

# 3 Interessenkonflikte und Leitlinien

David Klemperer und Klaus Lieb

C. Günster | J. Klauber | D. Klemperer | M. Nothacker | B.-P. Robra | C. Schmuker (Hrsg.) Versorgungs-Report. Leitlinien – Evidenz für die Praxis.

DOI 10.32745/9783954668007-3, © MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin 2023

Interessenkonflikte gehen mit Biasrisiken einher, die zu verzerrten Bewertungen entscheidungsrelevanter Informationen und damit zu fehlerhaften fachlichen Entscheidungen führen können. Die Entwicklung von Leitlinienempfehlungen erfordert daher eine Methodik, die das Biasrisiko von Interessenkonflikten minimiert. Ein wichtiger Verursacher von Interessenkonflikten ist die pharmazeutische Industrie mit ihrer doppelten Zielsetzung Gewinnorientierung und Patientenwohl. Ihre Kooperation mit Ärztinnen und Ärzten und ihren Organisationen ist regelhaft Teil der pharmazeutischen Wertschöpfungskette. Dabei setzt oder verstärkt sie dem Patientenwohl nachrangige, sekundäre Interessen aufseiten der Ärztinnen und Ärzte, die dem primären Interesse der guten Patientenversorgung entgegenstehen können. Das Regelwerk der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben dient der Validität und der Vertrauenswürdigkeit der Leitlinienempfehlungen.

Conflicts of interest are associated with a risk of bias, which can lead to biased assessment of decision-relevant infor-

mation and thus to erroneous professional decisions. The development of guideline recommendations therefore requires a methodology that minimizes the bias risk of conflicts of interest. An important source of conflicts of interest is the pharmaceutical industry with its dual objectives of profit orientation and patient welfare. Its cooperation with physicians and their organizations is a regular part of the pharmaceutical value chain. The pharmaceutical industry places or reinforces secondary interests on the side of physicians that are subordinate to the patient's well-being, which may conflict with the primary interest of good patient care. The rules of the Association of the Scientific Medical Societies (AWMF) for the declaration of interests and handling of conflicts of interest in guideline projects serve to ensure the validity and trustworthiness of guideline recommendations.

## 3.1 Was ist ein Interessenkonflikt?

Das Wort Interesse hat u.a. die Bedeutung von Nutzen, Vorteil, Bestrebung (lat. interesse: gelegen sein, von Nutzen sein). Interesse geht

stets mit Motivation einher, also Prozessen, die mit dem Setzen und Bewerten von Zielen zusammenhängen und einer Handlung vorausgehen (Achtziger et al. 2022). Ein Konflikt von Interessen liegt vor, wenn zwei oder mehr Interessen nebeneinander oder einander ausschließend bestehen, von denen eines aus ethischen Gründen vorrangig ist und das andere daher nicht auf Kosten des einen verwirklicht werden sollte. Ausschlaggebend für die Problematik und Relevanz von Interessenkonflikten im Zusammenhang mit medizinischen Leitlinien sind die in derartigen Konfliktsituationen entstehenden Auswirkungen auf das Urteilsvermögen, die zu einer verzerrten Bewertung von entscheidungsrelevanten Informationen und damit fachlichen Entscheidungen zuungunsten des Patientenwohls führen können.

Der Begriff Interessenkonflikt wurde Anfang der 1980er-Jahre in die Medizin eingeführt und bezog sich auf die Entstehung eines profitorientierten „medizinisch-industriellen Komplexes“ (Relman 1980). Die seit 1984 geforderte Erklärung von Interessenkonflikten im *New England Journal of Medicine* bezog sich auf die finanzielle Unterstützung der Autorinnen und Autoren durch Firmen, die ein unmittelbares Interesse an den Ergebnissen einer Studie haben, sowie auf finanzielle Beteiligungen von Autorinnen und Autoren an Firmen und auf finanziell vorteilhafte Arrangements, wie z.B. bezahlte Beratungs- und Vortragstätigkeit für Firmen (Relman 1984).

Unter den zahlreichen Definitionen hat sich in Deutschland die folgende von Thompson (1993) entwickelte und vom Institute of Medicine (IOM 2011, heute: National Academy of Medicine) und der AWMF übernommene Definition durchgesetzt.

„Interessenkonflikte sind definiert 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“ (AWMF 2020, S. 28).

Eine ergänzende Definition sieht die Ärztin bzw. den Arzt in ihrer Beziehung zu ihren Patientinnen und Patienten in der Rolle eines Treuhänders, dem die Patientinnen bzw. die Patienten ihre Gesundheit mit der Verpflichtung anvertrauen, loyal und allein zu ihrem Wohl tätig zu sein. Interessenkonflikte sind aus dieser Sicht Situationen, die diese Verpflichtung zur Loyalität infrage stellen (Rodwin 2011, S. 15).

### 3.1.1 Primäre Interessen

Das primäre Interesse beruht auf der Verpflichtung der Ärzteschaft als Profession gegenüber den Patientinnen und Patienten und der Gesellschaft. Sie sind in der ärztlichen Berufsordnung (BÄK 2022a) verpflichtend vorgegeben: Das oberste Anliegen – gleichbedeutend mit dem primären Interesse – sind die Gesundheit und das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten. Das primäre Interesse ist somit auf der Mikroebene der Arzt-Patient-Beziehung die bestmögliche Lösung des Gesundheitsproblems unter Wahrung der Autonomie der Patientinnen und Patienten. Weil es sich bei der Entwicklung von Leitlinien um eine wissenschaftlich-forschende Tätigkeit handelt, gelten hier die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung des Weltärztebundes, die zuletzt 2013 aktualisiert wurden (Weltärztebund 2013), auf die die ärztliche Berufsordnung in § 15 Abs. 3 verweist. Angewendet auf die Leitlinienentwicklung ist das vorrangige Ziel – das primäre Interesse –, das Patientenwohl mithilfe präventiver, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen zu verbessern (Weltärztebund 2013, Ziffer 6).

