

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer

Vorsitzender: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig



Der Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf ärztliche Leitlinien

Expertise

1 Einleitung

Klinische Arzneimittelstudien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden, haben häufiger ein Ergebnis, das für den Sponsor günstig ist, als unabhängig durchgeführte Studien. Das haben mehrere Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt (1–3). Ein Einfluss pharmazeutischer Unternehmen ist von der Studienplanung über die Durchführung und Auswertung bis zur Publikation der Ergebnisse für verschiedene Bereiche im Ablauf einer Arzneimittelstudie nachgewiesen. Auch die im Auftrag der Bundesärztekammer von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erstellte Expertise zum Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf die Ergebnisse von Arzneimittelstudien hat dies gezeigt (4;5). Die publizierten Ergebnisse klinischer Studien finden Eingang in die Erstellung von klinischen Leitlinien.

Klinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für das angemessene ärztliche Vorgehen bei speziellen gesundheitlichen Problemen. Sie sollen Ärztinnen und Ärzten bei Therapieentscheidungen Orientierung bieten. In begründeten Fällen muss von den Empfehlungen abgewichen werden (6;7). Klinische Leitlinien sollen den wissenschaftlichen Erkenntnisstand zum Zeitpunkt ihrer Publikation darstellen und den Zugang zu diesem gewährleisten (7). Darüber hinaus werden Leitlinien heute auch von Kostenträgern im Gesundheitssystem bei Erstattungsfragen als Anhaltspunkt oder Wegweiser für den medizinischen Standard verwendet und bei Arzthaftungsprozessen zur Aufklärung des medizinischen Sachverhaltes herangezogen (8).

Empfehlungen in Leitlinien werden auf der Grundlage von Studienergebnissen und der Meinung von Experten gebildet (9). Besonders bei fehlenden Belegen aus Studien können sich die Auffassungen von Mitgliedern des Expertenkomitees auf die Empfehlungen von Leitlinien auswirken. Dabei können Interessenkonflikte eine Rolle spielen (10).

In einer weltweit anerkannten Definition des Institute of Medicine (IOM), einem unabhängigen, 1970 von der National Academy of Sciences in den USA gegründeten Institut zur Beratung der Regierung, werden Interessenkonflikte beschrieben als „Gegebenheiten, die ein Risiko dafür schaffen, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst wird“ (10). Dabei ist ein Interessenkonflikt ein Zustand und nicht ein Verhalten (11). Dieser Zustand tritt auf, wenn materielle oder soziale Vorteile in einer Spannung zu primären medizinisch-ethischen Zielen stehen. Wie sich der Konflikt auswirkt oder ob sich eine Person beeinflusst fühlt oder nicht, ist unerheblich für die Frage, ob ein Interessenkonflikt vorliegt (12;13).

Es wurde kritisiert, dass finanzielle Verbindungen von Leitlinienautoren mit pharmazeutischen Unternehmen weit verbreitet sind und selten angegeben werden. So zeigte sich beispielsweise bei einer Untersuchung von über 200 internationalen Leitlinien, die in einer US-amerikanischen Datenbank (National Guideline Clearinghouse) verzeichnet waren, dass nur 90 Leitlinien Angaben zu Interessenkonflikten der Autoren enthielten und von diesen lediglich 31 frei von Industrieinflüssen waren (14).

Leitlinien werden gewöhnlich von medizinischen Fachgesellschaften oder staatlichen Organisationen erstellt. In Deutschland koordiniert die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie durch die einzelnen Fachgesellschaften (15). Nach dem System der AWMF werden Leitlinien in drei Entwicklungsstufen von S1 bis S3 entwickelt und klassifiziert, wobei S3 die höchste Qualitätsstufe ist (16). S3-Leitlinien werden nach systematischer Recherche von einer mehrköpfigen Expertenkommission erstellt - im Konsens und auf wissenschaftlicher Grundlage.

Zum Ausmaß und der Bedeutung des Einflusses pharmazeutischer Unternehmen auf die Erstellung von Leitlinien liegen besonders für Deutschland nur wenige Untersuchungen vor. Deswegen wurde von der Förderinitiative zur Versorgungsforschung der Bundesärztekammer diese zweite Expertise in Auftrag gegeben.

Für die Bearbeitung des Themas wurden von der AkdÄ drei Aspekte herausgegriffen. Eine systematische Literaturrecherche soll zunächst einen Überblick über die nationale und internationale Literatur zum Thema schaffen. Dann soll an einem Beispiel verdeutlicht werden, wie die vom pharmazeutischen Hersteller manipulierte Datenlage die Empfehlungen deutscher Leitlinien beeinflusst. Die Auswirkungen von finanziellen Verbindungen der Leitlinienautoren mit pharmazeutischen Unternehmen sollen an einem weiteren Beispiel demonstriert werden. Im Folgenden werden die drei Themengebiete kurz eingeführt.

Systematische Literaturübersicht

Eine systematische Literaturrecherche wurde durchgeführt, um national und international publizierte Untersuchungen zum Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf die Empfehlungen ärztlicher Leitlinien zu identifizieren.

Dabei fanden sich u. a. Publikationen, die Leitlinien mit dem Instrument „Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)“ (Checkliste zur Qualitätsbeurteilung von Leitlinien) analysiert haben, das in erster Linie der systematischen Untersuchung der Qualität

von Leitlinien dient. AGREE enthält 23 Schlüsselbegriffe, die in sechs Domänen organisiert sind.

Die Domäne 6 betrifft die redaktionelle Unabhängigkeit der Leitlinie und damit einen Aspekt der vorliegenden Expertise. Hier wird abgefragt, ob die Leitlinie redaktionell von der (den) finanzierenden Organisationen unabhängig ist (Kriterium 22) und ob Interessenkonflikte der Leitlinien-Entwicklungsgruppe dokumentiert wurden (Kriterium 23). Diese Stellungnahmen (Kriterien) werden mit Hilfe einer 4-Punkte-Skala eingestuft, die von 4 = „trifft uneingeschränkt zu“ bis 1 = „trifft überhaupt nicht zu“ über zwei mittleren Werte: 3 = „trifft zu“ und 2 = „trifft nicht zu“ reicht. Die Skala misst das Ausmaß, mit dem ein Kriterium erfüllt wurde. Der Wert jeder Domäne kann durch Addition der Werte aller Kriterien einer Domäne berechnet werden. Eine Standardisierung erfolgt durch Darstellung der erreichten Gesamtzahl als prozentualer Anteil der maximal möglichen Punktzahl dieser Domäne, reicht also von 0 bis 100 % (17). Das AGREE-Instrument wurde im Jahr 2009 modifiziert und erweitert (18). Das deutsche Leitlinienbewertungsinstrument (DELBI) entspricht in der Domäne 6 vollständig dem AGREE-Instrument (19).

Um die Qualität von klinischen Leitlinien zu bewerten, wurden in einer Übersichtsarbeit von Alonso-Coello und Mitarbeitern aus dem Jahr 2010 insgesamt 42 Publikationen ausgewertet, die 626 Leitlinien aus den Jahren 1980–2007 mit dem AGREE-Instrument untersucht hatten (20). In der Domäne für die redaktionelle Unabhängigkeit ergab sich ein niedriger Wert (Score 30 %, 95 % Konfidenzintervall (CI) 27,9–32,3).

Um herauszufinden, wie die redaktionelle Unabhängigkeit aktuell erschienener Leitlinien beurteilt wird, soll deshalb in einer weiteren systematischen Literaturrecherche gezielt nach Publikationen gesucht werden, die das AGREE-Instrument verwenden, Daten zur Domäne 6 enthalten und nach der Übersichtsarbeit von Alonso-Coello et al. (20) erschienen sind.

Einfluss der vom Hersteller manipulierten Studienlage zu Gabapentin auf die Empfehlungen deutscher Leitlinien

Am Beispiel Gabapentin werden Fehlinformation und Manipulation durch ein pharmazeutisches Unternehmen besonders deutlich. Sie führten dazu, dass Patienten mit einem für sie nutzlosen Wirkstoff behandelt wurden.

Gabapentin ähnelt strukturell der γ -Aminobuttersäure (GABA), einem inhibitorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Der Wirkstoff wurde 1995 im Indikationsgebiet Epilepsie zugelassen als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. Außerdem ist er seit 1999 auch als Monotherapie zugelassen bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren

und älter (21;22). Außerdem hat Gabapentin seit 2001 in vielen europäischen Ländern, unter anderen in Deutschland, die Zulassung zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen, wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie, bei Erwachsenen. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat die Zulassung im Gebiet „Schmerz“ nur bei postherpetischer Neuralgie erteilt (21;23).

Im Rahmen eines Gerichtsverfahrens musste der Hersteller über 8.000 Seiten interner Dokumente öffentlich zugänglich machen. Es zeigte sich, dass eine Umsatzsteigerung von 98 Millionen US-Dollar im Jahr 1995 auf fast 3 Milliarden US-Dollar im Jahr 2004 durch erfolgreiches Marketing der Firma für nicht zugelassene Indikationen wie Schmerz, Migräne und psychiatrische Diagnosen erzielt wurde. Der Hersteller bekannte sich illegaler Marketingmethoden für schuldig und bezahlte 430 Millionen US-Dollar Strafe (24;25). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass auch Publikationen zur Wirksamkeit von Gabapentin manipuliert worden sind. Durch Veränderung primärer Endpunkte und Nichtveröffentlichung ungünstiger Daten wurde eine Wirksamkeit von Gabapentin in nicht zugelassenen Indikationen vorgetäuscht (26;27).

Eine ausführliche und kritische Beurteilung der Publikationen von Studien zu Gabapentin in den Indikationen Migräne, psychiatrische/bipolare Krankheiten, nozizeptiver und neuropathischer Schmerz (in den USA außerhalb der Zulassung), die mit Unterstützung des pharmazeutischen Herstellers durchgeführt wurden, findet sich in einem Gutachten von Kay Dickersin, für das die Autorin im Rahmen eines Gerichtsverfahrens Zugang zu firmeninternen Unterlagen bekam (28). Kay Dickersin ist Direktorin des US-amerikanischen Cochrane Zentrums und Direktorin des Zentrums für klinische Studien an der Johns Hopkins Universität in Baltimore (28).

Beispielhaft soll ausgewertet werden, ob die manipulierten Publikationen Grundlage von Empfehlungen zu Gabapentin in Leitlinien der AWMF sind.

Einfluss der Interessenkonflikte von Leitlinienautoren auf die Empfehlungen zu Efalizumab (Raptiva®) in der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris

Efalizumab (Raptiva®) ist ein selektiver Immunmodulator, der im September 2004 zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen unter der Voraussetzung zugelassen wurde, dass andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat und die UVA-Photochemotherapie (Psoralen + UVA = PUVA) nicht ausreichend wirkten, kontraindiziert waren oder nicht vertragen wurden (29). Im Jahr 2009 verfügte die European Medicines Agency (EMA) das Ruhen der Zulassung von Raptiva®. Grund war der als „bescheiden“ beurteilte Nutzen und schwere Nebenwirkungen, darunter

drei Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) – zwei davon mit tödlichem Verlauf (29).

Von der Division of Evidence Based Medicine (dEBM) der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD) wurde im Jahr 2006 eine S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris publiziert (30). Finanziert wurde das Projekt durch den Förderverein der DDG, zu dessen „Content Partners“ eine Reihe pharmazeutischer Unternehmen gehörten, wie noch im September 2010 auf der Website der DDG (www.derma.de) angegeben war. Aktive Unterstützung erfolgte u. a. durch den Hersteller von Efalizumab (Serono GmbH) (31). Im September 2011 finden sich auf der Website keine Informationen über Sponsoren und Content partners mehr.

Die Erstellung der S3-Leitlinie wurde von der AWMF unterstützt und moderiert. Sie erfolgte durch eine Expertengruppe, die sich zusammensetzte aus fünf niedergelassenen und fünf klinisch tätigen Dermatologen, die vom BVDD und der DDG benannt wurden. Die Leitlinie wurde nach der Empfehlung der EMA, die Zulassung von Raptiva® ruhen zu lassen, überarbeitet.

In dieser Arbeit sollen die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris mit Efalizumab (Raptiva®) aus dem Jahr 2006 mit Empfehlungen unabhängig erstellter Leitlinien, die im selben Zeitraum publiziert worden sind, verglichen werden.

Zudem werden die Erklärungen zu Interessenkonflikten der Leitlinienautoren analysiert und auf Vollständigkeit überprüft. Dazu wird die „Multimodale Screeningtechnik“ verwendet, die von Cosgrove et al. beschrieben wurde (32;33). Sie beinhaltet Recherchen in Publikationen der Autoren und im Internet.

2 Methoden

2.1 Systematische Literaturübersichten

Gesucht wurde in der Datenbank PubMed. Die wichtigsten MeSH-Terms und Suchbegriffe, kombiniert mit Booleschen Operatoren, waren: „conflict of interest“, „drug industry“, „research support as topic“, „authorship“, „publication bias“, „guidelines as topic“ und „practice guidelines as topic“.

Recherchiert wurde am 16.02.2011 ohne zeitliche Einschränkung und ohne begrenzende Kriterien (Limits). Außerdem wurde in den Literaturverzeichnissen der eingeschlossenen Artikel recherchiert und es wurden Experten nach Literatur zum Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf Leitlinien befragt.

Alle recherchierten Literaturstellen wurden unter Beachtung folgender Einschlusskriterien analysiert: (1) Die Publikation behandelt den Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf ärztliche Leitlinien; (2) die Untersuchung erfolgte qualitativ oder quantitativ; (3) die Publikation erfolgte auf Englisch oder Deutsch. Publikationen als Kommentar, Letter, Editorial oder Abstract wurden ebenfalls berücksichtigt. Nicht eingeschlossen wurden Publikationen in der Laienpresse.

Die Auswertung und Zusammenfassung der eingeschlossenen quantitativen und qualitativen Arbeiten erfolgte deskriptiv.

In einem zweiten Schritt wurde nach Publikationen gesucht, die Leitlinien mit dem AGREE-Instrument (17;18) untersucht haben. Gesucht wurde am 15.07.2011 in der Datenbank PubMed mit den Begriffen „AGREE“ und „Guideline“ ohne begrenzende Kriterien (limits). Die Suche wurde auf Publikationen begrenzt, die auf deutsch oder englisch und zwischen dem 01.06.2008 (im Anschluss an die Suche für die Publikation von Alonso-Coello et al. (20)) und 15.07.2011 erschienen waren.

Eingeschlossen wurden systematische Untersuchungen von Leitlinien, in denen es schwerpunktmäßig um arzneitherapeutische Themen ging und die Daten zum Score der Domäne 6 des AGREE-Instruments enthielten.

2.2 Einfluss der vom Hersteller manipulierten Studienlage zu Gabapentin auf die Empfehlungen deutscher Leitlinien

In dem Gutachten von Kay Dickersin werden Mängel von Publikationen zu Gabapentin in den Indikationen Migräne, psychiatrische/bipolare Krankheiten, nozizeptiver Schmerz und neuropathischer Schmerz detailliert aufgeführt (28). Nach diesen Publikationen wurde in entsprechenden Leitlinien, die von der Website der AWMF heruntergeladen wurden, gezielt

gesucht. Die Empfehlungen der Leitlinien wurden den zugrunde liegenden Publikationen mit den von Dickersin beschriebenen Mängeln gegenübergestellt.

2.3 Einfluss der Interessenkonflikte von Leitlinienautoren auf die Empfehlungen zu Efalizumab (Raptiva®) in der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris

Nach unabhängig erstellten Leitlinien, die im gleichen Zeitraum wie die deutsche S3-Leitlinie publiziert worden waren (November 2006 ± 12 Monate), wurde in der Datenbank des Guidelines International Network (www.g-i-n.net/) sowie über die Fachorganisationen der einzelnen Länder gesucht, die über die Internetseite www.leitlinien.de abgerufen werden können.

