.50                             |
|                         | <a href="http://ec.europa.eu">ec.europa.eu</a>                                     | Non-profit       | 83.58                                      | 72.58                                      | 11.00                             |
|                         | <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a>                           | Non-profit       | 81.50                                      | 67.00                                      | 14.50                             |
|                         | <a href="http://www.pharmazeutische-zeitung.de">www.pharmazeutische-zeitung.de</a> | Online newspaper | 80.92                                      | 67.92                                      | 13.00                             |
|                         | <a href="http://www.compendium.ch">www.compendium.ch</a>                           | For-profit       | 78.83                                      | 66.83                                      | 12.00                             |
|                         | <a href="http://imedikament.de">imedikament.de</a>                                 | For-profit       | 74.50                                      | 67.50                                      | 7.00                              |
|                         | <a href="http://arznei-news.de">arznei-news.de</a>                                 | For-profit       | 68.17                                      | 55.67                                      | 12.50                             |
|                         | <a href="http://www.krebsgesellschaft.de">www.krebsgesellschaft.de</a>             | Non-profit       | 66.17                                      | 47.67                                      | 18.50                             |
|                         | <a href="http://www.tabletwise.com">www.tabletwise.com</a>                         | For-profit       | 53.42                                      | 47.92                                      | 5.50                              |
|                         | <a href="http://www.apotheken-umschau.de">www.apotheken-umschau.de</a>             | Online newspaper | 41.33                                      | 29.33                                      | 12.00                             |
| Dabrafenib (Tafinlar®)  | <a href="http://www.gesundheitsinformation.de">www.gesundheitsinformation.de</a>   | Non-profit       | 81.17                                      | 61.67                                      | 19.50                             |
|                         | <a href="http://www.pharmazeutische-zeitung.de">www.pharmazeutische-zeitung.de</a> | Online newspaper | 80.67                                      | 64.67                                      | 16.00                             |
|                         | <a href="http://www.compendium.ch">www.compendium.ch</a>                           | For-profit       | 79.08                                      | 67.08                                      | 12.00                             |
|                         | <a href="http://www.onmeda.de">www.onmeda.de</a>                                   | For-profit       | 78.67                                      | 61.17                                      | 17.50                             |
|                         | <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a>                           | Non-profit       | 73.50                                      | 59.00                                      | 14.50                             |
|                         | <a href="http://imedikament.de">imedikament.de</a>                                 | For-profit       | 68.17                                      | 60.67                                      | 7.50                              |
|                         | <a href="http://arznei-news.de">arznei-news.de</a>                                 | For-profit       | 63.17                                      | 49.67                                      | 13.50                             |
|                         | <a href="http://www.gesundheitsstadt-berlin.de">www.gesundheitsstadt-berlin.de</a> | Non-profit       | 61.00                                      | 46.50                                      | 14.50                             |
|                         | <a href="http://www.oncotrends.de">www.oncotrends.de</a>                           | Private/unknown  | 55.75                                      | 44.25                                      | 11.50                             |
|                         | <a href="http://www.apotheken-umschau.de">www.apotheken-umschau.de</a>             | Online newspaper | 41.33                                      | 28.83                                      | 12.50                             |
| Crizotinib (Xalkori®)   | <a href="http://www.bfarm.de">www.bfarm.de</a>                                     | Non-profit       | 86.58                                      | 70.08                                      | 16.50                             |
|                         | <a href="http://www.onmeda.de">www.onmeda.de</a>                                   | For-profit       | 83.92                                      | 66.92                                      | 17.00                             |
|                         | <a href="http://www.gesundheitsinformation.de">www.gesundheitsinformation.de</a>   | Non-profit       | 81.42                                      | 62.42                                      | 19.00                             |



**Table 2** (continued)

| Drug | Website                        | Category         | Overall quality score 0 (low) to 96 (high) | Content-related score 0 (low) to 74 (high) | Formal score 0 (low) to 22 (high) |
|------|--------------------------------|------------------|--|--|-----------------------------------|
|      | www.pfizer.de                  | For-profit       | 80.67                                      | 66.67                                      | 14.00                             |
|      | www.pharmazeutische-zeitung.de | Online newspaper | 74.92                                      | 60.42                                      | 14.50                             |
|      | www.ema.europa.eu              | Non-profit       | 74.58                                      | 60.08                                      | 14.50                             |
|      | medikamio.com                  | For-profit       | 73.08                                      | 68.58                                      | 4.50                              |
|      | arznei-news.de                 | For-profit       | 69.83                                      | 55.83                                      | 14.00                             |
|      | www.apotheken-umschau.de       | Online newspaper | 41.33                                      | 28.83                                      | 12.50                             |
|      | www.nebenwirkungen.co          | For-profit       | 32.58                                      | 26.58                                      | 6.00                              |

providers (− 15.05, 95% CI [− 30.67, 0.57],  $M = 67.69$ ,  $SD = 7.95$ ,  $p = 0.061$ ). No significant difference was identified in the overall quality score between any other categories.

**Content-Related Aspects**

Similar results were found for each separate content-related aspect. For all content-related aspects, online newspapers had

the lowest mean score (Table 3). The difference between non-profit, for-profit, and private/unknown providers was not significant for content-related aspects. The means of online newspapers were significantly lower for all quality aspects than the means of for-profit websites and they were also significantly lower than the means of non-profit websites (Table 3) for all quality aspects, with the exception of “quality of information on contraindications and warnings” and

**Table 3** Content-related and formal quality scores of providers

| Aspect   | Category | Non-profit $M^a (SD^b)$ | Online newspapers $M^a (SD^b)$ | For-profit $M^a (SD^b)$ | Private/unknown $M^a (SD^b)$ | Welch test                            |
|--|----------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| Overall quality score  |          | 74.83 (9.16)            | 52.64 (16.69)                  | 69.48 (13.91)           | 67.69 (7.95)                 | $F(3, 20.82) = 6.93^{**}, p = 0.002$  |
| Summarized quality of information of whole website   |          | 14.01 (2.29)            | 11.02 (2.14)                   | 13.46 (2.52)            | 12.58 (2.79)                 | $F(3, 18.97) = 5.69^{**}, p = 0.006$  |
| Quality of information on indication and usage   |          | 14.90 (2.24)            | 8.27 (6.12)                    | 13.58 (3.55)            | 14.88 (1.80)                 | $F(3, 21.32) = 5.63^{**}, p = 0.005$  |
| Quality of information on contraindications and warnings                                       |          | 5.02 (1.91)             | 4.16 (1.25)                    | 6.15 (1.88)             | 5.38 (2.25)                  | $F(3, 19.21) = 7.12^{**}, p = 0.002$  |
| Quality of information on precautions  |          | 5.28 (1.82)             | 4.54 (1.08)                    | 5.97 (1.71)             | 5.42 (1.43)                  | $F(3, 20.18) = 4.82^*, p = 0.011$     |
| Quality of information on adverse reactions  |          | 6.07 (0.95)             | 4.77 (0.82)                    | 5.73 (0.97)             | 5.69 (0.81)                  | $F(3, 19.75) = 6.58^{**}, p = 0.003$  |
| Quality of further information   |          | 7.96 (1.08)             | 4.89 (1.98)                    | 7.54 (1.81)             | 7.75 (0.99)                  | $F(3, 20.93) = 8.99^{**}, p = 0.001$  |
| Suitability to support shared decision-making  |          | 5.43 (2.32)             | 1.89 (2.90)                    | 6.10 (2.49)             | 6.50 (2.41)                  | $F(3, 18.87) = 8.07^{**}, p = 0.001$  |
| Transparency   |          | 8.07 (1.34)             | 6.04 (0.84)                    | 4.37 (2.82)             | 3.25 (1.72)                  | $F(3, 21.14) = 27.12^{**}, p = 0.000$ |
| Privacy protection   |          | 1.93 (0.23)             | 1.68 (0.25)                    | 1.82 (0.37)             | 1.00 (1.10)                  | $F(3, 18.58) = 4.21^*, p = 0.020$     |
| Completeness of information on sources of evidence   |          | 2.09 (1.46)             | 1.50 (0.65)                    | 1.32 (0.95)             | 1.83(1.66)                   | $F(3, 18.53) = 1.83, p = 0.183$       |
| Observance of scientific standards and conventions on the presentation of numbers and outcomes |          | 1.46 (0.54)             | 1.29 (0.47)                    | 1.14 (0.66)             | 1.50 (0.63)                  | $F(3, 19.55) = 1.79, p = 0.183$       |
| Language adapted to the needs of the target group  |          | 1.09 (0.51)             | 0.96 (0.13)                    | 1.03 (0.53)             | 1.00 (0.45)                  | $F(3, 20.31) = 0.50, p = 0.688$       |
| Options for user feedback and participation  |          | 1.52 (0.46)             | 1.64 (0.23)                    | 1.27 (0.66)             | 0.92 (0.80)                  | $F(3, 20.07) = 4.74^*, p = 0.012$     |