### 3.1.2 Sekundäre Interessen

Sekundäre Interessen umfassen ein breites Spektrum von Sachverhalten. Um Interessen-

konflikte handelt es sich, wenn das Vorliegen dieser sekundären Interessen das Risiko birgt, entgegen den primären Interessen zu urteilen oder zu handeln. Zu den sekundären Interessen zählen finanziell vorteilhafte Beziehungen zu Herstellern von Arzneimitteln und Medizinprodukten, beruflicher Aufstieg, soziale Anerkennung, Macht, Begünstigung von nahestehenden Personen sowie Bindung an bestimmte Ideen und Konzepte im Sinne von intellektuellen Interessen. Sekundäre Interessen sind nicht per se illegitim, manche, wie z.B. beruflicher Aufstieg und soziale Anerkennung, können vielmehr erstrebenswerter oder gar notwendiger Bestandteil professioneller Praxis sein. Das „Guidelines International Network“ schlägt in Erweiterung der Definition von Interessenkonflikten eine Unterscheidung von direkten finanziellen Interessenkonflikten und indirekten Interessenkonflikten vor (Schünemann et al. 2015). Indirekte Interessenkonflikte werden auch als immaterielle oder akademische Interessenkonflikte bezeichnet; sie beziehen sich auf persönliche Vorteile, wie Förderung der wissenschaftlichen Karriere oder Verbesserung des Renommees in einer medizinischen Fachgruppe. Diese Art von Interessen geht nicht mit einem unmittelbaren finanziellen Vorteil einher, kann aber im Verlauf zu erhöhtem Einkommen führen. Das Konzept direkter finanzieller und indirekter Interessenkonflikte legt die AWMF in ihrem Formular zur Erklärung von Interessen für Mitglieder von Leitliniengruppen zugrunde.

### 3.1.3 Exkurs: Befangenheit

Dem Konzept Interessenkonflikt entspricht im juristischen Bereich die „*Besorgnis der Befangenheit*“. Da es auch in den Urteilen von Richtern um die Sicherstellung von Neutralität und Objektivität geht, soll dieses Konzept hier genannt werden. Befangenheit besteht demnach bei Richtern, wenn „ein Grund vorliegt, der ge-

eignet ist, Misstrauen gegen die Unparteilichkeit eines Richters zu rechtfertigen“ (§ 24 Abs. 2 Strafprozessordnung). Der Bundesgerichtshof hat dazu in einem Urteil ausgeführt, dass das Misstrauen gerechtfertigt ist, wenn bei vernünftiger Würdigung aller Umstände Anlass zum Zweifel an der Unvoreingenommenheit besteht, wobei die Beurteilung stets im Hinblick auf das konkrete Verfahren und den konkreten Verfahrensgegenstand zu erfolgen hat und es keine verfahrensübergreifende Generalablehnung geben darf (Bundesgerichtshof 2012). Über das Formblatt der AWMF werden die Interessen der Leitliniengruppenmitglieder erfasst, anschließend bewerten Dritte die Interessen auf ihr Konfliktpotenzial hinsichtlich des „konkreten Verfahrensgegenstandes“ (s. S. 9).

### 3.1.4 Selbstwahrnehmung von Interessenkonflikten

Personen mit Interessenkonflikten sehen sich selbst zumeist nicht gefährdet, in ihrem Urteil beeinflusst zu werden, halten aber häufig andere Personen in vergleichbaren Konfliktkonstellationen in ihrer Unabhängigkeit für gefährdet. Dieses Wahrnehmungsmuster findet sich in einer Vielzahl von Studien (z.B. Lieb u. Brandtönes 2010) und wird mit Begriffen wie „bias blind spot“, „Resistenzillusion“ oder „third person effect“ bezeichnet. Aus dem Bias in der Beurteilung des eigenen Bias folgt die Notwendigkeit einer externen Bewertung von Interessen(konflikten).

### 3.1.5 Bewertung und Regulierung von Interessenkonflikten

Die Bewertung und Regulierung von Interessenkonflikten im Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung haben zum Ziel, den Einfluss sekundärer Interessen zu minimieren, Gefährdungen des Patientenwohls zu vermeiden

und das Vertrauen in die Leitlinien zu fördern. Die Bewertung sollte prospektiv und mithilfe expliziter Kriterien erfolgen. Die Schwere eines Interessenkonflikts wird auf Grundlage der Wahrscheinlichkeit einer unangemessenen Beeinflussung und des daraus folgenden Schadens bewertet (Thompson 1993).

