

Jahrgang 38

Nummer 4/2016

Avanafil (UP. Masche) 13

Ein weiterer Phosphodiesterase-5-Hemmer, der wie z.B. Sildenafil zur Therapie der erektilen Dysfunktion verwendet werden kann. Das neue Medikament wurde bisher nur sehr beschränkt mit Sildenafil (und gar nicht mit anderen Phosphodiesterase-5-Hemmern) verglichen und ist verhältnismässig teuer.

Eine Alibiübung? (E. Gysling) 15

Synopsis

Avanafil

UP. Masche

Avanafil (Spedra[®]) wird zur Therapie der erektilen Dysfunktion empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Avanafil ist wie *Sildenafil* (Viagra[®] u.a.), *Tadalafil* (Cialis[®]) und *Vardenafil* (Levitra[®] u.a.) ein *Hemmer des Phosphodiesterase-Typs 5* (PDE-5). Phosphodiesterasen, von denen elf Unterformen bekannt sind und die in vielen Geweben vorkommen, inaktivieren durch Phosphorsäureester-Spaltung zyklische Monophosphate. In der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum verhindert die Hemmung der PDE-5 den Abbau von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), das bei sexueller Stimulation gebildet wird und über eine Vasodilatation die Erektion fördert. Unter den PDE-5-Hemmern weist Avanafil die deutlichste PDE-5-Selektivität auf.¹

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Avanafil ist innerhalb von 30 bis 45 Minuten der Plasmaspitzenwert erreicht. Die Resorption wird durch eine fettreiche Mahlzeit reduziert. In Tierversuchen war die Bioverfügbarkeit relativ gering (bis zu 30%); genaue Daten beim Menschen fehlen. Avanafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 abgebaut; in geringerem Mass sind auch CYP2C-Isoenzyme beteiligt.

Die beiden wichtigsten Metaboliten sind M4 und M16; M4 trägt ungefähr 4% zur pharmakologischen Wirkung von Avanafil bei, während M16 inaktiv ist. Die terminale Halbwertszeit von Avanafil bewegt sich zwischen 6 und 17 Stunden. Die endgültige Ausscheidung findet mehrheitlich über den Stuhl statt. Eine leicht- bis mittelgradige Verminderung der Leber- oder Nierenfunktion verändert die Pharmakokinetik nicht wesentlich.²

Klinische Studien

Avanafil wurde in mehreren kontrollierten Studien bei Männern geprüft, die seit mindestens 6 Monaten an einer erektilen Dysfunktion litten.

In einer einfachblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie (Studie TA-01; n=80) verglich man Avanafil (50, 100 oder 200 mg) im Crossover-Verfahren mit *Sildenafil* (50 mg). Die Teilnehmer liessen sich per Video sexuell stimulieren, wonach das Eintreten und die Dauer der Penisversteifung mit Hilfe des sogenannten RigiScan-Gerätes objektiviert wurden. Dabei zeigte sich, dass die Wirkung von Avanafil rascher einsetzt als bei Sildenafil, diejenige von Sildenafil aber länger anhält.³

Von den Phase-III-Studien sind vier in vollständiger Form publiziert. In diesen Untersuchungen wurde Avanafil 12 Wochen lang doppelblind mit Placebo verglichen. Jeweils 30 Minuten vor geplante Geschlechtsverkehr war das Studienmedikament einzunehmen. Zur Beurteilung der Wirkung dienten primär zwei Messinstrumente, einerseits das «International Index of Erectile Function Questionnaire» (IIEF), wo die Erektionsfähigkeit mit Punkten bewertet wird, andererseits das «Sexual Encounter Profile» (SEP), wo anzugeben ist, ob die Erektion für die Penetration und bis zur Beendigung des Geschlechtsakts ausreicht.