<sup>a</sup> Mean

<sup>b</sup> Standard deviation

\* $p < 0.05$

\*\* $p < 0.01$

“quality of information on precautions.” So, for example the “quality of information on indication and usage” of online newspapers ( $M=8.27$ ,  $SD=6.12$ ) was significantly lower than that of non-profit providers ( $-6.63$ , 95% CI  $[-11.53, -1.74]$ ,  $M=14.90$ ,  $SD=2.24$ ,  $p=0.007$ ), for-profit providers ( $-5.32$ , 95% CI  $[-10.21, -0.42]$ ,  $M=13.58$ ,  $SD=3.55$ ,  $p=0.031$ ), and private/unknown providers ( $-6.61$ , 95% CI  $[-11.71, -1.51]$ ,  $M=14.88$ ,  $SD=1.80$ ,  $p=0.009$ ).

### Formal Aspects

Differences concerning formal aspects were more heterogeneous. The “transparency” score differed significantly between all categories ( $F(3, 21.14)=27.11$ ,  $p=0.000$ ). The highest mean was identified for non-profit websites ( $M=8.07$ ,  $SD=1.34$ ), which was significantly higher than all other categories, followed by (in descending order):

- online newspapers ( $-2.03$ , 95% CI  $[-3.00, -1.06]$ ,  $M=6.04$ ,  $SD=0.84$ ,  $p=0.000$ )
- for-profit websites ( $-3.40$ , 95% CI  $[-4.92, -2.47]$ ,  $M=4.37$ ,  $SD=2.81$ ,  $p=0.000$ )
- private/unknown websites ( $-4.82$ , 95% CI  $[-7.36, -2.27]$ ,  $M=3.25$ ,  $SD=1.72$ ,  $p=0.002$ ).

A further significant difference was found for “privacy protection,” ( $F(3, 18.58)=4.21$ ,  $p=0.020$ ), where the mean of non-profit ( $M=1.93$ ,  $SD=0.23$ ) was significantly higher ( $p=0.021$ ) than the mean of online newspapers ( $M=1.68$ ,  $SD=0.25$ ) (0.26, 95% CI  $[0.03, 0.48]$ ).

By contrast, online newspapers ( $M=1.64$ ,  $SD=0.23$ ) achieved the highest mean for the aspect “options for user feedback and participation,” which was significantly higher ( $p=0.008$ ) than the mean of for-profit providers ( $M=1.27$ ,  $SD=0.66$ ) (0.37, 95% CI  $[0.09, 0.66]$ ).

The difference between categories for “completeness of information on sources of evidence,” “observance of scientific standards and conventions on the presentation of numbers and outcomes,” and “language adapted to the needs of the target group” was not significant (Table 3).

## Discussion, Limitations, and Conclusion

### Discussion

Our study shows that information quality differs significantly between different categories of providers. As we simulated a patient search using standard search engines, the analyzed websites can be considered representative for a general patient search. Based on previous studies, one might expect differences between the for-profit and non-profit sector [11, 14]. However, our study did not identify significant differences for most quality

aspects between websites of for-profit and non-profit organizations. This contrasts with the results of the studies by Liebl and colleagues, and Herth and colleagues, which found significant differences regarding almost all quality aspects for for-profit and non-profit providers [11, 14]. In our study, online newspapers scored significantly lower on the overall score and on all content-related items. Therefore, a patient searching for comprehensive information on oral cancer drugs would be recommended not to use online newspapers as a primary source. The aim of online newspapers may not be to provide in-depth coverage of topics, but to inform their readers about the most recent developments. For example, “[www.apotheken-umschau.de](http://www.apotheken-umschau.de),” a website hosted by a popular German magazine about health, did not cover all sub-topics, such as indication and usage, and therefore did not provide comprehensive information. Since articles from online newspapers represent the smallest group analyzed, except from private and unknown providers, the question remains open whether analyzing more articles would lead to different results. This lower score for online newspapers is in line with the results of studies by Herth and colleagues, and Liebl and colleagues, where online newspapers also scored low for content-related quality [11, 14]. In terms of formal quality, the differences between providers were more heterogeneous. For the privacy protection criteria, non-profit and for-profit providers did not differ significantly and reached a mean of over 90% of the achievable points. In the EU, privacy protection is controlled by the General Data Protection Regulation (GDPR) and non-compliance is severely sanctioned [22]. Consequently, providers abide by these rules. For criteria, which are not regulated by law, such as transparency, for-profit providers scored significantly lower than non-profit providers and online newspapers, obtaining fewer than half of the achievable points. Existing voluntary certifications, such as the HONcode, which aim to establish formal standards, for example, for transparency, are obviously insufficient to promote these qualities, most probably as they are not known to or not used by laypeople. Laversin and colleagues showed that most websites, which do not apply for HONcode certification, also do not fulfill its criteria [23]. A further website analysis conducted between April and July 2018 showed that privacy protection of websites increased after the GDPR reform in May 2018 [24]. One possibility for improving website quality may be certification required by law, to ensure fulfillment of requirements for data reliability, authorship, and funding. In times of rapidly changing online information, such a certification system may be hard to establish.

### Limitations

The aim of our study was to analyze websites that patients use to inform themselves about oral cancer drugs. Criticism may be raised that our simulated search is not representative of a real patient’s search. A future website analysis could repeat



the search, asking real patients to run their own searches, and compare the results to the websites we found.

Some websites provided several articles on various cancer drugs. Thus, the websites were analyzed more than once, each time with a focus on another article. Accordingly, the quality of those websites has a higher weighting in our quality assessment than website providers with only one article.

## Conclusion

Patients taking oral cancer drugs have a high demand for quality sources of information about their drugs. Often, this source appears to be the internet. However, low health literacy and e-health literacy limit the patients' ability to decide which websites are to be trusted. Our study showed quality differences between website providers. Yet, the content-related quality of non-profit and for-profit providers did not differ significantly, while the content-related quality of online newspapers was significantly lower. However, differences between non-profit and for-profit providers were identified regarding the aspect of transparency (including topics such as sources of information, providers, supporters, funding, and advertisement policy), with for-profit providers scoring significantly lower.

Some regulation concerning transparency seems mandatory. Yet, regulating the content-related quality of internet information may not be feasible. Therefore, oncologists should help their patients to find high-quality sources. In a first step, they should ask patients which sources of information they prefer or use. As a prerequisite, they should be familiar with high-quality websites for patients, and in a second step recommend non-profit websites.

Cancer associations should engage in providing an overview of high-quality websites for patients.

Besides, health literacy and e-health literacy are important skills for the health care system which must be promoted in a modern society. If we manage this in the whole population, patients will be able to refer to this knowledge and these skills in case of illness and will be in a position to navigate web-based information more easily and more reliably.

