



Marburger Bund Bundesverband

Positionspapier

Prüfkriterien für unabhängige Fortbildung – Unabhängigkeit durch Kompetenz und Transparenz

Reinhardstraße 36, 10117 Berlin

Telefon: 030 746846-0

Fax: 030 746846-16

bundesverband@marburger-bund.de

www.marburger-bund.de

Oktober 2019

Präambel

Die lebenslange berufliche Bildung („Fortbildung“) der approbierten Ärztinnen und Ärzte spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung und Anpassung der Qualität ärztlicher Entscheidungen in einem sich immer schneller verändernden Umfeld, in dem es gilt, eine evidenzbasierte Medizin mit den Präferenzen der Patienten und den Gegebenheiten der Struktur des Gesundheitssystems in Deutschland in Einklang zu bringen.

Die Unabhängigkeit ärztlicher Entscheidungen ist **die** entscheidende Grundvoraussetzung für unsere ärztliche Identität und Glaubwürdigkeit und deswegen seit jeher fester Bestandteil der Ordnungen, die sich die verfasste Ärzteschaft selbst gegeben hat (1, 2), und ist jüngst auch durch unterschiedliche Initiativen aus dem Bereich der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und anderer Organisationen aufgegriffen worden (z.B. 3, 4, 5, 6).

Diese lassen aber weitgehend offen, wann durch ökonomisches Interesse überformte medizinische Entscheidungen vorliegen und wie sie evidenzbasiert vermieden werden sollen.

Der Marburger Bund hat sich stets gegen eine Dominanz ökonomischer Determinanten in ärztlichen Entscheidungsprozessen ausgesprochen, und dies schließt die Fortbildung ausdrücklich ein (7).

Wenn Fortbildung auch primär eine Arzt-Arzt-Interaktion und damit Expertenbildung beschreibt (8, 9) und mithin die Ausgestaltung dieser Beziehung im Vordergrund der Betrachtung stehen wird, soll dieses Dokument aber neben einer umfassenden Beschreibung des Status quo hinsichtlich kommerzieller Einflüsse auf die berufliche Bildung auch Forderungen des Marburger Bundes für eine unabhängige Fortbildung herausarbeiten.

Dabei sollen Vorschläge für konkrete Verhaltensmaßnahmen aktiver und passiver Teilnehmer von Fortbildung helfen, die in den letzten Jahren von der Bundesärztekammer und den Ärztekammern ergriffenen Maßnahmen zu unterstützen. Der Auftrag hierzu geht zurück auf einen Beschluss der 127. Hauptversammlung des Marburger Bundes (10), mit dem die Entwicklung von Prüfkriterien für unabhängige Fortbildung durch den Verband initiiert wurde.

Ausgangssituation

Die von der Ärzteschaft eingeforderte „Freiheit von wirtschaftlichen Interessen“ bezieht sich grundsätzlich auf alle Personen oder Institutionen, die ein Interesse daran haben könnten, Einfluss auf das Gesundheitswesen und insbesondere ärztliches Entscheidungsverhalten zu nehmen. Quantitativ stehen dabei aber Beziehungen der Ärztinnen und Ärzte zur pharmazeutischen und/oder medizintechnischen Industrie im Vordergrund, die auf vielen Ebenen (z.B. Forschung, Krankenversorgung usw.) entweder intentional oder auch unausweichlich bestehen.

Gleichzeitig findet auch ein substantieller Teil von Fortbildung unter Bedingungen statt, die auf eine Wirtschaftlichkeit bei der Durchführung der Fortbildungsmaßnahme abzielen (müssen), wie z.B. Fachkongresse, Fortbildung in Fachzeitschriften oder im Internet. Nicht selten ist dabei wieder die Industrie im Wege des Sponsorings der Garant der Wirtschaftlichkeit. Auch unter diesen Rahmenbedingungen ist dafür Sorge zu tragen, dass das Primat der „Freiheit der Fortbildungsinhalte von wirtschaftlichen Interessen“ sichergestellt wird.

Der Marburger Bund hat es sich dabei insgesamt zum Ziel gesetzt, dem Fortbildungsteilnehmer klare und praktikable Kriterien an die Hand zu geben, anhand derer sowohl bereits bei der Ankündigung als auch in der Durchführung einer Fortbildungsmaßnahme zu erkennen ist, ob es sich um unabhängige Fortbildung handelt. Das Papier wird aber auch die Grenzen aufzeigen, die einem solchen Unterfangen aktuell noch gesetzt sind und die sich daraus ergebenden politischen Forderungen benennen.

Nachfolgend soll unter dem übergeordneten Aspekt der „Freiheit von wirtschaftlichen Interessen“ zu folgenden Themenfeldern Position bezogen werden:

- Methodische und fachliche Kompetenz
- Datengewinnung und -verwendung
- Unabhängige Informationsquellen
- Unabhängigkeit der ärztlichen Vermittler von Fortbildung
- Die Sprache ärztlicher Bildung
- Durchführung unabhängiger Fortbildungsmaßnahmen
- Unabhängigkeit der ärztlichen Teilnehmer an Fortbildung

1. Unabhängigkeit durch methodische und fachliche Kompetenz

Die Fähigkeit zur kritischen Bewertung der Methodik, mit Hilfe derer für die ärztliche Entscheidungsfindung relevante Erkenntnisse gewonnen werden, stellt eine der Grundvoraussetzungen für den adäquaten Umgang mit Evidenz in der ärztlichen Entscheidungsfindung dar. Im Rahmen des Medizinstudiums ist jedoch weiterhin der Erwerb methodischer und klinischer Kompetenzen nicht regelhaft miteinander koordiniert. So hat erst jüngst der Wissenschaftsrat gefordert, dass „die wissenschaftliche Ausrichtung des Medizinstudiums in der Approbationsordnung für Ärzte (ÄApprO) verbindlich festgehalten werden (sollte), indem dort die Vermittlung der wissenschaftlichen methodischen Basis der Medizin als gleichberechtigtes Ausbildungsziel des Studiums definiert wird.“ (11)

Angesichts dieser Situation fordert der Marburger Bund die konsequente und flächendeckende Integration von methodisch orientierten Lehrveranstaltungen in das Medizinstudium. Dies sollte möglichst frühzeitig und longitudinal erfolgen, um anhand klinischer Praxis im Laufe des Studiums vertieft werden zu können (12).