In der ersten Studie (n=200) liess sich die IIEF-Punktezahl mit der niedrigeren Avanafil-Dosis (100 mg) von 15,2 auf 23,7 steigern, mit der höheren (200 mg) von 14,1 auf 22,9, mit Placebo dagegen nur von 14,5 auf 18, was als signifikanter Unterschied zu werten war.⁴

In der zweiten Untersuchung (Studie TA-301; n=622) wurde Avanafil in drei Dosen getestet (50, 100 oder 200 mg). Mit der 50-mg-Dosis liess sich die durchschnittliche Quote der erfolgreichen Penetrationen von 45 auf 64% und der Anteil der zu Ende geführten Geschlechtsakte von 13 auf 41% steigern; mit der 100-mg-Dosis betragen diese Prozentsätze 47/74% bzw. 14/57%, mit der 200-mg-Dosis 48/77% bzw. 12/57% und mit Placebo 47/54% bzw. 13/27%. Auch die IIEF-Punktezahl verbesserte sich mit Avanafil (in dosisabhängiger Weise) signifikant besser als mit Placebo.⁵

Für die dritte und vierte Untersuchung wurden Männer rekrutiert, bei denen die erektile Dysfunktion eine spezifische Ur-

che hatte: die Studie TA-302 (n=379) befasste sich mit Männern, die an einem *Diabetes mellitus* erkrankt waren,⁶ und die Studie TA-303 (n=286) mit Patienten, bei denen wegen eines Karzinoms eine *radikale Prostatektomie* durchgeführt worden war.⁷ In beiden Studien halfen die verwendeten Avanafil-Dosen von 100 oder 200 mg gegen die erektile Dysfunktion besser als Placebo.

686 Männer, die an den Studien TA-301 oder TA-302 teilgenommen hatten, beteiligten sich an einer offen geführten, 52 Wochen dauernden *Langzeitstudie* (als Studie TA-314 bezeichnet). Avanafil wurde primär in einer Dosis von 100 mg verordnet. Auf Wunsch konnte diese Dosis im Verlauf verdoppelt oder halbiert werden (zur Verbesserung der Wirkung oder der Verträglichkeit); eine Dosiserhöhung auf 200 mg wurde von drei Vierteln der Teilnehmer vorgenommen, eine Dosisreduktion auf 50 mg von einigen wenigen Individuen. Wie diese Studie zeigte, bleibt die durch Avanafil erzielte Steigerung der Erektionsfähigkeit auch längerfristig erhalten.⁸

In einer doppelblinden Phase-IV-Studie (Studie TA-501; n=414) waren die Teilnehmer angehalten, nach Einnahme von Avanafil bereits *innen 15 Minuten* einen Geschlechtsverkehr anzustreben. Zu Studienbeginn betrug der durchschnittliche Anteil an erfolgreich beendeten Geschlechtsakten 11%. Mit Avanafil liess sich dieser Prozentsatz auf 25% (mit 100 mg) bzw. 28% (mit 200 mg) steigern, mit Placebo lediglich auf 14%.⁹

Alle fünf erwähnten Phase-III/IV-Studien sind auch metaanalytisch zusammengefasst worden, womit sich untermauern liess, dass Avanafil die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Geschlechtsverkehrs signifikant erhöht. Für die 100-mg-Dosis betrug die «Odds Ratio» im Vergleich zu Placebo 2,51 (95% CI 1,85–3,41) und für die 200-mg-Dosis 2,87 (95% CI 2,23–3,69).¹⁰

Unerwünschte Wirkungen

Häufigste Nebenwirkungen, über die nach Anwendung von Avanafil geklagt wurde, waren Kopfschmerzen, Flush-Gefühl, Schwellung der Nasen- und Nebenhöhenschleimhäute sowie Dyspepsie. Auch Übelkeit, Durchfall, Schwindel, Rücken- und Muskelschmerzen, Palpitationen und Infekte der oberen Luftwege wurden angegeben. In Einzelfällen wurde über Sehstörungen (Blausehen u.a.) und Priapismus berichtet.¹¹

Weitere Nebenwirkungen, die allgemein unter einer Behandlung mit PDE-5-Hemmern auftreten, sind Hypotonie, kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit einer vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankung, Hörverminderung und eine anteriore ischämische Optikusneuropathie.¹