**Acknowledgements** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Compliance with Ethical Standards

**Conflict of Interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated

otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

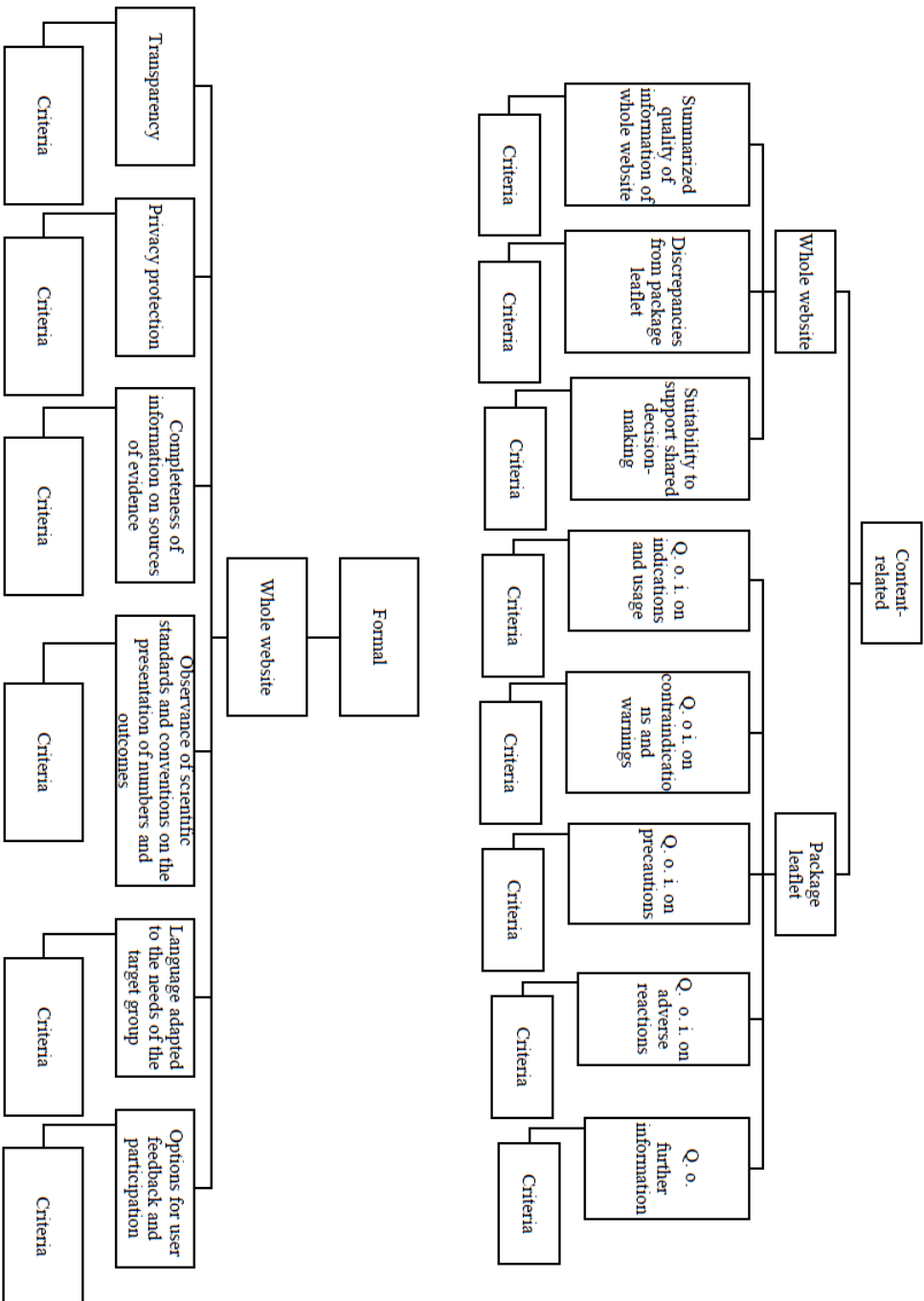
## References

1. Drake RE, Deegan PE (2009) Shared decision making is an ethical imperative. *Psychiatr Serv* 60(8):1007. <https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.8.1007>
2. Elwyn G, Frosch DL, Kobrin S (2016) Implementing shared decision-making: consider all the consequences. *Implement Sci* 11:114. <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0480-9>
3. Epstein RM, Duberstein PR, Fenton JJ, Fiscella K, Hoerger M, Tancredi DJ, Xing G, Gramling R, Mohile S, Franks P, Kaesberg P, Plumb S, Cipri CS, Street RL Jr, Shields CG, Back AL, Butow P, Walczak A, Tattersall M, Venuti A, Sullivan P, Robinson M, Hoh B, Lewis L, Kravitz RL (2017) Effect of a patient-centered communication intervention on oncologist-patient communication, quality of life, and health care utilization in advanced cancer: the VOICE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 3(1):92–100. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4373>
4. Street RL Jr, Mazor KM, Arora NK (2016) Assessing patient-centered communication in cancer care: measures for surveillance of communication outcomes. *J Oncol Pract* 12(12):1198–1202. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.013334>
5. Bieber C, Gschwendtner K, Muller N, Eich W (2017) Shared decision making (SDM) - patient and physician as a team. *Rehabilitation (Stuttg)* 56(3):198–213. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106018>
6. Charles C, Gafni A, Whelan T (1997) Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 44(5):681–692. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(96\)00221-3](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(96)00221-3)
7. Pires C, Vigarito M, Cavaco A (2015) Readability of medicinal package leaflets: a systematic review. *Rev Saude Publica* 49:4
8. Hämeen-Anttila K, Pietilä K, Pyllkänenc L, Pohjanoksa-Mäntylä M (2017) Internet as a source of medicines information (MI) among frequent internet users. *Res Soc Adm Pharm* 14(8):758–764
9. Heimer A, Henkel M (2012) Bedarf an Krebsinformation in der Bevölkerung: Analyse des Informationsverhaltens von Ratsuchenden. Akademische Verlagsgesellschaft AKA GmbH, Heidelberg, Berlin
10. Shea-Budgell MA, Kostaras X, Myhill KP, Hagen NA (2014) Information needs and sources of information for patients during cancer follow-up. *Curr Oncol* 21(4):165–173. <https://doi.org/10.3747/co.21.1932>
11. Liebl P, Seilacher E, Koester MJ, Stellamanns J, Zell J, Hubner J (2015) What cancer patients find in the internet: the visibility of evidence-based patient information - analysis of information on German websites. *Oncol Res Treat* 38(5):212–218. <https://doi.org/10.1159/000381739>
12. Haase KR, Thomas RT, Gifford W, Holtslander LF (2018) Ways of knowing on the internet: a qualitative review of cancer websites from a critical nursing perspective. *Nurs Inq* 25(3):e12230. <https://doi.org/10.1111/nin.12230>
13. Halwas N, Griebel L, Huebner J (2017) eHealth literacy, internet and eHealth service usage: a survey among cancer patients and their relatives. *J Cancer Res Clin Oncol* 143(11):2291–2299. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2475-6>

14. Herth N, Kuenzel U, Liebl P, Keinki C, Zell J, Huebner J (2016) Internet information for patients on cancer diets - an analysis of German websites. *Oncol Res Treat* 39(5):273–281. <https://doi.org/10.1159/000445861>
15. HONcode. <http://www.hon.ch/HONcode/Patients/Conduct.html>. Accessed 16.07.2019
16. DISCERN. [http://www.discern.org.uk/discern\\_instrument.php](http://www.discern.org.uk/discern_instrument.php). Accessed 16.07.19
17. AFGIS. <https://www.afgis.de/qualitaetslogo/transparenzkriterien>. Accessed 16.07.19
18. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2006). Manual Patienteninformation – Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen. In *äzq Schriftenreihe*; 25
19. Steckelberg A, Berger B, Kopke S, Heesen C, Muhlhauser I (2005) Criteria for evidence-based patient information. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 99(6):343–351
20. Gigerenzer G, Kolpatzik K (2017) How new fact boxes are explaining medical risk to millions. *BMJ* 357:j2460. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2460>
21. Koo TK, Li MY (2016) A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med* 15(2):155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
22. Reform of EU data protection rules. [https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/reform\\_en](https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/reform_en). Accessed 20/08/19 2019
23. Laversin S, Baujard V, Gaudinat A, Simonet MA, Boyer C (2011) Improving the transparency of health information found on the internet through the honcode: a comparative study. *Stud Health Technol Inform* 169:654–658
24. Schallock H, Bartmann B, Keinki C, Huebner J (2019) Online information on oncologists' and non-medical practitioners' websites in Germany: a critical comparison. *Patient Educ Couns* 102:2038–2048. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.05.022>

