

«Conflict of interest» oder Interesse am Konflikt?

Vom Umgang mit Erkenntnis und Interesse in der Medizin

T. F. Lüscher

Zusammenfassung

Wie jeder Erkenntnisprozess zielt die medizinische Forschung auf Wahrheit ab. Erkenntnis setzt Interesse im weitesten Sinne voraus und ist mit Erwartungen verbunden. Dabei können Interessenskonflikte intellektueller, existentieller und finanzieller Art entstehen. In der klinischen Forschung ist die Zusammenarbeit mit der forschenden Industrie für beide Seiten bedeutsam, ja unabdingbar. Die enormen Kosten der Forschung und Konzepte wie «New Public Management» schaffen unternehmerische Anforderungen an universitäre Beamte. Diese führen zusammen mit den rechtlichen Rahmenbedingungen und Erwartungen der Gesellschaft an Medizin und Industrie zu Unsicherheiten, welche einer zusätzlichen Regelung bedürfen. Dabei steht die Sicherstellung der Qualität des Forschungsprozesses und die Transparenz des Finanzflusses im Vordergrund.

Im Anfang war das Wort

Und plötzlich ist es da, ein neues Schlagwort, heute vornehmlich in der fünften Landessprache; damit ist das Wortfeld weiter gefasst, lässt sich salopper in die Diskussion einwerfen, ohne dass ein genaues Verständnis erwartet wird: «conflict of interest», wie vieldeutiger ist der Ausdruck doch als Interessenkonflikt! Doch was heisst es eigentlich, was ist damit gemeint und wenn wir es wüssten, ist es bedeutsam?

Dass zum Erkennen ein Interesse gehört, scheint einsichtig, ja trivial. Wer würde sonst die Mühe, die mit dem Erkennen verbunden ist, auf sich nehmen? Interesse, nach Duden [1] Neigung, Vorliebe, Bestrebung, Absicht und Einflussbereich, kommt vom lateinischen «inter esse» inmitten von etwas sein; «inter est» meint interessanterweise «es bringt Nutzen».

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher
 UniversitätsSpital Zürich
 HerzkreislaufZentrum
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
 E-mail: cardiottfl@gmx.ch

Erkenntnis und Interesse

Worin liegt dieser Nutzen? Inmitten sein, heisst, sich in etwas stürzen, in eine Materie, in ein Problem. Für viele, vorab die grossen und kleinen Entdecker der Weltgeschichte, lag der Nutzen in der Faszination, der Befriedigung einer Leidenschaft, welche eine interessante Arbeit mit sich bringt. «Mich interessiert das halt», wie man zu sagen pflegt, eine weitere Erklärung erübrigt sich. Dieses Interesse kann sich bis zur Abhängigkeit, ja Sucht entwickeln, die es wohl braucht, um die 99 Prozent Transpiration für das eine Prozent Inspiration von Thomas A. Edison zu ertragen und zu einem Ergebnis zu bringen. Einen wertfreien Entdecker in diesem Sinne gibt es nicht.

Natürlich kann das Interesse weniger selbstlos daherkommen: Kolumbus wollte wie viele grosse Männer mehr als die Faszination, er wollte auch Ruhm, vielleicht auch Reichtum und Einfluss. Auch dagegen ist grundsätzlich nichts einzuwenden: Die Entdeckung Amerikas wird durch solche Intentionen nicht entwertet. Die Patentierung eines Forschungsergebnisses kann durchaus ein Qualitätsbeweis sein, seine praktische und schliesslich finanzielle Nutzung ebenso wie der Ruhm der verdiente Preis.

Der Marxismus [2] und seine Schulen von Lukacs [3] bis Habermas [4] haben diese Vernetzung eingehend thematisiert, ohne viel zur Lösung beizutragen. Klassenbewusstsein, ökonomische Bedingungen und das Problem der Parteilichkeit sind in diesem Ansatz untrennbar mit Bewusstsein und Erkenntnis verbunden. Es ist das Verdienst dieses Denkens, auf das Problem erstmals in voller Schärfe hingewiesen und ökonomische Interessen thematisiert zu haben. Die Ideologisierung, ja Dämonisierung von Interesse und Erkenntnis haben aber zu Konsequenzen geführt, welche heute weitgehend Geschichte sind, weil sie die Möglichkeit einer sinnvollen Nutzung dieser Verflechtung zum Wohle aller, ja die Notwendigkeit von Interesse für die Gewinnung von Erkenntnis in Abrede gestellt haben.

Das Interesse am Ergebnis

Der geniale Wissenschaftstheoretiker Thomas S. Kuhn hat dieses Problem weniger ideologisch wiederaufgegriffen und auf die Bedeutung der Gruppenbildung von Wissenschaftlern, welche an einem gemeinsamen Paradigma arbeiten, hingewiesen [5]. Diese Gruppen werden durch gemeinsame Grundkonzepte, Hypothesen und Methoden zusammengehalten und gewinnen durch die Verteidigung ihres Paradigmas Zusammenhalt und Produktivität – ein intellektueller «conflict» also, wenn auch ein durchaus produktiver. Wenn sich die Forschung auch hier im Rahmen der Rationalität abspielt, weist dieser Ansatz von Kuhn aber doch auf aussertheoretische Faktoren des Wissenschaftsbetriebs hin, welche den Erkenntnisprozess beeinflussen.