Nach Thompson (1993) nimmt die **Wahrscheinlichkeit einer Beeinflussung** mit steigender Bedeutung oder Höhe des persönlichen Vorteils (value of secondary interest) zu. Eine untere Grenze für finanzielle Zuwendungen, unterhalb derer keine Beeinflussung stattfindet, scheint es nicht zu geben, vielmehr wurde eine Beeinflussung schon in Verbindung mit Zuwendungen ohne nennenswerten materiellen Wert nachgewiesen (z.B. Lieb u. Scheurich 2014). Das **Ausmaß des Konflikts** (scope of conflict) bezieht sich auf die Dauer und Tiefe der Beziehung, die den Konflikt hervorbringt. So dürfte eine über Jahre dauernde bezahlte Vortragstätigkeit für Produkte einer oder mehrerer pharmazeutischer Firmen das Risiko für Beeinflussung stärker erhöhen als ein einzelner Vortrag. Das **Ausmaß des Ermessensspielraums** (extent of discretion) bei der Beurteilung von medizinischen Sachverhalten und beim Treffen medizinischer Entscheidungen dürfte mit dem Risiko für unangemessene Beeinflussung zusammenhängen.

Die **Schwere eines Interessenkonflikts** bezieht sich auf drei Bereiche: die Bedeutung des primären Interesses, das Ausmaß der Folgen sowie die Rechenschaftspflicht (Thompson 1993). Die *Bedeutung des primären Interesses* bezieht sich auf die negativen Konsequenzen einer falschen Empfehlung infolge einer verzerrten Beurteilung. Hier kann es durch falsche Behandlung zu direkten Schäden bei Patienten kommen und indirekt zu Vertrauensverlusten in das System der Leitlinienerstellung und in die Integrität von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und Ärztinnen und Ärzten. Beim *Ausmaß der Folgen* kann zwischen der Anzahl betroffener Patientinnen und Patienten und der

Relevanz der Behandlung unterschieden werden. Eine verzerrte Beurteilung der Nutzen-Schaden-Bilanz eines Arzneimittels infolge eines Geschenks in Verbindung mit einseitiger Information durch eine Pharmavertreterin schädigt eine überschaubare Zahl der Patientinnen und Patienten der jeweiligen Ärztin. Eine falsche Empfehlung in einer Leitlinie hat dagegen ein erheblich größeres Schadenspotenzial, da sie eine Grundlage für die Behandlungsentscheidungen zahlreicher Ärztinnen und Ärzten mit ihren jeweiligen Patientinnen und Patienten darstellt. Schließlich sind Interessenkonflikte bei eingeschränkter *Rechenschaftspflicht* (accountability) als schwer zu bewerten. Rechenschaftspflicht bezeichnet in diesem Zusammenhang die Überprüfbarkeit der Entscheidungen und Bewertungen von Ärztinnen und Ärzten und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern durch Personen, Institutionen oder Behörden ohne Interessenkonflikte. Die Aussicht darauf, eine Entscheidung früher oder später einer externen Stelle gegenüber rechtfertigen zu müssen, dürfte die Motivation bezüglich Durchsetzung sekundärer eigennütziger Interessen mindern. Das Kriterium Rechenschaftspflicht kommt in der Leitlinienentwicklung eher nicht zum Tragen, weil Bewertungen und Entscheidungen in der Regel vor der Gruppe zu begründen sind.

### 3.2 Die Bedeutung der Ärzteschaft für die pharmazeutische Industrie

Eine Industrie, die im Jahr 2021 einen weltweiten Umsatz von 1.424 Mrd. Dollar (Herstellerabgabepreise) erzielte mit avisierten Umsätzen von 1.800 Mrd. Dollar für 2026 (IQVIA 2022, S. 27), überlässt nichts dem Zufall. Ein Studium der einschlägigen Literatur (z.B. Umbach 2022; Trilling 2015; Ding et al. 2014; Kölbel 2018) ergibt ein in wesentlichen Aspekten übereinstimmendes Bild.

### 3.2.1 Geschäftsmodell

Die Zielsetzung von Unternehmen ist die Gewinnerzielung (Business Roundtable 1997). Das Geschäftsmodell der pharmazeutischen Industrie besteht in erster Linie in der Vermarktung patentierter, vor Marktkonkurrenz geschützter Arzneimittel. Dabei handelt es sich um neue pharmakologische Substanzen (new chemical entities) oder um Molekülvarianten bereits zugelassener Substanzen (Analogpräparate, follow-on drugs, me-too drugs). Die Patentlaufzeit bereits zugelassener Substanzen kann durch Veränderung der Darreichungsform oder andere Strategien verlängert werden (life-cycle extension strategies, Kappe 2014), was bei Fehlen eines therapeutischen Vorteils kritisch als „evergreening“ bezeichnet wird (Abbas 2019).

Als pharmazeutische Wertschöpfungskette wird der Weg von der Forschung und Entwicklung über Herstellung, Zulassung bis hin zur Markteinspeisung einer neuen Substanz bezeichnet (Kölbel 2018, S. 5; Singh u. Jayanti 2014, S. 703ff.). Der Aufwand für die Entwicklung neuer, marktfähiger Substanzen ist hoch, auch wenn die Berechnungen der Industrie höher sind als die von neutralen Untersuchern (Wouters et al. 2020). Die Entwicklung kann in jeder Phase scheitern, auch nach Markteintritt kann es zum Widerruf der Zulassung kommen. Die angefallenen Kosten müssen in solchen Fällen abgeschrieben werden. Da nach Ablauf des Patents der Preis durch die Konkurrenz von Generika zumeist stark sinkt, ist es für den Geschäftserfolg unabdingbar, fortlaufend neue patentgeschützte Arzneimittel schnell auf den Markt zu bringen. Alle forschenden Pharmafirmen stehen hier also unter erheblichem Erfolgsdruck. Ihr Marktwert wird in erster Linie mit Blick auf das Ablaufdatum des Patents von Medikamenten und auf die in Entwicklung befindlichen Substanzen (pipeline) beurteilt.