Der Marburger Bund unterstützt damit auch die Sicht des Wissenschaftsrates, dass die „Vermittlung wissenschaftlicher Kompetenzen funktionale Bedeutung für die Versorgungsqualität hat, da angehende Ärztinnen und Ärzte angesichts der rasanten wissenschaftlichen und technologischen Fortschritte in der Medizin mehr denn je auf die Befähigung zu wissenschaftlichem und evidenzbasiertem Denken und Handeln angewiesen sind“. (11)

Derzeit muss davon ausgegangen werden, dass die Mehrheit der Teilnehmer an Fortbildung nicht über das notwendige methodische Rüstzeug zur Evidenzbeurteilung verfügt.

Vor diesem Hintergrund definiert der Marburger Bund als ein Prüfkriterium:

Referenten/Autoren integrieren aktiv die themenbezogen relevanten methodischen Aspekte in ihre Präsentation.

2. Unabhängige Datengewinnung und -verwendung

Aktuell wird die klinische Forschung, insbesondere im Bereich neuer Pharmaka von industriefinanzierten Studien dominiert: So sind neben der industriefinanzierten Zulassungsforschung auch etwa 80 % aller in klinischen Studien zum Direktvergleich von Medikamenten behandelten Patienten in industriefinanzierte Studien eingeschlossen (13). Ärzte spielen hier bei der Entscheidung über Studiendesign und -durchführung sowie Datenspeicherung und -verwendung nur eine untergeordnete Rolle (14).

Im Rahmen der „frühen Nutzenbewertung“ nach dem Arzneimittel-Neuordnungs-Gesetz (AMNOG) erhobene Befunde zeigen darüber hinaus, dass über die traditionellen Kommunikationswege (Fachzeitschriften, -kongresse) nur etwa 30 % – 50 % der im Rahmen von Studien generierten Daten (für das zu beurteilende Medikament) der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden (15). Dies Problem wird noch aggraviert durch den Befund, dass unverändert überhaupt nur etwa 50 % aller abgeschlossenen klinischen Studien veröffentlicht werden, und auch die Veröffentlichungsquote von Studien, die ausschließlich von Ärzten oder akademischen Institutionen durchgeführt worden sind, nicht höher liegt (16, 17).

Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass im Fall industriegesponserter Studien sich die Firmen die Entscheidung zur Publikation zwar vorbehalten dürfen, gleichwohl setzt unabhängige Fortbildung aber die vollumfängliche Verfügbarkeit der zu einem Thema vorliegenden Evidenz zwingend voraus, und alle von unabhängigen Institutionen (wie z.B. der Cochrane Collaboration) nachfolgend durchgeführten Analysen (z.B. systematische Reviews, Metaanalysen, Fortbildung usw.) stehen in ihren Aussagen unter dem Vorbehalt, dass bisher nicht veröffentlichte Daten ggf. das Bild wesentlich verändern könnten. Die vollständige Erfassung unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten krankt daran, dass es im Gegensatz zur Arzneimittelzulassung kein äquivalentes Regelwerk gibt, das die notwendige Dokumentation klinischer Daten vorschreibt.

Der Marburger Bund betrachtet die völlige Transparenz aller zu einem klinischen Problem mit wissenschaftlicher Methodik erhobenen Daten als entscheidende Voraussetzung dafür, dass das Vertrauen der Ärzteschaft in eine der wichtigsten Säulen für den Aufbau und Erhalt von Kompetenz erhalten bleibt.

Vor diesem Hintergrund fordert der Marburger Bund:

1. Ärztinnen und Ärzte und/oder akademische Institutionen sollen bei allen Projekten, in denen (potentiell) versorgungsrelevante Daten erhoben werden, insbesondere bei Studien an Menschen, die letzte Entscheidungsgewalt über Ziel und Durchführung der Datenerhebung sowie deren Speicherung und weitere Verwendung haben. Dabei ist eine größtmögliche Unabhängigkeit der ärztlichen Akteure zu gewährleisten. Dem Marburger Bund ist durchaus bewusst, dass die großen Hoffnungen, die auf die Analyse von „big data“ gesetzt werden, ein weiteres Hindernis für die Umsetzung dieser Forderung darstellen.
2. Für den Marburger Bund ist die Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Studien am Menschen von der in der ärztlichen Berufsordnung niedergelegten Pflicht zur gewissenhaften Berufsausübung erfasst. Deshalb fordert er alle an solchen Studien beteiligten Kollegen auf, ihrer Berufspflicht angemessen und zum Wohle unserer Patienten nachzukommen und alle Ergebnisse ihrer Forschung zeitnah öffentlich zugänglich zu machen. Als Minimalstandard betrachtet der Marburger Bund in diesem Zusammenhang eine zeitnah nach Abschluss der Studie erfolgende Präsentation der klinischen Daten in den Datenbanken der Zulassungsbehörden (18).
3. Die Bearbeitung der in den letzten Jahren exponentiell angewachsenen Zahl klinischer Studien und auch die methodische Bewertung ihrer Evidenzstärke sind immer komplexer geworden. Beides übersteigt die zeitlichen Ressourcen und Kompetenzen des einzelnen Arztes, aber auch die von Klinikabteilungen. Gleichzeitig ist die Nutzung der Studiendaten aber unverzichtbar für eine partizipative Entscheidungsfindung in der Behandlung unserer Patienten. Der Marburger Bund fordert daher die Bundesregierung auf, die notwendigen Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass alle Bürger freien Zugang zur Cochrane Library erhalten (19).
4. Der Marburger Bund fordert die Bundesregierung weiterhin auf, zur Stärkung des Patientenschutzes vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) geeignete Maßnahmen zu ergreifen, zum Beispiel durch die Einführung von Meldepflichten. Therapeutische Entscheidungen beruhen immer auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung. Während ein nachgewiesener Nutzen in der Regel Grundlage der Zulassung von Arzneimitteln ist, stellt sich das ganze Ausmaß von UAW erst in der Anwendung des Arzneimittels unter Langzeitbedingungen und/oder bei von den Zulassungsstudien nicht erfassten Patientenkollektiven heraus. Im Gegensatz zur Arzneimittelzulassung existiert für UAW kein äquivalentes Regelwerk, das die notwendige Dokumentation klinischer Daten vorschreibt. Daher muss die Pharmaindustrie nachdrücklich angehalten werden, ihren Verpflichtungen zur zeitgerechten Publikation klinischer Daten aus abgeschlossenen Studien in der Datenbank der European Medicines Agency (EMA) nachzukommen.