Dies kann durchaus bis zu existentiellen «conflicts» gehen: Auch Mediziner in unserer Zeit – zumal die vielversprechendsten des akademischen Nach-

wuchses – sind diesem Phänomen unterworfen. Vorab bei den Innovativen, welche etwas wirklich Neues vertreten und entwickeln wollen, hängt an ihren Ergebnissen mehr als nur eine Publikation, nämlich der Lebensplan, der Verlauf der eigenen Karriere, die Zukunft und damit die persönlichen Lebensaussichten. Diese können durchaus mit der Theorie, welche man vertritt, eng verknüpft sein. Engagiert man sich zum Beispiel als Kardiologe für das Magnet-Resonanz-Imaging als diagnostisches Mittel, dann wird die Bedeutung, die diese Methode einmal erlangen wird, für den engagierten klinischen Forscher und seine Zukunft entscheidend sein. Hier liegt bei der Erkenntnisarbeit also durchaus ein materieller Aspekt des «conflict of interest» vor, wenn auch ein durchaus verständlicher.

Erwartung und Verführung

Was aber, wenn das Interesse am Ergebnis den Erkenntnisprozess prägt, überwältigt wird? Das Extrem dieses Phänomens ist die Datenbiegung, letztlich der Betrug. Hier verunmöglicht ein übermächtiges Interesse wirkliche Erkenntnis. Darüber brauchen wir kein Wort zu verlieren, über die Bewertung dieses Verhaltens sind sich alle einig. Es gibt aber auch Zwischentöne: Ist es denkbar, dass jemand, weil er an die Sache zu sehr glaubt, oder weil seine Existenz davon betroffen ist oder anderer Gewinn lockt, etwas zu schön darstellt, vielleicht einen Aspekt überbetont und unklare Befunde gar verschweigt? Zum ersten lässt sich ein bekanntes Beispiel anführen: Gregor Mendel, der Augustinermönch, welcher den Erbgang entdeckte, wusste noch nichts von Wahrscheinlichkeit und schönte seine Daten etwas, so dass sie für das Denken seiner Zeit und damit für ihn selbst überzeugend waren (vielleicht erahnte er auch bereits intuitiv Unterschiede in der Genexpression); auch wenn wir dies nicht gutheissen können, hatte er jedenfalls recht: Wo lag sein Interesse? Wohl einzig im intellektuellen Bereich, als Mönch gab es für ihn weder finanzielle noch andere Anreize von Belang. In diesem Sinne hat jeder Forscher einen «conflict of interest», er glaubt an seine Theorie, versucht sie um jeden Preis zu beweisen; und wenn es ihn hier nicht gäbe – diese Art von «conflict of interest» – wäre wohl nur wenig entdeckt oder erfunden worden.

Money, money, money ...

Dazu kommt kann das unmittelbar finanzielle Interesse: Zunächst das Harmlosere, die kleinen Aufmerksamkeiten vom gemeinsamen Abendessen bis hin zur Kongressreise¹; dann aber auch das Bedeutsamere wie die direkte Beteiligung am Geschäft. In der Tat hat sich die Vernetzung von Medizin, Forschung, Entwicklung und Geschäft in den letzten Jahren qualitativ bedeutend verändert. Es ist nicht mehr ungewöhnlich, vorab in den USA, wenn ein Mitarbeiter oder Professor einer Universität gleichzeitig Teilha-

ber oder sogar Besitzer einer Firma ist. Auch in der Schweiz fördert zum Beispiel die Eidgenössisch Technische Hochschule bewusst die Gründung sogenannter «start ups». Dies auch mit gutem Grund: Warum soll nicht das an einer Universität gewonnene Wissen vor Ort umgesetzt und genutzt werden? Warum sollen nicht «incentives» möglich werden, welche ebenso wie die damit gewonnenen Mittel die Forschung beleben und fördern?² Dies hat aber die Qualität möglicher «conflicts of interest» neu definiert. Wenn ein bekannter invasiver Kardiologe an einem interventionellen Kurs einen neuen Stent vorführt und seine Eigenschaften und Vorteile beschreibt, dann ist es zumindest für die Teilnehmer wissenswert, ob er Teilhaber oder gar Besitzer der Herstellerfirma ist oder nicht.³ Dass sich die Washington Post danach für dieses Problem interessiert ist nicht weiter erstaunlich. Wenn ein weiterer Universitätsprofessor, ein Vorreiter der Gentherapie, Studien über diese innovative Behandlungsmethode durchführt, so ist das sehr lobenswert; dennoch stimmt es nachdenklich, wenn man erfährt, dass er gleichzeitig «Primary Investigator» und Besitzer der Firma ist, welche den Vektor oder das Gen herstellt, welches es zu testen gilt. Es braucht kein Problem darzustellen, kann aber doch mindestens eines schaffen. Jedenfalls wird es schwieriger (wenn auch nicht unmöglich) neben den Erfolgen auch alle unerwünschten Ereignisse und Probleme akkurat zu melden. Immerhin, diese Macher beleben entscheidend Forschung und Universität, ja sind ihre eigentlichen Motoren und ermöglichen dadurch Forschungsprogramme, wie sie der Staat alleine nicht zu finanzieren vermöchte. Insofern überwiegt das Positive, wenn es auch einer Regelung bedarf.

Wahrheit und Bestechlichkeit

Dennoch besteht das Problem der Parteilichkeit, ja Bestechlichkeit⁴: Wenn auch die Datenerhebung heute weitgehend standardisiert ist (oder es sein sollte), so besteht doch bei der Interpretation und praktischen Empfehlung zur Anwendung im klinischen Alltag breiter Raum (sogenannte «dissimination phase» von Trials [37, 38]). Sind die Ergebnisse bedeutsam, für