Interaktionen

CYP3A4-Hemmer bremsen den Abbau von Avanafil, so dass die Avanafil-Dosis auf 50 mg/Tag begrenzt werden sollte; sind *starke* CYP3A4-Hemmer im Spiel, sollte auf Avanafil verzichtet werden. Ferner ist Avanafil wie alle PDE-5-Hemmer kontraindiziert in Kombination mit Nitraten, Molsidomin (Corvaton[®]) und den als Rauschmittel («Poppers») missbrauchten Alkylnitriten. Zusammen mit Alphablockern besteht eine erhöhte Hypotonie-Gefahr.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Avanafil (Spedra[®]) wird als Tabletten zu 50, 100 und 200 mg angeboten. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 100 mg; je nach Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis bei den nachfolgenden Anwendungen verdoppelt oder halbiert werden. Avanafil soll ungefähr 30 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr eingenommen werden, pro Tag maximal einmal. Die Wirkung von PDE-5-Hemmern ist abhängig von einer sexuellen Stimulation. Die Erfahrungen bei älteren Männern sind beschränkt (in den klinischen Studien lag das Durchschnittsalter bei knapp 60 Jahren). Bei einer leicht- bis mittelgradigen Leberinsuffizienz soll man die Erstdosis auf 50 mg beschränken. Im fortgeschrittenen Stadium einer Leber- oder Niereninsuffizienz ist Avanafil mangels Daten kontraindiziert. Ebenso dürfen Männer, die in den vorangegangenen 6 Monaten einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder eine lebensbedrohliche Arrhythmie erlitten haben, kein Avanafil erhalten; das gilt auch, wenn eine instabile Angina pectoris oder manifeste Herzinsuffizienz besteht.

Avanafil, das wie die anderen PDE-5-Hemmer von den Krankenkassen nicht vergütet wird, kostet pro Tablette CHF 20.75 (unabhängig von der Dosis). Tadalafil ist teurer (10 mg zu CHF 28.35), Vardenafil billiger (10 mg zu CHF 11.50); am günstigsten ist Sildenafil als Generikum (50 mg zu CHF 6.35).

Kommentar

Wie es scheint, ist Avanafil derjenige PDE-5-Hemmer, der am schnellsten resorbiert wird, so dass man einen raschen Wirkungseintritt erwarten kann. Allerdings wird man das kaum als grundsätzlichen Vorteil anführen können, da bei der Behandlung einer erektilen Dysfunktion von sehr individuellen Wünschen auszugehen ist. Nicht bestreiten lässt sich, dass Avanafil beim Preis – vermutlich eines der wichtigen Argumente, für welchen PDE-5-Hemmer man sich entscheidet – klar durchfällt.

PDE-5-Hemmer sind bislang nicht in überzeugendem Mass miteinander verglichen worden. Eine Netzwerk-Metaanalyse, die eine Zürcher Gruppe kürzlich veröffentlicht hat und in der bei den einzelnen PDE-5-Hemmern das Ausmass der Wirkung und die Häufigkeit der Nebenwirkungen gegeneinander abgewogen worden sind, erlaubt immerhin eine Einschätzung. In dieser Auswertung fällt Avanafil nicht mit hervorstechenden Merkmalen auf, sondern bewegt sich im Mittelfeld.¹²

Literatur

- 1 Sanford M. *Drugs Aging* 2013; 30: 853-62
- 2 EMA-Dokument: <http://bit.do/bXwh5>
- 3 Hellstrom WJ et al. *BJU Int* 2013; 111: 137-47
- 4 Zhao C et al. *BJU Int* 2012; 110: 1801-6
- 5 Goldstein I et al. *J Sex Med* 2012; 9: 1122-33
- 6 Goldstein I et al. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 843-52
- 7 Mulhall JP et al. *J Urol* 2013; 189: 2229-36
- 8 Belkoff LH et al. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 333-41
- 9 Hellstrom WJ et al. *J Urol* 2015; 194: 485-92
- 10 Corona G et al. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 237-47
- 11 FDA-Dokument: <http://bit.do/bWMS3>
- 12 Chen L et al. *Eur Urol* 2015; 68: 674-80

Eine Alibiübung?

Es liegt in der Natur eines «ceterum censeo», dass sich gewisse Themen immer wieder neu aufdrängen. Diesmal ist es das Thema «Interessenkonflikt», zu dem ich vor zehn Jahren einmal geschrieben habe,¹ das aber für mich erneut aktuell geworden ist.