Weiterhin unterstützt der Marburger Bund auch die Ziele der EU-Verordnung 2017/745, mit der die langfristige Sicherheit medizintechnischer Produkte verbessert werden soll. Der Marburger Bund betont, dass für alle ärztlichen Kolleginnen und Kollegen die sich aus der ärztlichen Berufsordnung ergebende Pflicht besteht, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu melden (20).

Vor diesem Hintergrund definiert der Marburger Bund als weitere Prüfkriterien:

1. *Referenten/Autoren weisen in ihren Präsentationen darauf hin, welche Rolle Ärzte bei der Datengewinnung und -verwendung gespielt haben.*
2. *Referenten/Autoren integrieren regelhaft und aktiv die Ergebnisse von Zusatzanalysen unabhängiger Anbieter (z.B. Metaanalysen, systematische Reviews etwa der Cochrane Collaboration) in ihre Präsentationen.*

3. Unabhängige Informationsquellen

Im Bereich der zertifizierten Fortbildungsmaßnahmen legen die vorliegenden Daten nahe, dass mittlerweile nur noch eine Minderheit der Veranstaltungen gesponsert wird (21). Gleichwohl werden wichtige meinungsbildende Veranstaltungstypen (z.B. Kongresse) und damit auch ihre Veranstalter weiterhin in hohem Maße von der Industrie unterstützt. Gleiches gilt für die Abhängigkeit vieler Print- und digitalen Medien von ihren Anzeigenkunden bzw. den Einnahmen aus der Bestellung von Sonderdrucken.

Unabhängige (i.S. von nicht gesponserten) Angebote existieren sowohl für Präsenzveranstaltungen als auch Print- oder digitale Medien, haben aber ggf. nur eine begrenzte Reichweite (z.B. Fortbildungsveranstaltungen der Ärztekammern). Darüber hinaus liefern auch weitere unabhängige Informationsquellen wie die Cochrane Collaboration (die in Deutschland staatlich gefördert wird), das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) u.a. unverzichtbare Beiträge zur ärztlichen Entscheidungsfindung. Kritisch für den Erfolg solcher unabhängiger Anbieter ist aber die Entscheidung der Ärzteschaft, die entsprechenden Angebote auch regelhaft zu nutzen.

Vor diesem Hintergrund fordert der Marburger Bund:

1. Die Bundesärztekammer möge Umfang und Inhalt der nach der Fortbildungsordnung geforderten Offenlegung von Interessenskonflikten von „Veranstaltern“ umgehend definieren (22).
2. Die Bundesregierung möge die notwendigen Voraussetzungen dafür schaffen, dass die Ärzteschaft nicht nur freien Zugang zur Cochrane Library erhält (s.o.), sondern auch die EMA die Ergebnisse ihrer Aktivitäten zeitnah, übersichtlich, technisch einfach handhabbar und in klinisch relevanter Diktion für die ärztliche Fortbildung zur Verfügung stellt. Dies gilt in gleichem Maße auch für Institutionen wie das IQWiG, die Cochrane Collaboration und die AkdÄ (23).

Der Marburger Bund definiert daher als weitere Prüfkriterien:

1. *Anbieter von Fortbildung legen im Rahmen einer Interessenserklärung von Organisationen u.a. ihre Finanzierungsstruktur gegenüber den Teilnehmern offen.*
2. *Die Informationen unabhängiger Anbieter werden regelhaft und aktiv von Referenten/Autoren in ihre Präsentationen integriert (s.o.).*

4. Unabhängigkeit der ärztlichen Vermittler von Fortbildung

Da Fortbildung idealtypisch eine Arzt-Arzt-Interaktion darstellt (8, 9), kommt dem ärztlichen Referenten/Autor eine besondere Rolle zu. Er hat nicht nur den notwendigen Informationstransfer zu leisten, sondern gleichzeitig auch Vorschläge für die kritische Bewertung der vorliegenden Evidenz sowie für sich daraus ableitende Handlungsempfehlungen zu machen. Letztere können externe Empfehlungen (z.B. Leitlinien) mit einbeziehen, aber auch auf subjektiver Expertise beruhen („Expertenmeinung“). Dabei unterliegt er in allen Belangen nicht nur der ethischen, sondern auch der berufsrechtlichen Verpflichtung zur „gewissenhaften“ Berufsausübung und trägt hierfür die ungeteilte Verantwortung (1).

In Zeiten, in denen z.B.

- die große Mehrzahl von Therapiestudien von der Industrie finanziert wird (13) und die Ökonomisierung der Medizin Ärzte immer häufiger in ökonomische Diskussionen zwingt (24), sind Kontakte von Ärzten zur Industrie und damit auch zu den Sponsoren von Fortbildung häufig und zu guten Teilen unvermeidbar;
- nahezu alle Bereiche des gesellschaftlichen Lebens dem Konzept des Wettbewerbs unterworfen werden und dies auch die Forschung nicht ausnimmt, gewinnen auch sogenannte nicht-finanzielle Interessen (z.B. berufliche Karriere) stark an Bedeutung.

Da es sich mithin auch häufig um nicht auflösbare Interessenskonflikte handelt, stehen Fortbildungsplaner nicht selten vor der Situation, dass unabhängige (i.S. einer völligen Freiheit von Interessen) Referenten/Autoren mit entsprechender medizinischer Expertise nicht zur Verfügung stehen. Vor diesem Hintergrund stellt die Herstellung eines Höchstmaßes an Transparenz daher die primär wichtigste Maßnahme dar, um den Fortbildungsteilnehmer mit denjenigen Begleitinformationen zu versorgen, die er zwingend für seine Gesamtbewertung benötigt.

Andererseits ergibt sich für Organisatoren von Fortbildung weiterhin erheblicher Spielraum für die Umsetzung von Empfehlungen zur Minimierung von Interessen Dritter auf die ärztliche Meinungsbildung (25, z.B. 26).