- 1 Im neuen Heilmittelgesetz, das am 1. Juli 2001 in Kraft trat, werden in Artikel 33 geldwerte Vorteile von bescheidenem Wert als zulässig erklärt [6] (zitiert nach [7]).
- 2 Auch Honorare sind nach einer Botschaft des Bundesrates durchaus rechters, falls «die Entlohnung ein adäquates Verhältnis zur Leistung nicht übersteigt». (zitiert nach [7]).
- 3 In der Schweiz sind rechtlich nur Beamte für Bestechung strafbar, das heisst öffentlich-rechtlich angestellte Ärzte, während dies – es sei den selbständig tätigen Kollegen gegönnt – Ärzte in Privatspitälern tun können, was sie für richtig halten! (zitiert nach [7]).
- 4 Dieser Aspekt wurde rechtlich in der Schweiz geregelt (siehe Revision des Strafgesetzbuches, StGB, vom 1. Mai 2000). Bei der Bestechlichkeit geht es um zukünftige Vorteile, «die eine Beeinflussung des Amtsträgers anvisieren.» (Botschaft BB 1 1999, S. 5535; zitiert nach [7]).

den klinischen Alltag relevant oder kaum der Rede wert? Hier können subtile Mechanismen der Verführung durchaus greifen. Viel Staub hat dazu eine Arbeit im «New England Journal of Medicine» aufgewirbelt [9]: Dabei zeigte sich, dass Autoren, welche Verträge mit der pharmazeutischen Industrie aufwiesen, positiver über Kalziumantagonisten berichteten als solche, die entsprechende «conflicts» aufgrund eigener Angaben nicht besaßen. Wo liegt hier die Wahrheit? Hat umgekehrt Curt Furberg [10, 39], welcher in den letzten zehn Jahren einen Grossteil seiner intellektuellen Energie dafür eingesetzt, nachzuweisen, dass Kalziumantagonisten die Mortalität erhöhen, keinen «conflict of interest»? Zumindest hat ein guter Teil seines Erfolges an Meetings und die Aufmerksamkeit in der Presse und damit auch seine Stellung insgesamt mit dieser Aktivität zu tun. Zuletzt entscheidet, wer recht hatte, wo die Wahrheit liegt; insofern kann nur qualitativ gute Forschung die Frage beantworten. Im genannten Fall haben jedenfalls die jüngsten randomisierten Grossstudien die Hypothese offenbar finanziell konfliktfreier Forscher nicht belegt [13–15]; weder eine höhere Infarktrate noch eine Übersterblichkeit konnte unter kontrollierten Bedingungen nachgewiesen werden. Hier hat Evidenz der Stufe A eine Kontroverse geklärt, welche aufgrund von Fallkontrollstudien und Metaanalysen (Evidenzstufe B) entfacht wurde [16, 38]. Die Wahrheit lag schlussendlich zwischen der Meinung der Kritiker und Enthusiasten.

Qualität des Erkenntnisprozesses

Nicht zu vergessen ist daher *der* zentrale Punkt: Die Qualität der Forschung definiert sich nicht durch ihre Finanzierung, noch wird sie durch sie entwertet. Die Anforderungen an eine hochstehende Forschung sind vielmehr Qualitätsstandards wie vordefinierte und innovative Protokolle, Randomisierung und Verblindung für klinische Studien, «Case Record Forms» mit unabhängigem Monitoring bzw. gut dokumentierte Laborbücher, Verwendung modernster und reproduzierbarer Untersuchungsmethoden, vollumfängliche Berichterstattung in einer Publikation und nicht zuletzt – Originalität und Ehrlichkeit. Diese Erkenntnis geht leider meist in der Hitze der Diskussion unter und findet auch in bisherigen Empfehlungen kaum Beachtung [17].

Umgang mit dem Konflikt

Wie wird in der Medizin heute mit diesem Problem umgegangen? Da gibt es diejenigen, die keine Fragen stellen – und es gibt die Fundamentalisten, die der «Witwe Bolte» gleich mit erhobenem Zeigefinger das Problem zu lösen glauben. Hier wird nicht mehr von «conflict of interest» gesprochen, welcher einen angemessenen Umgang mit dem Problem zulässt, sondern von Interessenverwicklung, Verlust der Urteilsfähigkeit, ja Abhängigkeit («Wes Brot ich ess, des Lied

ich sing» [18, 40]). Ungehemmter frönen die Medientätigen dieser Leidenschaft. Hier wird von Komplizenschaft von Wissen und Geld geredet, ein Bild der Ärzte und der Industrie an die Wand gemalt, das weder wirklichkeitsnah noch sinnvoll ist [19]. Hier kommt sie zum Zuge die – wie Sloterdijk sich ausdrückte [20] – denunziatorische «Bericht»erstellung, welche anstelle von Information «Erregungsproduktion» vorsieht. Beide Umgangsformen mit dem Problem – die lasche wie die missionarische – behindern aber die Diskussion um eine konstruktive Vernetzung von Akademie und Industrie, welche für Medizin und Gesellschaft von unverzichtbarem Nutzen ist.

Elfenbeinturm und Engagement

Braucht es sie denn, diese offenbar so problematische Zusammenarbeit von Universität und Industrie? Warum bleiben wir nicht wie Saint-Beuves Dichter [21] im Elfenbeinturm der Denker und Poeten («son tour d'ivoire»)⁵, in unserer eigenen universitären abgeschlossenen Welt, vermeiden diese Kontakte, bleiben unberührt und rein? In der Medizin, zumindest für die klinische Form dieser Wissenschaft, welche letztendlich Krankheiten verstehen und auch wirksam behandeln will, ist die Vernetzung von Universität und Industrie nicht nur wünschenswert, sondern eine Notwendigkeit. Die Industrie braucht die universitären Forscher genauso wie die Universität der Industrie bedarf. Dies lässt sich nicht auf Finanzen reduzieren, noch durch sie denunzieren. Ohne diese Zusammenarbeit wären weder die Schrittmacher, die Ballondilatation noch das Stenting entwickelt worden. Auch Moleküle, welche beispielsweise krankmachende Stoffwechselwege beeinflussen, ja vielleicht zum Medikament taugen, können an der Universität nicht entwickelt, höchstens vorgedacht werden. Der Weg vom Molekül zum Medikament kann umgekehrt nicht ohne universitäre Forscher gegangen werden. Somit ist für die klinische Forschung diese Zusammenarbeit zwingend, ohne sie kann es hier keine Innovation geben. Dass moderne Forschung, zumal in der Biologie und Medizin, nicht ohne Geld auskommen kann, liegt nahe; neben den steigenden Kosten für moderne molekulare Forschung fallen vor allem die immensen Budgets klinischer Studien – vorab der für die klinische Forschung wichtigen Multizenterstudien, welche Evidenz für therapeutische Entscheidungen erst erschaffen – ins Gewicht. Qualität kostet; Verblindung, Randomisierung, Monitoring und Standardisierung erfordern einen Aufwand, welcher durch staatliche Mittel alleine nicht zu bewältigen ist. Das «New Public Management», wie es auch in

