

»Die Industrie

Werden medizinische Fachzeitschriften zum Bestandteil eines von der Pharmaindustrie finanzierten Netzwerks? Marcia Angell über redaktionelle Unabhängigkeit, Wissenschaftsbetrug und den Sinn und Unsinn des Peer-Review-Verfahrens.

Die Pharmabranche gilt als besonders innovativ, wenn es darum geht, ihre Sicht der Dinge über die Medien ans Publikum zu bringen. Mit welchen Strategien sind die Firmen besonders erfolgreich?

Angell: Die Einflussnahme erfolgt zuweilen in sehr indirekter Weise. Nehmen wir als Beispiel die US-Pharmaorganisation Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, kurz PhRMA. Die

investiert eine Million Dollar in eine »Intellectual Echo Chamber of Economists«.

Hinter diesem Namen verbirgt sich ein Netzwerk von Ökonomen und Führungskräften, die gegen die staatliche Preisregulierung für Medikamente wettern – sei es in ganzen Artikeln für die Medien oder mit Statements, die von den Journalisten dann in ihre Texte eingebaut werden. Zusätzlich stehen 550.000 Dollar bereit »für die



MARCIA ANGELL ist Fachärztin für innere Medizin und Pathologie und Senioerdozentin am Department of Social Medicine an der Harvard Medical School. Mehr als zwei Dekaden (1979 bis 2000) war Angell beim *New England Journal of Medicine*, die letzten beiden Jahre davon als Chefredakteurin. Schon in dieser Zeit setzte sie sich unverblümt kritisch mit dem Gesundheitssystem auseinander. Im Jahr 2000 etwa verfasste sie das Editorial »Is Academic Medicine for Sale?«, in dem sie die enormen Gefahren für die Unabhängigkeit von Wissenschaft beschreibt, die aus dem wachsenden Einfluss der multi-milliardenschweren Pharmaindustrie besonders auf die Biotech-Forschung resultieren. Nicht weniger hart ins Gericht mit »Big Pharma« geht Angell in ihrem neuen Buch »The Truth About the Drug Companies – How They Deceive Us And What To Do About It«, das Ende Juni auf Deutsch erschienen ist. Angell ist Mitglied des Institute of Medicine of the National Academy of the Sciences, des höchsten amerikanischen Wissenschaftsgremiums. 1997 wurde Angell von *Time* zu einer der 25 einflussreichsten Persönlichkeiten der USA gewählt.

macht Druck»»

Platzierung von so genannten Op-Eds, also Gegen-Editorials und Artikeln von Drittpersonen« in den Medien.

Und mindestens weitere zwei Millionen Dollar stehen für Forscher- und Politikergruppen bereit, »um intellektuelles Kapital aufzubauen und eine größere Anzahl an Botschaften, die von glaubwürdigen Quellen stammen, zu generieren«. Damit sind Statements gemeint, die die Position der Pharmabranche stützen.

Kürzlich zitierte das British Medical Journal (BMJ) den Lancet-Herausgeber Richard Horton mit der Bemerkung, dass »das Verhältnis der Medizinjournalen zur Pharmabranche inzwischen parasitär« sei. Er machte diese Äußerung vor einer Untersuchungskommission des britischen Unterhauses. Hat Horton da nicht übertrieben?

Angell: Horton wies lediglich darauf hin, dass die Pharmaunternehmen massiv Druck ausüben auf die Fachmagazine, um eine der Firma passende Studie gedruckt zu bekommen. Die Firma sagt: »Wenn Ihr die oder die Untersuchung veröffentlicht, werden wir viele Exemplare – Reprints – des Artikels kaufen, in dem das Produkt im günstigen Licht erscheint.« Richard Horton meinte diese Praxis, die schon fast einer Schmiergeldpraxis gleichkommt. Solche Hinweise überraschen mich nicht.

Halten Sie diese Praxis für normal?

Angell: Der Verkauf von Reprints an die Pharmafirmen, die dann die Publikation für ihr Marketing einsetzen und zum Beispiel an Ärzte verteilen, bedeutet eine wichtige Einnahmequelle für die Journale. Und die Pharmakonzerne machen Druck. Herausgeber wie Horton bekommen regelmäßig Anrufe von Autoren, die nachfragen, ob das Blatt an einem bestimmten Paper interessiert sei – mit dem Hinweis, dass die Firma gewillt sei, dann auch Zehntausende Reprints zu kaufen.