Wie einige Leserinnen und Leser wissen, gehört unsere Zeitschrift zur Gruppierung unabhängiger Arzneimittel-Publikationen («International Society of Drug Bulletins», ISDB), eine lockere internationale Vereinigung werbefreier Informationsblätter, an deren Gründung die «pharma-kritik» seinerzeit mitbeteiligt war. Vor einem Jahr endete das reguläre ISDB-Meeting mit einem Missklang, da sich keine genügende Mehrheit für eine vom Vorstand vorgelegte Änderung der Statuten ergab und sich darauf niemand fand, der sich für die (gemäss Statuten notwendige) Erneuerung des Vorstands melden wollte. Bei der geplanten Statutenänderung geht es darum, dass ISDB-Publikationen *keine Texte von externen Mitarbeitenden mit Interessenkonflikten* enthalten sollen. (Dass Redaktionsmitglieder dieser Blätter keine Interessenkonflikte haben dürfen, gilt schon lange als selbstverständlich.) Anfang Juli dieses Jahres fand nun ein ausserordentliches ISDB-Meeting statt, das sich erneut mit dieser Statutenänderung zu befassen hatte. Dabei schien mir fast, als ob sich das kühle Klima in Leiden auf das Temperament der Voten (die vergangenes Jahr in Pamplona recht feurig waren) mildernd ausgewirkt hätte. Jedenfalls wurde diesmal beschlossen, die erwähnte Klausel in die Statuten aufzunehmen.

Was jedoch weder festgelegt noch genauer diskutiert wurde: Was bedeutet konkret, «keine Interessenkonflikte» zu haben? Ich habe mich etwas umgeschaut, was sich dazu sagen lässt und bin dabei auf sehr viele, komplexe und teilweise ungelöste Fragen gestossen. Die Auseinandersetzung mit dem Thema ist deshalb spannend, weil sie keineswegs eine akademische Denkübung darstellt, sondern ständig die Frage aufwirft: Und bei uns? Wie verhalten wir uns bei dieser oder jener heiklen Frage?

Das «International Committee of Medical Journal Editors» (ICMJE) hat ein Formular veröffentlicht,² mit dem Interessenkonflikte deklariert werden können. Bei der Eingabe von wissenschaftlichen Texten fordern heute viele medizinische Zeitschriften, dass ihnen dieses Formular vorgelegt wird. Verschiedene Punkte werden dabei berücksichtigt: Eine erste Frage befasst sich mit der Finanzierung der Arbeit, die die Basis des Textes bildet. Dabei sollen alle Geldquellen, also neben der Industrie z.B. auch Forschungsfonds oder Stiftungen genannt werden; ebenso sind Finanzen anzugeben, die primär dem Arbeitgeber (z.B. der Universität) zugekommen sind. Aber auch Einnahmen, die nicht direkt mit dem Thema des Textes zu tun haben, sollen deklariert werden, sofern sie innerhalb von 3 Jahren vor der Eingabe und von Sponsoren kamen, die allenfalls von für sie «positiven» Aussagen profitieren könnten. So soll beispielsweise ein Onkologe auch Finanzquellen angeben,

von denen er für andere Onkologie-Studien (mit *anderen* Medikamenten oder mit diagnostischen Verfahren) als den in der Publikation besprochenen Mitteln Geld erhalten hat. Ferner wird nach «intellektuellem Eigentum» (wie Patente) gefragt und schliesslich sollen selbstverständlich Honorare, Spesenvergütungen und nicht-finanzielle Unterstützung (z.B. bei der Redaktion von Texten) deklariert werden. Das ICMJE-Formular ist so konzipiert, dass es am Schluss, nachdem man alles angegeben hat, «automatisch» ein «Disclosure Statement» produziert. Leserinnen und Leser bekommen in der Regel (wenn überhaupt) dieses Statement zu sehen. Für die grossen medizinischen Zeitschriften ist es quasi unvermeidlich, dass ihre Autorinnen und Autoren häufig Interessenkonflikte haben – wobei unklar bleibt, in welchem Ausmass dies dem lesenden Publikum bewusst wird.