Die Meinung medizinischer Experten gewinnt im Rahmen der Medizin immer mehr an Bedeutung, insbesondere

- in der Patientenversorgung,
- im Rahmen der ärztlichen Fortbildung und
- für Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

Für die Mehrheit alltäglicher Problemstellungen in der Krankenversorgung existieren vielfach keine Handlungsempfehlungen aus randomisierten Studien, sondern lediglich solche auf dem methodischen Niveau der sog. Expertenmeinung. Leitlinienautoren haben daher in den letzten Jahren zunehmend auch Empfehlungen zu klinischen Fragestellungen abgegeben, die nicht durch Evidenz abgedeckt sind (27, 28), um die klinische Relevanz der Leitlinie zu steigern. Diese Empfehlungen erfolgen in der Regel als sog. Expertenmeinung und sind nicht selten mit hohen Empfehlungsstärken versehen. „Expertenmeinungen“ spielen mithin auch im Rahmen der ärztlichen Fortbildung eine große Rolle. Eine konsentierete Definition des „medizinischen Experten“ liegt aber aktuell nicht vor. Zumindest für Entscheidungen des G-BA ist daher letzstens auch kritisch zum Umgang mit „Expertenwissen“ Stellung genommen worden (29, 30).

Der Marburger Bund fordert daher:

1. Es gilt, verbindlich formale und inhaltliche Anforderungen an einen „medizinischen Experten“ zu definieren. Hierzu muss innerärztlich ein Verfahren festgelegt werden, wie diese Anforderungen transparent zu machen sind. Institutionen, die in ihre Entscheidungen Expertenmeinungen einbeziehen, werden aufgefordert, die zugrunde liegenden Auswahlkriterien und den Umfang der inhaltlichen Berücksichtigung öffentlich zu machen.
2. Von Dritten finanziell unterstützte Fortbildung unterliegt mehreren nicht aufeinander abgestimmten Rechtskreisen: Berufs-, Wettbewerbs-, Sozial-, Steuer-, Arbeits- und Tarifrecht. In der Anwendung der für die jeweiligen Partner geltenden Bestimmungen wird immer häufiger versucht, zu Lasten der ärztlichen Informationsfreiheit zu agieren. Dabei ist die vollständige Verfügbarkeit aller relevanten Daten für eine am Wohl des einzelnen Patienten ausgerichtete Entscheidung in Diagnostik und Therapie ebenso absolut unverzichtbar wie deren kritische Gewichtung im kollegialen Dialog. Der Marburger Bund verurteilt daher alle Bestrebungen und Maßnahmen, die aus primär wirtschaftlich motivierten Gründen hier zu Einschränkungen führen (könnten). Dazu zählen etwa
 - die Zurückhaltung von Studien mit neutralem oder negativem Ausgang durch die Sponsoren,
 - die Einflussnahme von Krankenhausträgern auf das ärztliche Fortbildungsverhalten,
 - von Herstellern organisierte Information ausgewählter Arztgruppen,
 - die Einflussnahme von Sponsoren auf die Auswahl von Referenten/Autoren und Inhalte von Fortbildung usw.

3. Weiterhin fordert der Marburger Bund alle Beteiligten auf, unter Führung der Bundesärztekammer ein Konzept zu erarbeiten, das auf Basis des ärztlichen Primats einer unabhängigen Information sowie eines ungehinderten ärztlichen Informationsaustausches Möglichkeiten und Grenzen der finanziellen Unterstützung von Fortbildungsmaßnahmen durch Dritte detailliert beschreibt (31, 32).

Vor diesem Hintergrund definiert der Marburger Bund als weitere Prüfkriterien:

1. *Referenten/Autoren legen ihre finanziellen ebenso wie nicht-finanziellen Interessen umfassend, rechtzeitig und nachhaltig gegenüber den Teilnehmern offen (dies lässt sich aktuell am besten durch eine konsenterte Veröffentlichung im Internet erzielen).*
2. *Die Organisatoren einer Fortbildungsmaßnahme haben ein definiertes, öffentlich zugängliches Regelwerk für den Umgang mit Interessen(skonflikten).*

5. Die Sprache ärztlicher Bildung

Sprache ist das entscheidende Instrument zur Vermittlung medizinischer Fakten und ihrer Interpretation und damit auch das wesentliche Mittel zur Manipulation von Meinungen und Entscheidungen.

Bislang hat sich die Sprache der unterschiedlichen in diesem Bereich aktiven Gruppierungen (z.B. Fachgesellschaften, Methodiker, Gesetzgeber) unabgestimmt entwickelt (z.B. 33, 34, 35) und erlaubt aktuell keine einheitliche Übertragung von Evidenzstärken in Handlungsempfehlungen, was insbesondere für klinische Entscheidungsprozesse bei mittelgradig bis schwach ausgeprägten Evidenzstärken gilt. Dies führt bei den Rezipienten von Fortbildung nicht selten zu sehr unterschiedlich wahrgenommenen Handlungsaufforderungen und beinhaltet damit ein erhebliches Manipulationspotential (36, 37) in der Selektion von Patienten für diagnostische und/oder therapeutische Maßnahmen.

Einer einheitlichen Sprachregelung steht weiterhin entgegen, dass zur Mehrheit der im medizinischen Alltag zu entscheidenden Fragen nur Daten minderer Qualität oder sogar gar keine Daten aus klinischen Studien zur Verfügung stehen, ohne dass sich daraus eine Minderung des Entscheidungsdruckes in der klinischen Situation ergäbe. Klinischer Entscheidungsdruck und das generelle menschliche Bedürfnis nach Kausalität (38) fördern dabei eine Sprache, die für schwache oder gar nicht existente Evidenz das gleiche Sicherheitsniveau für den klinischen Entscheidungsprozess suggeriert wie für eindeutige Befunde aus randomisierten Studien. Beispielhaft seien hier mit hohen Empfehlungsstärken versehene Expertenmeinungen oder auch die häufig anzutreffende Aussage genannt, Befunde aus Subgruppenanalysen hätten etwas „gezeigt“.