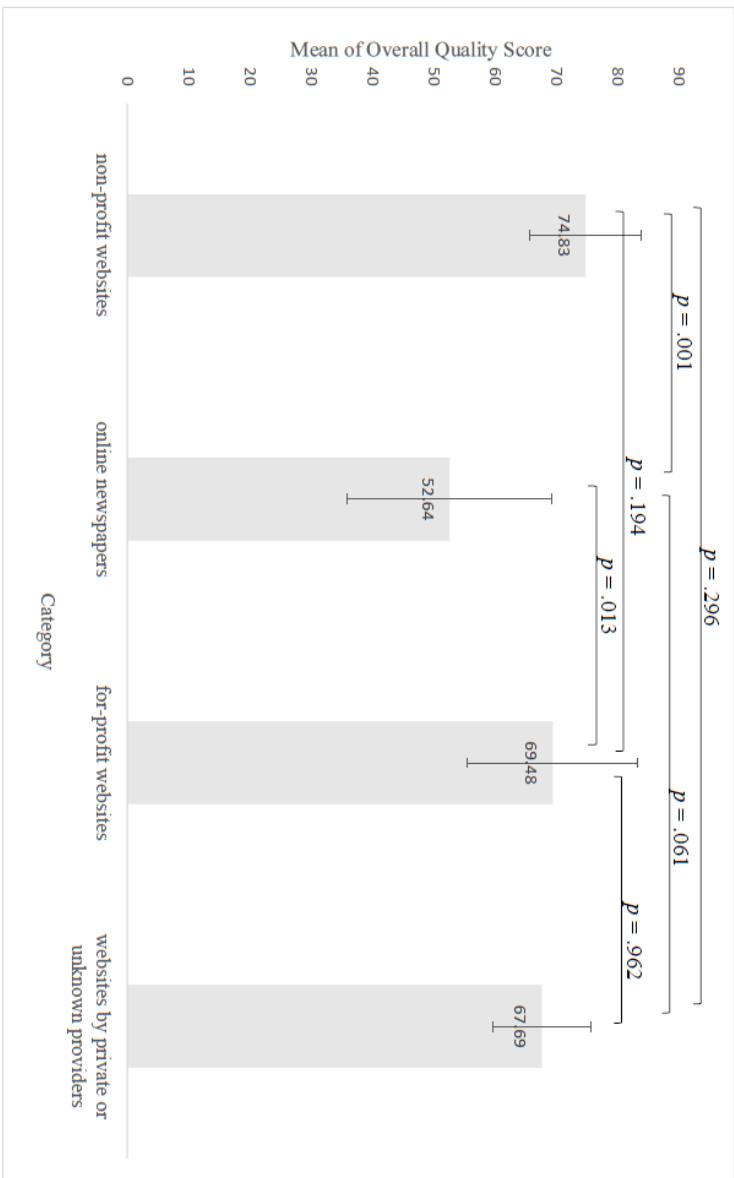
**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Figure S1: Quality aspects for assessment



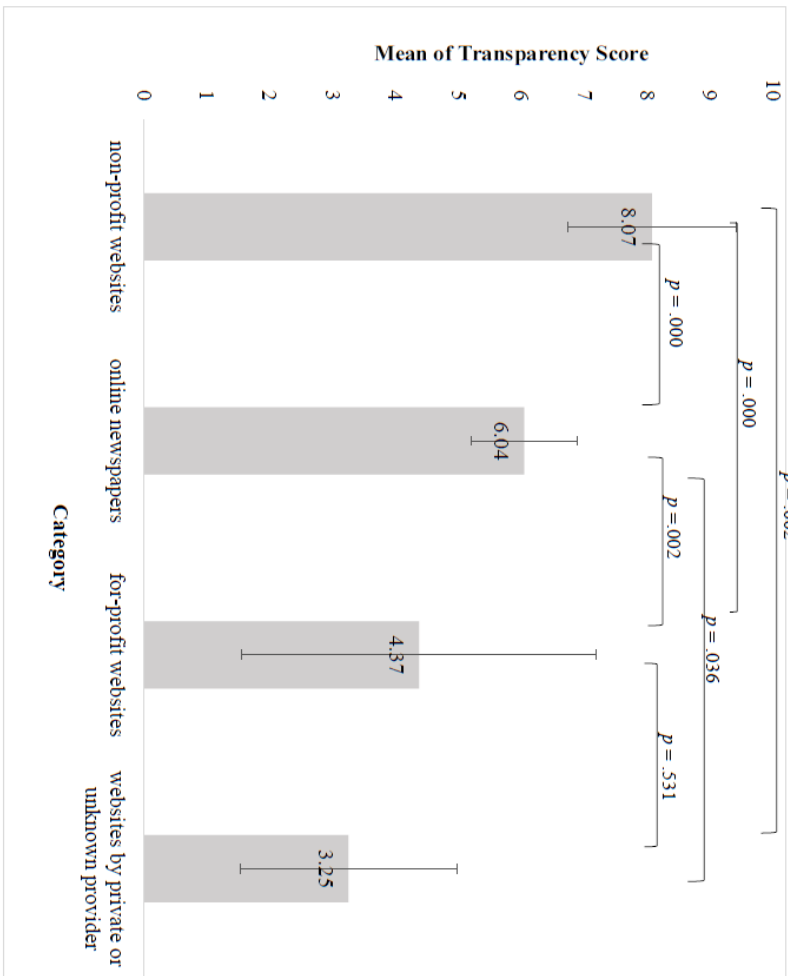
Notes: Q. o. i.: Quality of information

Figure S2: Mean of Overall Quality Score



Notes: The significance of differences was measured using Games-Howell. There were significant differences found between online newspapers and non-profit and between online newspapers and for-profit websites ( $p < .05$ ). No significant difference was found between the other categories ( $p > .05$ ). Achievable points: 0 (low) to 96 (high).

Figure S3: Differences between transparency score of providers



Notes: The significance of the differences of 'transparency' was measured using Games-Howell. The difference between each category was significant  $p < .05$ , except between for-profit websites and websites by private or unknown providers. Achievable points: 0 (low) to 10 (high)

**Table S1 Quality differences between providers**

|  |                       | C <sup>a</sup> 1 to C <sup>a</sup> 2 | C <sup>a</sup> 1 to C <sup>a</sup> 3 | C <sup>a</sup> 1 to C <sup>a</sup> 4 | C <sup>a</sup> 2 to C <sup>a</sup> 3 | C <sup>a</sup> 2 to C <sup>a</sup> 4 | C <sup>a</sup> 3 to C <sup>a</sup> 4 |
|--|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Overview of quality of whole article                     | <i>GH<sup>b</sup></i> | -2.99**                              | -0.55                                | -1.43                                | 2.44**                               | 1.57                                 | -0.87                                |
|  | <i>CI<sup>d</sup></i> | -5.02                                | -2.11                                | -5.53                                | 0.61                                 | -2.55                                | -5.00                                |
|  |                       | -0.97                                | 1.00                                 | 2.68                                 | 4.27                                 | 5.69                                 | 3.26                                 |
|  | <i>P<sup>e</sup></i>  | .002                                 | .777                                 | .670                                 | .006                                 | .628                                 | .879                                 |
| Quality of information on indication and usage           | <i>GH<sup>b</sup></i> | -6.63**                              | -1.32                                | -0.03                                | 5.32*                                | 6.61**                               | 1.29                                 |
|  | <i>CI<sup>d</sup></i> | -11.53                               | -3.07                                | -2.72                                | 0.42                                 | 1.51                                 | -1.39                                |
|  |                       | -1.74                                | 0.43                                 | 2.66                                 | 10.21                                | 11.71                                | 5.97                                 |
|  | <i>P<sup>e</sup></i>  | .007                                 | .203                                 | 1.000                                | .031                                 | .009                                 | .484                                 |
| Quality of information on contraindications and warnings | <i>GH<sup>b</sup></i> | -0.86                                | 1.13                                 | 0.35                                 | 1.99**                               | 1.21                                 | -0.77                                |
|  | <i>CI<sup>d</sup></i> | -2.26                                | -0.13                                | -2.95                                | 0.85                                 | -2.10                                | -4.11                                |
|  |                       | 0.54                                 | 2.39                                 | 3.66                                 | 3.12                                 | 4.53                                 | 2.56                                 |
|  | <i>P<sup>e</sup></i>  | .361                                 | .093                                 | .161                                 | .000                                 | .623                                 | .846                                 |
| Quality of information on precautions                    | <i>GH<sup>b</sup></i> | -0.75                                | 0.69                                 | 0.13                                 | 1.44**                               | 0.88                                 | -0.56                                |
|  | <i>CI<sup>d</sup></i> | -2.03                                | -0.50                                | -2.01                                | 0.44                                 | -1.23                                | -2.66                                |
|  |                       | 0.54                                 | 1.88                                 | 2.27                                 | 2.44                                 | 2.99                                 | 1.55                                 |
|  | <i>P<sup>e</sup></i>  | .411                                 | .411                                 | .997                                 | .002                                 | .560                                 | .811                                 |
| Quality of information on adverse reactions              | <i>GH<sup>b</sup></i> | -1.30**                              | -0.33                                | -0.37                                | 0.96**                               | 0.93                                 | -0.04                                |
|  | <i>CI<sup>d</sup></i> | -2.10                                | -0.97                                | -1.58                                | 0.26                                 | -0.30                                | -1.23                                |
|  |                       | -0.50                                | 0.30                                 | 0.84                                 | 1.66                                 | 1.15                                 | 1.16                                 |
|  | <i>P<sup>e</sup></i>  | .001                                 | .499                                 | .775                                 | .005                                 | .157                                 | 1.000                                |
| Quality of information on further information            | <i>GH<sup>b</sup></i> | -3.06**                              | -0.41                                | -0.21                                | 2.65**                               | 2.86                                 | 0.21                                 |
|  | <i>CI<sup>d</sup></i> | -4.69                                | -1.28                                | -1.67                                | 1.01                                 | 0.97                                 | -1.26                                |
|  |                       | -1.44                                | 0.45                                 | 1.26                                 | 4.29                                 | 4.75                                 | 1.67                                 |
|  | <i>P<sup>e</sup></i>  | .000                                 | .594                                 | .968                                 | .001                                 | .002                                 | .970                                 |
| Suitability to support shared decision-making            | <i>GH<sup>b</sup></i> | -3.54**                              | 0.66                                 | 1.07                                 | 4.20**                               | 4.61*                                | 0.41                                 |
|  | <i>CI<sup>d</sup></i> | -6.07                                | -0.90                                | -2.49                                | 1.82                                 | 0.86                                 | -3.15                                |
|  |                       | -1.01                                | 2.23                                 | 4.62                                 | 6.59                                 | 8.35                                 | 3.96                                 |
|  | <i>P<sup>e</sup></i>  | .004                                 | .674                                 | .769                                 | .001                                 | .015                                 | .978                                 |