Die vordergründige Problematik bei medizinischen Texten ist der *Konflikt mit den Interessen der Pharmaindustrie* bzw. der Hersteller von medizinischen Geräten. Dabei darf nicht vergessen werden, dass auch die Verflechtung mit anderen Interessen – andere Industriezweige, Versicherungen, Berufsorganisationen usw. – nicht belanglos ist. Die Interessen einer Institution, eines Universitätsinstituts oder auch einer Behörde können ebenfalls mit im Spiel sein. Dennoch besteht kein Zweifel, dass eine finanzielle Unterstützung durch die Pharmaindustrie das weitaus grösste Problem darstellt, weil es möglich ist, mit «manipulierten» Daten sehr viel Geld zu verdienen. Dies trifft umso mehr zu, als es immer noch vorkommt, dass Studienprotokolle die Klausel enthalten, Resultate dürften nur mit Genehmigung seitens des industriellen Sponsors veröffentlicht werden. So kann es sein, dass z.B. unerwünschte Wirkungen, die den Studienverantwortlichen aufgefallen sind, in der Publikation gar nicht oder nur am Rande erwähnt werden.

Interessant ist auch, wie die *Cochrane Collaboration* mit Interessenkonflikten umgeht. Diese Organisation widmet der Interessen-Problematik in ihren Grundsätzen ein längeres Kapitel.³ Sie verwendet eine modifizierte Version des erwähnten ICMJE-Formulars,⁴ in welchem viele der möglichen Interaktionen (z.B. Aktienbesitz, Zahlungen für Vorträge, Unterstützung für schriftliche Arbeiten) präzise abgefragt werden. Wer sich an einer Arbeit («Review») für die Cochrane Collaboration beteiligen will, muss *vor* Beginn der Arbeit dieses Formular vorlegen. Dieses wird von der entsprechenden Review-Fachgruppe (und im Zweifelsfall noch von einer weiteren Instanz) beurteilt. Autorinnen und Autoren mit Interessenkonflikten können an der Arbeit mitbeteiligt sein; einzig Angestellte von interessierten Firmen und Eigentümer von Patenten sind allgemein explizit von der Mitarbeit bei der Cochrane Collaboration ausgeschlossen. Eine Review kann nicht von einer Firma gesponsert werden. Ferner muss innerhalb einer Gruppe von Fachleuten, die für die Arbeit verantwortlich zeichnen, die Mehrheit frei von Interessenkonflikten sein. Von den Mitgliedern der leitenden Review-Fachgruppe wird erwartet, dass sie in den Ausstand treten, wenn sich aus ihrer persönlichen Interessenlage bei bestimmten Arbeiten ein Konflikt ergäbe. Auch für externe Reviewer («Peer Reviewer») von Cochrane-Übersichten gilt, dass sie keine finanziellen Interessen im Zusammenhang mit dem untersuchten Thema haben dürfen. Alle diese Grundsätze entsprechen gewiss den besten Intentionen; dennoch verbleiben zahlreiche Szenarien, in denen dennoch Konflikte entstehen.⁵

Tabelle: 10 Merkmale einer Medikamenten-Analyse ohne Interessenkonflikte

- Sie berücksichtigt auch nicht-publizierte Studien und deren Beurteilung, z.B. anhand der Daten der FDA oder der EMA
- Sie berücksichtigt andere kritische Berichte, z.B. seitens des IQWiG oder des NICE
- Sie überprüft den Nachweis einer Wirkung auf echte klinische Endpunkte (nicht nur auf Surrogat-Endpunkte)
- Sie überprüft die Wirksamkeit gegenüber anderen aktiven Behandlungsoptionen (nicht nur gegenüber Placebo)
- Sie fragt nach der klinischen Relevanz von statistisch signifikanten Resultaten
- Sie widmet unerwünschten Wirkungen besondere Aufmerksamkeit
- Sie fragt nach der Überprüfung und Relevanz von Arzneimittel-Interaktionen
- Sie fragt nach der Überprüfung der möglichen Risiken bei Kranken mit Organschäden (z.B. Personen mit Niereninsuffizienz)
- Sie stellt Überlegungen zur Berechtigung der Kosten an
- Sie kommt zu einer abwägenden und zurückhaltenden Schlussfolgerung

In den Cochrane-Reviews werden auch *Studien* berücksichtigt, die durchaus «*konfliktbeladen*» sein können. Gemäss einer Arbeit, in der rund 150 Cochrane-Reviews untersucht wurden, enthalten nur 11% dieser Reviews Angaben zu industriellem Sponsoring oder zu finanziellen Interessenkonflikten der für die berücksichtigten Einzelstudien Verantwortlichen.⁶ Dies weist auf ein grundsätzliches Dilemma von Berichten zur Arzneimitteltherapie hin: Fast alle Medikamenten-Studien werden im Auftrag der Industrie durchgeführt und sehr viele der Studienautorinnen und -autoren erhalten in der einen oder anderen Form Gelder seitens der Industrie. Mit anderen Worten: wer über Medikamente berichten will, muss sich notwendigerweise auf solche Studien stützen.