5 «Il est même allé jusqu'à penser qu'il y avait une lutte établie et comme perpétuelle entre les deux races; que celle des penseurs ou poètes, qui avait pour elle l'avenir, était opprimé dans le présent, et qu'il n'y avait de refuge assuré que dans le culte persévérant et le commerce solitaire de l'idéal. Longtemps il s'est donc tenu a part sur sa colline, et, comme je lui disais un jour, il est rentré avant midi dans son tour d'ivoire.» [21]

neue Universitätsgesetze Eingang gefunden hat, berücksichtigt diese Tatsache, lässt den universitären Forscher aber als Beamten mit den Unschärfen und Abgrenzungsproblemen des neuen Strafgesetzes alleine [22].

Win-Win?

Wenn denn also diese Zusammenarbeit Universität und Industrie notwendig ist, was ist denn dabei bedenklich? Ist die Finanzierung einer Arbeit zum Nutzen aller verwerflich? Nehmen wir an, dass zur Vermeidung der Restenose nach Ballondilatation und Stenting völlig neue Behandlungsformen gefunden werden sollen. Dazu wird sich die forschende Industrie die Besten suchen, diejenigen, die sie zur Entwicklung eines neuen Produktes, sei es ein Heilmittel, ein Device oder ein Katheter, braucht, um den Nachweis von Wirkung und Sicherheit zu erbringen, welcher für die Zulassung und damit den Zugang zum Markt notwendig ist. Hier treffen sich Wissen und Qualität mit den Anforderungen der Zulassungsbehörden, aber auch denjenigen der «Scientific Community», welche Kreditabilität und Plausibilität verlangt, zu einer «Win-Win»-Situation für Universität und Industrie und letztlich auch für den Patienten. Wieso soll sich der universitäre Forscher nun dafür nicht entgelten lassen? Es ist selbstverständlich, dass eine innovative Kollaboration zum Nutzen seiner Abteilung oder seines Bereichs vergütet werden muss – anders kann sie gar nicht stattfinden.⁶ Ja dabei darf er durchaus auch einen finanziellen Mehrwert generieren, welcher es ihm erlaubt, Drittstellen zu schaffen, um andere rein akademische Aspekte auch zu untersuchen. In diesem Sinne ist auch das Finanzielle ein Gewinn für beide Seiten.

Innovation und Auszeichnung

Eine solche Zusammenarbeit ist also zunächst eine Auszeichnung, zumal sie in der Regel aus der «Forschung und Entwicklung» der internationalen Zentren kommt, welche sich heute leider meist im Ausland befindet. Es ist also nicht der kleine Markt Schweiz, der hier den Industriepartner interessiert, sondern die Entwicklung eines Produktes für den Weltmarkt. Entsprechend ist der Umsatz des angesprochenen medizinischen Zentrums an Produkten des Industriepartners nicht bedeutsam, das Marktinteresse vom akademischen Partner entkoppelt.⁷ Das gibt dem universitären Forscher Freiraum; vor allem wenn es ihm gelingt, aufgrund seines Wissens und seiner Kompetenz für viele Firmen bedeutsam zu werden, wird er seine Unabhängigkeit stärken. Allerdings entsprechen die Ergebnisse nicht immer den Erwartungen. Rechtliche Anforderungen der Universität wie die Verpflichtung zur Publikation auch negativer oder neutraler Ergebnisse helfen weiter, ja schützen den akademischen Forscher vor unangemessenen Forderungen des industriellen Partners.⁸

Auch ein zentrales Register laufender klinischer Studien wäre zu begrüssen, um «Publikationsbias» zu vermindern [24]. Damit bringt diese Zusammenarbeit auch der Universität und ihren Mitarbeitern vorwiegend Nutzen, indem sie Forschungsmittel zum Wohle vieler einbringt und Wissen für die Allgemeinheit produziert. Ein «conflict of interest» entsteht hier höchstens indirekt, insofern als die Mittelzusprache und damit auch die Existenz von Mitarbeitern vom Erfolg dieser Zusammenarbeit abhängt.

Minderes, aber Korrektes

Doch gibt es auch die intellektuell mindere Zusammenarbeit, z.B. als eines unter vielen teilnehmenden Zentren einer Multizenterstudie. Diese Studien sind zwar praktisch wichtig, akademisch aber ausser für das leitende Zentrum wenig attraktiv; hier gilt es, vorgegebene Protokolle möglichst genau durchzuführen, der Beitrag des teilnehmenden Zentrums ist mehr eine wissenschaftliche Dienstleistung; zwar für die Entwicklung neuer Therapieverfahren bedeutsam, aber ohne geistige Eigenleistung. Die Bezahlung ist aber auch hier in Ordnung: Es wird eine Dienstleistung entgolten, ein finanzielles Interesse am Ergebnis ist bei den heutigen Standards randomisierter und geblindeter Studien ohne kriminelle Energie nicht möglich. Solange das generierte Einkommen nicht für persönliche Bedürfnisse missbraucht wird, kommt auch hier die Tätigkeit der Universität zugute, die Ergebnisse zudem der klinischen Medizin und schliesslich den Patienten. Auch hier also ist die Vernetzung zu begrüssen.