Notes: a Category, b quality of information, c Games-Howell, d 95%-confidence interval, e probability value

\* p<0.05, \*\* p < 0.01



### **4. Diskussion**

In der vorliegenden Studie wurden 100 Artikel und die dahinterstehenden 39 Webseiten mittels eines Instruments aus inhaltsbezogenen und formalen Kriterien qualitativ untersucht. Dabei wurde ein signifikanter Qualitätsunterschied zwischen verschiedenen Arten von Webseitenanbietern festgestellt.

#### **4.1 Diskussion der Methodik**

##### **4.1.1 Auswahl der Webseiten**

Da die Auswahl der Webseiten mittels einer Recherchesimulation unter Verwendung der in Deutschland am häufigsten verwendeten Suchmaschine „Google“ sowie ergänzend zwei weiteren Suchmaschinen erfolgte, kann sie als repräsentativ für die von Patienten genutzten Webseiten angesehen werden (Lewandowski 2020). Zwar wurde keine Patientenbefragung zu der Wahl der verwendeten Webseiten durchgeführt, aber es ist davon auszugehen, dass auch Patienten Suchmaschinen verwenden, da sie die am häufigsten genutzte Form der Websuche darstellen (Lewandowski 2018). Diese Annahme wird zudem durch die Untersuchung von Hameen-Anttila gestützt, in welcher ein Großteil der Internetnutzer angab, Suchmaschinen wie „Google“ zu verwenden. Unter den hier häufig gesuchten Begriffen befand sich auch das jeweilige Medizinprodukt - ähnlich wie in der von uns simulierten Recherche (Hameen-Anttila et al. 2018). Zudem wurde mit der Löschung der Cookies eine Personalisierung der angezeigten Webseiten verhindert. Auch bei anderen Webseitenanalysen hat sich die Ermittlung von Webseiten mittels Suchmaschinen bewährt (Liebl et al. 2015, Herth et al. 2016, Haase et al. 2018). Zukünftige Analysen könnten eine zusätzliche Patientenbefragung durchführen und durch Patienten genannte Webseiten miteinbeziehen. Zudem könnten man einen Vergleich der genannten mit durch Suchmaschinen entdeckten Webseiten durchführen.

Eine Limitation der Auswahl der zu analysierenden Artikel stellt die Tatsache dar, dass manche Webseiten wie bspw. „www.onmeda.de“ Artikel für viele verschiedene Wirkstoffe anbieten und daher mehrfach analysiert wurden. Ihre Qualität geht so mit stärkerem Gewicht in den Vergleich zwischen den Arten von Webseitenanbietern ein, als Webseiten, die nur einen Artikel bereitstellten. Jedoch werden Webseiten wie „www.onmeda.de“ auch von Patienten wesentlich häufiger gefunden und haben so in der Konsequenz einen höheren Einfluss auf die

vom Konsumenten erlebte durchschnittliche Qualität als eine Webseite, die nur einen Artikel zu einem ganz bestimmten Wirkstoff anbietet.

Auch bedingt das Vorgehen, dass zunächst die Webseiten ausgewählt und dann im zweiten Schritt den verschiedenen Arten von Webseitenanbietern zugeordnet wurden, dass die verschiedenen Arten von Webseitenanbietern eine unterschiedliche Anzahl an Webseiten aufweisen. Beispielsweise bilden profitorientierende Webseiten in unserer Untersuchung die Gruppe mit der höchsten Anzahl an analysierten Webseiten. Vorangegangene Untersuchungen zeigten, dass sie eine besonders hohe Sichtbarkeit haben, so dass es plausibel ist, dass sie uns besonders häufig angezeigt wurden (Liebl et al. 2015). Dagegen sind online Zeitungen zu welchen auch online Zeitschriften gezählt werden die zweitkleinste Gruppe. Ob ein Zusammenhang zwischen der niedrigen Qualität von online Zeitungen und der niedrigen Anzahl an von durch sie bereitgestellten Artikeln besteht, ist unklar. Hätte man jedoch weitere Webseiten von bestimmten Arten von Anbietern also z.B. weitere Artikel von online Zeitungen gezielt gesucht, hätte dies das Bild der Webseiten, die Patienten sehr wahrscheinlich verwenden, verzerrt. In Folge dessen wären evtl. Webseiten in die Studie eingeschlossen worden, welche Patienten nicht verwenden, was dazu geführt hätte, dass man das Gesamtergebnis nicht als repräsentativ hätte ansehen können.

### **4.1.2 Güte des verwendeten Instruments**

Das für die qualitative Analyse entwickelte und verwendete Instrument stellte signifikante qualitative Unterschiede fest. Die dafür zugrunde liegenden Kriterien sind ausführlich evaluiert, denn große Anteile wurden von dem von Liebl et al. entwickelten Instrument übernommen und haben daher bereits bei vorangegangenen Webseitenanalysen Anwendung gefunden (Liebl et al. 2015, Herth et al. 2016). Auch die ergänzenden Kriterien wurden von geprüften und wissenschaftlich belegten Qualitätskriterien übernommen (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2006, McDowell et al. 2016, Gigerenzer und Kolpatzik 2017).

Ein weiteres Maß für die Güte des Instruments ist die hohe Übereinstimmung der Bewerter. In unserer Studie wurde die gesamte Analyse durch zwei unabhängige Bewerter durchgeführt. Ob diese Kodierungen übereinstimmen, wurde anschließend mittels Intra-Class-Korrelationskoeffizient überprüft. Dass diese für sechs Aspekte gut sowie für einen Aspekt exzellent ist, zeigt, dass die Bewerter in hohem Maße in ihrer Einschätzung übereinstimmen. Dies bedeutet wiederum, dass die Ergebnisse nicht oder nur in einem geringen Maß von den

Bewertern abhängen und auch andere Bewerber mittels des Instruments zu ähnlichen Ergebnissen gekommen wären (Koo und Li 2016, Hallgren 2012). Für den Aspekt „Qualität der Informationen zu Nebenwirkungen“ war die Urteilerübereinstimmung jedoch nur moderat. Da die Ergebnisse für diesen Aspekt jedoch mit denen der anderen inhaltsbezogenen Aspekte weitestgehend übereinstimmen, ist davon auszugehen, dass dies keinen negativen Einfluss auf die Qualität der Gesamtaussage der Studie hat. Dennoch könnten zukünftigen Studien, die das Analyseinstrument nutzen möchten, den Kodierleitfaden für diesen Aspekt noch detaillierter ausgestalten.