Horton ist immerhin der Editor eines der weltweit führenden Wissenschaftsmagazine.

Angell: Auch Wissenschaftsmagazine gehören Unternehmen und müssen Geld einbringen, ansonsten müsste der Eigentümer das Blatt subventionieren. Viele sind darum vom Goodwill der Pharmaindustrie abhängig.

Und wie können sie dennoch Objektivität und Unabhängigkeit bewahren?

Angell: Das ist schwierig, wenn man bedenkt, wie stark die Magazine von den Anzeigen der Pharmakonzerne abhängen. Viele von ihnen sind wenig mehr als Vehikel für den Transport der Werbebotschaften.

Sagen Sie dies aus eigener Erfahrung?

Angell: Während meiner 20-jährigen Tätigkeit als Chefin des *New England Journal of Medicine (NEJM)* ist mir das, was Horton schildert, nicht passiert. Wir waren weltweit vermutlich die einzigen, die auch ohne Anzeigen überlebensfähig waren.

Wieso konnten sich das NEJM diese Unabhängigkeit leisten und andere nicht?

Angell: Erstens hat das *NEJM* sehr viele Abonnements – so viele, dass wir die einzigen waren, die allein mit den Abo-Erlösen den Betrieb tragen konnten. Zweitens war das Prestige des *NEJM* so hoch, dass die Pharmafirmen Anzeigen schalten wollten, auch wenn sie auf die redaktionellen Entscheidungen keinen Einfluss nehmen konnten. Und drittens: Während die Editors der meisten Medizinjournalen ihren Verlegern Bericht erstatten und somit zwangsläufig von wirtschaftlichen Erwägungen beeinflusst werden, respektierte der Eigentümer des *NEJM* die uneingeschränkte Autonomie des Chefredakteurs. In meiner Zeit beim *NEJM* wurde keine Entscheidungen auf Grund von kommerziellen Interessen getroffen.

Wenn ihr Artikel gedruckt wird, kauft die Firma zehntausende Reprints. Für die Journale ist das eine wichtige Einnahmequelle.

Lancet-Chef Horton berichtete auch, dass man versuche, das so genannte »Ghost Writing« abzustellen. So habe ein Autor behauptet, ein bestimmter Artikel über ein Medikament sei von ihm geschrieben worden – bis zufällig herauskam, dass der komplette Text mit der Hilfe der das Präparat herstellenden Pharmafirma verfasst worden war. Wie können sich die Magazine gegen diese Unterwanderung schützen?

Angell: Dies ist alles andere als leicht. Ich habe kein Patentrezept gegen die Art Betrug parat.

Der Wissenschaftshistoriker Horace Judson schreibt in seinem neuen Buch »The Great Betrayal. Fraud In Science«: Betrug in der Wissenschaft sei eben nicht – wie noch weithin angenommen – die Ausnahme. Vielmehr sei »die Forschung durchsetzt mit Betrug«. Würden Sie dem zustimmen?

Angell: Ja.

Im Lancet schrieb der Rezensent über Judsons Buch: »Die Wissenschaftler haben oft nicht nur ihre Egos und Stipendien im Blickfeld – ihnen steht heutzutage in Aussicht, dass ihre Forschungsergebnisse sie zu sehr vermögenden Leuten machen. Judson malt ein dunkles Bild, doch wir werden noch weit dunklere Tage sehen, wenn Beweis und Profit untrennbar vermengt werden.« Sollten die Wissenschaftsmagazine dem nicht vorbeugen?

Angell: Sicherlich bedeutet die Heirat von Wissenschaft und Kommerz eine große Bedrohung. Doch die Tatsache, dass die Naturwissenschaften auf Beweisführungen angewiesen sind, bietet einen gewissen Schutz gegen die totale Korrumpierung – ein Schutz, den andere Bereiche der Gesellschaft nicht haben. Obwohl ich nicht optimistisch bin, sehe ich nicht ganz so schwarz wie Judson.