Das Bedenkliche ...

Daneben es gibt auch weniger Sauberes: Pauschalzahlungen, vorab der regionalen Niederlassungen internationaler Firmen an Zentren und Mediziner. Dieses Geld kommt nicht von der Forschung und Entwicklung, sondern vom Marketing. Und ein anderer Unterschied ist bedeutsam: Die Zuwendungen sind vom Produktverbrauch des Zentrums nicht

6 Der Bundesrat hat dies erfreulicherweise erkannt und äussert sich in einer entsprechenden Botschaft zu dieser Frage: «Natürlich geht es beim Sponsoring und der Drittmittelfinanzierung zur Erfüllung von staatlichen Aufgaben um ein von der Korruption radikal abweichendes Ziel: um die offen deklarierte oder ohne weiteres deklarierbare, verantwortungsvolle freiwillige Übernahme einer öffentlichen Aufgabe durch Private». (Botschaft BB1 1999, S. 5536-7; zitiert nach [7]).

7 Dieser Aspekt wird in anderen Ländern wie Deutschland und Österreich als zentral erachtet und bei der Bewertung einer Zusammenarbeit zwischen Industrie und Universität bei der ethischen und rechtlichen Beurteilung zuallererst beachtet [23].

8 Im Falle des Schreibenden hat die Universität Zürich bei der Berufung festgehalten, dass alle mit Industrieunterstützung erhobenen Daten – unabhängig davon, ob sie positiv, neutral oder negativ ausfielen – zu publizieren seien. Dies hat sich bei Vertragsabschlüssen mit der Industrie als sehr hilfreich erwiesen.

unabhängig. Hier entsteht ein «conflict of interest» der anderen Art. «Confligere» heisst zusammenprallen, in diesem Falle ein Zwiespalt klar getrennter Interessen [25]. Wenn ein deutscher Staatsanwalt einen Universitätsprofessor besucht, weil der Verbrauch eines gewissen Schrittmachers zeitgleich mit Unterstützungszahlungen des Herstellers stieg, dann stellt sich die Frage: Ist das Produkt so gut oder liegen andere Interessen vor? Jedenfalls wird entweder mindere Qualität bewusst in Kauf genommen oder Angemessenes überzahlt. Daneben entsteht ein weiteres Problem: Selbst wenn diese Zahlungen auch für redliche Aktivitäten, zum Beispiel die Salärrierung eines ärztlichen Mitarbeiters, benutzt werden, so besteht doch eine mangelnde Transparenz und eine falsche Buchhaltung: Anstatt bei den Personalkosten für die Leistungserbringung des Spitals werden diese Kosten auf dem Produkt direkt den Kassen verrechnet.

Interesse am Konflikt

Es gibt sie also, die «conflicts of interest». Warum aber Interesse am Konflikt? Ethische Probleme werden unterschiedlich angegangen. Fundamentalistische Positionen gibt es dabei in jedem Bereich; sie suchen den Konflikt, suchen mit Leidenschaft, was Leiden schafft. Das Richtigekeitsgefühl, das dabei entsteht, schafft offensichtlich beim Anklagenden Befriedigung; wenn es auch nichts löst, so vermittelt es doch das Gefühl recht zu haben. Doch andere Gefühle können dazukommen. Wir erinnern uns an Paul Nizons brillanten Essay «Diskurs in der Enge» [11]; was der spät von seiner Heimatstadt Gehrte über die Kunst schrieb, gilt entsprechend für die Medizin. Wenn wir die eingangs gestellte Frage «Conflict of interest» oder Interesse am Konflikt?» noch einmal aufgreifen, dann erfassen wir die Bedeutung des Problems: Es ist zu wichtig, um es Gefühlen und Fundamentalisten zu überlassen. Deshalb das eigentliche Interesse am Konflikt: Nur wenn wir ihn ernst nehmen, kann die Kontroverse zum Gewinn aller gelöst werden – aber weder im Elfenbeinturm noch in einem blinden Engagement.⁹

Rules, rules, rules ...?

Was braucht es zur Lösung des Problems? Sicher einen verbindlichen Kodex, eine Regelung, welche die notwendige und fruchtbare Zusammenarbeit von Industrie und Universität nicht nur ermöglicht, sondern fördert – aber gleichzeitig Schranken bereithält, welche den Missbrauch verhindern. Es braucht aber auch ein Umdenken bei vielen. Das Bild der bösen Industrie, welche Ärzte bewusst verführt und nur Gewinne schaufeln will, ist nur für den notorischen Entlarvungsjournalismus nützlich. Hier gilt es aber nicht, die Auflagen von Massenblättern hochzuschrauben, sondern für die klinische Medizin und Gesellschaft praktisch relevante Probleme zu lösen. Was es zu akzeptieren gilt, ist ein Bild der forschenden Industrie als eines bedeutenden Partners, welcher Produkte der

besten Art entwickeln will, weil letztlich nur Qualität die Zulassung und damit den Markt eröffnen. Die Zeit der Einführung minderer Produkte nach dem Verführungsprinzip ist vorbei. Selbst einmal zugelassene Produkte müssen überzeugen, die «opinion leaders» ebenso wie die Ärzteschaft allgemein. Hier liegt die Chance der Ärzte und forschenden Mediziner: Sie sind es letztlich, welche – zusammen mit den Behörden – diese Qualitätsstandards bestimmen. Wenn die «Federal Drug Administration» oder die «European Agency for the Evaluation of Medical Products» festlegen, wie die Wirksamkeit und Sicherheit z.B. eines Betablockers bei Herzinsuffizienz zu belegen sei, dann wird die forschende Industrie ebenso wie die universitären Forscher, welche daran beteiligt sind, alles daran setzen, diese Standards zu erfüllen. Dazu gibt es auch keine Alternative; weder Staat noch der Schweizerische Nationalfonds noch private Stiftungen haben auch nur entfernt die Mittel, um klinische Untersuchungen dieser Art und Qualität zu finanzieren. Deshalb die Schicksalsgemeinschaft und der Bedarf nach einer Regelung.