### **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Die vorliegende Untersuchung konnte signifikante Unterschiede der inhaltsbezogenen Qualität verschiedener Webseitenanbieter nachweisen. Dabei zeigte die Detailanalyse jedoch, dass diese signifikanten Unterschiede nicht zwischen profitorientierten und gemeinnützigen Webseiten lagen. Im Gesamtscore erreichten gemeinnützige Webseiten mit durchschnittlich 74,83 (*SD* 9,16) von 96 Punkten etwas mehr Punkte als profitorientierte mit durchschnittlich 69,48 (*SD* 13,91) Punkte, was keinen signifikanten Unterschied darstellt. Auch in den Punktwerten der einzelnen inhaltsbezogenen Aspekte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Arten von Anbietern. Sie gaben also im selben Ausmaß umfassende und qualitativ hochwertige Informationen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen bisheriger Webseitenanalysen, bei denen profitorientierte Webseiten niedrigere inhaltsbezogene Qualität aufwiesen (Liebl et al. 2015, Herth et al. 2016). Dieser Gegensatz könnte in Zusammenhang mit der Packungsbeilage stehen, welche eine frei verfügbare Informationsquelle darstellt. Dass 52 der 100 analysierten Artikel mindestens teilweise deren Wortlaut übernahmen, zeigt, dass sie häufig als Quelle verwendet wird. Somit wird für die Artikel mindestens eine vollständige und korrekte Quelle genutzt. Für die Fokusthemen der vorangegangenen Webseitenanalysen bestand keine solche Quelle, was dazu geführt haben könnte, dass hier eine höhere Diversität der inhaltsbezogenen Qualität bestanden hat.

Demgegenüber wiesen online Zeitungen bzw. Zeitschriften eine signifikant geringere inhaltsbezogene Qualität als gemeinnützige oder profitorientierte Webseitenanbieter auf. Eine denkbare Ursache hierfür ist, dass Zeitungen bzw. Zeitschriften nicht das Ziel verfolgen, allumfassende Basisinformationen zu geben, sondern vielmehr den Fokus auf aktuelle Themen und die neuesten Entwicklungen legen. Beispielsweise deckte die Seite „www.apotheken-

umschau.de“ häufig nicht alle Unterthemen ab, so dass dann entsprechende Informationen auch nicht umfassend zu Verfügung gestellt wurden. Auch vorangegangene Webseitenanalysen kamen zu einer ähnlichen Bewertung von online Zeitungen (Liebl et al. 2015, Herth et al. 2016). Aufgrund der inhaltsbezogenen Qualität und Vollständigkeit sollten daher andere Anbieter gegenüber online Zeitungen bevorzugt empfohlen werden.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit ist, dass profitorientierte Webseiten formale Richtlinien dann erfüllen, wenn diese gesetzlich verankert sind. Gemeinnützige Webseiten weisen dagegen unabhängig von gesetzlichen Vorgaben eine hohe formale Qualität auf. So erzielten sowohl gemeinnützige als auch profitorientierte Webseiten durchschnittlich über 90 % der zu erzielenden Punkt bezüglich des Aspekts „Datenschutz“ und unterschieden sich hier nicht signifikant. Dies bedeutet, dass beide Anbieter Informationen zu Datensicherheit, Datenverwendung und Datenschutz angaben. Einen Monat vor Beginn der Analyse trat die Reform der Datenschutz-Grundverordnung in Kraft (Europäische Kommission). Webseiten, die keine entsprechenden Informationen bereitstellten, mussten also mit Sanktionen rechnen. Anders verhält sich dies mit Transparenz bezüglich der Autoren, der Datenquellen, der Anbieter und deren Finanzierung sowie der Offenlegung der Werbepolitik und des Sponsorings. Hierzu gibt es keine gesetzlichen Vorgaben. Gemeinnützige Webseiten schnitten mit durchschnittlich 8,07 (*SD* 1,34) von 10 Punkten bezüglich ihrer Transparenz signifikant besser ab als profitorientierte, welche mit durchschnittlich 4,37 (*SD* 2,82) nicht einmal die Hälfte der maximal möglichen Punktzahl erreichten. Die Frage, warum gemeinnützige Webseiten im Gegensatz zu profitorientierten formale Kriterien erfüllen, lässt sich aktuell nicht abschließend klären. Fest steht aber, dass aufgrund der niedrigen Transparenz der profitorientierten Webseiten Nutzer also kaum die Möglichkeit haben, herauszufinden, wer eigentlich hinter der Webseite steht und welche Interessen diese Personen verfolgen. Es stellt sich also die Frage, wie man Patienten davor bewahren kann, Webseiten zu nutzen deren Ursprung unklar ist.

Da Webseiten formale Richtlinien wie bspw. Informationen zu Datenschutz anscheinend dann erfüllen, wenn diese gesetzlich verankert sind, wäre eine Möglichkeit auch Aspekte bezüglich Transparenz gesetzlich zu verankern. Diese Verankerung erscheint aber nur dann wirksam, wenn sie mit Konsequenzen einhergeht. Neben der gesetzlichen Grundlage dafür, wie bspw. die Möglichkeiten Bußgelder zu erheben, spielt hier auch die Kontrollierbarkeit eine Rolle. Der Aufwand, welcher zur Kontrolle von Transparenzkriterien benötigt wird, scheint aufgrund der Komplexität und Vielschichtigkeit dieser im Vergleich zur

Kontrolle der Datenschutzrichtlinien immens höher. Beispielsweise veranschlagt der Verein AFGIS für die Prüfung von Transparenzkriterien einer einzigen Webseite 490 – 990 € und gibt an hierfür ca. vier bis acht Wochen zu benötigen (AFGIS 2021). Aufgrund der Masse an existierenden Webseiten und der Schnelligkeit des Internets scheint also eine entsprechende Kontrolle durch Regierungsbehörden nicht realistisch leistbar.

Dies bedeutet wiederum, um Patienten vor der Nutzung intransparenter Webseiten zu bewahren, müssen diese im Umgang mit dem Internet begleitet und geschult werden um so ihre digitale Gesundheitskompetenz [eHealth Literacy] zu stärken. Houston et al. zeigte, dass bereits die Förderung der klassischen Gesundheitskompetenz [Health literacy] von Krebspatienten eine Herausforderung darstellt, welcher mit mehrstufigen Interventionen begegnet werden müsste (Houston et al. 2021). Die digitale Gesundheitskompetenz wiederum gliedert sich in sechs Kernkompetenzen: Gesundheitskompetenz [„Health Literacy“], klassische Lese- und Rechenfähigkeit [„Traditional Literacy & Numeracy“], Computerkompetenz [„Computer Literacy“], Medienkompetenz [„Media Literacy“], Wissenschaftskompetenz [„Science Literacy“] und Informationskompetenz [„Information Literacy“] (Norman und Skinner 2006). Das Wissen über empfehlenswerte Webseiten ist hierbei zur Informationskompetenz zugehörig. Dieses Wissen kann durch das Austeilen von Listen mit qualitativen Webseiten, die Vermittlung von Wissen über Webseitenzertifikate wie „HON-Code“ und „AFGIS“ oder durch individuellen Patientenschulungen zu Internetrecherche und Beurteilung einzelner Webseiten beispielsweise mit der „CONCERN“-Methode gesteigert werden (Charnock und Shepperd 2004).

Langfristig wird der freie Zugang zu Informationen über das Internet die Art der Arzt-Patienten-Beziehung beeinflussen. Durch das Schließen der Informationslücke seitens der Patienten kann das Machtgefüge zwischen Arzt und Patient reduziert und so eine partizipative Entscheidungsfindung unterstützt werden. Ein Hindernis stellen hierbei zum einen qualitativ minderwertige, zum anderen intransparente Webseiten dar. Ein Großteil der Ärzte denkt, dass Patienten nicht einschätzen können, ob Quellen vertrauenswürdig und gegebene Informationen korrekt sind (Kim und Kim 2009, Mota et al. 2018). In der direkten Konfrontation mit durch solche Seiten fehlinformierten Patienten kann zunächst eine Enttäuschung entstehen, welche im drastischsten Fall in einer generellen Ablehnung gegenüber dem Internet münden könnte. Da jedoch insbesondere für junge Menschen das Internet eine große Bedeutung einnimmt, könnte es sich für diese wie eine Ablehnung ihrer Bedürfnisse anfühlen. Somit würde dies dann ein Hindernis bei dem Aufbau einer erfolgreichen Arzt-Patienten-Beziehung darstellen. Die

vorliegende Arbeit zeigt, neben den oben genannten Herausforderungen, jedoch auch, dass in der Beschäftigung mit der Qualität von Internetinformationen die Chance liegt, Webseiten besonders hoher Qualität herauszufiltern und entsprechend zu empfehlen. Auch kann von den hier dargestellten Ergebnissen die allgemeine Empfehlung abgeleitet werden, bezüglich Internetinformationen zu oralen Krebsmedikamenten gemeinnützige Provider zu bevorzugen. Dies kann genutzt werden, um einer solchen Enttäuschung vorzubeugen und die Arzt-Patienten-Beziehung positiv zu unterstützen.