Viele so genannte Beweisführungen gelten als höchst problematisch, weil die Studien methodisch fragwürdig sind. Vor allem publikumswirk-

same Schlagzeilen über die angeblich lebensverlängernde Wirkung getesteter Präparate sind oft bedenklich, nicht nur, weil es an Langzeitstudien fehlt, sondern auch, weil keine Vergleiche gezogen werden.

Beispiel Lipobay und Vioxx: Hier stellte sich erst viel später heraus, dass die Präparate nichts taugen, dass sie sogar schädlich sind. Zwei FDA-Studien zufolge sollten generell Placebo-Kontrollen eingeführt werden. Es könnte ja sein, dass der Test-Stoff gar nicht wirkt oder sogar – im Vergleich zum neutralen Placebo – schädlich ist.

Sie selbst schreiben in Ihrem Buch »The Truth About the Drug Companies«: »Wenn wirklich Zweifel bestehen, ob eine Standardbehandlung wirksam ist, sollte die FDA klinische Studien über neue Behandlungsmethoden anordnen mit drei Vergleichsgruppen: neuer Wirkstoff, alter Wirkstoff und Placebo.« Finden Sie es okay, dass die Fachblätter oft Studien publizieren, die nicht placebo-kontrolliert waren?

Angell: Meine Hauptsorge gilt dem schier grenzenlosen Vertrauen in die Aussagekraft der klinischen Studien. Diese können auf befangener Forschung beruhen oder sie können unvollständig sein – denn die Pharmafirmen haben mittlerweile einen enormen Einfluss auf das Zustandekommen und die Datenbasis der Arbeiten.

Doch ich bin nicht der Meinung, dass Placebo-kontrollierte Studien notwendig sind. Manchmal mögen sie das sein, doch wichtig ist herauszufinden, ob ein neuer Wirkstoff besser ist als der alte. Wenn Unsicherheit herrscht über die Zulassung eines Medikaments, dann sollten höhere Research-Standards eingeführt werden, nicht aber Placebo-Kontrollen.

Wie gut funktioniert denn die Kontrolle durch das so genannte Editorial Peer Reviewing – auch Refereeing genannt –, bei dem Wissenschaftler des betreffenden Fachgebietes den eingereichten Beitrag begutachten und darüber befinden, ob er veröffentlicht wird?

Angell: Mittlerweile gibt es rund 50.000 Peer-reviewed Journals, bei denen anonym gehaltene Experten gutachten. Und ich denke, dass die besten Forscher und besten Science-Magazine nach wie vor sehr gut sind.

Die Pharmafirmen haben mittlerweile einen enormen Einfluss auf das Zustandekommen und die Datenbasis von Studien.

ihre Egos und Stipendien im Blickfeld – ihnen steht heutzutage in Aussicht, dass ihre Forschungsergebnisse sie zu sehr vermögenden Leuten

Elizabeth Knoll, ehemals Science Editor der University of California Press, schreibt, dass sich das Peer Reviewing zu einem »mächtigen sozialen System gemausert« habe. Sie hat ein »bemerkenswert unkritisches Vertrauen in Peer Review« festgestellt. Die Effektivität von Peer Review sei nie bewiesen worden, sagen auch andere Kritiker. Zudem sei es durch Korruption bedroht. Denn oft ist die Person, die den Wert eines Forschungsantrages oder den Vorzug eines eingereichten Artikels beurteilen soll, zugleich der ärgste Konkurrent desjenigen, dessen Arbeit er beurteilen soll. Es ist, wie wenn ein neuer BMW kurz vor der Markteinführung von anderen Autobauern, die anonym bleiben, genehmigt werden müsste. Wie begegnen die Wissenschaftsmagazine diesem Problem?

Angell: Es herrscht reichlich Konfusion darüber, was die Editors und die Peer Reviewers tun können und was nicht. Wenn ein Betrug geschickt kaschiert wird und den Anschein der Konsistenz erweckt, ist es schwer, ihn aufzudecken. Peer Review wurde nicht geschaffen, um vor Betrug zu schützen, vielmehr, um schlechte Wissenschaft auszusondern – was etwas entscheidend anderes ist.