In Anlehnung an die multimodale Screeningtechnik von Cosgrove et al. (32;33) wurde nach Interessenkonflikten der S3-Leitlinienautoren auf der Leitlinienhomepage sowie über die Datenbank Medline in Publikationen aus dem Zeitraum 2004–2008 gesucht.

Die Namen der Leitlinienautoren, die keine Beziehungen zu pharmazeutischen Unternehmen angegeben hatten, wurden über die Suchmaschine Google mit den Namen von 15 pharmazeutischen Herstellern verknüpft, die im Bereich der Dermatologie aktiv sind. Zudem erfolgte eine Verknüpfung mit Schlagworten wie „advisory board“, „speakers bureau“, „honoraria“, „patent“ und „consultant“.

3 Ergebnisse

3.1 Systematische Literaturübersicht

Bei der Literaturrecherche in PubMed (siehe 2.1) wurden 623 Treffer erzielt (siehe Abb. 1), von denen unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien neun Publikationen eingeschlossen wurden, die den Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf ärztliche Leitlinien systematisch und unter Angabe der verwendeten Methodik untersucht haben (siehe 3.1.1). Außerdem wurden 15 Leitlinien identifiziert, bei denen ein Einfluss pharmazeutischer Unternehmen in Fachzeitschriften diskutiert wird (siehe 3.1.2). Die Recherche nach Publikationen, in denen Leitlinien mit dem AGREE-Instrument ausgewertet wurden, erbrachte 231 Treffer, von denen 17 Publikationen eingeschlossen wurden (siehe Abb. 2 und 3.1.3).

3.1.1 Systematische Untersuchungen zu Interessenkonflikten bei Autoren ärztlicher Leitlinien

Es wurden insgesamt neun Arbeiten gefunden, die den Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf ärztliche Leitlinien systematisch und unter Angabe der verwendeten Methodik untersucht haben (s. Tabelle 1).

In sieben Publikationen wurden die Angaben zu Interessenkonflikten von Leitlinienautoren aus Europa, den USA und Australien untersucht (34–40). Bei 80–100 % der Leitlinien wurden finanzielle Verbindungen der Autoren mit pharmazeutischen Unternehmen nicht deklariert (34;35;38;40). Wenn sie angegeben oder eruiert wurden, zeigte sich, dass sie sehr häufig vorkamen: bei über 50 % (37) bzw. ca. 90 % der Autoren (35;36;40).

Bei aktuellen Leitlinien zeigte sich keine Verbesserung der Situation (34;37;39).

Beispielsweise gaben bei einer Befragung von 192 Autoren von 44 Leitlinien nordamerikanischer und europäischer Fachgesellschaften 87 % der Autoren Interessenkonflikte an. Dazu waren nur in 2 der 44 Leitlinien Angaben gemacht worden. Interessanterweise glaubten nur 7 % der Autoren, dass ihre Verbindungen die Empfehlungen beeinflusst haben könnten, nahmen das jedoch bei 19 % ihrer Koautoren an (35).

In einer Arbeit, die als Abstract vorliegt (39), wurden die Angaben zu Interessenkonflikten der Autoren in S2- und S3-Leitlinien der AWMF an Hand des Kriteriums 23 des DELBI-Instrumentes untersucht. Eingeschlossen wurden Leitlinien, die in der 34. Kalenderwoche des Jahres 2009 von der Website der AWMF abgerufen wurden. Insgesamt 58 % der 115 S2- und 36 % der 85 S3-Leitlinien der AWMF enthielten keinerlei Informationen zu Interessenkonflikten der Autoren und nur bei 2 % der S2- und 9 % der S3-Leitlinien wurden direkt einsehbare, individuelle Angaben gemacht.

In einer Arbeit wurde das Ausmaß der Interessenkonflikte bei Autoren diagnostischer Leitlinien psychischer Erkrankungen erhoben, und zwar durch eine systematische Suche u. a. in Publikationen der Autoren. Insgesamt 56 % der Autoren hatten Interessenkonflikte, in Teilbereichen sogar 100 % (32).

Die Unterschiede in Leitlinien zur Behandlung der Fibromyalgie sind in einer weiteren Publikation untersucht worden. Die Ungleichheiten in den verwendeten Methoden und in den Empfehlungen führen die Autoren u. a. auf unterschiedliche Zusammensetzungen der Gruppen zurück. In der Leitlinie, in der die meisten Mitglieder des Konsensuspanels eine finanzielle Verbindung mit pharmazeutischen Unternehmen hatten, wurden die stärksten Empfehlungen ausschließlich für eine medikamentöse Therapie gegeben (41).

3.1.2 Leitlinien, bei denen ein Einfluss von Interessenkonflikten diskutiert wird

Es wurden 15 Leitlinien oder Indikationen gefunden, bei denen ein Einfluss von pharmazeutischen Unternehmen diskutiert wird (s. Tabelle 2). Die Leitlinien kommen überwiegend aus dem englischsprachigen Raum: den USA (42–47), Kanada (48;49), Australien (50;51) und Großbritannien (52), aber auch aus der Schweiz (53). Eine deutsche Leitlinie findet sich nicht. Drei Publikationen wurden durch internationale Arbeitsgruppen erarbeitet (54–56).

Thematisch geht es in den kritisierten Leitlinien um weitverbreitete Krankheiten wie Diabetes (48), Hypertonie (54), venöse Thrombembolien (44;50), gastroösophagealen Reflux (56) und Brustkrebs (53), aber auch Lyme disease (45) und kardiopulmonale Reanimation (47).

Außerdem werden Leitlinien zum Einsatz von hochpreisigen Arzneimitteln wie Wachstumsfaktoren von Leukozyten, Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor (43), Erythropoetin (42;52), Drotrecogin alpha (55) und rekombinanter Faktor VIIa (49) sowie von häufig eingesetzten Arzneimitteln wie COX-2-Inhibitoren (51) oder Blutprodukten wie Erythrozytenkonzentraten (46) kritisiert.

Kritisch diskutiert werden neben den Empfehlungen zum Einsatz von Arzneimitteln (44;48;53;57–67), besonders bei Patientengruppen, zu denen keine Daten vorliegen (60;67), auch die Definition von Zielwerten (68;69) oder Krankheiten (68;70). In einer Publikation werden die Interessenkonflikte der Autoren kritisiert, ohne dass eine Empfehlung konkret beanstandet wird (71), in einer anderen Veröffentlichung wird moniert, dass in einer Leitlinie keine Erklärungen zu Interessenkonflikten abgegeben werden (62). Zwei Publikationen bemängeln, dass bei der Erstellung von Leitlinien die vorliegende Evidenz nicht berücksichtigt wurde (58;59).

Die Leitlinienautoren erwidern, dass Interessenkonflikte bei Experten für ein Fachgebiet unausweichlich sind (72;73) und sich neutralisieren, wenn finanzielle Verbindungen mit mehreren pharmazeutischen Unternehmen bestehen (74).

Oft entwickelt sich in den Zeitschriften eine ausgedehnte Diskussion zwischen Kritikern einer Leitlinie und Autoren oder Befürwortern, die in Tabelle 2 nur unvollständig wiedergegeben werden kann.

3.1.3 Systematische Untersuchungen zur Bewertung der Unabhängigkeit von Leitlinien durch das AGREE-Instrument

Die Literatursuche ergab 231 Treffer, von denen 17 Arbeiten eingeschlossen wurden (s. Abb. 2). In allen eingeschlossenen Publikationen wurde die ursprüngliche Version des AGREE-Instrumentes verwendet, in einer Arbeit zusätzlich die modifizierte Fassung (75).

In den eingeschlossenen Publikationen wurden zwischen 3 und 38 Leitlinien evaluiert, die zu einem Spektrum von Krankheiten erstellt worden waren, darunter kardiovaskuläre, onkologische und dermatologische Erkrankungen und Diabetes (75–79) (s. Tabelle 3).

Die Scores zur redaktionellen Unabhängigkeit nach dem AGREE-Instrument in den untersuchten Leitlinien umfassten 0–100 % (minimal und maximal erreichbarer Wert, s. 1.1). Die durchschnittlichen Scores waren insgesamt niedrig, sie lagen nur in drei Auswertungen bei über 50 % (76;80;81).

3.2 Einfluss der vom Hersteller manipulierten Studienlage zu Gabapentin auf die Empfehlungen deutscher Leitlinien

Von Kay Dickersin (28) wurden Studien und deren Publikationen untersucht, die vom pharmazeutischen Hersteller unterstützt worden waren und in denen Gabapentin in Indikationen gegeben wurde, die in den USA außerhalb der Zulassung liegen (Migräne, psychiatrische/bipolare Erkrankungen, nozizeptiver und neuropathischer Schmerz).

In den deutschen Leitlinien der AWMF zur Therapie dieser Erkrankungen, nämlich in der Leitlinie zur Therapie der Migräne (82), des neuropathischen Schmerzes (83) bzw. von perioperativen und posttraumatischen Schmerzen (84) wurden Empfehlungen gefunden, die auf Publikationen basierten, die nach Auswertung von Dickersin (28) manipuliert worden sind (s. Tabelle 4). Bei der Erstellung der Leitlinie zur Therapie des neuropathischen Schmerzes (83) sowie von perioperativen und posttraumatischen Schmerzen (84) konnten außerdem Daten nicht berücksichtigt werden, weil der pharmazeutische Hersteller von Gabapentin sie nicht veröffentlicht hatte.

In der Leitlinie zur Therapie der Migräne (82) wird eine Empfehlung für Gabapentin ausgesprochen, die allerdings zurückhaltend formuliert wurde. Als Beleg wird die Publikation von Mathew et al. (85) aufgeführt. Kay Dickersin weist nach, dass für die Publikation Patientendaten selektiv ausgewertet wurden. Außerdem wurde der primäre Endpunkt verändert und die Zusammenfassung in Anbetracht der Ergebnisse zu positiv formuliert (28).

Eine Publikation von Serpell et al. (86) wird in der Leitlinie zur Therapie neuropathischer Schmerzen (83) zur Empfehlung für Gabapentin zitiert. Auch in dieser Publikation findet Dickersin Hinweise darauf, dass Daten selektiv ausgewertet und tendenziös dargestellt wurden (28). Außerdem zeigt sie, dass die Publikation von Ghostwritern verfasst wurde. Für die Empfehlungen in dieser Leitlinie wären auch Daten zu berücksichtigen gewesen, die der pharmazeutische Hersteller laut Dickersin bewusst unter Verschluss gehalten hat (28). So konnte die bis heute nur unvollständig publizierte Studie 945-224 zu Gabapentin bei neuropathischem Schmerz nicht eingeschlossen werden, die im Ergebnis keinen Unterschied zwischen verschiedenen Dosierungen von Gabapentin und Placebo zeigte. Die Studie wurde im September 1999 abgeschlossen. Ein britischer Studienleiter beschwerte sich im April 2000 darüber, dass die Ergebnisse der Studie noch nicht publiziert worden waren. Daraufhin wurden vom pharmazeutischen Hersteller mehrere E-Mails geschrieben, in denen die Absicht deutlich wird, die Publikation zu verzögern oder zu verhindern, wie z. B. „I don't think we should be too hasty with this request.“ (28). Schließlich wurden die Ergebnisse der Studie im Auftrag des Herstellers so umgeschrieben, dass sie von zwei Zeitschriften wegen des offensichtlichen firmenbedingten Bias und inadäquater Statistik abgelehnt wurden (28;87). Erst im Jahre 2003 wurden sie teilweise im Rahmen einer gepoolten Analyse selektierter Daten aus fünf Studien des Herstellers veröffentlicht. In der Publikation wird praktisch ohne Angaben zur Methodik ein statistisch signifikanter Effekt für die Wirksamkeit von Gabapentin bei neuropathischen Schmerzen berechnet. Einer der beiden Autoren der Veröffentlichung ist ein Angestellter des Herstellers (88).

In der Leitlinie zur Behandlung perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (84) wird als Beleg für die Empfehlung von Gabapentin zur Reduktion des perioperativen Opioidbedarfs u. a. ein Cochrane-Review von Wiffen et al. (89) aufgeführt. In dem Review sind verschiedene Publikationen eingeschlossen, in denen Kay Dickersin (28) mehrere Fehler nachgewiesen hat. Dazu gehören eine selektive Auswertung von Daten und eine unangemessen positive Darstellung der Ergebnisse in den Schlussfolgerungen (s. Tabelle 4). Das Cochrane-Review wurde inzwischen zurückgezogen und wird überarbeitet (90). Zu nocizeptivem Schmerz, z. B. nach Zahnoperationen, nach orthopädischen Operationen und bei akuter Osteoarthritis des Knies, wurden vom Hersteller fünf Studien durchgeführt, in

denen Gabapentin in Kombination mit anderen Analgetika gegeben wurde (28). Keine der Studien zeigte einen statistisch signifikanten Nutzen für die zusätzliche Gabe von Gabapentin. Da keine einzige dieser Studien veröffentlicht wurde, konnten sie weder in Übersichtsarbeiten wie dem Cochrane-Review noch in der Leitlinie berücksichtigt werden.

3.3 Einfluss der Interessenkonflikte von Leitlinienautoren auf die Empfehlungen zu Efalizumab (Raptiva®) in der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis

3.3.1 Vergleich der Aussagen zu Efalizumab in der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris mit unabhängig erstellten Leitlinien

Die Suche nach unabhängig erstellten Leitlinien zur Therapie der Psoriasis mit Efalizumab, publiziert im November 2006 ± 12 Monaten, ergab als Treffer die Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) „Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis“ (91), die im Juli 2006 erschienen ist und z. T. auf einem HTA-Bericht basiert (92). Die Erstellung des HTA-Berichts wurde vom National Health Service (NHS) finanziert. Die Autoren des HTA-Berichts und der Leitlinie hatten keine Interessenkonflikte (91;92). Die Leitlinie des NICE wurde eingeschlossen.

Ein weiterer Treffer, ein HTA-Bericht des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zur Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis wurde ausgeschlossen, da keine ausdrücklichen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie gegeben werden und ein Schwerpunkt des Berichts auf der Beurteilung der Kosteneffektivität der verschiedenen Arzneimittel und therapeutischen Strategien liegt (93). Weitere Treffer fanden sich nicht.

Verschiedene Aussagen der NICE-Leitlinie und der S3-Leitlinie zu Efalizumab in der Therapie der Psoriasis werden in der Tabelle 5 gegenüber gestellt. Es wird deutlich, dass in der S3-Leitlinie Efalizumab und dessen Einsatz in mehreren Aspekten positiver bewertet wird als in der NICE-Leitlinie.

Zusätzlich zu den Anwendungsgebieten in der Zulassung (schwerer Verlauf der Erkrankung und Versagen bzw. Nichteinsetzbarkeit der systemischen Standardtherapie mit Ciclosporin, Methotrexat und PUVA) wird die Verordnung von Efalizumab in der NICE-Leitlinie nur unter der weiteren Bedingung empfohlen, dass Etanercept (Enbrel®) nicht einsetzbar oder unwirksam ist (91).

In der S3-Leitlinie wird Efalizumab dagegen explizit auch zur Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere

Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind (30). Diese Empfehlung war nicht zulassungskonform.

Als Evidenz für die Empfehlung werden in der Leitlinie von NICE fünf randomisierte kontrollierte Studien angegeben. Bei vier Studien war die Berichterstattung so schlecht, dass ihre Qualität nur unzureichend bewertet werden konnte (91). In der S3-Leitlinie werden dagegen sechs Studien angegeben, aus denen sich für die Autoren insgesamt ein sehr gutes Evidenzniveau (Evidenzniveau 1) ergab (30).

Tabelle 6 vergleicht die Evidenz, die in der S3-Leitlinie und in dem der NICE-Leitlinie zugrundeliegenden HTA-Bericht zur Wirksamkeit von Efalizumab zitiert wird.