Es gibt noch einige weitere Punkte, die zu denken geben: Ist es nicht auch ein Interessenkonflikt, wenn nahe *Verwandte* von Autorinnen und Autoren finanzielle Beziehungen zur Industrie haben? Es kann ja z.B. kaum belanglos sein, wenn der Vater oder die Tochter eines Autors Eigentümer bestimmter Aktien ist. (Dass fast alle von uns indirekt – via Altersvorsorge – an Industrieaktien und -profiten beteiligt sind, sei nur am Rande vermerkt.)

Einige der ISDB-Mitglieder veröffentlichen ihre Texte *anonym*. Unklar bleibt dabei, ob tatsächlich alle Texte vollumfänglich vom (interessefreien) Redaktionsteam verfasst sind. Mindestens bei einzelnen Publikationen ist anzunehmen, dass auch externe Mitarbeitende mitwirken. Für diese mag gelten, dass sie ebenfalls frei von Interessenkonflikten sind – wissen kann man es aber nicht sicher.

Schliesslich die Gretchenfrage: Ist die Aussage, man sei frei von Interessenkonflikten, wirklich glaubwürdig? Mit welchen Verfahren liesse sich dies *überprüfen*? Es ist nämlich keineswegs ausgeschlossen, dass Deklarationen zu Interessenkonflikten geschönt sind. Dazu gibt es verschiedene Beispiele, die zeigen, dass manchmal Konflikte ganz einfach «vergessen» werden.^{7,8} Damit ist klar: trotz allen Beteuerungen geht es hier um *eine Frage von Treu und Glauben*. Ob sich das Problem der Überprüfbarkeit in absehbarer Zeit lösen lässt, ist zu bezweifeln. Ein Grossteil der Pharmafirmen hat sich zwar verpflichtet, ihre sogenannte geldwerten Leistungen an Fachleute publik zu machen. Solange sich die letzteren aber auf den Datenschutz berufen und die Nennung ihrer Namen verweigern können,⁹ ist es illusorisch, die «no conflict of interest»-Deklarationen überprüfen zu wollen.

Bedenkt man alle fraglichen Punkte, so kann man sich kaum des Gedankens erwehren, die Deklarationen zu Interessenkonflikten erfüllten in erster Linie eine Alibifunktion. Wohlgemerkt: Interessenkonflikte sind ein echtes Problem, nur wird es von diesen Deklarationen nicht gelöst. Da es aber heute für eine «anständige» Zeitschrift quasi erforderlich ist, werden wir auf unserer Website auch eine ausführliche Deklaration veröffentlichen. Ich selbst bin aber überzeugt, dass sich die Unabhängigkeit von finanziellen Interessen an bestimmten Qualitäten des Textes besser abschätzen lässt als an den schönsten Deklarationen. Meine Liste von 10 Merkmalen (siehe Tabelle), die eine Medikamenten-Analyse ohne Interessenkonflikte auszeichnen, kann dabei helfen.

Etzel Gysling

- 1 Gysling E. *pharma-kritik* 2005; 27: 77-8 (pk143)
- 2 ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest: http://www.icmje.org/downloads/coi_disclosure.zip
- 3 The Cochrane Collaboration: Editorial and Publishing Policy Resource: Conflict of interest and Cochrane Reviews: <http://pkweb.ch/29MpESn>
- 4 The Cochrane Collaboration: Disclosure of Potential Conflicts of Interest : <http://pkweb.ch/29MpQ3W>
- 5 The Cochrane Collaboration: Potential scenarios and actions for editorial teams and authors: <http://pkweb.ch/29MpL07>
- 6 Roseman M et al. *BMJ* 2012; 345: e5155
- 7 Ruff K. *Environ Health* 2015; 14: 45
- 8 Eisner M et al. *PLoS One* 2015; 10: e0142803
- 9 Aiolfi S. *NZZ* 2015 (13. August): <http://pkweb.ch/29MplkO>

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 38 (2016): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2016 Infomed Wil. All rights reserved.