Und die Methoden- und Plausibilitätskontrolle?

Angell: Der Editor oder Reviewer befindet sich nicht im Labor, um dem Forscher über die Schulter zu schauen und zu sehen, ob die Daten auf ehrliche Weise aufgezeichnet werden. In der Welt der Wissenschaft müssen sich die Reviewer wie auch die redaktionell Verantwortlichen darauf verlassen, dass die Autoren ehrlich darüber berichten, was sie gefunden haben und was nicht. Aber sie können nachzuschauen, ob das Design und die Methode der Studie in Bezug auf die Fragestellung angemessen und ob die Analyse und die Interpretation stichhaltig sind. Auch wenn Befangenheit vorliegt, so können sie diese oft erkennen.

Im Lancet etwa heißt es: »Besonders beunruhigend am Fall Darsee [eines Harvard-Forschers, der gefälschte kardiologische Daten veröffentlicht hat] und vielen anderen Fällen, die Judson in seinem Buch beschreibt, ist, dass sie nicht aufgedeckt wurden durch die Sicherungsmaßnahmen des Forschungsbetriebes wie Peer Review.«

Oder nehmen Sie den spektakulären Fall des Nobelpreisträgers David Baltimore, dessen 1986 in Cell – neben Science und Nature das Magazin mit dem größten Einfluss – abgedruckte Studie zum Immunsystem sich später als Betrug entpuppte. Einer der Referees, der renommierte Immunologe Klaus Rajewsky, setzte während der Begutachtung den Finger auf die wunde Stelle der Studie, ohne einen Betrugsverdacht zu haben. Doch seine Bedenken wurden von den Editors schlicht weggedrückt.

Angell: Beim Darsee-Fall waren andere Sicherungssysteme von größerer Bedeutung. Damals wurde noch nicht verlangt, dass die Autoren bezeugen, dass sie die unter ihrem Namen eingereichten Studien tatsächlich verfasst haben. Die Medizinwissenschaft ist in der Tat sehr konkurrenzbetont. Aber ich habe auch die Erfahrung gemacht, dass sie wie ein Kollegium funktioniert – und es dort womöglich zu ehrerbietig zugeht. Ich fand Reviewers häufiger zu nett als zu kritisch.

Peer Review wurde nicht geschaffen, um vor Betrug zu schützen, sondern um schlechte Wissenschaft auszusondern.

Richard Smith, bis Juli 2004 Chefredakteur des BMJ, sagte über das Peer Reviewing, es sei »langsam, teuer, zur Befangenheit neigend, leicht missbrauchbar, wenig wirksam bei der Aufdeckung grober Defekte und fast nutzlos bei der Aufdeckung von Betrug«. Er installierte im Sommer 2002 das einzigartige Online-Diskussionsforum »Rapid Responses«. Den Statuten zufolge kann dort jeder zu Artikeln Stellung beziehen. Auch haben die Autoren Zugang zu den Gutachten der mit Namen genannten Referees.

Ab Anfang 2006 sollen die Referee-Berichte für die Öffentlichkeit einsehbar online gestellt werden. Übrigens publiziert das anerkannte Fachmagazin Medical Hypotheses ganz ohne Peer Reviewing.

Angell: Auch für das Peer Reviewing gilt, was Winston Churchill über die Demokratie gesagt hat: Es ist ein schreckliches System, aber besser als jedes andere, das wir kennen.

Die Fragen stellte Torsten Engelbrecht.

SPITZE DES EISBERGS

Warum Journalisten auch den angesehenen Wissenschaftszeitschriften nicht blindlings vertrauen sollten.

Science-Magazine wie *Nature* oder das *New England Journal of Medicine (NEJM)* sind die Blaupausen der populären Wissenschaftspresse. Doch wie heikel es ist, deren Inhalte ungeprüft an die Öffentlichkeit weiterzugeben, zeigt der Fall des Arthritis-Medikaments Vioxx. Ende 1999 – ein halbes Jahr nach der Marktzulassung von Vioxx – berichteten etwa die *Frankfurter Rundschau* und das *Hamburger Abendblatt* unter Berufung auf Studien im *Lancet* und in *Gastroenterology* euphorisch vom »Erfolg der neuen Substanz«, die »Millionen von Menschen Linderung ihrer Gelenkschmerzen verspricht.«

Doch 2004 kam die große Ernüchterung: Vioxx musste vom Markt, weil es für tausende Herzattacken und Schlaganfälle mit teilweise tödlichem Ausgang verantwortlich gemacht wird.