Vor diesem Hintergrund definiert der Marburger Bund folgende Prüfkriterien:

Referenten/Autoren unabhängiger Fortbildung

- 1. nutzen eine Sprache, die kausalitätsbegründende Befunde sprachlich klar und eindeutig trennt von anderen Daten;*
- 2. trennen die Beschreibung der Evidenzstärke von der Abgabe einer Handlungsempfehlung;*
- 3. stellen jeweils klar, welche Faktoren (über die reine Evidenzstärke hinaus) sie in der Erarbeitung ihrer Handlungsempfehlungen berücksichtigt haben und ob diese ggf. hierarchisch geordnet sind (z.B. Prognoseverbesserung geht vor Morbiditätssenkung usw.), (siehe hierzu auch unten „Zusammenfassung“).*

6. Durchführung unabhängiger Fortbildungsmaßnahmen

Grundsätzlich betrachtet der Marburger Bund Fortbildung als Teil der Arbeitsleistung und leitet daraus die Forderung ab, dass Fortbildung dann auch während der Arbeitszeit stattfinden müsse. Gleichwohl finden viele Fortbildungen außerhalb der Arbeitszeit und nicht an der Arbeitsstelle statt. Es gilt mithin, auch unter diesen Bedingungen sicherzustellen, dass eine Fortbildungsmaßnahme als unabhängige, rein professionell motivierte Aktivität wahrgenommen wird. Der Marburger Bund verweist in diesem Zusammenhang auf das vom Europäischen Gerichtshof ergangene Urteil, nach dem durch die Außendarstellung eines „Produktes“ ein eindeutiger Eindruck bereits auf den ersten Blick möglich sein muss (39), und möchte dieses Prinzip uneingeschränkt auf die Fortbildung übertragen sehen.

Der Marburger Bund fordert daher:

1. Fortbildung ist integraler Bestandteil der ärztlichen Berufsausübung. Sie ist ein Element der Qualitätssicherung ärztlicher Tätigkeit.
2. Die Möglichkeit zur Fortbildung ist allen Ärztinnen und Ärzten in gleichem Maße und unabhängig von Ausbildungsstand, Funktion oder beruflicher Position zu eröffnen.
3. Fortbildung ist Teil der ärztlichen Arbeitsleistung. Sie sollte in erster Linie während der Arbeitszeit stattfinden. Ärztinnen und Ärzten sollte es ermöglicht werden, sich auch am Arbeitsplatz (beispielsweise per Internet) fortbilden zu können.
4. Die Kosten der Fortbildung sind vom Arbeitgeber zu tragen.
5. Der Marburger Bund unterstützt uneingeschränkt die von der verfassten Ärzteschaft propagierte Freiheit der einzelnen Ärztin bzw. des einzelnen Arztes, Form, Inhalt und Zeitpunkt von Fortbildung selbstbestimmt wählen zu können. Er sieht hierin die beste Möglichkeit, flexibel und problemorientiert auf Fragen, die sich aus der Krankenversorgung ergeben, zu reagieren.

Der Marburger Bund sieht daher die zunehmende Zahl von außen verfügbarer Fortbildungsverpflichtungen sehr kritisch (z. B. im Rahmen der Disease Management Programme) und hierdurch mittlerweile die Freiheit der Fortbildung bedroht.

6. Medizinische Information wird zunehmend digital und am Arbeitsplatz zugänglich angeboten und gewinnt damit eine immer größere Bedeutung für Akutentscheidungen in der unmittelbaren Patientenversorgung. Konzepte, ob und wie diese Art elektronisch basierter Bildung („micro-e-learning“) Teil individueller Fortbildungskonzepte und in die aktuelle Zertifizierungssystematik der Ärztekammern integriert werden könnte, müssen entwickelt werden.
7. Die Unabhängigkeit von Inhalten und Bewertungen in der Fortbildung (insbesondere von kommerziellen Interessen) muss entsprechend der ärztlichen Berufsordnung aus der Ärzteschaft selbst heraus definiert und gestaltet werden. Einschlägige Empfehlungen hierzu liegen vor (40). Gesetzliche Vorgaben (wie etwa in den USA der „Physicians Payment Sunshine Act“) können diese Bemühungen allenfalls unterstützen, aber nicht ersetzen. Der Marburger Bund sieht daher für Deutschland mit seiner funktionierenden ärztlichen Selbstverwaltung aktuell keine Notwendigkeit für zusätzliche gesetzliche Regelungen in diesem Bereich. Alle ärztlichen Institutionen müssen die Kriterien für die Unabhängigkeit ärztlicher Fortbildung noch konsequenter weiterentwickeln (41).

Vor diesem Hintergrund definiert der Marburger Bund als weiteres Prüfkriterium:

Ärztliche und nicht-ärztliche Organisatoren, Referenten, Autoren, Vorsitzende, Kursleiter und Moderatoren vermeiden in Planung, Ankündigung, Durchführung und Nachbereitung jeden Anschein, dass eine Fortbildungsmaßnahme nicht völlig unabhängig und ausschließlich professionell motiviert sein könnte.

7. Unabhängigkeit der ärztlichen Teilnehmer an Fortbildung

Wenn auch in der aktuellen Diskussion nahezu nicht thematisiert, bedarf es sicherlich keiner weiteren Erläuterung, dass auch jede Teilnehmerin und jeder Teilnehmer ganz eigene Interessen in eine Fortbildung einbringen. Dies dürfte z. B. zumindest teilweise die in Untersuchungen zur Perzeption von Leitlinienempfehlungen nachgewiesene hohe intersubjektive Variabilität erklären (32).

Da aktuell kein technisches Instrumentarium zur Verfügung steht, die Interessen von Teilnehmern einer Fortbildung in sinnvoll machbarer Form zu erfassen, liegen auch keine Erkenntnisse dazu vor, inwieweit die Rezeption von Fortbildung bzw. die Stärke von Handlungsempfehlungen durch die Interessen der Teilnehmer beeinflusst werden.

Der Marburger Bund definiert daher als weiteres Prüfkriterium:

Treten an einer Fortbildung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus der Anonymität (z.B. in Form eines Diskussionsbeitrages) unterwerfen sie sich den gleichen Prinzipien, die auch für die Referenten/Autoren gelten. In Präsenzveranstaltungen erfolgt dabei die Interessenserklärung mündlich, bei Fortbildung in digitalen oder Printmedien schriftlich (z.B. bei Veröffentlichung eines Leserbriefes).