### **5. Schlussfolgerung**

Mit der vorliegenden Arbeit konnte unter Beachtung der oben genannten Limitationen gezeigt werden, dass Qualitätsunterschiede zwischen Webseiten zu Informationen über oralen Krebsmedikamenten bestehen und mittels eines Analyseinstruments detektiert werden können. Zusammenfassend kann zudem die Empfehlung abgeleitet werden, gemeinnützige Webseiten gegenüber anderen Providern zu bevorzugen, da diese zum einen inhaltlich signifikant besser abschnitten als online Zeitungen bzw. Zeitschriften und zum anderen gegenüber profitorientierten Webseiten den Vorteil einer signifikant höheren Transparenz aufwiesen.

Bemerkenswert ist darüber hinaus der Effekt, den gesetzliche Vorgaben im Bereich formaler Richtlinien haben. Bisläng ist nur die Verpflichtung Informationen zu Datenschutz darzulegen gesetzlich verankert. Ähnliche gesetzliche Vorgaben zur Transparenz in anderen Bereichen wie Informationen zu den Autoren, den Anbietern, den Datenquellen sowie der Finanzierung inklusive der dahinterstehenden Werbepolitik und den Sponsoren wären wünschenswert.

Da solche Reglementierungen aktuell jedoch nicht zu erwarten sind, müssen die Kompetenzen von Patienten gefördert und ihre digitale Gesundheitskompetenz gestärkt werden. Zukünftige Arbeiten könnten hierfür Konzepte entwickeln und evaluieren. Ein Teilaspekt stellt hierbei die Informationskompetenz dar. Diese kann mit dem Wissen über qualitativ hochwertige Quellen erhöht werden. Um dies zu erreichen, könnten unter anderem - ähnlich wie bei dieser Arbeit Internetinformationen zu oralen Krebsmedikamenten evaluiert wurden - auch Einschätzungen zu den Qualitätsunterschieden von Webseiten zu weiteren krebsassoziierten Themen erhoben werden.

## 6. Literatur- und Quellenverzeichnis

2012. Ceritinib. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
2017. Ceritinib for non-small cell lung cancer. *Aust Prescr*, 40 (2):82-83. doi: 10.18773/austprescr.2017.020. Epub 2017 Apr 3.
- AFGIS 2021. 15.02.2021. Transparenzkriterien <https://www.afgis.de/qualitaetslogo/transparenzkriterien>.
- AFGIS 2021. 10.05.2021. Zertifizierung für mehr Transparenz <https://www.afgis.de/zertifizierung/>.
- Aguado C, Garcia-Paredes B, Sotelo MJ, Sastre J, Diaz-Rubio E. 2014. Should capecitabine replace 5-fluorouracil in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer? *World J Gastroenterol*, 20 (20):6092-6101.
- Aisner J. 2007. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*, 64 (9 Suppl 5):S4-7.
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). 2006. Manual Patienteninformation – Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen
- Ballantyne AD, Garnock-Jones KP. 2013. Dabrafenib: first global approval. *Drugs*, 73 (12):1367-1376.
- Bieber C, Gschwendtner K, Muller N, Eich W. 2017. [Shared Decision Making (SDM) - Patient and Physician as a Team]. *Rehabilitation (Stuttg)*, 56 (3):198-213.
- Blackhall F, Cappuzzo F. 2016. Crizotinib: from discovery to accelerated development to front-line treatment. *Ann Oncol*, 27 Suppl 3:iii35-iii41.
- Boyer C. 2007. Qualitätsnormen für gesundheitsbezogene und medizinische Information im Internet
- Brown JR. 2018. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*, 131 (4):379-386.
- Charles C, Gafni A, Whelan T. 1997. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med*, 44 (5):681-692.
- Charnock D. 1998. The DISCERN Handbook: Quality Criteria for Consumer Health Information. University of Oxford and The British Library: Radcliffe Medical Press.
- Charnock D, Shepperd S. 2004. Learning to DISCERN online: applying an appraisal tool to health websites in a workshop setting. *Health Educ Res*, 19 (4):440-446.
- Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. 1999. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health*, 53 (2):105-111.
- Christiansen N, Taylor KM, Duggan C. 2008. Oral chemotherapy in paediatric oncology in the UK: problems, perceptions and information needs of parents. *Pharm World Sci*, 30 (5):550-555.
- Cockshott ID. 2004. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. *Clin Pharmacokinet*, 43 (13):855-878.
- Deeks ED. 2017. Ibrutinib: A Review in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Drugs*, 77 (2):225-236.
- Documents WGoQRo. 2021. qrd-product-information-template-version-102-rev1\_de
- Drake RE, Deegan PE. 2009. Shared decision making is an ethical imperative. *Psychiatr Serv*, 60 (8):1007.
- Elwyn G, Frosch DL, Koblin S. 2016. Implementing shared decision-making: consider all the consequences. *Implement Sci*, 11:114.



- Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, Cording E, Tomson D, Dodd C, Rollnick S, Edwards A, Barry M. 2012. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*, 27 (10):1361-1367.
- EMA (Domenico Scarlatti) 6  
1083 HS Amsterdam  
The Netherlands). 2021. 15.03.2021. Product-information templates - Human [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates-human#centralised-procedures---quality-review-of-documents-\(qrd\)-templates-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates-human#centralised-procedures---quality-review-of-documents-(qrd)-templates-section).
- Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. 2009. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*, 6 (11):638-647.
- Europäische Kommission Datenschutz in der EU [https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/data-protection-eu\\_de](https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/data-protection-eu_de).
- Finset A. 2015. How can we promote patient recall of information from medical consultations? *Patient Educ Couns*, 98 (6):683-684.
- Fuchs J, Kraft S, Vettermann A, Reiche M. 2017. Typographic Changes in Package Leaflets of the European Union Based on the Example of German Versions Between 2005 and 2015. *Ther Innov Regul Sci*, 51 (4):431-438.
- Gigerenzer G, Kolpatzik K. 2017. How new fact boxes are explaining medical risk to millions. *BMJ*, 357:j2460.
- Goa KL, Spencer CM. 1998. Bicalutamide in advanced prostate cancer. A review. *Drugs Aging*, 12 (5):401-422.
- Goerling U, Faller H, Hornemann B, Honig K, Bergelt C, Maatouk I, Stein B, Teufel M, Erim Y, Geiser F, Niecke A, Senf B, Wickert M, Buttner-Teleaga A, Weis J. 2020. Information needs in cancer patients across the disease trajectory. A prospective study. *Patient Educ Couns*, 103 (1):120-126.
- Greer JA, Lennes IT, Gallagher ER, Temel JS, Pirl WF. 2014. Documentation of oral versus intravenous chemotherapy plans in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Oncol Pract*, 10 (2):e103-106.
- Haase KR, Thomas RT, Gifford W, Holtlander LF. 2018. Ways of knowing on the Internet: A qualitative review of cancer websites from a critical nursing perspective. *Nurs Inq*, 25 (3):e12230.
- Hallgren KA. 2012. Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: An Overview and Tutorial. *Tutor Quant Methods Psychol*, 8 (1):23-34.
- Hameen-Anttila K, Pietila K, Pylkkanen L, Pohjanoksa-Mantyla M. 2018. Internet as a source of medicines information (MI) among frequent internet users. *Res Social Adm Pharm*, 14 (8):758-764.
- Heimer A HM. 2012. Bedarf an Krebsinformation in der Bevölkerung: Analyse des Informationsverhaltens von Ratsuchenden Berlin: Akademische Verlagsgesellschaft AKA GmbH, Heidelberg.
- Heinzl S, Behrens W. 2011. Medikamentöse Innovationen in der Krebstherapie: eine Chronologie. *Forum*:1-5.
- Herth N, Kuenzel U, Liebl P, Keinki C, Zell J, Huebner J. 2016. Internet Information for Patients on Cancer Diets - an Analysis of German Websites. *Oncol Res Treat*, 39 (5):273-281.
- Heyn G. 2015. Gut geschluckt - Orale Krebsmedikamente. *PflegeKolleg Onkologie: Therapieoptionen*, 67 (7-8):34-37.