Das tiefe Vertrauen der Journalisten in die wissenschaftlichen Fachmagazine wird selbst durch solche Skandale nicht erschüttert. Experten wie der Wissenschaftshistoriker Horace Judson erklären dieses Phänomen damit, dass die Medizinautoritäten grundsätzlich als altruistische Wahrheitssucher wahrgenommen werden [Judson, 2004:23-25]. Betrugsfälle werden daher als ein seltener, versehentlicher »Unfall« interpretiert. Zumal die Journalisten überzeugt sind, die Fachblätter verfügten mit ihren Peer Reviewern – anonyme Experten, die entscheiden, ob eingereichte Beiträge seriös sind und abgedruckt werden – über geeignete Wächter, die sicher stellen, dass nur fachlich hochwertige Beiträge ins Reich von »Nature&Co« Eingang finden. Doch oft genug erweist sich diese Überzeugung als Aberglaube.

Sinkende Glaubwürdigkeit

»Auch in der Wissenschaft«, so Judson, »werden wir mit Betrug bombardiert, getränkt und gepeinigt«. Eine Sichtweise, die durch eine in *Nature* veröffentlichte Untersuchung bestätigt wird, wonach die bekannt gewordenen Schummeleien nur die Spitze eines

Eisberges sind [Martinson, 2005:738]. Erst kürzlich kam heraus, dass Hunderte von Wissenschaftlern der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde NIH von der Pharmaindustrie Millionen von Dollar an Zuwendungen erhielten. Diese finanziellen Interessenkonflikte haben inzwischen den gesamten Forschungsbetrieb mit seinen Reviewern unterhöhlt – und damit auch die Glaubwürdigkeit der Fachmagazine, deren Artikel wegen des Review-Verfahrens mit der Glorie neutraler Wissenschaftlichkeit erscheinen.

Pro-industrielle Resultate

So ist es in den USA mittlerweile außerordentlich schwierig geworden, einen leitenden Medizinforscher zu finden, der in keiner finanziellen Abhängigkeit zu »Big Pharma« steht [Moynihan, 2003:11].

In Europa sieht es eine aktuelle Untersuchung des britischen Unterhauses zufolge nicht viel besser aus. »Der medizinische Berufsstand ist von der Pharmaindustrie gekauft – in Bezug auf Praxis, Lehre und Forschung«, beklagt Arnold Relman, Harvard-Professor und ehemaliger Chefredakteur des *NEJM*. [Moynihan, 2003: 1190]

Vioxx-Hersteller Merck soll sogar ein »surveillance system« installiert und seinen Einfluss an Universitäten genutzt haben, um Vioxx-kritische Mediziner ausfindig und mundtot zu machen [Prakash, 2005]. Kritiker weisen darauf hin, dass die publizierten Arbeiten, die von der Industrie gesponsert wurden, pro-industrielle Resultate aufweisen [Bekelman, 2003:454; Angell, 2000:1517]. Dabei werden die Ergebnisse verzerrt, etwa indem kritische Fragestellungen einfach weggelassen oder negative Schlussfolgerungen verschwiegen werden.

»Es ist unmöglich zu sagen, wie viele frisierte Papers durch den Peer-Review- und den redaktionellen Prozess hindurchrutschen«, hieß es kürzlich im *Lancet*. »Doch wie Judson argumentieren würde, sind es wohl viele« [McCarthy, 2004:1657]. Dennoch

ließ sich Relmans Nachfolger Jeffrey Drazen nicht davon abhalten, 2002 die Richtlinien für *NEJM*-Autoren so abzuändern, dass Übersichtsartikel und Editorials auch von Experten geschrieben werden dürfen, die Honorare von bis zu 10.000 Dollar pro Jahr kassieren – und zwar auch von Firmen, deren Produkte in dem fraglichen Artikel genannt sind. Drazens Begründung: Anders sei es leider nicht möglich, qualifizierte Autoren zu gewinnen. Drazens direkte Vorgängerin, Marcia Angell, warnt: »Wissenschaftler neigen dazu zu glauben, sie könnten objektiv bleiben, auch wenn sie von Pharmaunternehmen bezahlt werden. Doch das Gegenteil ist wahr« [Angell, 2005].