Zusammenfassung und praktische Schlussfolgerungen

Wir sind es als Ärztinnen und Ärzte unseren Patientinnen und Patienten schuldig, für sie die jeweils am besten gesicherte Diagnostik und Therapie auszuwählen. Dabei unterliegt die Kette von der Datengenerierung über die Ergebnisbewertung bis zur Handlungsempfehlung in einem zunehmend kompetitiven Umfeld wirkmächtigen und nicht selten wirtschaftlich orientierten Interessen. Soweit deren Beeinflussung außerhalb des der ärztlichen Profession zugänglichen Regelungsbereiches liegt, hat der Marburger Bund die Entscheider in entsprechenden politischen Forderungen adressiert.

Für die Generierung und Bewertung von Evidenz als Grundlage ärztlicher Entscheidungen ist im methodischen Bereich in den letzten Jahrzehnten ein zunehmend ausgefeiltes und global akzeptiertes Instrumentarium entwickelt worden, dessen Übersetzung in eine mit eindeutigen Handlungsaufforderungen versehene Sprache allerdings noch aussteht. Verglichen mit anderen denkbaren Faktoren (wie etwa dem Einfluss verschiedener „medizinischer Schulen“) enthält aktuell die sprachliche Vermittlung medizinischer Erkenntnisse wahrscheinlich mit das höchste Manipulationspotenzial zur Durchsetzung wirtschaftlicher und anderer Interessen. Andererseits zeigt die Analyse der bisher vorgeschlagenen Sprachregelungen zur Übertragung unterschiedlicher Evidenzstärken in Handlungsempfehlungen im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit in den typischen ärztlichen Entscheidungssituationen, dass es wahrscheinlich unrealistisch ist, eine allein im Bereich der Sprache angesiedelte Lösung in Form eingängiger und einheitlich als eindeutig wahrgenommener Formulierungen zu finden.

Unbeschadet weiterer Bemühungen um eine klarere Sprache, müssen daher zusätzliche strukturelle Komponenten im Ablauf einer Fortbildungsmaßnahme unterstützend hinzutreten. Diese haben insbesondere auch zum Ziel, dem Fortbildungsteilnehmer in Anbetracht einer in den letzten Jahrzehnten exponentiell angewachsenen Datenflut einen neutralen Überblick über die gesamte Evidenz zu verschaffen, und ihn in die Lage zu versetzen, selbst zu einem abgewogenen Urteil zu kommen.

Hieraus ergeben sich folgende Vorschläge für die Praxis der Fortbildung:

1. Vollumfassende Darstellung der Interessen aller unmittelbar und mittelbar an einer Fortbildungsmaßnahme beteiligten Personen und Institutionen.
2. Systematische Darstellung der zum jeweiligen klinischen Problem vorliegenden Evidenzstruktur in angepasster Sprache.

Dies lässt sich nur durch die regelhafte Integration von aggregierter Information (z.B. systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen) aus unabhängigen Quellen erreichen.

Da aufgrund methodischer Überlegungen im Grundsatz nur Ergebnisse aus **randomisierten Studien** für eine auf **Kausalität** des ärztlichen Handelns ausgerichtete Handlungsentscheidung herangezogen werden können, sollte im Ablauf einer Fortbildungsmaßnahme daher zunächst immer die Struktur der vorhandenen Evidenz unter methodischen Gesichtspunkten hierarchisch geordnet dargestellt und mit den Ergebnissen aus randomisierten Studien begonnen werden. Da die randomisierte Studie aber nicht per se eine entsprechend hohe Qualität der Evidenz garantiert, sind Instrumente zur Bewertung der Evidenzqualität randomisierter Studien entwickelt worden, von denen das der GRADE-Gruppe aktuell methodisch am ausgreiftesten ist, zu den am weitesten verbreiteten gehört und durch seinen transparenten Ansatz die ärztliche Entscheidungsautonomie wahrt. Der Bewertungsansatz von GRADE gibt aber auch dem Teilnehmer Instrumente an die Hand, mit denen er zumindest fallweise im Verlauf einer Fortbildung überprüfen kann, ob der Referent um eine adäquate Bewertung der Qualität der Evidenz bemüht ist.

Bei der sprachlichen Umsetzung der Qualität der Evidenz **randomisierter Studien** unterteilt GRADE in *hohe, mittlere, niedrige* und *sehr niedrige Qualität* (= Vertrauenswürdigkeit), eine Sprachregelung, die unmittelbar in die Fortbildung übernommen werden kann.

In Anbetracht von bereits vier sprachlichen Alternativen für die Beschreibung der Qualität der Evidenz aus randomisierten Studien erscheint der Versuch, innerhalb der inhomogenen Gruppe **nicht randomisierter Untersuchungen** eine eindeutige *sprachliche* Differenzierung zu erreichen, die sich dann auch noch eindeutig von der Beurteilung randomisierter Studien unterscheidet, nicht sinnvoll realisierbar.

Zur sprachlichen Komponente muss daher immer auch eine prozedurale Komponente hinzutreten, um für den Teilnehmer den Unterschied in der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz klar heraus zu arbeiten. Hier ist somit in der Darstellung von Ergebnissen zunächst stets aktiv darauf hinzuweisen, dass der Grad der Sicherheit im Vergleich zu randomisierten Studien unvergleichlich geringer ist.* Insbesondere sollten dabei Expertenmeinungen dahingehend konnotiert werden, dass sie für keinerlei Sicherheit ärztlichen Handelns gegenüber dem Patienten stehen, sondern lediglich eine gewisse haftungsrechtliche Absicherung bieten bei grundsätzlich deutlich erhöhter Begründungsbedürftigkeit von

Entscheidungen auf dem Boden von Expertenmeinungen. Sie können daher auch nicht mit starken Handlungsempfehlungen versehen werden.**

Für den sprachlichen Umgang mit Ergebnissen nicht-randomisierter Studien bietet sich die Nutzung des Konjunktivs an.