In dem HTA-Bericht werden fünf Studien zitiert. Die Daten von drei Studien wurden vom pharmazeutischen Hersteller bei NICE eingereicht, ohne dass sie in einer Fachzeitschrift publiziert wurden (94–96). Teilweise sind die Ergebnisse jedoch deswegen öffentlich zugänglich, weil sie in der Fachinformation zusammengefasst sind (97). Im HTA-Bericht wird die Qualität dieser Studien als schlecht und die von den beiden weiteren Studien als befriedigend bzw. gut beurteilt (92).

In der S3-Leitlinie werden sechs Publikationen zitiert, deren Qualität mit dem Evidenzgrad A2 bzw. in einer Studie (Gottlieb et al. (98)) mit B bewertet wird. B ist der Evidenzgrad für vergleichende Studien minderer Qualität (s. Legende zu Tabelle 6). Die Studie von Gottlieb et al. (98) ist jedoch keine vergleichende Studie und hätte deswegen mit einem schlechteren Evidenzgrad beurteilt werden müssen. Die Datenlage wird insgesamt wohlwollend mit dem Evidenzniveau 1 bewertet, obwohl eigentlich ein Evidenzniveau 2 gerechtfertigt gewesen wäre (s. Legende zu Tabelle 6).

Zur Kombinationstherapie (s. Tabelle 5) verweist die NICE-Leitlinie (91) auf die Fachinformation, nach der eine Kombinationstherapie mit topischen Kortikosteroiden im Vergleich zu einer Monotherapie mit Efalizumab keinen zusätzlichen Nutzen bringt.

In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass keine kontrollierten Studien zur Kombinationstherapie vorliegen. Dies führt die Autoren zu der Vermutung, dass die Kombinationstherapie mit topischen Antipsoriatika möglich und sinnvoll erscheint (30).

In der S3-Leitlinie wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit von Efalizumab auch für Patienten bestätigt wurde, für die andere systemische Therapien ungeeignet sind, ohne jedoch diese Aussage durch eine Literaturstelle zu belegen. Außerdem wird auf eine „deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ der Patienten unter einer Therapie mit Efalizumab verwiesen. Dazu wird eine Publikation

zitiert (99), deren Qualität jedoch nicht bewertet wird. Auch das verwendete Instrument zur Messung der Lebensqualität wird nicht angegeben.

In der NICE-Leitlinie werden dagegen keine Angaben zur Wirksamkeit von Efalizumab bei vorbehandelten Patienten und zum Einfluss von Efalizumab auf die Lebensqualität gemacht (30;91).

Die Sicherheit von Efalizumab wird in beiden Leitlinien ähnlich beurteilt: Das Arzneimittel scheint gut verträglich zu sein, Daten zur Langzeitsicherheit sollen jedoch abgewartet werden. In der NICE-Leitlinie wird deshalb zur Erhebung von Daten zur Langzeitsicherheit die Einführung eines Registers gefordert, u. a. mit Hinweis auf das unter Efalizumab möglicherweise erhöhte Risiko für maligne Krankheiten. In der S3-Leitlinie wird dagegen kein derartiger Vorschlag gemacht (30;91).

3.3.2 Angaben zu Interessenkonflikten in der S3-Leitlinie

Die Angaben zu den Interessenkonflikten der Autoren waren nicht in der Leitlinie, sondern nur über die Homepage der Arbeitsgruppe aufzufinden (100). Von den 15 stimmberechtigten Teilnehmern am Konsensusverfahren der S3-Leitlinie gaben 10 teilweise erhebliche finanzielle Verbindungen mit bis zu 11 verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen an (s. Tabelle 7).

Alle 10 Teilnehmer, die finanzielle Verbindungen mit pharmazeutischen Unternehmen angegeben hatten, erhielten Gelder von der Serono GmbH – dem Hersteller von Raptiva®. Von den beiden Autoren des Abschnitts „Biologics“ der S3-Leitlinie, in dem Efalizumab besprochen wird, ist einer Mitglied des Advisory Boards der Serono GmbH, der andere gibt an, finanzielle Zuwendungen von der Serono GmbH erhalten zu haben.

Bei den fünf stimmberechtigten Autoren ohne angegebene Interessenkonflikte erbrachte eine Suche in Publikationen sowie eine Google-Recherche keine Hinweise auf finanzielle Verbindungen mit pharmazeutischen Unternehmen. Die bei den Autoren vorhandenen Interessenkonflikte scheinen also umfänglich deklariert worden zu sein.

4 Diskussion

In Publikationen zu klinischen Studien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden oder bei denen Autoren mit Interessenkonflikten mitwirken, wird der therapeutische Nutzen eines Arzneimittels häufig zu positiv dargestellt und Risiken verschwiegen. Das hat unsere Expertise zum Einfluss von pharmazeutischen Unternehmen auf die Ergebnisse von Arzneimittelstudien gezeigt (4;5) .

In der vorliegenden Expertise wurde der Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf Leitlinien unter drei Gesichtspunkten untersucht. Um einen Überblick über die Literatur zum Thema zu erhalten, wurde systematisch recherchiert. Dann wurde geprüft, ob die vom pharmazeutischen Hersteller nachweislich manipulierten Publikationen zu Gabapentin Eingang in die Empfehlungen von Leitlinien der AWMF gefunden haben. Schließlich wurden die Auswirkungen von Interessenkonflikten der Leitlinienautoren untersucht, indem die Empfehlungen zu Efalizumab bei Psoriasis vulgaris in der deutschen S3-Leitlinie mit denen der NICE-Leitlinie verglichen wurden.

Literaturrecherche

Bei 80–100 % der untersuchten Leitlinien wurden finanzielle Verbindungen der Autoren mit pharmazeutischen Unternehmen nicht angegeben (34;35;38;40). Dies war das Ergebnis von vier Untersuchungen, die durch die Literaturrecherche identifiziert wurden.

Auch bei den deutschen Leitlinien der AWMF wurden nur bei 2 % der S2- und 9 % der S3-Leitlinien direkt einsehbare, individuelle Angaben gemacht (39). Allerdings sind seit der Erhebung die Empfehlungen der AWMF zur Erklärung von Interessenkonflikten (101) aktualisiert worden (s. unten). Auswirkungen der Änderungen sind bisher nicht untersucht.

Bei bis zu 90 % der Autoren von Leitlinien, die Angaben zu ihren Interessenkonflikten gemacht haben, liegen solche vor. Interessenkonflikte sind somit sehr häufig (32;35–37;40). Entsprechend zeigte sich bei der Bewertung von Leitlinien durch das AGREE-Instrument, dass die durchschnittlichen Scores zur redaktionellen Unabhängigkeit insgesamt niedrig waren. Sie lagen in nur 3 von 17 Auswertungen bei durchschnittlich über 50 % (minimal erreichbarer Wert: 0 %, maximal erreichbarer Wert: 100 %) (76;80;81).

Auch eine kürzlich publizierte Studie zeigte, dass die meisten Mitglieder von Leitlinienkommissionen Interessenkonflikte haben (102). Untersucht wurden 14 Leitlinien zu Hyperlipidämie und Diabetes, die in den USA und Kanada zwischen 2000 und 2010 veröffentlicht wurden. Von den 288 Mitgliedern der Leitlinienkommissionen hatten insgesamt 150 (52 %) Interessenkonflikte, von denen 138 angegeben worden waren. Bei 12 Autoren wurden die Interessenkonflikte erst durch Internetrecherchen identifiziert. Autoren von

Leitlinien, die durch öffentliche Mittel finanziert wurden, hatten weniger Interessenkonflikte als Autoren von Leitlinien, die durch andere Quellen finanziert wurden (15/92 [16 %] vs. 135/196 [69 %]; $p < 0,001$). Edwin Gale fordert in einem Kommentar zu der Publikation, dass sich die Kultur in der Medizin verändert (103). Wie Zigaretten zu rauchen, sollte es inakzeptabel werden, „zwei Meistern zu dienen“.

Durch die Literaturrecherche wurden 15 Leitlinien identifiziert, bei denen ein Einfluss von Interessenkonflikten der Autoren auf die Leitlinie diskutiert wird. Die Interessenkonflikte werden in den Publikationen als Argument verwendet, die Gültigkeit der Empfehlungen in Zweifel zu ziehen. Für Außenstehende ist die teilweise heftige Diskussion zwischen Befürwortern und Kritikern einer Leitlinie oft schwer zu beurteilen. Marcia Angell ist eine ehemalige Herausgeberin des New England Journal of Medicine. Sie wird zu einer Leitlinie, die finanziell durch pharmazeutische Unternehmen massiv unterstützt wurde, wie folgt zitiert: „The guidelines could be very good or they could be very bad. That is the problem: It is impossible to tell.“ (104).

Deutsche Leitlinien finden sich nicht unter den durch die Literaturrecherche identifizierten Leitlinien. Ursächlich dafür könnte sein, dass auch die Literatur über das Problem der Interessenkonflikte vorrangig aus dem englischsprachigen Raum kommt.

Doch auch in Deutschland wird das Thema inzwischen zunehmend beachtet, wie u. a. das Beispiel der Demenz-Leitlinie der neuropsychiatrischen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN, und Deutsche Gesellschaft für Neurologie, DGN) zeigt. Die teilweise zahlreichen Interessenkonflikte der Autoren waren erst fast ein Jahr nach der Publikation der Leitlinie bekannt geworden (105). Nun wird gefordert, dass die Leitlinie daraufhin überprüft wird, ob die Interessenkonflikte der Autoren zu den „sehr weitgehenden Diagnostik- und Therapievorschlügen geführt haben könnten“ (106).

Manipulierte Evidenz

Eine wesentliche Grundlage von Leitlinien sind die Ergebnisse von Arzneimittelstudien. Für mehrere Arzneimittel ist bekannt geworden, dass pharmazeutische Hersteller Studienergebnisse verfälscht publiziert haben, darunter Avandia[®] (Rosiglitazon), Lipobay[®] (Cerivastatin), Vioxx[®] (Rofecoxib) und Acomplia[®] (Rimonabant) (107). Alle aufgeführten Arzneimittel wurden vom Markt genommen oder ihre Zulassung ruht.

Das für diese Expertise gewählte Beispiel Gabapentin verdeutlicht, dass die vom pharmazeutischen Hersteller manipulierten Daten Grundlage von Empfehlungen in Leitlinien aus Deutschland sind und verfälschte Publikationen als Beleg für Empfehlungen zitiert

wurden. Auf den vom pharmazeutischen Hersteller offensichtlich bewusst manipulierten Daten basierten auch Aussagen zu Gabapentin in einer zertifizierten Fortbildung (108;109).

In der vorliegenden Expertise wurde gezeigt, dass manipulierte Evidenz zum Beleg von Empfehlungen zu Gabapentin in Leitlinien der AWMF zitiert wurde. Es wurde jedoch nicht untersucht, welche Bedeutung diese Zitate für die Empfehlungen haben. Monika Lelgemann zeigte in einer Arbeit, dass Publikationsbias und Studienfälschung in zwei Beispielen (Leitlinien zur Therapie des Mammakarzinoms und zur Schmerztherapie) keinen wesentlichen Einfluss auf die Empfehlungen hatten (110).

Das Cochrane-Review „Gabapentin for acute and chronic pain“ von Wiffen et al. (89) basiert auf mehreren manipulierten Studien. Es wird in der S3-Leitlinie zur Behandlung perioperativer und posttraumatischer Schmerzen zu der Aussage zitiert, dass „Gabapentin perioperativ eine Reduktion des Opioidbedarfs“ zeigt (84). Diese Aussage wird im Cochrane-Review jedoch überhaupt nicht gemacht.

Interessenkonflikte von Leitlinienautoren

Neben der Evidenz sind auch die Meinungen von Experten, die an einer Leitlinie mitarbeiten, für die Empfehlungen von entscheidender Bedeutung. Empfehlungen in Leitlinien beruhen häufig nicht auf einer guten Datenlage aus Studien. In 16 aktuellen kardiologischen Leitlinien, in denen Evidenzlevel angegeben werden, basieren nur 314 von 2711 Empfehlungen (Median 11 %) auf Evidenz aus mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen (Level A), dagegen 1246 (Median 48 %) auf Evidenz aus Expertenmeinung oder Fallstudien oder auf „Standards of care“ (Level C). Dies ergab eine Untersuchung aus dem Jahr 2009 (111). An der Erstellung einer Leitlinie sind gewöhnlich zahlreiche Experten beteiligt – angefangen mit der Wahl des Themas über die Durchführung systematischer Reviews bis hin zur Auswertung der relevanten Evidenz, der Erstellung des Manuskripts und der Veröffentlichung der Leitlinie in einer Fachzeitschrift. An jeder Stelle des Ablaufs können finanzielle Verbindungen der beteiligten Personen mit pharmazeutischen Unternehmen zu Interessenkonflikten führen (10;13).

Eine mögliche Auswirkung der Interessenkonflikte von Leitlinienautoren verdeutlicht unser Vergleich der Aussagen zu Efalizumab (Raptiva®) in der S3-Leitlinie und der NICE-Leitlinie. Bei der NICE-Leitlinie wurden Personen mit Interessenkonflikten ausgeschlossen (91). Zahlreiche Interessenkonflikte wurden dagegen von den Autoren der S3-Leitlinie mit pharmazeutischen Unternehmen und dem Hersteller von Raptiva® angegeben (30). In einer Studie, in der die Qualität von Leitlinien zur Behandlung der Psoriasis vulgaris mit dem

AGREE-Instrument untersucht wurde, wird die redaktionelle Unabhängigkeit der S3-Leitlinie mit einem Score von nur 50 % bewertet (80).

Der Beurteilung von Efalizumab lagen in der S3- und in der NICE-Leitlinie ähnliche Ergebnisse aus etwas unterschiedlichen Studien zu Grunde. Die Unterschiede in den einbezogenen Untersuchungen lassen sich möglicherweise darauf zurückführen, dass einige Studien von den Sponsoren nicht publiziert worden sind (94–96). Trotz ähnlicher Evidenz wird Efalizumab in der S3-Leitlinie in verschiedener Hinsicht positiver beurteilt als in der NICE-Leitlinie. So wird z. B. die Qualität der Evidenz als gut bewertet und ein Einsatz von Efalizumab zur Induktions- und Kombinationstherapie bei Psoriasis vulgaris befürwortet. Außerdem wird in der S3-Leitlinie die Verbesserung der gesundheitsabhängigen Lebensqualität unter Efalizumab herausgestellt, während in der NICE-Leitlinie dazu keine Aussage gemacht wird.

Hinweise auf mögliche Auswirkungen der S3-Leitlinie ergeben sich aus einer Dissertation, in der das Verordnungsverhalten von niedergelassenen Dermatologen in Berlin und Brandenburg untersucht wurde. Erstgutachter war der Leiter des S3-Leitlinienprojektes, der bei seinen Interessenkonflikten u. a. Honorare für eine Beratertätigkeit vom Hersteller von Raptiva[®] angegeben hatte (30;112). Die Auswertung von 8500 Patientenbesuchen bei 49 Dermatologen zeigte einen Anstieg der Raptiva[®]-Verordnungen nach Erscheinen der S3-Leitlinie, sowie eine Überschätzung der Wirksamkeit von Efalizumab durch die Studienteilnehmer. So wurde Efalizumab auch bei Patienten mit Psoriasis und Gelenkbeteiligung eingesetzt, obwohl es bei Psoriasisarthritis nicht wirkt (112). Die Autorin der Untersuchung schreibt trotzdem: „Gerade das Beispiel der Biologika zeigt die Notwendigkeit von Leitlinien. Klare Empfehlungen können helfen, den Einsatz neuer wirksamer Präparate trotz hoher Kosten und Unsicherheiten in der Anwendung weiter zu verbreiten (...).“ (112).