Bedenklich ist auch das »selective reporting«, bei dem komplette Studien aussortiert werden, sodass nur solche mit »erwünschten« Ergebnissen übrig bleiben. Immerhin: Als Maßnahme gegen diese Manipulation wollen Drazen sowie zehn weitere Editor-Kollegen künftig nur noch solche Papers abdrucken, deren Studien in ein spezielles Register eingetragen sind. Dieses muss öffentlich und kostenlos zugänglich sein; auch sollen die Daten elektronisch überprüfbar sein.

Manipulierte Studien

Die Initiatoren wissen freilich, dass dies nur ein erster Schritt hin zur Transparenz bedeutet [Drazen, 2005:1251]. Tatsächlich gibt es weiterhin etliche Möglichkeiten, manipulierte Studien zu publizieren. Einer der Forschertricks besteht darin, für den Vergleich mit dem Test-Wirkstoff ein Placebo zu wählen, der von den Probanden als solcher erkannt werden kann; im Paper steht dann natürlich nichts darüber. Die Fachmagazin-Redaktionen sehen sich nicht im Stande, solche Studien auszusortieren oder zu berichtigen. Was auch damit zusammenhängt, »dass ein wichtiges Element von Wissenschaft verloren gegangen ist: die Verifizierung von Studienergebnissen«, so Judson [Judson, 2004: 39].

Hinzu kommt noch ein weiterer Negativeffekt: Der etablierte Forschungsbetrieb unterdrückt wirklich Neues, sobald es im Widerspruch steht zu etablierten Theorien – und stützt somit die Mainstreamforschung [Judson, 2004: 266-267].

Das Reviewing der Fachmagazine verstärkt diesen Trend. Denn welcher Peer Reviewer, fragen Kritiker, würde innovative Ansätze unterstützen, die seine eigenen Arbeiten – von denen seine Karriere oder sein Ruhm abhängt – widerlegen könnten? »Peer Review ist nicht in der Lage, Interessenkonflikte in der Medizinwissenschaft adäquat herauszufiltern«, sagt etwa Bruce Charlton, Editor von *Medical Hypotheses*. Er schlägt vor, »Conflict of Interest Consultancy-Services« einzurichten. Die Experten dieser unabhängigen »CoI-Consultancies« – gestellt von einer Vielzahl von Organisationen – würden die Interessenkonflikte sowie weitere Verzerrungen bewerten, noch bevor die Ergebnisse der publizierten Arbeiten zur Anwendung gelangen. Ein Lichtblick?

Torsten Engelbrecht

Literatur:

- Angell, Marcia (2000): Is academic medicine for sale?, in: *New England Journal of Medicine*, 18. Mai 2000, S. 1516-8
- Angell, Marcia (2005): Telefon-Interview
- Bekelman, Justin E. et al. (2003): Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research, in: *The Journal of the American Medical Association*, 22. Jan. 2003 S. 454-65
- Drazen, Jeffrey et al. (2004): Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors, in: *New England Journal of Medicine*, 16. Sept. 2004, S. 1250-1251
- Judson, Horace F. (2004): *The Great Betrayal: Fraud in Science*, Harcourt ,
- Martinson, Brian C. et al. (2005): Scientists behaving badly, in: *nature*, 9. Juni 2005, S. 737-738
- McCarthy, Michael (2004): Lies, Damn lies, and scientific fraud, in: *The Lancet*, 6. Nov. 2004, S. 1657-1658
- Moynihan, Ray (2003): Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies.1: Entanglement, in: *British Medical Journal*, 31. Mai 2003, S. 1189-1192
- Prakash, Snigdha (2005): Medical Schools and Drug Firm Dollars – Part 2: Documents suggest Merck Tried to Censor Vioxx Critics, in: *National Public Radio (USA)*, 9. Juni 2005