1. Offenlegung der entscheidungsleitenden Kriterien der Referenten/Autoren für die Abgabe von Handlungsempfehlungen (d.h. Bewertung der Qualität der Evidenz im Kontext der Patientenversorgung), insbesondere in Situationen mit unzureichend abgesicherter Evidenz

Die Bedeutung von Ergebnissen klinischer Studien für das Entscheidungsverhalten des einzelnen Arztes in der individuellen Arzt-Patienten-Beziehung hängt in der evidenzbasierten Medizin natürlich primär ab von

- dem Ausmaß des Therapieeffektes (bzw. dem Nettonutzen unter Berücksichtigung unerwünschter Nebenwirkungen) und
- seiner Vertrauenswürdigkeit (d.h. der Sicherheit, mit der er beim einzelnen Patienten zu erwarten ist).

Fallweise können aber zusätzliche Faktoren wie z.B. die Verfügbarkeit der Therapie oder auch die Kosten der Behandlung Bedeutung erlangen. Diskussionen über die klinische Relevanz von Evidenz unterliegen in besonderem Masse subjektiv gefärbten Einflüssen und stellen daher die höchsten Anforderungen an die Transparenz möglicher Einflussfaktoren auf die klinische Entscheidung. Neben der Grundbedingung für Transparenz, der umfassenden Offenlegung finanzieller und nicht-finanzieller Interessen, sollen daher auch alle aktiv an einer Fortbildung Beteiligten (Referenten/Autoren wie auch Diskutanten) ihre entscheidungsleitenden Kriterien offen in den Diskussionsprozess einfließen lassen.

2. Abgabe einer Handlungsempfehlung, die unter Berücksichtigung von 2. und 3. nachvollziehbar sein sollte.

In den letzten Jahren ist es zunehmend üblich geworden, Evidenzstärken nachfolgend mit Handlungsempfehlungen zu versehen, was z.B. in Kurzzusammenfassungen von Leitlinien häufig genutzt wird. Hierzu hat die GRADE-Gruppe Handlungsempfehlungen für die Ergebnisse *randomisierter Studien* formuliert, die von stark positiv über schwach positiv bzw. schwach negativ bis hin zu stark negativ reichen. Diese Empfehlungen basieren primär auf der Qualität der Evidenz und der Richtung des Effektes (Netto-Nutzen vs. Netto-Schaden), beziehen aber auch andere Faktoren wie etwa den Ressourcenverbrauch mit ein.

Stark positiv bedeutet dabei, dass regelhaft mit einem hohen Netto-Nutzen für den Patienten zu rechnen ist.

Stark negativ heißt, dass ein erwünschter positiver Effekt definitiv nicht nachgewiesen werden konnte, bzw. sogar regelhaft mit einem Netto-Schaden für den Patienten gerechnet werden muss.

Schwach positiv bedeutet, dass nicht regelhaft mit einem positiven Effekt gerechnet werden kann.

Schwach negativ heißt, dass nicht mit einem positiven Effekt zu rechnen ist und ein Schaden nicht regelhaft ausgeschlossen werden kann.

Unter Einbeziehung auch der Ergebnisse aus *nicht randomisierten* Studien möchten wir folgende **Handlungsempfehlungen** vorschlagen:

Empfehlungsgrad I: Stark positive Empfehlung (nach GRADE)

Empfehlungsgrad II: Stark negative Empfehlung (nach GRADE)

Empfehlungsgrad III: Schwach positive bzw. schwach negative Empfehlung (nach GRADE)

Empfehlungsgrad IV: Ergebnisse aus nicht-randomisierten Studien, einschl. Expertenmeinung

Maßnahmen mit dem Empfehlungsgrad I sollten in der Regel durchgeführt, solche mit dem Empfehlungsgrad II in der Regel unterlassen werden.

Interventionen mit den Empfehlungsgraden III und IV unterliegen in einem Ausmaß der einzelfallbezogenen Entscheidung des behandelnden Arztes, dass Empfehlungen Dritter nur eine untergeordnete Rolle spielen können.

* Ausnahmen können sein: Beobachtungsstudien mit a) sehr großen Effekten oder b) Hinweisen auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, oder c) wenn alle plausiblen Störgrößen das Ausmaß eines scheinbaren Behandlungseffektes verringern würden.

** Trotzdem können auch Daten aus nicht-randomisierten Studien handlungsbegründend werden, wenn für eine klinische Fragestellung

- keinerlei Daten aus randomisierten Studien vorliegen oder
- Ergebnisse randomisierter Studien aufgrund schwerwiegender Mängel in Methodik und/oder Durchführung nicht als hinreichend vertrauenswürdig eingeschätzt werden können.

Letztere Situation ist insbesondere dann gegeben, wenn

- die Verblindung in der Rekrutierung und/oder Behandlung der Patienten nicht eingehalten wird
- von Patienten in der Nachbeobachtungsphase zu häufig keine Daten mehr erhoben werden (können) („loss to follow up“)
- die Ergebnisse nicht für alle im Studiendesign genannten Endpunkte dargestellt werden („selective outcome reporting“)

Diese Betrachtung gilt sowohl für die Darstellung positiver („Nutzen“) als auch negativer („Risiken“) Effekte (und auch nicht nur für randomisierte, sondern auch für Beobachtungsstudien).

Für die eigene Entscheidungsfindung können darüber hinaus noch weitere Faktoren bedeutungsvoll sein, die mithin in einer Fortbildung explizit angesprochen werden sollten:

- Klinische Studien schließen in der Regel Patienten mit bestimmten, im Studiendesign definierten klinischen Charakteristika aus. Dies gilt etwa regelmäßig für Patienten älter als 75 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie, aber auch für Kinder (und damit nahezu für das gesamte Fach Pädiatrie), womit sich die Ergebnisse einer solchen Studie dann nicht einfach auf diese (im klinischen Alltag häufig anzutreffende) Patientengruppe übertragen lassen (eine als „Indirektheit“ bezeichnete Situation).

Als schwerlich belastbar sind Konstellationen einzustufen, in denen die Ergebnisse unterschiedlicher Studien (gleicher methodischer Qualität) uneinheitlich oder gar widersprüchlich ausfallen (von der GRADE-Gruppe als „Impräzision“ bezeichnet). In der Bewertung für das eigene Entscheidungsverhalten kann hier als Faustregel angewendet werden, dass die Bedeutung eines einzelnen Ergebnisses für eine eigene positive Entscheidung umso geringer ausfällt, wenn bei (metaanalytischer) Betrachtung des 95%-Konfidenzintervalles die eigene Entscheidung unterschiedlich ausfallen würde, je nachdem ob man die wahre Effektstärke am unteren oder am oberen Ende des Konfidenzintervalles liegend annimmt.