Immer wieder wird vorgebracht, dass die Qualität der Forschung und die Behandlung von Patienten darunter leiden würden, wenn man sich auf Fachleute ohne finanzielle Verbindungen mit pharmazeutischen Unternehmen verlassen würde. Dafür gibt es jedoch keine Evidenz, stellt Jerome Kassirer in einem Kommentar fest (113). Außerdem heißt es: Die besten und fähigsten Fachleute arbeiten für die pharmazeutische Industrie. Auch diesem Argument widerspricht Jerome Kassirer (113): „Pharmazeutische Unternehmen suchen sich ihre Berater und Sprecher nicht wegen ehrenhafter oder intellektueller Eigenschaften aus, sondern wegen Eigenschaften, die den Marketingzielen des Unternehmens dienen.“

Empfehlungen

International gibt es verschiedene Bemühungen, den Prozess der Leitlinienentwicklung zu reformieren. So wird gefordert, Interessenkonflikte von Leitlinienautoren durch finanzielle Verbindungen mit den pharmazeutischen Unternehmen transparent zu machen (114–116). Andere Autoren sind der Auffassung, dass eine Offenlegung der Interessenkonflikte für eine zuverlässige Erstellung von Leitlinien nicht ausreichend ist und dass als Leitlinienautoren nur Personen zugelassen werden sollten, die keinerlei Verbindung zur Industrie haben (117;118).

Um den Einfluss der pharmazeutischen Industrie auf klinische Leitlinien möglichst gering zu halten, wurden vom IOM zwei grundsätzliche Empfehlungen für Leitliniengruppen ausgesprochen (10): Personen mit Interessenkonflikten sollten aus Leitliniengruppen generell ausgeschlossen werden und das Verfahren zur Erhebung von Interessenkonflikten sollte ebenso transparent gemacht werden wie die Finanzierung der Leitlinie. Falls in Ausnahmesituationen die Beteiligung von Fachleuten mit Interessenkonflikten unumgänglich ist, wird empfohlen:

- den Versuch, unabhängige Experten zu finden, öffentlich zu dokumentieren;
- als Vorsitzenden der Leitliniengruppe einen Fachmann ohne Interessenkonflikte zu benennen;
- die Anzahl der Personen mit Interessenkonflikten auf eine Minderheit der Leitliniengruppe zu begrenzen;
- Personen auszuschließen, die treuhänderische oder verkaufsfördernde Verpflichtungen mit Unternehmen eingegangen sind, die von der Leitlinie betroffen sind (z. B. als Teilnehmer von „speakers bureaus“);
- Mitglieder der Leitliniengruppe mit Interessenkonflikten von Beratungen, Entwürfen oder Abstimmungen zu einzelnen Empfehlungen auszuschließen;
- die relevanten Interessenkonflikte der Mitglieder der Leitliniengruppe zu veröffentlichen (119).

Außerdem wurde vom IOM empfohlen, dass in die Ausbildung von Ärztinnen und Ärzten Informationen über die Bedeutung und Folgen von Interessenkonflikten implementiert werden sollten (10).

Der Lenkungsausschuss für Leitlinien zur Antithrombose des „American college of chest physicians“ hat zum Umgang mit Interessenkonflikten drei weitere Aspekte berücksichtigt. Neben finanziellen werden auch intellektuelle Interessenkonflikte definiert und abgefragt, ein Methodiker ohne Interessenkonflikte trägt die primäre Verantwortung für ein Kapitel und Sachverständige mit und ohne Interessenkonflikte sichten und bewerten die Evidenz – aber

nur Personen ohne Interessenkonflikte dürfen bei der Entwicklung von Empfehlungen beteiligt sein (120).

Eine weitere Forderung formuliert Allan Sniderman: Finanzielle Verbindungen der Leitlinienautoren zu pharmazeutischen Unternehmen sollten auch in den zwei Jahren nach der Publikation der Leitlinie veröffentlicht und begrenzt werden (117).

In Deutschland wurden vom Präsidium der AWMF im April 2010 Empfehlungen zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften verabschiedet, die auf den Empfehlungen des IOM beruhen und detaillierte Regeln zum Umgang mit Interessenkonflikten bei der Leitlinienentwicklung vorgeben (101). Auch die Erklärung der AkdÄ zu Interessenkonflikten wurde 2010 entsprechend überarbeitet. Nun wird es darauf ankommen, dass die Regeln von den beteiligten Fachgesellschaften und Autoren konsequent befolgt und Verstöße dagegen geahndet werden.

Aus der ersten Expertise zum Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf Arzneimittelstudien hat sich die Forderung ergeben, dass Arzneimittelstudien wieder häufiger unabhängig von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt werden. Dafür müssen Gelder aus öffentlichen Mitteln zur Verfügung gestellt werden (4;5). Auch die Erstellung von Leitlinien sollte durch unabhängige Organisationen erfolgen. Sachfremde Erwägungen, besonders finanzieller Art, dürfen nicht in die Festlegung von Behandlungsstandards in Leitlinien einfließen (121).

Klinische Leitlinien spielen in vielen Bereichen des Gesundheitssystems eine wichtige Rolle – für Ärzte, Patienten und Politiker. Sie müssen objektiv sein, um die Versorgung von Patientinnen und Patienten zu verbessern und deren Vertrauen in die Ärzteschaft zu erhalten.

Anhang

5.1 Abbildungen

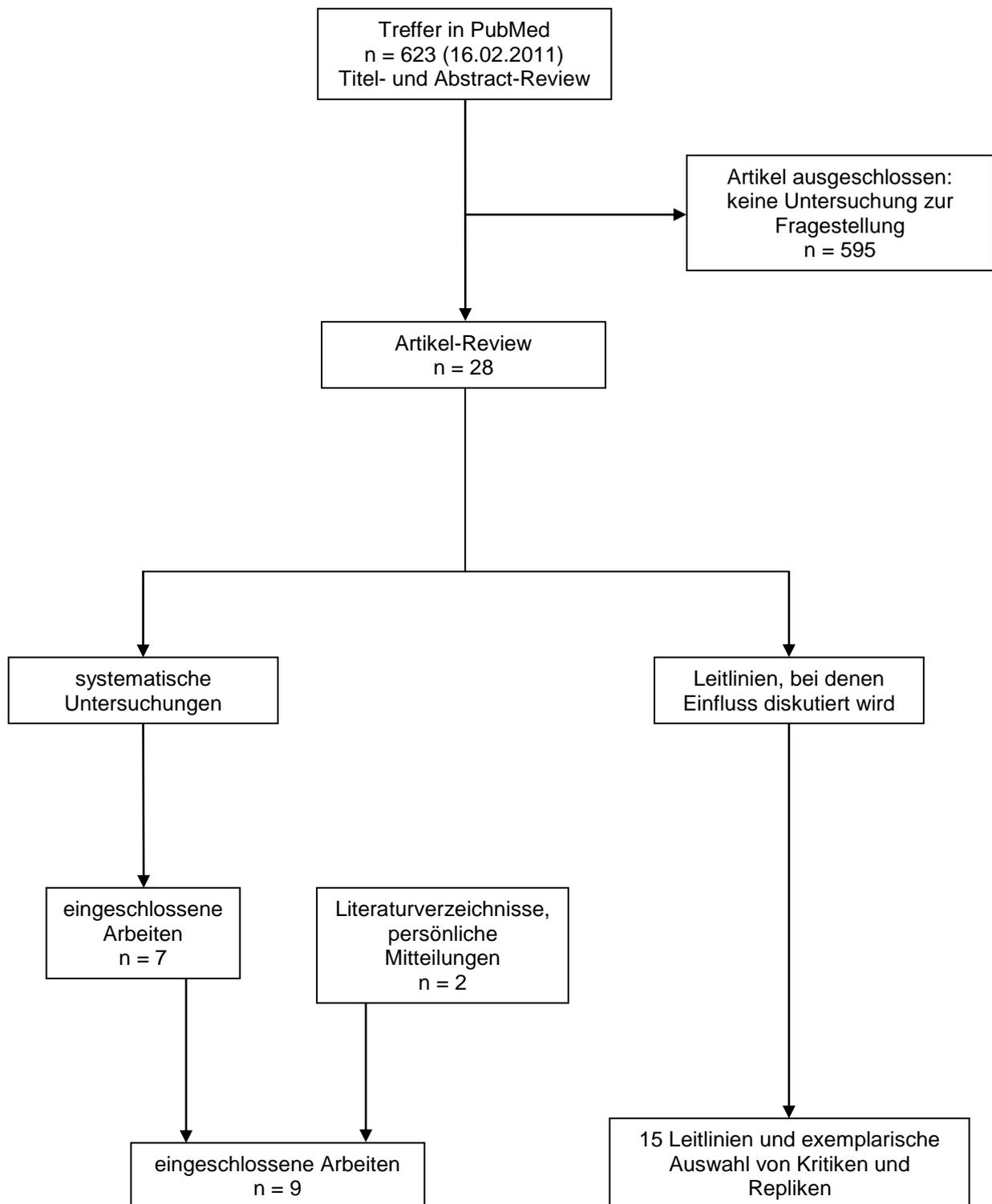


Abb. 1 Ablauf Literaturrecherche 1

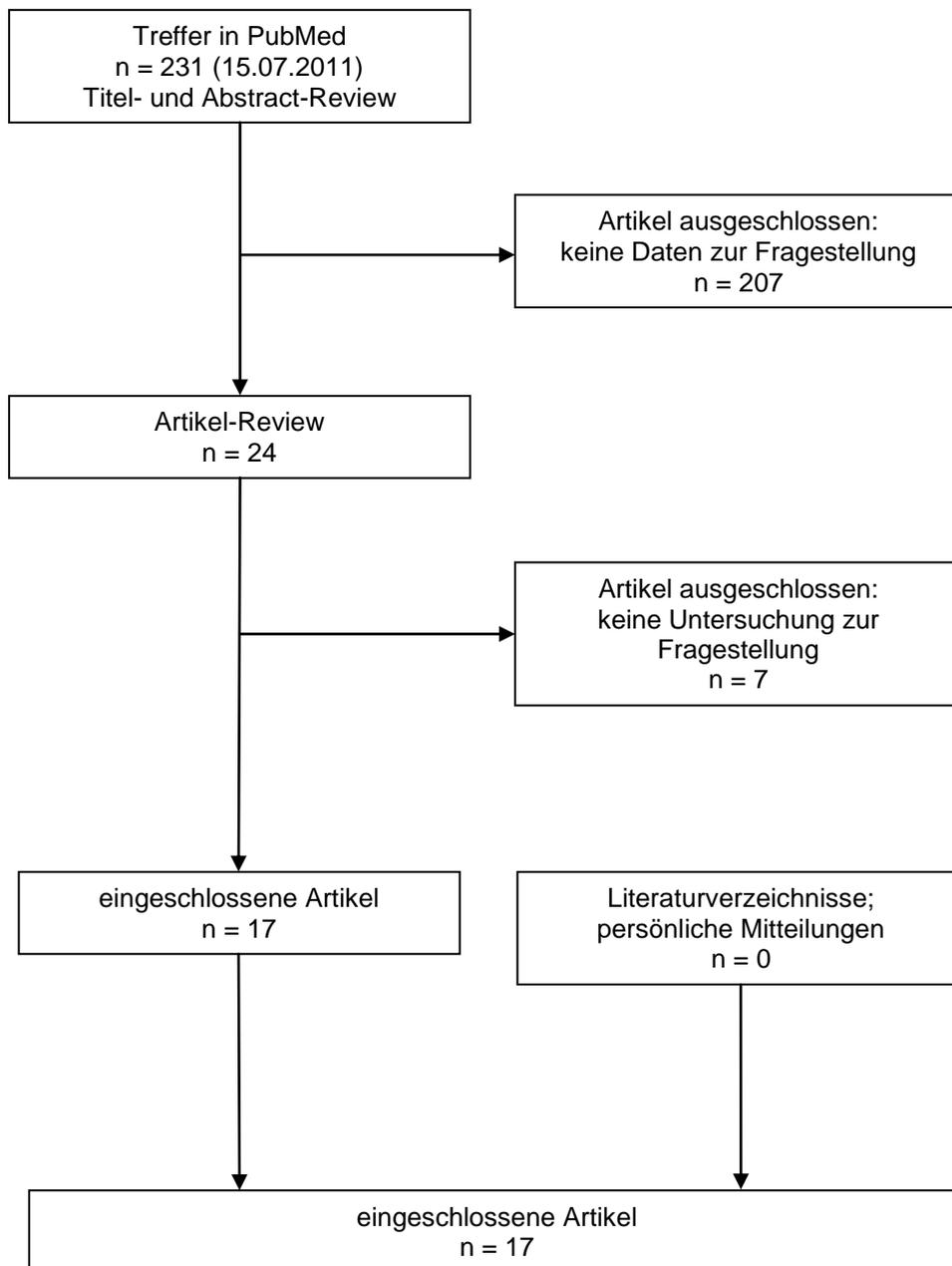


Abb. 2 Ablauf Literaturrecherche 2

5.2 Tabellen

Tabelle 1: Systematische Untersuchungen zum Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf ärztliche Leitlinien

Autor	Fragestellung	Ergebnis
Buchan et al. 2010 (34)	Untersuchung von 313 zwischen 2003 und 2007 neu erstellten oder aktualisierten australischen ärztlichen Leitlinien u. a. auf das Vorhandensein von Angaben zu Interessenkonflikten der Autoren	246 (79 %) Leitlinien enthielten keine Angaben zu Interessenkonflikten der Autoren. Lediglich 13 der 313 Leitlinien (4 %) gaben hierzu detailliert Auskunft.
Choudhry et al. 2002 (35)	Befragung von 192 Autoren von 44 zwischen 1991 und 1999 publizierten Leitlinien nordamerikanischer oder europäischer Fachgesellschaften zu Volkskrankheiten wie Diabetes oder Asthma nach finanziellen Interessenkonflikten, deren Art und dem Problembewusstsein der Autoren	87 % der Autoren gaben Beziehungen zu im Durchschnitt 10,5 verschiedenen Unternehmen an, Angaben zu Interessenkonflikten in nur 2 von 44 Leitlinien (5 %), 7 % der Autoren glaubten, ihre Verbindungen könnten Empfehlungen beeinflusst haben, 19 % nahmen dies bei ihren Koautoren an.
Cosgrove et al. 2006 (32)	Systematische Suche („Screening“) nach Verbindungen von Autoren diagnostischer Leitlinien psychischer Erkrankungen („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV“) zu pharmazeutischen Unternehmen	56 % der Autoren des DSM-IV hatten finanzielle Verbindungen zu pharmazeutischen Unternehmen, in Teilbereichen (z. B. Schizophrenie und andere psychotische Störungen) sogar 100 %. Bei einer Untersuchung der nachfolgenden Fassung (DSM-V) hatten 68 % der Task-Force-Mitglieder und 56 % der Leitlinienautoren finanzielle Verbindungen zu pharmazeutischen Unternehmen (33) .
Cosgrove et al. 2009 (40)	Systematische Suche („Screening“) nach Verbindungen von Autoren dreier wesentlicher Leitlinien der „American Psychiatric Association (APA)“ zu pharmazeutischen Unternehmen	90 % der Autoren hatten finanzielle Verbindungen zu pharmazeutischen Unternehmen, deren Arzneimittel in den Leitlinien empfohlen wurden. Keine einzige wurde angegeben.
Gerken et al. 2010 (39)	Auswertung der S2- und S3-Leitlinien der AWMF, abgerufen in der 34. Kalenderwoche 2009, hinsichtlich der Angaben zu Interessenkonflikten an Hand des Kriteriums 23 des DELBI-Instrumentes	Insgesamt 58 % der 115 S2- und 36 % der 85 S3-Leitlinien der AWMF enthielten keinerlei Informationen zu Interessenkonflikten der Autoren und nur bei 2 % der S2- und 9 % der S3-Leitlinien wurden direkt einsehbare, individuelle Angaben gemacht.
Häuser et al. 2010 (41)	Vergleich von Methoden und Empfehlungen von Leitlinien zur Behandlung der Fibromyalgie	Differenzen in drei evidenzbasierten Leitlinien lassen sich vermutlich u. a. auf die unterschiedliche Zusammensetzung der Gruppen zurückführen. In der Leitlinie, in der die meisten Mitglieder des Konsensuspanel einen Interessenkonflikt mit einem pharmazeutischen Unternehmen haben (9/13 vs. 7/13 bzw. 1/15) und deren Erstellung indirekt durch pharmazeutische Unternehmen finanziert wird (wie auch eine der anderen), werden die stärksten Empfehlungen ausschließlich pharmakologischer Therapie gegeben, dies im Unterschied zu den anderen beiden Leitlinien.
Holloway et al. 2008 (36)	Fragebogenerhebung zu Interessenkonflikten der Leitlinienautoren der „American Academy of Neurology (AAN)“	Bei 46 von 50 Leitlinien hatte mindestens ein Autor einen Interessenkonflikt. Ungefähr 77 % der Autoren (272/351) hatten wenigstens einen Interessenkonflikt.