Die Beteiligung von Ärztinnen und Ärzten an der Wertschöpfungskette ist eine Notwendigkeit, insbesondere bei den Zulassungsstu-

dien und beim Markteintritt. Für den Geschäftserfolg spielt die Ärzteschaft eine Schlüsselrolle.

### 3.2.2 Beteiligung von Ärztinnen und Ärzten an Studien

Zulassungsstudien werden in der Regel von der jeweiligen pharmazeutischen Firma gesponsert. Dabei ist sie auf die Mitarbeit universitärer Ärztinnen und Ärzte angewiesen. Sie behält jedoch die Kontrolle über die Wissensproduktion, indem sie Vereinbarungen (clinical trial agreements) trifft, mit denen sie sich die Hoheit über Planung, Durchführung, Datenauswertung und Veröffentlichung sichert (Rasmussen et al. 2018). Zu den Auswahlkriterien teilnehmender Ärztinnen und Ärzten zählt neben der fachlichen Qualifikation auch die Bekanntheit innerhalb des Fachgebiets, die Position in der jeweiligen Fachgesellschaft sowie nicht zuletzt eine Nähe zur Pharmaindustrie. Als „Belohnung“ winken den akademischen Forschenden bezahlte Tätigkeiten in Advisory Boards der Industrie, Vortragstätigkeiten auf wissenschaftlichen Kongressen und im Rahmen ärztlicher Fortbildung.

Das Engagement der Industrie in **Forschung und Entwicklung** zielt primär auf die Gewinninteressen, nicht auf das Patientenwohl. Beide Zielsetzungen sind häufig nicht miteinander vereinbar, der sich darin äußernde Interessenkonflikt ist grundsätzlich unvermeidbar. Industrie-gesponserte Studien sind u.a. gekennzeichnet durch:

- Beschränkung auf die Indikationsgebiete, in denen die höchsten Gewinne zu erwarten sind – derzeit neben COVID-19-Impfstoffen Onkologie, Immunologie und Neurologie (IQVIA 2022, S. 49)
- Vernachlässigung der Arzneimittelforschung für eine Reihe von Krankheiten in tropischen Gebieten. Diese „neglected tropi-

cal diseases“ betreffen mehr als 1 Mrd. Menschen (Website WHO, <https://tinyurl.com/2e8tcwuf>) aber weniger als 1% aller Studien beziehen sich darauf (Pedrique et al. 2013).

- Sponsoring-Bias zur Erzielung kommerziell verwertbarer Ergebnisse durch Einflussnahme auf Design, Durchführung, Interpretation und Publikation (Lundh et al. 2017; Schott et al. 2010a, 2010b; Klemperer 2010).
- unvollständige Veröffentlichung der Studiendaten (McGauran u. Wieseler 2021)
- Geheimhaltung der Verträge mit universitären Forschenden (Kasenda et al. 2016)
- Publikationsbias durch Nicht-Veröffentlichung von Studien mit negativem Outcome (Wallach u. Krumholz 2019)
- Berichtsbias durch selektives Berichten von (positiven) Outcomes einer Studie (Chan et al. 2004)
- fehlende oder fragliche Patientenrelevanz von Studienendpunkten (Surrogatendpunkte, Chen et al. 2020)
- Fehlen von unabhängigen vergleichenden Studien von unterschiedlichen Wirkstoffen für ein Indikationsgebiet (head-to-head trials) (Heres et al. 2006)

### 3.2.3 Einflussnahme auf Ärztinnen und Ärzte

Die Einflussnahme der pharmazeutischen Industrie auf die Ärzteschaft insgesamt sowie die ärztliche Fortbildung im Speziellen folgt aus ihrer Abhängigkeit von den Ärztinnen und Ärzten in Krankenhaus und Praxis als Verordnerinnen und Verordnern von Arzneimitteln.

Als „Landschaftspflege“, „Klimapflege“ oder auch „Anfüttern“ werden Vorteilsgeben von Arzneimittelherstellern bezeichnet, die nicht mit der Erwartung einer bestimmten ärztlichen Gegenleistung verknüpft sind, sondern über den Reziprozitätsmechanismus das allgemeine unspezifische Wohlwollen der Nehmenden sichern sollen (Kölbel 2018, S. 64).

Ein Beispiel sind Zuwendungen von Firmen an Medizinstudierende wie Mahlzeiten, nichtinformative Geschenke und Fortbildungsveranstaltungen (Lieb u. Koch 2013).

Für das Marketing neuer Arzneimittel setzen Hersteller sogenannte Key Opinion Leaders (KOL; Meinungsbildner, Meinungsführer) ein. Diese werden beauftragt, gegen Honorar Vorträge über bestimmte Medikamente zu halten. KOL sind üblicherweise renommierte Ärztinnen und Ärzte an Universitätskliniken oder Krankenhäusern, die in Fachgesellschaften verankert sind und sich auch an der Erstellung von Leitlinien beteiligen. Die Ermittlung, Entwicklung und Schulung von KOLs betreiben die Unternehmen mit ausgefeilten Methoden, zunehmend werden diese Aufgaben an externe Unternehmen ausgelagert (z.B. Wave Healthcare Communication Ltd.: „External expert mapping & engagement“ <https://www.wavehealthcare.co.uk>). Aus Sicht der Industrie sind KOL ein Marketinginstrument zur Verbreitung von Wissen und Veränderung des Verschreibungsverhaltens mit einem günstigen Verhältnis von Investition und Gewinn (return on investment, ROI). In der Eigenwahrnehmung sehen sich KOL zumeist als unabhängig und nicht vom Auftraggeber beeinflusst (Sismondo u. Chloubova 2016). Zu ihren Benefits zählen – neben den Honoraren und der Beförderung ihrer Karriere durch vermehrte firmengesponserte Publikationen – Prestige, Aufmerksamkeit und Anerkennung (Umbach 2022, S. 71). In Frankreich betrug der Anteil von KOLs an allen Ärztinnen und Ärzten im Zeitraum von 2017 bis 2019 0,24% (Clinckemaulle et al. 2022).