Für den einzelnen in der Regel nicht lösbar ist die Situation, wenn die zu einer bestimmten Fragestellung veröffentlichten Ergebnisse klinischer Studien nicht die komplette Studienlage widerspiegeln, da nicht alle abgeschlossenen Studien zum Thema veröffentlicht worden sind („reporting bias“). Der Verdacht, dass eine solche Situation vorliegen könnte, kann durch die Präsentation eines sog. „funnel plots“ weiter geklärt werden. Letzterer ermöglicht dann für die eigene Entscheidungsfindung auch eine Einschätzung, ob aufgrund der vorliegenden Daten positive (oder negative) Effekte eher überschätzt werden.

Literatur:

1. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte, Bundesärztekammer, 2018, https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO-AE.pdf
2. (Muster-)Fortbildungsordnung, Bundesärztekammer, 2013, https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/_Muster-_Fortbildungsordnung_29052013.pdf
3. Klinik Codex: Medizin vor Ökonomie, Dt. Ärzteblatt 114, A 2338-2340, 2017
4. Richter-Kuhlmann, E.: Mut haben, etwas nicht zu tun, Dt. Ärzteblatt 112, 1810-11, 2015
5. www.mezis.de
6. www.libermed.de
7. Beschluss Nr. 3, 134. Hauptversammlung des Marburger Bundes, Berlin, 2018*
8. Grant J. Doctors' changing knowledge, their community of practice and CPD. Cologne Consensus Conference 2013. Unter: <https://vimeo.com/95414848>
9. Griebenow R, Campbell C, McMahon G et al.: Roles and responsibilities in the provision of accredited continuing medical education/continuing professional development, Journal of European CME unter <http://dx.doi.org/10.1080/21614083.2017.1314416>
10. Beschluss Nr. 26, 127. Hauptversammlung des Marburger Bundes, Frankfurt 2015*
11. Beschluss Nr. 17, 135. Hauptversammlung des Marburger Bundes, Münster, 2019*
12. Beschluss Nr. 19, 129. Hauptversammlung des Marburger Bundes, Hamburg, 2016*
13. Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiology*. 2015;68:811–820.
14. Rasmussen K, Bero L, Redberg R et al. Collaboration between academics and industry in clinical trials: cross sectional study of publications and survey of lead academic authors. *BMJ* 2018;363:k3654
15. Köhler M, Haag S, Biester K, et al. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796.
16. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med* 6: e1000144 (2009)
17. Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C et al. Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource *BMJ* 2018;362:k3218
18. Beschlussprotokoll_120_DAET.pdf: Antrag Ib-66, S. 232
19. Beschlussprotokoll_120_DAET.pdf: Antrag Ib-55, S. 154
20. Beschluss Nr. 16, 129. Hauptversammlung des Marburger Bundes, Hamburg, 2016)*
21. Lösche, P, Potential for change, Cologne Consensus Conference 2016 unter <http://www.e-cs-f.org>
22. Beschluss Nr. 28, 129. Hauptversammlung des Marburger Bundes, Hamburg, 2016*
23. Beschlussprotokoll_120_DAET.pdf: Antrag Ib-54, S. 133
24. Wehkamp, K-H, Nägler, H, Ökonomisierung patientenbezogener Entscheidungen im Krankenhaus, Dt. Ärzteblatt 114, 797-804, 2017
25. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, in: R. Graham, M. Mancher, D. Miller Wolman, S. Greenfield, E. Steinberg (Eds.), *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*, National Academies Press (US), Washington (DC), 2011. ^[1]_{SEP}
26. Stöllberger, C, Schneider, B, Concerns about the ESC heart failure guidelines, *International Journal of Cardiology* 228 (2017) 707–708

27. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019;321(11):1069-1080
28. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831–841.
29. Bleß HH, de Millas C, Kern B, Seidlitz C, Talaschus A. Auswirkungen von Stellungnahmen der Wissenschaft in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. IGES Institut GmbH, 2016
30. Beschluss Nr. 15, 129. Hauptversammlung des Marburger Bundes, Hamburg, 2016*
31. Beschluss Nr. 26, 123. Hauptversammlung des Marburger Bundes, Hannover, 2013*
32. Beschluss Nr. 14, 125. Hauptversammlung des Marburger Bundes, Düsseldorf, 2014*
33. Editors of the Heart Group Journals, Statement on matching language to the type of evidence used in describing observational studies vs. randomized trials, *European Heart Journal* 34 (2013), 20–21
34. Balshem H , Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J , Norris S, Guyatt GH, GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence, *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011), 401-406
35. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS, The FDA Breakthrough-Drug Designation, *N Engl J Med* 378 (2018), 1444-1453
36. Nast A, Sporbeck B, Jacobs A, Erdmann R, Roll S, Sauerland U, Rosumeck S. Wahrnehmung der Verbindlichkeit von Leitlinienempfehlungen, *Dtsch Arztebl Int* 110(2013): 663–8
37. Weberschock T, Dreher A, Follmann M et al. Verbindlichkeit von Empfehlungsformulierungen in Leitlinien: Survey zur Wahrnehmung unter Leitlinienentwicklern, *ZEFQ* 2016; 113: 1-8
38. Eidemüller, D. (2017). Das Weltbild der Evolutionären Erkenntnistheorie. In D. Eidemüller (Ed.), *Quanten – Evolution – Geist: Eine Abhandlung über Natur, Wissenschaft und Wirklichkeit* (pp. 209–220). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49379-3_10
39. Urteil des EUGH zu BVV vs Teekanne, veröffentlicht unter curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?docid=164721&doclang=DE (zuletzt aufgerufen: 12.2.19)
40. Empfehlungen zur ärztlichen Fortbildung, Bundesärztekammer, 2015, https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Fortbildung/EmpfFortb_20150424.pdf
41. Beschluss Nr. 12, 126. Hauptversammlung, Berlin, 2014*

* Beschlüsse von Marburger Bund-Hauptversammlungen können im Wortlaut beim Marburger Bund Bundesverband angefordert werden.