Mendelson et al. 2011 (37)	Untersuchung des Ausmaßes von Interessenkonflikten bei den 17 Leitlinien des „American College of Cardiology/American Heart Association“, erschienen 2004–2008	277 (56 %) der 498 Autoren gaben einen Interessenkonflikt an, meist als Berater oder Mitglied eines Sachverständigenrates.
Papanikolaou et al. 2001 (38)	Untersuchung der Angaben zu Interessenkonflikten und diese beeinflussende Faktoren in 191 Leitlinien, die zwischen 1979 und 1999 in 6 relevanten klinischen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden	Nur 7 der 191 Leitlinien (4 %) enthielten Angaben zu Interessenkonflikten und all diese wurden 1999 publiziert. Von den 115 Leitlinien, die nach in Kraft treten entsprechender Vorgaben im Jahr 1989 veröffentlicht wurden, sind dies 6,1 %. Im Jahr 1999 lag der Anteil von veröffentlichten Leitlinien mit Angaben von Interessenkonflikten bei 17,5 %.

Tabelle 2: Leitlinien, bei denen ein Einfluss von pharmazeutischen Unternehmen diskutiert wird

Leitlinie	Diskussionspunkte
<p>World Health Organization (WHO) - International Society of Hypertension (ISH) 1999: Leitlinien zur Behandlung von Bluthochdruck (54)</p>	<p>Empfehlungen u. a. zur Definition, dem Zielwert und der arzneitherapeutischen Behandlung der Hypertonie, die laut Kritikern nicht auf ausreichender Evidenz basieren und zu einem vermehrten Einsatz von Arzneimitteln führen. Pharmazeutische Unternehmen finanzierten zwei Studien, auf denen die Empfehlungen basieren und eine Pressekonferenz, außerdem erscheint das Logo eines Herstellers auf der Homepage der Fachgesellschaft (68).</p> <p>Mitarbeiter der WHO verteidigt die Empfehlungen und die Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie und weist darauf hin, dass die Leitlinien überarbeitet werden (122).</p>
<p>Canadian Diabetes Association (CDA) 2003: Leitlinien zur Prävention und Behandlung von Diabetes in Canada (48)</p>	<p>Diskussion um den Einsatz des langwirksamen Insulin glargin, das in der Leitlinie für bestimmte Situationen empfohlen wird (123). Mitarbeiter eines nationalen Beratungsprozesses zur Erstellung von Arzneimittellisten für die Kostenübernahme, des Common Drug Review (CDR), sprechen sich jedoch dafür aus, dass Insulin glargin nicht gelistet wird. Die CDA erhielt Zuwendungen von 11 pharmazeutischen Unternehmen. Angaben zu Interessenkonflikten der Autoren werden in den CDA-Leitlinien nicht gemacht. Einer der drei Experten des CDR erhielt Honorare vom Hersteller von Insulin glargin (57;124).</p>
<p>Surviving Sepsis Campaign 2004: Leitlinien zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks (55)</p>	<p>Um den zunächst enttäuschenden Absatz von Xigris® (Drotrecogin alfa) zu fördern, wurde vom Hersteller eine Werbeagentur beauftragt, die eine Marketingkampagne mit mehreren Komponenten entwickelte. Zunächst wurde eine Kampagne durchgeführt mit dem Ziel, die Aufmerksamkeit für Sepsis zu verstärken. In diesem Zusammenhang wurde vom Hersteller die Gründung der „Values, Ethics, and Rationing in Critical Care Task Force“ mit 1,8 Mill. US-Dollar unterstützt, die Rationierung auf Intensivstationen kritisierte. Im zweiten Schritt wurden Leitlinien zur Behandlung der Sepsis entwickelt, in denen Drotrecogin alfa empfohlen und mit einem sehr günstigen Evidenzgrad versehen wurde. Diese Maßnahmen finanzierte der Hersteller zu mehr als 90 %, zusätzlich hatten mehrere Teilnehmer finanzielle Interessenkonflikte mit dem pharmazeutischen Unternehmen. Sicherheitsbedenken zu Xigris® (Drotrecogin Alfa) wurden nicht diskutiert. Eine wichtige Fachgesellschaft unterstützte die Leitlinien nicht, dies wurde den Lesern vorenthalten. Schließlich wurde ebenfalls mit finanzieller Unterstützung des Herstellers der Einsatz von Drotrecogin alfa als ein Qualitätsindikator für die Therapie der Sepsis eingeführt (58).</p> <p>Der Präsident der Society of Critical Care Medicine, die an der Erstellung der Leitlinien beteiligt war, entgegnet, dass bei einer Revision der Leitlinie im Jahr 2006, die ohne direkte finanzielle Unterstützung der pharmazeutischen Industrie erfolgte, die Empfehlungen beibehalten wurden. Allerdings wird seine Fachgesellschaft vom Hersteller finanziell unterstützt (125).</p>

<p>Kidney and Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2006: Leitlinien zur Behandlung der renalen Anämie (42)</p>	<p>Intensive Diskussion um Erstellung und Empfehlungen der Leitlinie (69). Laut Kritiker in der Leitlinie Empfehlung für eine Anhebung des Ziel-Hb-Wertes von 11–12 g/dl auf 11–13 g/dl für alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Dadurch vermehrter Einsatz von Erythropoietin mit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem. Erstellung der Leitlinie mit finanzieller Unterstützung pharmazeutischer Unternehmen. Darüber hinaus erhielten von insgesamt 16 Mitgliedern der Arbeitsgruppe 14 Gelder von pharmazeutischen Unternehmen, die von den Empfehlungen der Leitlinie profitierten. Der Nutzen eines höheren Hb-Wertes für die Patienten sei unklar, Schaden möglich (59).</p> <p>Autoren der Leitlinie widersprechen und entgegnen u. a., dass nicht empfohlen wird, den Hb-Wert anzuheben, sondern dass es sich dabei um eine Fehlinterpretation handelt (126).</p> <p>Nach einer Aktualisierung der Leitlinie wurde auch Autoren, die die Bedeutung der Empfehlungen für Europa darstellen wollten, eine verzerrte Interpretation bei schweren finanziellen Interessenkonflikten vorgeworfen (127).</p>
<p>Novel Erythropoiesis Stimulating Protein (NESP) Usage Guideline Group 2001: Leitlinien zum Einsatz von NESP zur Behandlung der renalen Anämie (52)</p>	<p>Kritik von Leitlinien zum Gebrauch von NESP, da Empfehlungen auf Abstracts beruhen, Studiendaten nur für wenige Patienten vorliegen und es für Patientengruppen empfohlen wird, bei denen es nicht untersucht worden ist. Empfehlungen erschienen direkt nach der Marktzulassung des Arzneimittels als Supplement einer Zeitschrift. Supplement gleiche einer Werbebroschüre (60).</p>
<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2006: aktualisierte Empfehlungen zum Einsatz von Wachstumsfaktoren für Leukozyten (43)</p>	<p>Kritik an der Ausweitung der Empfehlung für den klinischen Einsatz von Wachstumsfaktoren („Colony stimulating factors, CSF“). Von den 22 Autoren der Leitlinien erklären 9 Interessenkonflikte durch Honorare von führenden Herstellern von Wachstumsfaktoren (61).</p>
<p>Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach orthopädischen Operationen sowie zum Einsatz von Antikoagulantien nach akuter myokardialer Ischämie (44)</p>	<p>Bei identischer zu Grunde liegender Evidenz werden von verschiedenen Organisationen zur selben klinischen Fragestellung unterschiedliche Empfehlungen gegeben. Dies wird – neben legitimen Unterschieden in der Interpretation von Daten – auf intellektuelle und vor allem finanzielle Interessenkonflikte der Leitlinienautoren zurückgeführt. Es wird vorgeschlagen, durch die verstärkte Einbindung unabhängiger Methodiker einen Schutz vor Interessenkonflikten zu bieten (44).</p>
<p>St. Gallen Konferenz 2009: Empfehlungen zur Behandlung von Frauen mit frühem Brustkrebs (Kritik bezieht sich auf Konferenz, nicht Publikation)</p>	<p>Kritik der Empfehlung zum Einsatz von Aromataseinhibitoren in der initialen Therapie. Auf der Konferenz keine Angabe zu Interessenkonflikten der Panel-Mitglieder und Vorsitzenden. Daraufhin Recherche dazu u. a. in deren Publikationen. Von 43 Mitgliedern des Gremiums (einschließlich zwei Vorsitzenden) hatten 32 finanzielle Verbindungen zu Herstellern von Arzneimitteln, die in der Brustkrebstherapie eingesetzt werden. Von den 41 Fachmitgliedern hatten 24 finanzielle Verbindungen zu Produzenten der empfohlenen Aromataseinhibitoren. Forderung nach Ausschluss von Experten, die als Sprecher von pharmazeutischen Unternehmen arbeiten, und von Experten, die Aktien an relevanten pharmazeutischen Unternehmen besitzen (53).</p> <p>In der Entgegnung der Panel-Mitglieder Hinweis auf die Unvermeidbarkeit von Interessenkonflikten bei den beteiligten Fachleuten (72).</p>

<p>Infectious Diseases Society of America 2006: Leitlinie zur Behandlung der Lyme-Borreliose (45)</p>	<p>Konflikt um Leitlinien zur Behandlung der Lyme-Borreliose, die von zwei verschiedenen Fachgesellschaften, der „Infectious Diseases Society of America (IDSA)“ und der „International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)“ erstellt wurden (70). Zu den Streitpunkten gehört u. a., dass die Leitlinie der IDSA die Existenz einer chronischen Lyme-Borreliose nicht anerkennt. Versicherungsunternehmen verweigern deswegen eine monatelange Antibiotikatherapie, die von den Leitlinien der ILADS empfohlen wird (128–130). Im Jahr 2008 ließ der Generalstaatsanwalt von Connecticut die Leitlinie der IDSA überprüfen, da bei ihrer Erstellung nicht alle verfügbare Evidenz berücksichtigt worden sei. Außerdem wurden einigen Autoren der Leitlinie finanzielle Interessenkonflikte mit Versicherungsunternehmen sowie Herstellern diagnostischer Tests und Impfstoffen nachgewiesen. Die Empfehlungen hielten der Prüfung jedoch stand (131).</p>
<p>Eastern association for the surgery of Trauma/American College of Critical Care Medicine 2009: Leitlinie zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (46)</p>	<p>Kritisiert wird, dass in der Leitlinie angegeben wird, dass die Autoren keine Interessenkonflikte deklariert haben. An anderer Stelle haben sie jedoch welche offen gelegt, einschließlich solcher mit pharmazeutischen Unternehmen, die für Transfusionen relevante Arzneimittel herstellen (62).</p> <p>Die Herausgeber der publizierenden Zeitschrift entgegnen, dass nur Interessenkonflikte angegeben werden müssen, die der Autor als für die Publikation relevant erachtet und die innerhalb des letzten Jahres bestanden. Außerdem sei die Interessenkonflikterklärung eines Autors verspätet eingetroffen und in einem folgenden Heft abgedruckt worden. Erklärungen zu finanziellen Interessenkonflikten seien immer unvollständig, da z. B. intellektuelle oder akademische Interessenkonflikte nicht abgefragt würden (132).</p>
<p>American Heart Association (AHA) 2000: Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation und Notfallbehandlung (47)</p>	<p>Aufwertung der Empfehlungen zur Thrombolysetherapie beim akuten Schlaganfall mit dem Fibrinolytikum Alteplase. Kritisiert werden u. a. manipulierte und selektiv veröffentlichte Studiendaten, finanzielle Verbindungen der AHA-Experten zu profitierenden pharmazeutischen Unternehmen und finanzielle Zuwendungen eines dieser Unternehmen an die AHA in Höhe von 11 Mill. US-Dollar (63).</p> <p>Die Autoren entgegnen, dass die Darstellung fehlerhaft ist, die Erstellung einer Leitlinie klinischer Experten bedarf, die bei Kompetenz auch Interessenkonflikte hätten und die Patienten derzeit unterversorgt seien (73).</p>
<p>Australia and New Zealand Working Party on the Management and Prevention of Venous Thromboembolism 2007: Prävention von venösen Thromboembolien: Leitlinien für Australien und Neuseeland (50)</p>	<p>Kritik an der Finanzierung und Vermarktung der Leitlinien durch ein weltweit agierendes pharmazeutisches Unternehmen, dessen Produkt in den Leitlinien empfohlen wird, kein externes Review, Leitlinien wurden aufgrund der aggressiven Marketingkampagne von staatlichen Institutionen blind akzeptiert. Möglicherweise Überbewertung des Bedarfs für Thromboseprophylaxe, so dass Patienten einem unnötigen Risiko für Blutungen ausgesetzt werden (64).</p> <p>Ein Autor entgegnet u. a., dass die Leitlinien nicht durch pharmazeutische Unternehmen gesponsert und vermarktet werden, sondern lediglich Reisekosten ersetzt wurden. Im Gegenzug sei den Unternehmen erlaubt worden, ihr Logo auf dem Rücken der Broschüre zu platzieren. Die Patienten seien derzeit unterversorgt (50).</p>

<p>Australian COX-2-Specific Inhibitor Prescribing Group 2002: Überlegungen zur sicheren Verschreibung und zum sicheren Gebrauch von COX-2-Inhibitoren (51)</p>	<p>Beschreibung der Zusammensetzung und Arbeit der Australian COX-2-Specific Inhibitor Prescribing Group. Methodisch korrekte Vorgehensweise, Arbeitsgruppe multidisziplinär, aber mit hohem Anteil an Wissenschaftlern und Klinikern mit Industriekontakten sowie Vertretern der pharmazeutischen, COX2-Inhibitoren herstellenden Unternehmen. Die Folge: Aufgrund unterschiedlicher, unvereinbarer Auffassungen hinsichtlich der Interpretation der vorhandenen Evidenz stiegen mehrere Mitglieder aus der Arbeitsgruppe aus (65;66).</p>
<p>Dent et al. 2001: Behandlung des gastroösophagealen Refluxes beim Hausarzt (56)</p>	<p>Kritik der Empfehlungen, da die Autoren Interessenkonflikte mit einem Hersteller haben und die Empfehlungen auf den Ergebnissen eines Workshops beruhen, zu dem ein Hersteller ausgewählte Experten eingeladen hatte. Auch die Fachzeitschrift, die die Leitlinien publiziert hat, wird kritisiert (71).</p> <p>Die Autoren entgegnen u. a., dass sie Verbindungen zu mehreren pharmazeutischen Unternehmen haben. Es wäre außergewöhnlich, wenn Kliniker, die zum gastroösophagealen Reflux forschen, zu pharmazeutischen Herstellern entsprechender Produkte keine Verbindungen hätten. Der Workshop sei ohne Einfluss des pharmazeutischen Herstellers abgelaufen, der ihn bezahlt habe. Inhaltlich werde keine Empfehlung kritisiert (74).</p>
<p>Proceedings of the Canadian Consensus Conference 2007: Der Stellenwert von rekombinanten Faktor VIIa bei „on-pump“ Herzchirurgie (49)</p>	<p>Kritik der Empfehlungen, da Studiendaten ungerechtfertigt auf andere Patientengruppen übertragen und Risiken einer Therapie mit rekombinanten Faktor VIIa nicht ausreichend beachtet worden seien. Konferenz zur Erstellung der Empfehlungen war weitgehend vom Hersteller finanziert (67).</p>