- HON T 07.02.2021. Discover the 8 principles of the HONcode in 35 languages  
<https://www.hon.ch/cgi-bin/HONcode/principles.pl?German>.
- HON T 07.02.2021. About Health On The Net <https://www.hon.ch/en/about.html>.
- HONcode Qualität und Vertrauenswürdigkeit von medizinischen und gesundheitsbezogenen Informationen im Internet  
[https://www.hon.ch/HONcode/Patients/Visitor/visitor\\_de.html](https://www.hon.ch/HONcode/Patients/Visitor/visitor_de.html).
- Housten AJ, Gunn CM, Paasche-Orlow MK, Basen-Engquist KM. 2021. Health Literacy Interventions in Cancer: a Systematic Review. *J Cancer Educ*, 36 (2):240-252.
- Jacobs JM, Ream ME, Pensak N, Nisotel LE, Fishbein JN, MacDonald JJ, Buzaglo J, Lennes IT, Safren SA, Pirl WF, Temel JS, Greer JA. 2019. Patient Experiences With Oral Chemotherapy: Adherence, Symptoms, and Quality of Life. *J Natl Compr Canc Netw*, 17 (3):221-228.
- Jansen J, Butow PN, van Weert JC, van Dulmen S, Devine RJ, Heeren TJ, Bensing JM, Tattersall MH. 2008. Does age really matter? Recall of information presented to newly referred patients with cancer. *J Clin Oncol*, 26 (33):5450-5457.
- Jordan VC. 2003. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. *Nat Rev Drug Discov*, 2 (3):205-213.
- Karow T, Lang-Roth R. 2016. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2017. 25 Aufl.: Thomas Karow Verlag.
- Kessels RP. 2003. Patients' memory for medical information. *J R Soc Med*, 96 (5):219-222.
- Kim J, Kim S. 2009. Physicians' perception of the effects of Internet health information on the doctor-patient relationship. *Inform Health Soc Care*, 34 (3):136-148.
- Knispel S, Zimmer L, Kanaki T, Ugurel S, Schadendorf D, Livingstone E. 2018. The safety and efficacy of dabrafenib and trametinib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf*, 17 (1):73-87.
- Kolvenbag GJ, Blackledge GR, Gotting-Smith K. 1998. Bicalutamide (Casodex) in the treatment of prostate cancer: history of clinical development. *Prostate*, 34 (1):61-72.
- Koo TK, Li MY. 2016. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*, 15 (2):155-163.
- Lewandowski D. 2018. Formen der Suche im Web. In: Suchmaschinen verstehen. Xpert.press. Springer Vieweg, Berlin, Heidelberg.
- Lewandowski D. 2020. Status Quo und Entwicklungsperspektiven des Suchmaschinenmarkts. In: Krone J., Pellegrini T. (eds) Handbuch Medienökonomie. Wiesbaden: Springer VS.
- Liebl P, Seilacher E, Koester MJ, Stellamanns J, Zell J, Hubner J. 2015. What cancer patients find in the internet: the visibility of evidence-based patient information - analysis of information on German websites. *Oncol Res Treat*, 38 (5):212-218.
- Maddock C, Lewis I, Ahmad K, Sullivan R. 2011. Online information needs of cancer patients and their organizations. *Ecancermedicalsecience*, 5:235.
- McDowell M, Rebitschek FG, Gigerenzer G, Wegwarth O. 2016. A Simple Tool for Communicating the Benefits and Harms of Health Interventions: A Guide for Creating a Fact Box. *MDM Policy Pract*, 1 (1):2381468316665365.
- Mezquita L, Varga A, Planchard D. 2018. Safety of osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*, 17 (12):1239-1248.
- Mota L, Ferreira CCG, Costa Neto H, Falbo AR, Lorena SB. 2018. Is doctor-patient relationship influenced by health online information? *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 64 (8):692-699.

- Norman CD, Skinner HA. 2006. eHealth Literacy: Essential Skills for Consumer Health in a Networked World. *J Med Internet Res*, 8 (2):e9.
- O'Bryant CL, Wenger SD, Kim M, Thompson LA. 2013. Crizotinib: a new treatment option for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Pharmacother*, 47 (2):189-197.
- O'Shaughnessy JA, Kaufmann M, Siedentopf F, Dalivoust P, Debled M, Robert NJ, Harbeck N. 2012. Capecitabine monotherapy: review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer. *Oncologist*, 17 (4):476-484.
- Paydas S. 2019. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol*, 136:56-63.
- Piredda M, Rocci L, Gualandi R, Petitti T, Vincenzi B, De Marinis MG. 2008. Survey on learning needs and preferred sources of information to meet these needs in Italian oncology patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*, 12 (2):120-126.
- Pires C, Vigario M, Cavaco A. 2015. Readability of medicinal package leaflets: a systematic review. *Rev Saude Publica*, 49:4.
- Poon CC, Kelly JJ. 2017. Development of crizotinib, a rationally designed tyrosine kinase inhibitor for non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*, 140 (9):1945-1954.
- Puszkiel A, Noe G, Bellesoeur A, Kramkimel N, Paludetto MN, Thomas-Schoemann A, Vidal M, Goldwasser F, Chatelut E, Blanchet B. 2019. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabrafenib. *Clin Pharmacokinet*, 58 (4):451-467.
- Rudolph I, Seilacher E, Koster MJ, Stellamanns J, Liebl P, Zell J, Ludwig S, Beck V, Hubner J. 2015. [Survey on information needs of cancer patients and their relatives in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*, 140 (5):e43-47.
- Schellhammer PF. 2002. An evaluation of bicalutamide in the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 3 (9):1313-1328.
- Shah NN, Casella E, Capozzi D, McGettigan S, Gangadhar TC, Schuchter L, Myers JS. 2016. Improving the Safety of Oral Chemotherapy at an Academic Medical Center. *J Oncol Pract*, 12 (1):e71-76.
- Shaw AT, Engelman JA. 2014. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 370 (26):2537-2539.
- SISTRIX 2021. 15.02.2021. SISTRIX Sichtbarkeitsindex: Erläuterung, Hintergründe & Berechnung <https://www.sistrix.de/support/sistrix-sichtbarkeitsindex>.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS, Investigators F. 2018. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 378 (2):113-125.
- Steckelberg A, Berger B, Kopke S, Heesen C, Muhlhauser I. 2005. [Criteria for evidence-based patient information]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 99 (6):343-351.
- van Beusekom MM, Grootens-Wiegers P, Bos MJ, Guchelaar HJ, van den Broek JM. 2016. Low literacy and written drug information: information-seeking, leaflet evaluation and preferences, and roles for images. *Int J Clin Pharm*, 38 (6):1372-1379.
- Weingart SN, Toro J, Spencer J, Duncombe D, Gross A, Bartel S, Miransky J, Partridge A, Shulman LN, Connor M. 2010. Medication errors involving oral chemotherapy. *Cancer*, 116 (10):2455-2464.
- Yin W, Pei G, Liu G, Huang L, Gao S, Feng X. 2015. Efficacy and safety of capecitabine-based first-line chemotherapy in advanced or metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Oncotarget*, 6 (36):39365-39372.

- Yuan HT, Raynor DK, Aslani P. 2019. Comparison of International Regulations for Written Medicine Information (WMI) on Prescription Medicines. *Ther Innov Regul Sci*, 53 (2):215-226.
- Zamora P, Riese C, Borges U, Baumann W, Schmitz S. 2014. Patientenkompetenz in der oralen Krebstherapie (PACOCT) Ein Projekt im Nationalen Krebsplan. *Fokus*, 29 (1):42-45.
- Ziegler A, Hadlak A, Mehlbeer S, König IR. 2013. Comprehension of the description of side effects in drug information leaflets: a survey of doctors, pharmacists and lawyers. *Dtsch Arztebl Int*, 110 (40):669-673.

## **7. Anhang**

### **7.1 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Jutta Hübner, Clara Dubois, Dr. med. Christian Keinki, Dr. med. Bijan Zomorodbakhsch, Prof. Dr. rer.nat. / med.habil. Michael Hartmann, Henriette Schallock,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

## 7.2 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen Danken, die mich während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Jutta Hübner für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung und persönliche Begleitung, welche maßgeblich für diese Arbeit waren. Besonders schätzte ich die sehr gute Erreichbarkeit, ihren wissenschaftlichen Erfahrungsschatz sowie die Fähigkeit, zum Ausdenken eigener Gedanken zu motivieren.

Weiter gilt mein Dank allen Mitautoren: Clara Dubois unterstützte mich bei der Statistik. Henriette Schallock erklärte sich dankenswerter Weise bereit, als zweite Bewerberin für die Webseiten zu agieren. Prof. Dr. Michael Hartmann, Dr. Christian Keinki und Dr. Bijan Zomorodbakhsch danke ich für die konstruktive Kritik und Anregungen.

Zuletzt danke ich meinen Eltern und meinem Lebensgefährten für die Geduld und ermutigenden Zusprüche, sowie meinen Mitstudentinnen für die moralisch Unterstützung meines Studiums.