Ein weiteres Marketinginstrument sind wissenschaftliche Beiräte (Advisory Boards). Pharmazeutische Unternehmen berufen Expertinnen und Experten, um z.B. das Unternehmen zu Fragen der Strategie für den Marktzugang für ein neues Medikament zu beraten und um sie an sich zu binden (Trilling 2015, S. 118).



### 3.2.4 Fortbildung

Einen Schwerpunkt der Wertschöpfungskette bildet der Markteintritt. Hier geht es darum, ein neues Medikament der jeweiligen ärztlichen Zielgruppe bekannt zu machen und die tatsächlichen und vermeintlichen Vorteile – auch im Vergleich zu konkurrierenden Substanzen – herauszustellen. Ein entscheidender Hebel ist die kontinuierliche Fortbildung, zu der Ärztinnen und Ärzten verpflichtet sind (SGB V §§ 95d und § 136b; BÄK 2022b). Orte der Fortbildung sind nationale und internationale Fachkongresse sowie regionale und lokale Veranstaltungen. Träger der Fortbildungsveranstaltungen sind in erster Linie Fachgesellschaften, Ärztekammern, lokale ärztliche Vereinigungen, Krankenhäuser, Universitäten und kommerzielle, von pharmazeutischen Unternehmen teilfinanzierte Fortbildungsfirmen (z.B. FOMF <https://fomf.de>). Die industriedienliche Arbeitsweise der Firma Omniamed, die in Deutschland seit 2019 nicht mehr tätig ist, wurde durch „teilnehmende Beobachtung“ dokumentiert (Keller 2015).

Gesetzlich und durch die Berufsordnung besteht die Vorgabe, dass die Fortbildungsinhalte „frei von wirtschaftlichen Interessen“ sein müssen. Jedoch waren an Finanzierung von Fortbildung und damit verbundenen Bereichen in Deutschland allein die Mitgliedsfirmen der Freiwilligen Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie (FSA) mit etwa 200 Mio. Euro beteiligt (Website FSA, <https://tinyurl.com/5n8xxwc4>). Die Wirksamkeit des Fortbildungs-sponsorings durch die Industrie auf das Verschreibungsverhalten versteht sich von selbst, weil Firmen für jede Maßnahme im Rahmen der Wertschöpfungskette die Rentabilität (return on investment) zugrunde legen. Die fortwährenden Investitionen der Industrie in ärztliche Fortbildung belegen, dass weder die Empfehlungen der Bundesärztekammer (BÄK 2022b) noch der Kodex der Industrie (FSA 2020) die Fort-

bildungsinhalte „frei von wirtschaftlichen Interessen“ halten können.

Die pharmazeutische Industrie hat ein legitimes Interesse an der Gewinnerzielung. Daran orientiert sie alle Aktivitäten im Zusammenhang mit der pharmazeutischen Wertschöpfungskette. Auch die Beziehungsgestaltung zur Ärzteschaft geschieht in den Bereichen Forschung und Entwicklung sowie Fortbildung unter der Maßgabe der Rentabilität. Dabei setzen oder verstärken pharmazeutische Unternehmen sekundäre Interessen bei den Ärztinnen und Ärzten, insbesondere materiellen Gewinn und soziale Anerkennung. Für die Entwicklung vertrauenswürdiger Leitlinien muss dies berücksichtigt werden.

### 3.3 Beurteilung und Management von Interessenkonflikten in Leitlinienvorhaben der AWMF

Leitlinien in der Medizin dienen der Entscheidungsfindung zwischen Ärztinnen und Ärzten und Patientinnen und Patienten, erweitern die Wissensgrundlage in Aus-, Weiter- und Fortbildung und unterstützen die Qualitätsentwicklung im Versorgungssystem (Kopp et al. 2018, S. 177). Wegen ihrer weitreichenden Bedeutung für die Versorgungsqualität müssen Leitlinienempfehlungen hohen Qualitätsanforderungen genügen. Mit dem Ziel der Vertrauenswürdigkeit hat das damalige Institute of Medicine (IOM, heute: National Academy of Medicine) 8 Standards entwickelt, u.a. zur Transparenz der Prozesse, dem Management von Interessenkonflikten und der Zusammensetzung von Leitliniengruppen (IOM 2011).

Nur wenige Organisationen, die Leitlinien erstellen, setzen die IOM-Kriterien konsequent um. Bei einer Untersuchung von 46 Organisationen, die in den Jahren 2018 und 2019 907 Leitlinien veröffentlichten, verfügten 36 über eine Interessenkonfliktstrategie. 31 dieser 36 Orga-

nisationen erfüllten 4 oder weniger von 7 Kriterien des IOM (Brems et al. 2021).

Die AWMF hat die IOM-Standards aufgegriffen und legt sie seit 2012 der Leitlinienentwicklung zugrunde. Eine modifizierte und weiterentwickelte Version des Regelwerks gilt seit 2018 (AWMF 2020).