Transparenz

Kann Transparenz helfen, die Akzeptanz dieser Aktivitäten zu verbessern? Wie regelt das Ausland dieses Problem? Die Realität ist zumindest in den USA sehr formal geworden: Wenn es einem gelingt, z.B. bei der «American Heart Association» als Speaker eingeladen zu werden, so folgt der anfänglichen Freude ein mehrseitiger Fragebogen mit Fragen, die kein Entweichen zulassen. Hier wird nach Honoraren, Beraterverträgen, Forschungsbeiträgen, Anteilen an Firmen und Aktienkapital gefragt. Immaterielle Interessenskonflikte wie Stellung, Karriere Wünsche, Hoffnungen u.v.a.m. werden nicht beachtet. Im letzten Jahr ist die «American Heart Association» mit der verordneten Transparenz noch weiter gegangen: Jeder Speaker hat seine Ausführungen mit einem Dia einzuleiten, auf welchem für ihn und alle Mitautoren finanzielle «conflicts» aufgeführt sind. Alles sehr zeitgemäss, wenn «conflicts of interest» erfragt werden, geht es ausschliesslich ums Geld. Sicher ist diese Transparenz begrüssenswert, dennoch vereinfacht, ja reduziert sie das Problem auf Pekuniäres und lässt andere «conflicts» ausser acht. Das «American College of Cardiology» hat sich dabei sogar auf Beträge festgelegt; US\$ 10 000 pro Firma und Jahr oder 10% des Gesamtjahreseinkommens sind offenbar unbedenklich, was darüber hinaus geht, gilt als «conflict» [28]. Diese Auffassung wurde von den meisten amerikani-

⁹ In der Literatur hat Sartre diese zwei Extreme bei sich und Flaubert gefunden [26]. Flaubert schreibt: inspiriert von Sainte-Beuve: «Il faut se consoler ... et vivre dans son tour d'ivoire. C'est ne pas gai, je le sais; mais avec cette méthode, on n'est ni dube ni charlatan ...» [27]. Dieses passive Verhältnis zur Realität des «Idiot de la famille» [26] hat Sartre bei sich ins absolute Engagement gewendet, wo der Wert des sich Einbindens mehr zählt als der Inhalt selbst.

schen Universitäten übernommen, wenn auch in der Umsetzung grosse Unterschiede bestehen [29, 30]. Transparenz alleine aber kann wohl nicht genügen.

Der kleine Unterschied

Am wichtigsten aber ist nicht das schiere Vorhandensein und die Transparenz der allgegenwärtigen «conflicts», sondern deren Bewertung. Sicher sind ein (Mit)besitz einer Firma, regelmässiges hochdotiertes und einseitiges Consulting vorab mit einer Firma oder Pauschalzahlungen aus dem Marketingbudget nicht mit projektorientierten und innovativen Forschungsverträgen vergleichbar; das letztere sollte vielmehr als Auszeichnung gelten und wird es auch zunehmend in inneruniversitären Evaluationen. Dabei nimmt die Unabhängigkeit, der Freiraum für den Forscher mit steigender Zahl der Verbindungen zu und ist daher zu begrüssen. Eine einseitige Abhängigkeit von einem Sponsor ist daher bedenklicher als breitgefächerte Verträge mit vielen Partnern, wie sie den Erfolgreichen möglich sind. Ähnliches gilt für das Sponsoring von Symposien; Multisponsorship neutralisiert die Einflüsse und ermöglicht eine Unabhängigkeit, wie sie ein Monosponsoring nicht zulässt.

Erkenntnis aus dem Interessenkonflikt

Was können wir also aus dem Gesagten folgern? Folgende Thesen scheinen sich aus diesen Gedanken zu ergeben:

1. Jede intellektuelle Tätigkeit weist «conflicts of interest» auf, ja sie wird durch Interesse im weitesten Sinn erst ermöglicht.
2. «Conflicts of interest» können intellektueller, existentieller oder finanzieller Natur sein.
3. In der klinischen Forschung ist eine Zusammenarbeit von Universität und forschender Industrie aus sachlichen und finanziellen Gründen wichtig, ja zwingend; dabei können «conflicts of interest» entstehen.

4. Die Verteufelung jeden Interesses im Erkenntnisprozess ist für die Wissenschaft vergleichbar schädlich wie die Dämonisierung jeden Gewinns linker Gesellschaftstheorien für Wirtschaft und Wohlstand.
5. Die Diskussion über «conflicts of interest» darf die notwendige und für alle Seiten ergiebige Zusammenarbeit zwischen forschender Industrie und Universität nicht verunmöglichen; sie muss vielmehr eine objektive Bewertung und rechtliche Regelung schaffen, welche sie optimal zulässt.