Tabelle 3: Systematische Untersuchungen zur Bewertung der Unabhängigkeit von Leitlinien durch das AGREE-Instrument

Autor	Themengebiet, Publikationszeitraum	Anzahl der evaluierten Leitlinien	Editorial Independence
Gallardo et al. 2010 (133)	Tuberkulose, 1998–2008	36	Score im Durchschnitt 23 %, bei 29 (81 %) Leitlinien Score unter 50 %, bei 7 (19 %) keine Darlegung von Interessenkonflikten, bei nach 2005 publizierten Leitlinien etwas besseres Ergebnis
Goergen et al. 2010 (134)	Laktatazidose nach Kontrastmittelgabe für Patienten unter Metformin, 1999–2008	5	Score bei drei Leitlinien 0 %, bei zwei Leitlinien 8 %
Gorman et al. 2010 (135)	Pharmakotherapeutische Leitlinien u. a. zu Pneumonie, Sepsis, publiziert vor 01.02.2008	24	Score im Durchschnitt 39 % (95 % CI 26–52%)
Hegarty et al. 2009 (136)	Depression, 1996–2006	7	Score bei zwei Leitlinien 8 %, bei einer 25 %, bei zwei 30 %, bei einer 58 % und bei einer 75 %
Lopez-Olivo et al. 2008 (137)	Rheumatoide Arthritis, 2000–2006	16	Score bei sechs Leitlinien 0 %, bei einer 17 %, bei einer 25 %, bei zwei 50 %, bei drei 75 %, bei einer 92 %, und bei zwei 100 %
Lo Vecchio et al. 2011 (138)	akute Gastroenteritis bei Kindern, 1996–2008	9	Score im Durchschnitt 45,4 %, Spannweite 2,8–100 %
Misso et al. 2008 (139)	Osteoarthritis, 1993–2005	34	Score im Durchschnitt 30 %, im Median 17 %
Nast et al. 2009 (79)	Psoriasis vulgaris, 2004–2007	3	Score bei zwei Leitlinien 0 % und bei einer 100 %
Navarro Puerto et al. 2008 (140)	Ischämischer Insult, 1998–2004	27	Score < 25 %: 59,3 % der Leitlinien, Score 25–50 %: 25,9 % der Leitlinien, Score 50–75 %: 3,7 % der Leitlinien, Score > 75 %: 11,1 % der Leitlinien
Potting et al. 2009 (141)	Orale Mukositis, ab 2000	11	Score im Durchschnitt bei drei Leitlinien 0 %, bei einer 6 %, bei einer 7 %, bei einer 11 %, bei einer 17 %, bei einer 22 %, bei zwei 28 %, bei einer 72 %
Rosumeck et al. 2011 (75)	Dermatologie, abgerufen 2010 auf Website der AWMF, keine Angabe zum Publikationszeitraum der Leitlinien	38	Score im Durchschnitt 21,93 % (AGREE) bzw. 16,67 % (AGREE II)
Shimbo et al. 2010 (78)	Onkologie, 2005–2009	18	Score im Median < 50 %; in keiner Leitlinie Angabe von Interessenkonflikten der Autoren
Stephenson et al. 2008 (142)	saisonale Influenza, 2003–2007	8	Score bei vier Leitlinien 0 %, sowie bei je einer 6 %, 11 %, 17 % und 56 %

Stone et al. 2010 (76)	Diabetes, 2000–2008	8	Score im Durchschnitt 54 %
Tan et al. 2010 (80)	Psoriasis vulgaris, 2006–2009	8	Score im Durchschnitt bei einer Leitlinie 50 %, bei einer 63 %, bei einer 83 % , bei fünf 100 %
Vitry et al. 2008 (77)	chronische Krankheiten wie u. a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Asthma, 2000–2006	17	Score im Durchschnitt 11.8 %
Wennekes et al. 2008 (81)	Brustkrebs, 2000–2004	4	Score je Leitlinie 29 %, 46 %, 88 % bzw. 96 %

Tabelle 4: Leitlinien der AWMF, deren Empfehlungen zu Gabapentin auf vom Hersteller manipulierten Publikationen basieren

Leitlinie	Empfehlung zu Gabapentin	Evidenz	Beurteilung der Evidenz nach Dickersin (28)	
			Bias	Beispiel
Therapie der Migräne 2008 (82)	Als Substanz zur Migräneprophylaxe mit geringer Evidenz und als Mittel der zweiten Wahl eingeordnet. „Das Antiepileptikum Gabapentin hatte in einer Studie (...) eine geringe prophylaktische Wirkung. Hier müssen allerdings weitere Studien abgewartet werden.“ (82)	Mathew et al. 2001 (85)	<ul style="list-style-type: none"> • selektive Auswertung • Änderung des primären Endpunktes in der Publikation • Mehrfachpublikation • Time lag bias • Citation bias • Verdrehung 	<p>publiziert werden Analysen mit relevanten Ausschlüssen von Patienten</p> <p>Darstellung statistisch signifikanter positiver Ergebnisse, die nicht mit den Resultaten des Forschungsberichts übereinstimmen, durch selektive Auswertung einer Subgruppe von Patienten</p> <p>Publikation zweier nahezu identischer Abstracts ohne Verweis aufeinander</p> <p>Volltextpublikation erst drei Jahre nach Studienende</p> <p>keine Erwähnung anderer negativer Ergebnisse</p> <p>Zusammenfassung („Conclusions“) stimmen nicht mit Ergebnissen des Forschungsberichtes überein</p>

Leitlinie	Empfehlung zu Gabapentin	Evidenz	Beurteilung der Evidenz nach Dickersin (28)	
			Bias	Beispiel
Therapie neuropathischer Schmerzen 2008 (83)	<p>Als Therapie zur Behandlung der postzosterischen Neuralgie, der Polyneuropathie, des Phantomschmerzes, der HIV-Neuropathie und nach Rückenmarksläsion empfohlen. „In einem Kollektiv mit gemischten Neuropathien konnten insbesondere eine Verbesserung des Brennschmerzes und der Hyperalgesie nachgewiesen werden, wobei sich bei der Allodynie und den einschließenden Schmerzen ein positiver Trend ergab (Serpell et al. 2002). Weitere kontrollierte Studien an Patienten mit Rückenmarkverletzungen, schmerzhaftem Guillain-Barré-Syndrom und Phantomschmerzen zeigten ebenfalls positive Effekte.</p> <p>„Empfehlung: Gabapentin kann als wirksames und meist gut vertragenes Medikament zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen empfohlen werden (A).“ (83)</p>	Serpell et al. 2002 (86)	<ul style="list-style-type: none"> • selektive Auswertung • Citation bias • Ghost Authorship • Verdrehung • Design bias 	<p>analysierte Studienpopulation entspricht nicht der im Protokoll beschriebenen Studienpopulation und Veränderung der Erhebungszeitpunkte, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten</p> <p>auf einem Konferenzposter Erwähnung nur von positiven Studien</p> <p>Publikation durch professionelle medizinische Schreiber verfasst</p> <p>negative Ergebnisse werden als positiv dargestellt</p> <p>Patienten, die auf Gabapentin nicht angesprochen hatten („Nonresponder“) wurden ausgeschlossen, so dass eine selektierte Studienpopulation resultiert</p>

Leitlinie	Empfehlung zu Gabapentin	Evidenz	Beurteilung der Evidenz nach Dickersin (28)	
			Bias	Beispiel
Behandlung perioperativer und posttraumatischer Schmerzen 2007 (84)	„Von den zur Behandlung perioperativer Schmerzen untersuchten Antikovensiva zeigte Gabapentin perioperativ eine Reduktion des Opioidbedarfs“. (84)	u. a. Cochrane Review Wiffen et al. 2005b (89), darin zitiert:		
		Backonja et al. 1998 (143)	<ul style="list-style-type: none"> • selektive Auswertung • Design Bias 	<p>Analysen zum Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und primärem Endpunkt (subjektive Einschätzung der Schmerzlinderung) wurden intern und extern geordert, aber nicht durchgeführt</p> <p>Entblindung der Patienten durch ZNS-Nebenwirkungen, dadurch möglicherweise Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der Intervention</p>
		Caraceni et al. 2004 (144)	<ul style="list-style-type: none"> • fehlerhafte Darstellung von Fakten 	abweichende Angaben zum Untersuchungs-zeitraum, zur Randomisierung und zur ITT-Population in Forschungsbericht und Publikation
		Dallochio et al. 2000 (145)	<ul style="list-style-type: none"> • Citation bias • Design Bias 	zitiert eine relevante Studie nicht, in der Gabapentin keine Überlegenheit zeigte offene Studie, die internen Unterlagen nach gezielt entworfen wurde, um die nicht zitierte Studie (s. o.) zu widerlegen

Leitlinie	Empfehlung zu Gabapentin	Evidenz	Beurteilung der Evidenz nach Dickersin (28)	
			Bias	Beispiel
		Gorson et al. 1999 (146)	<ul style="list-style-type: none"> • Location bias • Time lag bias • Verdrehung 	<p>negative Ergebnisse wurden lediglich als „Letter to the editor“ und als Abstract veröffentlicht</p> <p>interne Notizen weisen daraufhin, dass der Hersteller die Publikation verzögert hat</p> <p>unangemessen positive Schlussfolgerungen</p>
		Serpell et al. 2002 (86)	s. o.	

Tabelle 5: Vergleich von Aussagen zu Efalizumab in der Leitlinie von NICE und in der S3-Leitlinie¹

	Leitlinie NICE (91)	S3-Leitlinie (30)
Empfehlung zum therapeutischen Einsatz	Efalizumab, within its licensed indications, is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis under the circumstances detailed in section 1.1 only if their psoriasis has failed to respond to etanercept or they are shown to be intolerant of, or have contraindications to, treatment with etanercept.	Efalizumab ist zur Induktionstherapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris zu empfehlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.
Zum Beleg der Empfehlung angeführte Evidenz	A total of five randomised controlled trials (RCTs) that studied efalizumab at a dose of 1 mg/kg once a week were included in the Assessment Report. (...) Inadequacies in the reporting of the trials meant that the quality of four of the trials could not be properly assessed by the Assessment Group.	Insgesamt erfüllen sechs Studien die Einschlusskriterien der Leitlinie, davon wurden bezüglich einer Monotherapie mit Efalizumab fünf mit dem Evidenzgrad A2 und eine mit dem Evidenzgrad B bewertet. Hierdurch ergibt sich ein Evidenzniveau 1 .
Empfehlung und Evidenz zur Kombinationstherapie	The SPC states that efalizumab has not been studied in combination with immunosuppressive systemic anti-psoriasis medicinal products and therefore combination therapy with these products is not recommended. The SPC also states that 'combination therapy with topical corticosteroids is not associated either with any untoward effects or with any observable significant benefit above monotherapy'.	Es liegen keine kontrollierten Studien zur Kombinationstherapie vor. Eine Kombination mit topischen Antipsoriatika (topische Kortikoide, Vitamin D3-Derivate, Tazaroten, Dithranol) erscheint möglich und sinnvoll .
Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten	-	Die Wirksamkeit von Efalizumab wurde auch für Patienten bestätigt, für die andere systemische Therapien ungeeignet waren.
Darstellung des Einflusses auf die Lebensqualität	-	Zusätzlich zur Verbesserung des Hautzustandes entsprechend den oben genannten PASI-Werten berichteten Patienten unter Therapie mit Efalizumab über eine deutliche Verbesserung der gesundheitsabhängigen Lebensqualität („Health-Related Quality of Life“, HRQL).
Beurteilung der Sicherheit	Overall, the publicly available information for efalizumab indicates that the drug is well tolerated over a 12 week period and in the long-term, however, few data for long-term treatment are available for detailed information. (...) Consequently the Committee agreed with the experts' advice that a register should be established in order to collect information on long-term outcomes (including adverse events) in patients with psoriasis treated with cytokine inhibitors.	Efalizumab besitzt aus heutiger Sicht ein günstiges Sicherheitsprofil. Für eine endgültige Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit auch als Dauertherapie ist eine Nachbeobachtung größerer Patientenkollektive über einen längeren Zeitraum notwendig.

¹aufgeführt sind Originalzitate aus der Nice-Leitlinie und der S3-Leitlinie

SPC: Summary of product characteristics (Fachinformation)

Tabelle 6: Zum Beleg der Wirksamkeit von Efalizumab zitierte Literatur mit Einschätzung der Qualität¹ im HTA-Bericht und in der S3-Leitlinie

Literatur ²	HTA-Bericht (92)	S3-Leitlinie (30)
Gordon et al. 2003 (147)	gut	A ₂
Lebwohl et al. 2003 (148)	befriedigend	A ₂
Leonardi et al. 2005 (149)	-	A ₂
Menter et al. 2005 (150)	-	A ₂
Gottlieb et al. 2004 (98)	-	B
Papp et al. 2001 (151)	-	A ₂
ACD2058g. [Industry submission]. Feltham: Serono Ltd., 2004 (94)	schlecht	-
ACD2600g. [Industry submission]. Feltham: Serono Ltd., 2004 (95)	schlecht	-
IMP24011. [Industry submission]. Feltham: Serono Ltd., 2004 (96)	schlecht	-

¹ In dem HTA-Bericht zu Efalizumab, auf dem die NICE-Leitlinie teilweise basiert, wurde die Qualität der Studien zur Wirksamkeit nach einer standardisierten Checkliste beurteilt, in der u. a. gefragt wird, ob die Einschlusskriterien spezifiziert werden, die Studie doppelblind durchgeführt und durch eine Intention-to-treat-Analyse ausgewertet wurde. Zusammenfassend wird die Qualität jeder Studie mit exzellent, gut, befriedigend oder schlecht beurteilt.

² Die in der Publikation von Leonardi et al. veröffentlichten Daten entsprechen z. T. den Daten der Studie ACD2058g, wie sie im HTA-Bericht dargestellt ist. Daten der Studien ACD2058g, ACD2600g, IMP24011 sind in verschiedenen Publikationen zugänglich, darunter die Fachinformation und Informationen der FDA .