Als Kernkriterien sind zu nennen:

- explizite und transparente Prozesse zur Vermeidung bzw. Minimierung von Bias
- Multidisziplinarität und Ausgewogenheit in der Zusammensetzung der Leitliniengruppe mit Teilnahme von Repräsentantinnen und Repräsentanten der Betroffenenengruppen entsprechend der Adressatinnen und Adressaten in S1-, S2k- und S3-Leitlinien
- systematische Recherche, Auswahl, Bewertung und Aufarbeitung der Evidenz in S2e- und S3-Leitlinien
- strukturierte Konsensfindung über die Leitlinienempfehlungen zur Vermeidung von Bias durch Partikularinteressen in S2k- und S3-Leitlinien.
- Konsequenzen für geringe, moderate und hohe Interessenkonflikte
  - gering: Limitierung von Leitungsfunktion
  - moderat: Enthaltung bei Abstimmung oder Doppelabstimmung von Empfehlungen ohne und mit Mitgliedern mit Interessenkonflikten
  - hoch: keine Beteiligung an Diskussion und Abstimmung zum Thema
- Überprüfung der Vorgehensweisen und der Leitlinienqualität auf Basis von Kriterien des international anerkannten AGREE II-Instruments zur methodischen Bewertung von Leitlinienqualität (Website <https://www.agreetrust.org/agree-ii>).

Bei der Konstituierung einer Leitliniengruppe erklären alle Teilnehmenden ihre Interessen. Dies ist eine Änderung zur Vorversion des Regelwerks, in der noch nach Interessenkonflik-

ten gefragt wurde. Hier wurde die Erkenntnis umgesetzt, dass Interessen nur dann zu Konflikten führen, wenn sie sich auf inhaltlich damit verbundene Fragen beziehen. Darüber hinaus besteht eine generelle Tendenz, Interessenkonflikte bei sich selbst nicht zu erkennen (Felser u. Klemperer 2018, S. 16). Die Frage nach Interessen anstelle von Interessenkonflikten erspart die Eigenbewertung. In dem entsprechenden Formular (AWMF 2020, S. 97ff.) sind direkte Interessen nach Art, Dauer, Thema sowie Art, Höhe und Empfänger der Zuwendung anzugeben. Zu den indirekten Interessen werden Angaben zur Mitgliedschaft und Funktion in Interessenverbänden, Schwerpunkte wissenschaftlicher und klinischer Tätigkeiten sowie Beteiligung an Fortbildungen und Ausbildungsinstituten erfragt. Diese Interessenerklärung wird mittlerweile online abgegeben (<https://www.interessenerklaerung.de>).

Die Bewertung der Interessenerklärungen erfolgt durch „Dritte“. Infrage kommen Mitglieder der Gruppe selbst oder externe Personen. Eine alternative Möglichkeit ist die Prüfung und Bewertung im Rahmen einer Diskussion innerhalb der Leitliniengruppe. Die Bewertung erfolgt unter der Frage, ob Interessen vorliegen, die einen Bezug zu den Themen der Leitlinie haben und ggf. einen Konflikt bedeuten. Wird ein Interessenkonflikt festgestellt, erfolgt eine Graduierung der Relevanz in die drei Stufen gering, moderat und hoch. Kriterien für die Einschätzung der Relevanz sind in Anlehnung an die oben genannten Kriterien von Thompson die Ausprägung der sekundären Interessen (Art und Höhe der Zuwendung, Art und Zeitdauer der Beziehung) sowie Funktion bzw. Entscheidungsspielraum in der Leitliniengruppe sowie die Bedeutung der primären Interessen.

Entsprechend der Einordnung in die dreistufige Bewertungsskala werden Konsequenzen für die Mitarbeit an der Leitlinienentwicklung gezogen. Vereinfacht dargestellt sollen Mitglieder mit geringen Interessenkonflikten



keine leitende Funktion innerhalb der Leitliniengruppe ausüben, Mitwirkende mit moderaten Interessenkonflikten nicht an der Bewertung der Evidenzen und der Konsensfindung teilnehmen und Mitwirkende mit hohen Interessenkonflikten nicht an Beratungen der Leitliniengruppe teilnehmen. Jede Leitliniengruppe hat ihre Vorgehensweise zu dokumentieren und zu veröffentlichen.

Inwieweit die unter den genannten Regeln entstandenen Leitlinien dem Anspruch gerecht werden, Bias durch direkte und indirekte Interessenkonflikte zu vermeiden, ist noch wenig untersucht.

Bei den Abstimmungen über 23 evidenzbasierte Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Fibromyalgiesyndrom änderte sich bei 2 Empfehlungen die Stärke des Konsenses, wenn die Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Interessenkonflikten von der Abstimmung ausgeschlossen wurden (Häuser et al. 2017). Bei der Erstellung der aktuell veröffentlichten S3-Leitlinie Borderline-Persönlichkeitsstörung hat einer der Autoren dieses Beitrages (KL) die Erfahrung gemacht, dass die Transparenz von Interessenkonflikten innerhalb der Leitliniengruppe (in diesem Fall von indirekten, die sich aus der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Psychotherapie-Schule ergaben) bei der Doppelabstimmung der Leitliniengruppe (getrennt nach Mitgliedern mit und ohne Interessenkonflikte in Bezug auf die Empfehlung einer bestimmten Therapie) dazu führte, dass sich die gesamte Leitliniengruppe bei beiden Abstimmungen stark an der wissenschaftlichen Evidenz orientierte. Dies wurde als Zeichen dafür gewertet, dass die Transparenz von Interessenkonflikten und Doppelabstimmungen zu einer Minimierung von Bias und näher an der Evidenz liegenden Empfehlungen führen kann. Systematische Untersuchungen dazu wären wünschenswert.