Bewertung von Konflikten

Die Bewertung der «conflicts of interest» ist entscheidend: Dabei muss das Ausmass des Interessenkonflikts ebenso betrachtet werden wie die vertraglichen Regelungen, die damit verbunden sind. Voraussetzung dazu ist Transparenz,¹⁰ das heisst prinzipielle Einsehbarkeit von Verträgen, Protokollen und Finanzflüssen wie auch die Verwendung der Gelder (privat vs. institutionell¹¹). Diese Einsehbarkeit muss zunächst den Revisoren und vorgesetzten Stellen zustehen; dies ist aus steuerrechtlichen Gründen sowohl für Universitäten wie Stiftungen selbstverständlich. Inwieweit solche Informationen öffentlich werden sollen, ist eine offene Frage. Zunächst muss wohl ein Umdenken stattfinden, weg von der pauschalen Verteufelung hin zu einer sachlichen Bewertung der ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Qualität der Zusammenarbeit. Innovative Projekte sind eine Auszeichnung; die Qualität zeigt sich in den Grundlagen der Zusammenarbeit wie Fragestellung, Protokolle und auch dem, was daraus entsteht, nämlich Publikationen in angesehenen Journalen, Patente und klinisch verwendbare Produkte. Dass dabei die Gelder auf institutionellen Konten oder in Stiftungen verwaltet und revidiert werden und ausschliesslich für die Forschung Verwendung finden, muss selbstverständlich sein. Diese Form der Zusammenarbeit aber muss die Anerkennung finden, welche ihr gebührt;¹² ähnlich wie Forschungsgesuche des Nationalfonds, denn sie ist genauso, vielleicht sogar noch kompetitiver als diese Drittmittel und mit Auftragsforschung – z.B. im Rahmen von Multizenterstudien – oder Pauschalzahlungen nicht vergleichbar. Eine Verteufelung dieser Zusammenarbeit wäre kontraproduktiv für Universität, Industrie und Gesellschaft. Zu achten ist aber neben finanzieller Transparenz und sachlicher Ehrlichkeit auf Offenlegung der Resultate. Die Veröffentlichung auch negativer Ergebnisse und eine Registrierung laufender klinischer Protokolle ist ein zusätzliches Erfordernis.¹³

Die zehn Gebote

Was wäre damit zu fordern, um die berechtigten Bedenken und Ängste auszuräumen, ohne die fruchtbare Zusammenarbeit zu verunmöglichen? Der Erkenntnisprozess kann in der medizinischen Forschung im

10 Die zentrale Bedeutung der Transparenz wird auch vom Bundesrat betont: «Gerade in diesem Bereich ist die Publizität bzw. Transparenz ein wichtiges Kriterium. Wer ohne korruptiven Nebenzweck Drittmittel zur Verfügung stellt, wird eine Publikation, ..., nicht scheuen. Auf der Empfängerseite ist insbesondere an Meldungen an die zuständige vorgesetzte Stelle zu denken.» Art. 322 octies Ziffer 1 StGB; (zitiert nach [7]).

11 Rechtlich ist die Unterscheidung zwischen erwünschter Drittmittelfinanzierung und Sponsoring einerseits und Bestechung andererseits entscheidend an die Frage gebunden, wer die Gelder erhält, d.h. eine Institution (Universität, Stiftung) oder eine Privatperson (zitiert nach [7]).

12 Das neue Universitätsförderungsgesetz des Bundes begrüsst ausdrücklich Drittmittel; ja die Bemessung der Bundesbeiträge an die Universitäten erfolgt aufgrund von Art. 15 Abs. 3 des Universitätsförderungsgesetzes auch nach dem Kriterium «Forschungsleistungen und die Akquisition von Drittmitteln (Gelder aus dem Nationalfonds, den EU-Projekten, der KTI sowie privaten und weiteren öffentlichen Drittmitteln)» (zitiert nach [7]).

13 Für klinische Studien von Rang ist es heute selbstverständlich, dass das Protokoll ebenso wie die definierten Endpunkte vorgängig publiziert werden [8, 13, 14, 32, 33]. Ebenso bestehen in vielen Bereichen wie der kardiovaskulären Medizin eigentliche Lexika laufender und abgeschlossener klinischer Studien [24].

Spannungsfeld Universität und Industrie nur glaubwürdig bleiben, wenn die Qualität der Wahrheitsfindung garantiert ist. Die Diskussion muss sich daher auf den Forschungsprozess selber und nicht auf Finanzflüsse alleine [17] konzentrieren. Dazu braucht es Regeln, welche dies ermöglichen.

1. Jeder Forschung muss eine vordefinierte Hypothese und ein Protokoll zugrunde liegen. Eine Meldepflicht in einem zugänglichen Register, wie sie das neue Heilmittelgesetz vorsieht ([6]; z.B. Homepage), und vorgängige «Designpublikationen»¹⁴ von grossen klinischen Studien sind wichtig.
2. Klinische Studien sind nach höchsten Standards durchzuführen (Verblindung, unabhängige Datenauswertung, «Good Clinical Practice» u.a.m.), und der Primary Investigator muss die Datenbank kontrollieren [34].
3. Der primäre Endpunkt und die vorgesehene Analyse der Ergebnisse sollten vor Beginn der Studie festgelegt und nicht mehr geändert werden (siehe 1.). Post-hoc durchgeführte explorative und Subgruppenanalysen sind entsprechend zu kennzeichnen.
4. Die Verpflichtung zur Publikation der Ergebnisse muss vertraglich geregelt und durch die Universität gefordert werden. Dabei ist die Unabhängigkeit des «Primary Investigators» festzuhalten [34].¹⁵
5. Die Qualität der Forschung zeigt sich neben ihrer Originalität und Methodik an ihrem Erfolg (Publikationsqualität, Zitationsindex, Patente und marktfähige Produkte) und ist daran zu messen.
6. Die Bewertung der Relevanz der Ergebnisse hat im Kontext der Bedeutung einer Erkrankung und des klinischen und finanziellen Aufwands der untersuchten Massnahme zu erfolgen.
7. Die Finanzierung von Projekten muss vertraglich geregelt über Konten öffentlicher Institutionen oder Stiftungen abgewickelt und von Dritten revidiert werden [7, 17].
8. Forschungsprotokolle der klinischen Forschung dürfen nicht direkt mit dem Verbrauch von Produkten des Sponsors gekoppelt sein.
9. Die Finanzierung der Forschung ist in den «Acknowledgments» der Publikationen aufzuführen (Transparenz).
10. Verantwortliche Projektleiter dürfen nicht gleichzeitig Inhaber oder bedeutende Aktionäre der produzierenden Firma des zu testenden Produktes sein [29, 35–37].