In der S3-Leitlinie wurde jede einzelne Studie mit einem Evidenzgrad bezüglich ihrer methodischen Qualität beurteilt:

- A1 Metaanalyse, die wenigstens eine randomisierte Studie vom A2-Level beinhaltet, wobei die Ergebnisse unterschiedlicher Studien konsistent sind
- A2 randomisierte, doppelblind klinisch vergleichende Studie von guter Qualität (z. B. Fallzahlberechnung, Flussdiagramm, ITT-Analyse, ausreichender Umfang)
- B randomisierte, klinische Studie von weniger guter Qualität oder andere vergleichende Studie (nicht-randomisiert: Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie)
- C nicht-vergleichende Studie
- D Expertenmeinung

Die Gesamtlage der Evidenz zu einer Intervention als Monotherapie erhielt zusätzlich für die Effektivitätsbeurteilung der Monotherapie ein Evidenzniveau:

- 1 Studien vom Evidenzgrad A1 oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad A2
- 2 Studien vom Evidenzgrad A2 oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad B
- 3 Studien vom Evidenzgrad B oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad C
- 4 wenig oder keine systematische Evidenz

**Tabelle 7: Angaben zu Interessenkonflikte der Autoren der S3-Leitlinie hinsichtlich Produkten mit Einsatzgebiet Psoriasis vulgaris
Projektkoordination/ Verantwortlichkeiten¹**

Projektleiter		<u>Beratertätigkeit</u> Serono GmbH, Essex Pharma GmbH, Wyeth Pharma GmbH, Mittel für Stiftungsprofessur	Raptiva® (Efalizumab) Remicade® (Infliximab) Enbrel® (Etanercept)
Projektkoordination/Methodik		keine	
		HTA-Report Biologics – Wyeth Pharma GmbH	Enbrel® (Etanercept)
		keine	
Med. Dokumentation		HTA-Report Biologics – Wyeth Pharma GmbH	Enbrel® (Etanercept)

Expertengruppe/ “5+5 Gruppe”

a) Dermatologen aus der Klinik (benannt von der DDG)¹

	<u>Advisory Boards</u> Biogen Idec GmbH, Wyeth Pharma GmbH <u>Vorträge</u> Essex Pharma GmbH, Schering Plough, Serono GmbH, Wyeth Pharma GmbH <u>Klinische Studien</u> Leo Pharma GmbH, Wyeth Pharma GmbH, Abbott GmbH & Co. KG, Biogen Idec GmbH, Serono GmbH	Fumaderm® (Fumarsäureester) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat) Remicade® (Infliximab) Raptiva® (Efalizumab) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat) Daivonex® (Calcipotriol), Daivobet® (Calcipotriol + Betamethason) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat) Humira® (Adalimumab) Fumaderm® (Fumarsäureester) Raptiva® (Efalizumab)
	<u>Klinische Studien</u>	

¹ Namen sind dem Auftraggeber der Expertise bekannt

	<p>Leo Pharma GmbH,</p> <p>Wyeth Pharma GmbH,</p> <p>Abbott GmbH & Co. KG,</p> <p>Biogen Idec GmbH,</p> <p>Serono GmbH</p>	<p>Daivonex[®] (Calcipotriol), Daivobet[®] (Calcipotriol + Betamethason)</p> <p>Enbrel[®] (Etanercept)</p> <p>Lantarel[®] (Methotrexat)</p> <p>Humira[®] (Adalimumab)</p> <p>Fumaderm[®] (Fumarsäureester)</p> <p>Raptiva[®] (Efalizumab)</p>
	<p><u>Vorträge</u></p> <p>Serono GmbH,</p> <p>Essex Pharma GmbH,</p> <p>Biogen Idec GmbH</p> <p><u>Klinische Studien</u></p> <p>Biogen Idec GmbH,</p> <p>Essex Pharma GmbH,</p> <p>Wyeth Pharma GmbH,</p> <p>Serono GmbH</p> <p>Seit 2006 Mitarbeiter der Intendis GmbH</p>	<p>Raptiva[®] (Efalizumab)</p> <p>Remicade[®] (Infliximab)</p> <p>Fumaderm[®] (Fumarsäureester)</p> <p>Fumaderm[®] (Fumarsäureester)</p> <p>Remicade[®] (Infliximab)</p> <p>Enbrel[®] (Etanercept)</p> <p>Lantarel[®] (Methotrexat)</p> <p>Raptiva[®] (Efalizumab)</p> <p>Nerisona[®] (Diflucortolonvalerat), Psorcutan[®] (Calcipotriol)</p> <p>Psorcutan Beta[®] (Calcipotriol + Betamethason)</p>
	<p><u>Vorträge/ Advisory Boards</u></p> <p>Abbott GmbH & Co. KG,</p> <p>Biogen Idec GmbH (vormals Fumapharm AG),</p> <p>Essex Pharma GmbH,</p> <p>Hermal GmbH & Co.,</p> <p>Intendis Dermatologie GmbH,</p> <p>Leo Pharma GmbH,</p> <p>Novartis Pharma GmbH,</p> <p>Serono GmbH,</p> <p>Wyeth Pharma GmbH</p> <p><u>Klinische Studien</u></p> <p>Abbott GmbH & Co. KG</p> <p>Biogen Idec GmbH (vormals Fumapharm AG),</p> <p>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,</p> <p>Essex Pharma GmbH,</p> <p>Leo Pharma GmbH,</p>	<p>Humira[®] (Adalimumab)</p> <p>Fumaderm[®] (Fumarsäureester)</p> <p>Remicade[®] (Infliximab)</p> <p>Psoradexan[®] (Dithranol)</p> <p>Psoralon[®] (Dithranol+Salicylsäure)</p> <p>Nerisona[®] (Diflucortolonvalerat), Psorcutan[®] (Calcipotriol)</p> <p>Psorcutan Beta[®] (Calcipotriol + Betamethason)</p> <p>Daivonex[®] (Calcipotriol), Daivobet[®] (Calcipotriol + Betamethason)</p> <p>Elidel[®] (Pimecrolimus)</p> <p>Sandimmun[®] (Ciclosporin)</p> <p>Raptiva[®] (Efalizumab)</p> <p>Enbrel[®] (Etanercept)</p> <p>Lantarel[®] (Methotrexat)</p> <p>Humira[®] (Adalimumab)</p> <p>Fumaderm[®] (Fumarsäureester)</p> <p>Remicade[®] (Infliximab)</p> <p>Daivonex[®] (Calcipotriol), Daivobet[®]</p>

	<p>Serono GmbH, UCB GmbH, Wyeth Pharma GmbH</p>	<p>(Calcipotriol + Betamethason) Raptiva® (Efalizumab) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat)</p>
	<p>Vorträge – Selbsthilfe bei Schuppenflechte (?)</p>	<p>(?)</p>
	<p><u>Finanzielle Zuwendungen</u> Biogen GmbH, Serono GmbH, Wyeth Pharma GmbH, Essex Pharma GmbH</p>	<p>Fumaderm® (Fumarsäureester) Raptiva® (Efalizumab) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat) Remicade® (Infliximab)</p>
	<p><u>Berater Tätigkeit/Vorträge/ Klinische Studien</u> Abbott GmbH & Co. KG, Biogen Idec GmbH (vormals Fumapharm AG), Centocor B.V., Essex Pharma GmbH, Intendis Dermatologie GmbH, Leo Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Serono GmbH, Wyeth Pharma GmbH</p>	<p>Humira® (Adalimumab) Fumaderm® (Fumarsäureester) Stelara® (Ustekinumab) Simponi® (Golimumab) Remicade® (Infliximab) Nerisona® (Diflucortolonvalerat), Psorcutan® (Calcipotriol) Psorcutan Beta® (Calcipotriol + Betamethason) Daivonex® (Calcipotriol), Daivobet® (Calcipotriol + Betamethason) Elidel® (Pimecrolimus) Sandimmun® (Ciclosporin) Raptiva® (Efalizumab) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat)</p>
	<p><u>Klinische Studien</u> Biogen Idec GmbH (vormals Fumapharm AG), Serono GmbH, Medimmune Inc., Centocor B.V.</p>	<p>Fumaderm® (Fumarsäureester) Raptiva® (Efalizumab) Biologics (noch kein Präparat mit entsprechender Zulassung) Stelara® (Ustekinumab) Simponi® (Golimumab)</p>

b) Niedergelassene Dermatologen (benannt vom BVDD)¹

	keine	
	<u>Advisory Board</u> Serono GmbH, Wyeth Pharma GmbH, <u>Vorträge</u> Serono GmbH, Leo Pharma GmbH, <u>Klinische Studien</u> Serono GmbH, Essex Pharma GmbH, Wyeth Pharma GmbH	Raptiva® (Efalizumab) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat) Raptiva® (Efalizumab) Daivonex® (Calcipotriol), Daivobet® (Calcipotriol + Betamethason) Raptiva® (Efalizumab) Remicade® (Infliximab) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat)
	Gutachtertätigkeit für HTA-Bericht (DIMDI) zur Therapie der Psoriasis	
	<u>Advisory Board</u> Serono GmbH, Essex Pharma GmbH, Wyeth Pharma GmbH, <u>Klinische Studien</u> Serono GmbH, Essex Pharma GmbH, Wyeth Pharma GmbH, Leo Pharma GmbH, Intendis Dermatologie GmbH	Raptiva® (Efalizumab) Remicade® (Infliximab) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat) Raptiva® (Efalizumab) Remicade® (Infliximab) Enbrel® (Etanercept) Lantarel® (Methotrexat) Daivonex® (Calcipotriol), Daivobet® (Calcipotriol + Betamethason) Nerisona® (Diflucortolonvalerat), Psorcutan® (Calcipotriol) Psorcutan Beta® (Calcipotriol + Betamethason)
	<u>Advisory Board</u> Serono GmbH	Raptiva® (Efalizumab)

¹ Namen sind dem Auftraggeber der Expertise bekannt

Erweiterte, multidisziplinäre Gruppe¹

	<u>Vorträge/Advisory Boards</u> Abbott GmbH & Co. KG, Biogen Idec GmbH (vormals Fumapharm AG), Essex Pharma GmbH, Hermal GmbH & Co., Intendis Dermatologie GmbH, Leo Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Serono GmbH, Wyeth Pharma GmbH <u>Klinische Studien</u> Abbott GmbH & Co. KG, Biogen Idec GmbH (vormals Fumapharm AG), Essex Pharma GmbH, Leo Pharma GmbH, Serono GmbH, UCB GmbH, Wyeth Pharma GmbH	Humira [®] (Adalimumab) Fumaderm [®] (Fumarsäureester) Remicade [®] (Infliximab) Psoradexan [®] (Dithranol) Psoralon [®] (Dithranol + Salicylsäure) Nerisona [®] (Diflucortolonvalerat), Psorcutan [®] (Calcipotriol) Psorcutan Beta [®] (Calcipotriol + Betamethason) Daivonex [®] (Calcipotriol), Daivobet [®] (Calcipotriol + Betamethason) Elidel [®] (Pimecrolimus) Sandimmun [®] (Ciclosporin) Raptiva[®] (Efalizumab) Enbrel [®] (Etanercept) Lantarel [®] (Methotrexat) Humira [®] (Adalimumab) Fumaderm [®] (Fumarsäureester) Remicade [®] (Infliximab) Daivonex [®] (Calcipotriol), Daivobet [®] (Calcipotriol + Betamethason) Raptiva[®] (Efalizumab) Enbrel [®] (Etanercept) Lantarel [®] (Methotrexat)
	keine Angaben	
	keine	
	<u>Zuschüsse</u> Serono GmbH, Leo Pharma GmbH, Intendis Dermatologie GmbH,	Raptiva[®] (Efalizumab) Daivonex [®] (Calcipotriol), Daivobet [®] (Calcipotriol + Betamethason) Nerisona [®] (Diflucortolonvalerat),

¹ Namen sind dem Auftraggeber der Expertise bekannt

	Biogen Idec GmbH	Psorcutan® (Calcipotriol) Psorcutan Beta® (Calcipotriol + Betamethason) Fumaderm® (Fumarsäureester)
	keine	

*stimmberichtigte Teilnehmer am Konsensusverfahren

Literatur

1. Bekelman JE, Li Y, Gross CP: Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454-465.
2. Bero LA, Rennie D: Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12: 209-37.
3. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-1170.
4. Schott G, Pachi H, Limbach U et al.: The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 279-285.
5. Schott G, Pachi H, Limbach U et al.: The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 2: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on authorship, access to trial data, and trial registration and publication. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 295-301.
6. Hart D: Ärztliche Leitlinien. In: Rieger H-J (Hrsg.): *Lexikon des Arztrechts*. 2. Aufl., Heidelberg: Verlag C. F. Müller, 2001.
7. Lelgemann M, Lang B, Kunz R, Antes G: [Clinical guidelines. What do doctors and patients get from them]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 48: 215-220.
8. Stöhr K: Leitlinien, Richtlinien und ärztliche Haftung. In: Müller GOE, Stein T (Hrsg.): *Festschrift für Günther Hirsch*. München: Verlag C. H. Beck, 2011; 431-441.
9. Schunemann H: [Integrative assessment of evidence in healthcare: the GRADE system]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2009; 103: 261-268.
10. Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice, Institute of Medicine: Lo B, Field MJ (Hrsg.): *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice*. Washington D.C.: National Academies Press, 2009.
11. Thompson DF: Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993; 329: 573-6.
12. Medical Professionalism Project: Medical professionalism in the new millennium: a physicians' charter. *Lancet* 2002; 359: 520-522.
13. Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D (Hrsg.): *Interessenkonflikte in der Medizin: Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011.
14. Taylor R, Giles J: Cash interests taint drug advice. *Nature* 2005; 437: 1070-1071.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: AWMF online - das Portal der wissenschaftlichen Medizin: <http://awmf.org/>. Zuletzt geprüft: 16. März 2010.
16. Kopp I: Erstellung und Handhabung von Leitlinien aus Sicht der AWMF. *MKG-Chirurg* 2010; 2: 79-85.

17. AGREE Collaboration: Checkliste zur Qualitätsbeurteilung von Leitlinien (AGREE-Instrument): <http://www.agreecollaboration.org/pdf/de.pdf>. Köln: Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung; Bern: Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte FMH; deutschsprachige Version: Januar 2002. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2011.
18. AGREE Next Steps Consortium: AGREE II-Instrument: <http://www.agreetrust.org/?o=1397>. The AGREE Research Trust, May 2009. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2011.
19. Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument DELBI: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinienbewertung/delbi>. Stand: Februar 2011. Zuletzt geprüft: 15. August 2011.
20. Alonso-Coello P, Irfan A, Sola I et al.: The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care* 2010; 19: e58.
21. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010.
22. Pfizer Pharma GmbH: Neurontin® 100/300/400 mg Hartkapseln. Stand: Juni 2011.
23. FDA: FDA Approved Drug Products: Neurontin: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=NEURONTIN>. FDA Center for Drug Evaluation and Research, Office of Communications, Division of Information Services. Zuletzt geprüft: 15. August 2011.
24. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS: Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006; 145: 284-293.
25. Landefeld CS, Steinman MA: The Neurontin legacy - marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med* 2009; 360: 103-106.
26. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K: Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009; 361: 1963-1971.
27. Abramson J: Expert report of John Abramson, MD.: <http://dida.library.ucsf.edu/pdf/oxx18v10>. Neurontin Marketing and Sales Practices Litigation, MDL #1629, Docket #04-10981; 11. August 2008. Zuletzt geprüft: 19. März 2010.
28. Dickersin K: Reporting and other biases in studies of Neurontin for migraine, psychiatric/bipolar disorders, nociceptive pain, and neuropathic pain: http://www.prescriptionaccess.org/docs/neurontin_exh_O.pdf. 10. August 2008. Zuletzt geprüft: 19. März 2010.
29. EMA: Public statement on Raptiva (efalizumab): Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500009129.pdf. London, 3. August 2009; Doc. Ref. EMEA/487107/2009. Zuletzt geprüft: 15. August 2011.
30. Nast A, Kopp IB, Augustin M et al.: [S3-Guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4 Suppl 2: S1-126.
31. Dünneweber C: Einfluss pharmazeutischer Unternehmen auf die Empfehlung ärztlicher Leitlinien. Berlin School of Public Health an der Charité, Weiterbildender Masterstudiengang "Master of Public Health". Masterarbeit, vorgelegt am 30. September 2010.

32. Cosgrove L, Krinsky S, Vijayaraghavan M, Schneider L: Financial ties between DSM-IV panel members and the pharmaceutical industry. *Psychother Psychosom* 2006; 75: 154-160.
33. Cosgrove L, Bursztajn HJ, Krinsky S et al.: Conflicts of interest and disclosure in the American Psychiatric Association's Clinical Practice Guidelines. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 228-232.
34. Buchan HA, Currie KC, Lourey EJ, Duggan GR: Australian clinical practice guidelines - a national study. *Med J Aust* 2010; 192: 490-494.
35. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS: Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002; 287: 612-617.
36. Holloway RG, Mooney CJ, Getchius TS et al.: Invited Article: Conflicts of interest for authors of American Academy of Neurology clinical practice guidelines. *Neurology* 2008; 71: 57-63.
37. Mendelson TB, Meltzer M, Campbell EG et al.: Conflicts of interest in cardiovascular clinical practice guidelines. *Arch Intern Med* 2011; 171: 577-584.
38. Papanikolaou GN, Baltogianni MS, Contopoulos-Ioannidis DG et al.: Reporting of conflicts of interest in guidelines of preventive and therapeutic interventions. *BMC Med Res Methodol* 2001; 1: 3.
39. Gerken M, Kopp I, Lelgemann M: Angaben zu Interessenkonflikten in S2-/S3-Leitlinien. In: EbM – ein Gewinn für die Arzt-Patient-Beziehung ? Forum Medizin 21 der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität & 11. EbM-Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Salzburg, 25.–27.02.2010. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House, 2010; Doc10ebm114.
40. Cosgrove L, Bursztajn HJ, Krinsky S: Developing unbiased diagnostic and treatment guidelines in psychiatry. *N Engl J Med* 2009; 360: 2035-2036.
41. Häuser W, Thieme K, Turk DC: Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain* 2010; 14: 5-10.
42. KDOQI, National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S11-145.
43. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al.: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-3205.
44. Hirsh J, Guyatt G: Clinical experts or methodologists to write clinical guidelines? *Lancet* 2009; 374: 273-275.
45. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED et al.: The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1089-1134.
46. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA et al.: Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; 37: 3124-3157.
47. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 2: acute stroke. The American Heart Association

in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102: 1204-1216.

48. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27 (Suppl. 2): S1-S152.

49. Karkouti K, Beattie WS, Crowther MA et al.: The role of recombinant factor VIIa in on-pump cardiac surgery: proceedings of the Canadian Consensus Conference. *Can J Anaesth* 2007; 54: 573-582.

50. Fletcher JP: Comment on: Genesis of medical thromboprophylaxis guidelines in Australia: a need for transparency and standardisation in guideline development. *Med J Aust* 2009; 190: 450.

51. The Australian COX-2-Specific Inhibitor (CSI) Prescribing Group: Considerations for the safe prescribing and use of COX-2-specific inhibitors. *Med J Aust* 2002; 176: 328-331.

52. The NESP Usage Guidelines Group, Aljama P, Bommer J et al.: Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 3): 22-28.

53. Hietanen P: Does the expert panel at the St Gallen meeting provide an unbiased opinion about the management of women with early breast cancer? *Ann Oncol* 2009; 20: 1749-1751.

54. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G et al.: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *J Hypertens* 1999; 17: 151-185.

55. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.

56. Dent J, Jones R, Kahrilas P, Talley NJ: Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *BMJ* 2001; 322: 344-347.

57. Laupacis A: On bias and transparency in the development of influential recommendations. *CMAJ* 2006; 174: 335-336.

58. Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL: Surviving sepsis - practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med* 2006; 355: 1640-1642.

59. Coyne DW: Influence of industry on renal guideline development. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 3-7.

60. Fourtounas C: Evidence-based or stock market-driven nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 690-691.

61. Haines IE, Olver I: Are guidelines on use of colony-stimulating factors in solid cancers flawed? *Intern Med J* 2009; 39: 259-262.

62. Kahn JM, Rubenfeld GD: Financial disclosures in clinical practice guidelines. *Crit Care Med* 2010; 38: 1755-1756.

63. Lenzer J: Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the "brain attack" campaign. *BMJ* 2002; 324: 723-729.

64. Millar JA: Genesis of medical thromboprophylaxis guidelines in Australia: a need for transparency and standardisation in guideline development. *Med J Aust* 2009; 190: 446-450.
65. Van Der Weyden MB: Clinical practice guidelines: time to move the debate from the how to the who. *Med J Aust* 2002; 176: 304-305.
66. Edmonds JP, Day RO, Bertouch JV: The road to consensus: considerations for the safe use and prescribing of COX-2-specific inhibitors. *Med J Aust* 2002; 176: 332-334.
67. Helie F, Hardy JF: Anesthesiologists and the pharmaceutical industry: awareness is paramount. *Can J Anaesth* 2007; 54: 1026-1027.
68. Flawed WHO recommendations on hypertension: WHO has damaged its reputation. *Prescrire Int* 1999; 8: 121-123.
69. Ingelfinger JR: Through the looking glass: anemia guidelines, vested interests, and distortions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 415-417.
70. Tonks A: Lyme wars. *BMJ* 2007; 335: 910-912.
71. Waldum HL, Brenna E: Gastro-oesophageal reflux disease in general practice. Last year's guidelines are probably biased. *BMJ* 2002; 324: 485-486.
72. Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD et al.: Author Reply to: Does the expert panel at the St Gallen meeting provide an unbiased opinion about the management of women with early breast cancer? *Ann Oncol* 2009; 20: 1751-1752.
73. Saver JL, Kidwell CS, Starkman S: Commentary: Thrombolysis in stroke: it works! *BMJ* 2002; 324: 727-729.
74. Jones R, Dent J, Kahrilas P, Talley NJ: Gastro-oesophageal reflux disease in general practice. Last year's guidelines are probably biased - Author's response. *BMJ* 2002; 324: 485-486.
75. Rosumeck S, Sporbeck B, Rzany B, Nast A: Disclosure of potential conflicts of interest in dermatological guidelines in Germany - an analysis - status quo and quo vadis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 297-304.
76. Stone MA, Wilkinson JC, Charpentier G et al.: Evaluation and comparison of guidelines for the management of people with type 2 diabetes from eight European countries. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 252-260.
77. Vitry AI, Zhang Y: Quality of Australian clinical guidelines and relevance to the care of older people with multiple comorbid conditions. *Med J Aust* 2008; 189: 360-365.
78. Shimbo T, Fukui T, Ishioka C et al.: Quality of guideline development assessed by the Evaluation Committee of the Japan Society of Clinical Oncology. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 227-233.
79. Nast A, Spuls PH, Ormerod AD et al.: A critical appraisal of evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris: 'AGREE-ing' on a common base for European evidence-based psoriasis treatment guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 782-787.
80. Tan JK, Wolfe BJ, Bulatovic R et al.: Critical appraisal of quality of clinical practice guidelines for treatment of psoriasis vulgaris, 2006-2009. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2389-2395.

81. Wennekes L, Hermens RP, van HK et al.: Possibilities for transborder cooperation in breast cancer care in Europe: a comparative analysis regarding the content, quality and evidence use of breast cancer guidelines. *Breast* 2008; 17: 464-471.
82. Therapie der Migräne. In: Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008; 579-595.
83. Therapie neuropathischer Schmerzen. In: Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008; 630-639.
84. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) e.V.: S3-Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen": http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-001_S3_Behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_Schmerzen_aktualisiert_e_Fassung_04-2009_05-2011.pdf. AWMF-Register Nr. 041/001; Stand: 21. Mai 2007, inkl. Änderungen vom 20. April 2009. Zuletzt geprüft: 30. August 2011.
85. Mathew NT, Rapoport A, Saper J et al.: Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41: 119-128.
86. Serpell MG: Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-566.
87. Gabapentin (Neurontin): strategisch Studiendaten manipuliert. *arznei-telegramm* 2008; 39: 121.
88. Backonja M, Glanzman RL: Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25: 81-104.
89. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA: Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3: CD005452.
90. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards J, Moore RA: WITHDRAWN: Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; Issue 3: CD005452.
91. National Institute for Health and Clinical Excellence: Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11580/33376/33376.pdf>. NICE technology appraisal guidance 103. Issue date: July 2006, re-issued: December 2009. Zuletzt geprüft: 1. Juni 2011.
92. Woolacott N, Hawkins N, Mason A et al.: Efalizumab and Etanercept for the Treatment of Psoriasis: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11579/33369/33369.pdf>. CRD/CHE Technology Assessment Group; Technology Assessment Report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence, February 2005. Zuletzt geprüft: 1. Juni 2011.
93. Claes C, Kulp W, Greiner W et al.: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis. Bd. 34, Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA). Köln: DIMDI, 2006.
94. ACD2058g. Phase III, randomised double blind placebo-controlled study evaluating 12 weeks of therapy with XOMA1 efalizumab administered subcutaneously (SC), followed by either continued treatment for an additional 12 weeks or re-treatment for 12 weeks following

- a relapse. In: Clinical and cost effectiveness of efalizumab (Raptiva) for moderate to severe psoriasis. [Industry submission]. Feltham: Serono Ltd., 2004.
95. ACD2600g. Phase IIIb, randomised, double-blind, parallel group, placebocontrolled, multicentre study evaluating 12 weeks therapy with subcutaneously administered Genentech efalizumab in adults with moderate to severe psoriasis who are candidates for systemic therapy. In: Clinical and cost effectiveness of efalizumab (Raptiva) for moderate to severe psoriasis. [Industry submission]. Feltham: Serono Ltd., 2004.
96. IMP24011. Phase III, randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre study evaluating 12 weeks subcutaneous therapy with Genentech efalizumab in patients with moderate to severe psoriasis who are candidates for systemic therapy. In: Clinical and cost effectiveness of efalizumab (Raptiva) for moderate to severe psoriasis. [Industry submission]. Feltham: Serono Ltd., 2004.
97. Serono Europe Ltd.: Fachinformation "Raptiva®". Stand: September 2004.
98. Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG et al.: Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 614-624.
99. Menter A, Kosinski M, Bresnahan BW et al.: Impact of efalizumab on psoriasis-specific patient-reported outcomes. Results from three randomized, placebo-controlled clinical trials of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 27-38.
100. Dünneweber C: Selektive Veröffentlichung von Studienergebnissen in der medizinischen Forschung – Interessen industrieller Sponsoren sind bedeutsamer als der Schutz der Bevölkerung. Hausarbeit (unveröffentlicht) im Fach Gesundheitspolitik im Rahmen des Studienganges "Master of Public Health" der Berlin School of Public Health an der Charité im Wintersemester 2009/ 2010.
101. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. Erarbeitet von einer Ad-hoc-Kommission der AWMF und verabschiedet vom Präsidium der AWMF am 23. April 2010. Zuletzt geprüft: 15. September 2011.
102. Neuman J, Korenstein D, Ross JS, Keyhani S: Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ* 2011; 343: d5621.
103. Gale EA: Conflicts of interest in guideline panel members. *BMJ* 2011; 343: d5728.
104. Gellene D: Strengthening Bones, Raising Questions: Amgen's ties to kidney research are suspect to some experts. *Los Angeles Times* vom 24. April 2004.
105. Interessenkonflikte: Kollektive Amnesie bei Demenz-Leitlinie: <http://gesundheit.blogger.de/stories/1714551/>. Diskussionsblog, begonnen am 18. Oktober 2010. Link zuletzt geprüft: 15. Dezember 2011.
106. Egidi G: Ein Psychiater, die Demenz und ein kundiger Internet-Blogger. *Z Allg Med* 2011; 87: 123-126.
107. Schott G, Lieb K, Ludwig W-D: Auswirkungen von Interessenkonflikten auf Arzneimittelstudien. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D (Hrsg.): *Interessenskonflikte in der Medizin - Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2011; 265-279.

108. Baron R: Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen: cme.aerzteblatt.de/kompakt 2009 (2): 32a: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/sslcme.asp?id=64643>. Zuletzt geprüft: 8. September 2011.
109. Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. In: Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005; 531-544.
110. Lelgemann M, Sauerland S: [Fraudulent studies, unpublished data and their effect on the development of guidelines and evidence-based recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2010; 104: 284-291.
111. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM et al.: Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009; 301: 831-841.
112. Hofelich V: Ergebnisse zur Evaluation der S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris in Deutschland: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000006571/Promotion_online.pdf?hosts. Dissertation; Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, Januar 2010. Zuletzt geprüft: 15. August 2011.
113. Kassirer JP: Stacking the deck. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 212.
114. Lewis SZ: Building a better guideline: overcoming challenges and establishing transparency: http://www.guidelines.gov/expert/commentary.aspx?file=Building_A_Guideline.inc&page=archive. National Guideline Clearinghouse™ (NGC) Expert Commentary, April 2008. Zuletzt geprüft: 13. April 2010.
115. Schunemann HJ, Woodhead M, Anzueto A et al.: A vision statement on guideline development for respiratory disease: the example of COPD. *Lancet* 2009; 373: 774-779.
116. Camilleri M, Cortese DA: Managing conflict of interest in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 607-14.
117. Sniderman AD, Furberg CD: Why guideline-making requires reform. *JAMA* 2009; 301: 429-431.
118. Rothman DJ, McDonald WJ, Berkowitz CD et al.: Professional medical associations and their relationships with industry: a proposal for controlling conflict of interest. *JAMA* 2009; 301: 1367-1372.
119. Steinbrook R: Controlling conflict of interest - proposals from the Institute of Medicine. *N Engl J Med* 2009; 360: 2160-2163.
120. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J et al.: The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med* 2010; 152: 738-741.
121. Buchner B, Schmacke N: Standardfestlegung unter Dissens. *Gesundheitsrecht* 2010; 9: 169-175.
122. Our correspondence with the World Health Organization about the hypertension guidelines. *Prescrire Int* 1999; 8: 190-191.
123. Clinical practice guidelines and conflict of interest. *CMAJ* 2005; 173: 1297.

124. Howlett MC, Lillie D: The Canadian Diabetes Association guidelines: putting the evidence first. *CMAJ* 2006; 174: 333-334.
125. Durbin CG, Jr.: Is industry guiding the sepsis guidelines? A perspective. *Crit Care Med* 2007; 35: 689-691.
126. Van Wyck D, Eckardt K-U, Uhlig K et al.: Response to "Influence of Industry on Renal Guideline Development". *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 13-14.
127. Shaldon S: Conflict of interest in clinical guidelines should be avoided. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1771.
128. Johnson L, Stricker RB: Attorney General forces Infectious Diseases Society of America to redo Lyme guidelines due to flawed development process. *J Med Ethics* 2009; 35: 283-288.
129. Johnson L, Stricker RB: The Infectious Diseases Society of America Lyme guidelines: a cautionary tale about the development of clinical practice guidelines. *Philos Ethics Humanit Med* 2010; 5: 9.
130. Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ et al.: Scientific evidence and best patient care practices should guide the ethics of Lyme disease activism. *J Med Ethics* 2011; 37: 68-73.
131. Lantos PM, Charini WA, Medoff G et al.: Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1-5.
132. Parrillo JE: Financial disclosures in clinical practice guidelines: Response from the Editor-in-Chief of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2010; 38: 1756-1757.
133. Gallardo CR, Rigau D, Irfan A et al.: Quality of tuberculosis guidelines: urgent need for improvement. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1045-1051.
134. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C: Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology* 2010; 254: 261-269.
135. Gorman SK, Chung MH, Slavik RS et al.: A critical appraisal of the quality of critical care pharmacotherapy clinical practice guidelines and their strength of recommendations. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1636-1643.
136. Hegarty K, Gunn J, Blashki G et al.: How could depression guidelines be made more relevant and applicable to primary care? A quantitative and qualitative review of national guidelines. *Br J Gen Pract* 2009; 59: e149-e156.
137. Lopez-Olivo MA, Kallen MA, Ortiz Z et al.: Quality appraisal of clinical practice guidelines and consensus statements on the use of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1625-1638.
138. Lo Vecchio A., Giannattasio A, Duggan C et al.: Evaluation of the quality of guidelines for acute gastroenteritis in children with the AGREE instrument. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 183-189.
139. Misso ML, Pitt VJ, Jones KM et al.: Quality and consistency of clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoarthritis of the hip and knee: a descriptive overview of published guidelines. *Med J Aust* 2008; 189: 394-399.

140. Navarro Puerto MA, Ibarluzea IG, Ruiz OG et al.: Analysis of the quality of clinical practice guidelines on established ischemic stroke. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24: 333-341.
141. Potting C, Mistiaen P, Poot E et al.: A review of quality assessment of the methodology used in guidelines and systematic reviews on oral mucositis. *J Clin Nurs* 2009; 18: 3-12.
142. Stephenson I, Clark TW, Pareek M: Antiviral treatment and prevention of seasonal influenza: a comparative review of recommendations in the European Union. *J Clin Virol* 2008; 42: 244-248.
143. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al.: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.
144. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C et al.: Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909-2917.
145. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolì S: Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 280-285.
146. Gorson KC, Schott C, Herman R et al.: Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 251-252.
147. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK et al.: Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 3073-3080.
148. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK et al.: A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2004-2013.
149. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB et al.: Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 425-433.
150. Menter A, Gordon K, Carey W et al.: Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 31-38.
151. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG et al.: The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 665-674.