Leitlinienwatch ([www.leitlinienwatch.de](http://www.leitlinienwatch.de)), eine Kooperation von MEZIS ([www.mezis.de](http://www.mezis.de)), NeurologyFirst (<http://www.neurologyfirst.de>) und Transparency International Deutschland

([www.transparency.de](http://www.transparency.de)) bewertet Leitlinien nach den Kriterien Transparenz, Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Unabhängigkeit der Koordinatoren, Vorsitzenden und federführenden Autoren, Enthaltung bei Abstimmungen und externe Beratung der Leitlinie (Website Leitlinienwatch, <https://tinyurl.com/y7bjzfka>). Eine zusammenfassende Bewertung aktueller AWMF-S3-Leitlinien liegt nicht vor. Auf den ersten Blick ist zumindest eine gute Bewertung durch Leitlinienwatch der nach S3-Methodik erstellten Nationalen VersorgungsLeitlinien erkennbar.

## Literatur

- Abbas MZ (2019) Evergreening of pharmaceutical patents: A blithe disregard for the rationale of the patent system. *Journal of Generic Medicines* 15(2), 53
- Achtziger A, Gollwitzer PM, Bergius RJW, Schmalz H-D (2022) Motivation im Dorsch Lexikon der Psychologie. URL: <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/motivation> (abgerufen am 09.02.2023)
- AWMF/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2020) AWMF-Regelwerk Leitlinien Version 2.0 vom 19.11.2020
- BÄK/Bundesärztekammer (2022a) (Muster-)Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte. Berlin
- BÄK/Bundesärztekammer (2022b) Empfehlungen zur ärztlichen Fortbildung. Berlin. URL: <https://tinyurl.com/3prykfux> (abgerufen am 09.02.2023)
- Brems JH, Davis AE, Clayton EW (2021) Analysis of conflict of interest policies among organizations producing clinical practice guidelines. *PLoS One* 16(4), e0249267
- Bundesgerichtshof (2012) Besorgnis der Befangenheit von Richtern. Beschluss vom 9. Mai 2012. BGH 2 StR 25/12
- Business Roundtable (1997/2019) The Purpose of a Corporation. Washington, DC
- Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG (2004) Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. Comparison of Protocols to Published Articles. *JAMA* 291(20), 2457-65
- Chen EY, Haslam A, Prasad V (2020) FDA Acceptance of Surrogate End Points for Cancer Drug Approval: 1992–2019. *JAMA Internal Medicine* 180(6), 912–4
- Clinckemaeille M, Scanff A, Naudet F, Barbaroux A (2022) Sunshine on KOLs: assessment of the nature, extent and evolution of financial ties between the leaders of professional medical associations and the pharmaceutical industry in France from 2014 to 2019: a retrospective study. *BMJ Open* 12(2), e051042

- Ding M, Eliashberg J, Stremersch S (2014) *Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry. Emerging Practices, Research, and Policies*. New York: Springer
- Felser G, Klemperer D (2018) Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Kölbel R, Ludwig W-D (Hrsg.) *Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen*. 13–25. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- FSA/Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie (2020) *FSA-Kodex für die Zusammenarbeit der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten, Apothekern und anderen Angehörigen medizinischer Fachkreise (FSA-Kodex Fachkreise)*. Berlin
- Häuser W, Petzke F, Kopp I, Nothacker M (2017) Der Einfluss von Interessenkonflikten auf Leitlinienempfehlungen. Eine empirische Studie zur zweiten Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* 31(3), 308–18
- Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S (2006) Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics. *Am J Psychiatry* 163(2), 185–94
- IOM/Institute of Medicine, Board on Health Care Services (2011) *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: The National Academies Press
- IQVIA/Institute for Human Data Science (2022) *The Global Use of Medicine in 2020 and Outlook to 2025. Outlook*. Parsippany, NJ, USA
- Kappe E (2014) *Pharmaceutical Lifecycle Extension Strategies*. In: Ding M, Eliashberg J, Stremersch S. *Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry. Emerging Practices, Research, and Policies*. 225–254. New York: Springer
- Kasenda B, von Elm E, You JJ, Blumle A, Tomonaga Y, Saccilotto R et al. (2016) *Agreements between Industry and Academia on Publication Rights: A Retrospective Study of Protocols and Publications of Randomized Clinical Trials*. *PLoS Med* 13(6), e1002046
- Keller M (2015) *Wie Firmen Mediziner verführen. Gekaufte Ärzte. Mediziner müssen sich fortbilden. Pharmaunternehmen nutzen das für ihre Zwecke. Bericht aus einer Grauzone. DIE ZEIT*, 28.05.2015. URL: <https://tinyurl.com/7c688p26> (abgerufen am 09.02.2023)
- Klemperer D (2010) *Arzneimittelforschung: Marketing vor Evidenz, Umsatz vor Sicherheit*. *Dtsch Arztebl* 107(16), 277–8
- Kölbel R (2018) *Institutionelle Korruption und Arzneimittelvertrieb*. Berlin: Springer
- Kopp I, Nothacker M, Klemperer D (2018) *Management von Interessenkonflikten in Leitlinien*. In: Lieb K, Klemperer D, Kölbel R, Ludwig W-D (Hrsg.) *Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen*. 177–185. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Lieb K, Brandtönes S (2010) Eine Befragung niedergelassener Fachärzte zum Umgang mit Pharmavertretern. *Dtsch Arztebl* 107(22), 392–8
- Lieb K, Koch C (2013) *Einstellungen und Kontakte von Medizinstudierenden zur pharmazeutischen Industrie: Eine Befragung an acht deutschen Universitätskliniken*. *Dtsch Arztebl International* 110(35–36), 584–90
- Lieb K, Scheurich A (2014) *Contact between Doctors and the Pharmaceutical Industry, Their Perceptions, and the Effects on Prescribing Habits*. *PLoS ONE* 9(10), e110130
- Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll J, Bero L (2017) *Industry sponsorship and research outcome*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2
- McGauran N, Wieseler B (2021) *Centralised Full Access to Clinical Study Data Can Support Unbiased Guideline Development, Continuing Medical Education, and Patient Information*. *Journal of European CME* 10(1), 1989172
- Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N et al. (2013) *The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment*. *Lancet Glob Health* 1(6), e371–9
- Rasmussen K, Bero L, Redberg R, Gøtzsche PC, Lundh A (2018) *Collaboration between academics and industry in clinical trials: cross sectional study of publications and survey of lead academic authors*. *BMJ* 363, k3654
- Relman AS (1980) *The New Medical-Industrial Complex*. *N Engl J Med* 303(17), 963–70
- Relman AS (1984) *Dealing with Conflicts of Interest*. *N Engl J Med* 310(18), 1182–3
- Rodwin MA (2011) *Conflicts of Interest and the Future of Medicine: The United States, France, and Japan*. Kindle. USA: Oxford University Press
- Schott G, Ludwig W-D, Pacht H, Limbach U, Gundert-Remy U, Lieb K (2010a) *Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen Teil 1. Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Studienergebnisse, -protokoll und -qualität*. *Dtsch Arztebl* 107(16), 279–85
- Schott G, Ludwig W-D, Pacht H, Limbach U, Gundert-Remy U, Lieb K (2010b) *Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen Teil 2. Qualitative systematische Literaturübersicht zum Einfluss auf Autorschenschaft, Zugang zu Studiendaten sowie auf Studienregistrierung und Publikation*. *Dtsch Arztebl Int* 107(17), 295–301
- Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB et al. (2015) *Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines*. *G-I-N Principles for Conflicts of Interest in Guidelines*. *Annals of Internal Medicine* 163(7), 548–53
- Singh J, Jayanti RK (2014) *Closing the Marketing Strategy-Tactics Gap: An Institutional Theory Analysis of Pharmaceutical Value Chain*. In: Ding M, Eliashberg J, Stremersch S. *Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry. Emerging Practices, Research, and Policies*. 701–735. New York: Springer
- Sismondo S, Chloubova Z (2016) “You’re not just a paid monkey reading slides”: How key opinion leaders explain and justify their work. *BioSocieties* 11, 199–219

### 3 Interessenkonflikte und Leitlinien

Thompson DF (1993) Understanding Financial Conflicts of Interest. N Engl J Med 329(8), 573–6

Trilling T (2015) Pharmamarketing. 3. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer Gabler

Umbach G (2022) Erfolgreich im Pharma-Marketing. Wie Sie Ärzte, Apotheker, Patienten, Experten und Manager als Kunden gewinnen. Wiesbaden: Springer Gabler

Wallach JD, Krumholz HM (2019) Not Reporting Results of a Clinical Trial Is Academic Misconduct. Ann Intern Med 171(4), 293–294

Weltärztebund (2013) WMA Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen in der Fassung von 2013. Fortaleza. URL: <https://tinyurl.com/4tu8pyk6> (abgerufen am 09.02.2023)

Wouters OJ, McKee M, Luyten J (2020) Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009–2018. JAMA 323(9), 844–53



#### Prof. Dr. med. David Klemperer

Internist, Facharzt für Öffentliches Gesundheitswesen und Sozialmediziner mit den beruflichen Stationen Krankenhaus, Öffentlicher Gesundheitsdienst und Hochschule. Mitherausgeber des Buches „Interessenkonflikte, Korruption und Compliance im Gesundheitswesen“. Website: [www.davidklemperer.de](http://www.davidklemperer.de).



#### Prof. Dr. med. Klaus Lieb

Klaus Lieb studierte Medizin und Philosophie an den Universitäten Ulm, Tübingen und Los Angeles und absolvierte von 1994–1999 seine Facharztweiterbildung an der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Freiburg. Dort habilitierte er sich 1999 und war anschließend Oberarzt und von 2001–2007 leitender Oberarzt und stellvertretender Klinikdirektor. 2007 wurde er an die Universität Mainz berufen und übernahm dort die Leitung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz. Nach Ausgründung des Deutschen Resilienz Zentrums Mainz aus der Universität und Universitätsmedizin Mainz im Jahr 2018 wurde er zusätzlich wissenschaftlicher Geschäftsführer des Zentrums, das zum 1.1.2020 als Leibniz-Institut für Resilienzforschung in die Leibniz-Gemeinschaft aufgenommen wurde. Wissenschaftlich beschäftigt er sich mit systematischen Reviews und Metaanalysen zu resilienzfördernden Interventionen und Resilienzfaktoren, zu Prädiktoren des Ansprechens auf Antidepressiva und zu Interessenkonflikten in der Medizin. Er veröffentlichte mehr als 300 wissenschaftliche Publikationen, mehrere Lehrbücher und ist seit 2009 ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.