14 Wie oben dargestellt, ist es bei grossen Trials heute üblich, dass bei Beginn der Patientenrekrutierung ein Manuskript veröffentlicht wird, in welchem die Hypothese, die primären und sekundären Endpunkte und die Struktur der Studie (Randomisierung, Patientengruppen, Therapie u.a.m.) festgehalten sind [8, 32, 33].

15 Das Internationale Komitee der Herausgeber Medizinischer Fachzeitschriften (International Committee of Medical Journal Editors; ICMJE) verlangen nun von Autoren nicht nur Angaben über Sponsoren, sondern auch eine Erklärung, in der sie die volle Verantwortung für die Durchführung der Studie übernehmen. Insbesondere müssen sie bestätigen, dass sie Zugang zu allen Daten hatten und auch die Entscheidung zu deren Publikation kontrollieren konnten [34].

Das Interesse an «conflicts of interest» ist also berechtigt; das Interesse sollte aber zur Erkenntnis, zu Lösungen und nicht zu Konflikten führen. Wenn die Diskussion dazu beitragen könnte, wäre sie nützlich gewesen. Es bleibt für alle zu wünschen, dass dem so sei.

Nachbemerkung

Der Autor dankt Fürsprecher H. P. Kuhn, Bern, und Prof. Werner Weber, Zürich, für die konstruktiven Hinweise bei der Erstellung des Manuskripts.

Literatur

- 1 Duden. Das grosse Wörterbuch der Deutschen Sprache in 6 Bänden. Band 3. Mannheim: Duden-Verlag; 1977. S. 1353.
- 2 Marx K, Engels F. Manifest der Kommunistischen Partei. Stuttgart: Reclams Universal-Bibliothek; 1969.
- 3 Lukacs G. Geschichte und Klassenbewusstsein. Berlin: Malik; 1923.
- 4 Habermas J. Erkenntnis und Interesse. Frankfurt: Suhrkamp Verlag; 1973.
- 5 Kuhn TS. Die Entstehung des Neuen. Studien zur Struktur der Wissenschaftsgeschichte. Frankfurt: Suhrkamp Verlag; 1977.
- 6 Heilmittelgesetz (HMG; Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2000, voraussichtlich in Kraft gesetzt auf den 1. Januar 2002).
- 7 Kuhn HP. Rechtliche Zusatzinformationen zum revidierten Korruptionsstrafrecht. Schweiz Ärztezeitung 2001;82:695-7.
- 8 Lüscher TF, Zeiher AM, Meinertz T, Hugenholtz PG, Quitzau K, Jenni R, et al. on behalf of the ENCORE trial investigators. Effects of calcium antagonists and HMG-co-enzyme reductase inhibition on endothelial function and atherosclerosis: Rationale and outline of the ENCORE trials. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30(suppl 3):48-52.
- 9 Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. N Engl J Med 1998;338:779-85.
- 10 Furberg CD, Psaty BM, Meyer VJ. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary artery disease. Circulation 1995;92:1326-31.
- 11 Nizon P. Diskurs in der Enge. Frankfurt: Suhrkamp Verlag; 1990.
- 12 Schweizer G. Verkaufen auf der Notfallstation. Facts 2001;8: 104-7.
- 13 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366-72.
- 14 Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. for the STOP-Hypertension-2 study group: Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the swedish trial in old patients with hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751-6.
- 15 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997;350:757-64.
- 16 Yussuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ. Evidenced-based Cardiology. Plymouth: BMJ Books; 1998.
- 17 Haller U (für die Subkommission «Ärztenschaft und Industrie» der Kommission Qualitätssicherung SGGG). Drittmittel und Sponsoring. Schweiz Ärztezeitung 2001;82:692-4.
- 18 Oelz O. Interessenverwicklungen zwischen Industrie und Ärzteschaft – oder «Wes Brot ich ess, des Lied ich sing». Schweiz Ärztezeitung 1999;80:2666-8.

- 19 Niederer A. Wissenschaft contra Kommerz: Die heiklen Beziehungen der Forscher zur Pharmaindustrie. *Neue Zürcher Zeitung* 189;11:2000.
- 20 Sloterdijk P. *Regeln für den Menschenpark*. Sonderdruck. Frankfurt: Edition Suhrkamp; 1999.
- 21 de Sainte-Beuve CA. *Œuvres. Bibliothèque de la Pléiade. Tome II, p. 858-73: Réception de M. le Comte Alfred de Vigny (p. 872)*. 1986.
- 22 Arzt G. Über Korruption, Moral und den kleinen Unterschied. *Recht* 2001;2:41-50.
- 23 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften et al. *Gemeinsamer Standpunkt zur strafrechtlichen Bewertung der Zusammenarbeit zwischen Industrie, medizinischen Einrichtungen und deren Mitarbeitern*. 29. September 2000.
- 24 Kloner RA, Birnbaum Y. *Cardiovascular Trials Review*. Greenwich, CT: Le Jacq Communications; 2000. p. 1-1218.
- 25 Duden. *Das grosse Wörterbuch der Deutschen Sprache in 6 Bänden. Band 4*. Mannheim: Duden Verlag; 1977. S. 1532.
- 26 Sartre JP. *Der Idiot der Familie. Gustave Flaubert 1821 bis 1857*. Hamburg: Rowohlt; 1977.
- 27 Flaubert G. *Correspondance. Ve série*. 1973. p. 197.
- 28 American College of Cardiology. *Policy and procedures regarding the relationship of members with industry and others*. October 17, 1993.
- 29 Lo B, Wolf LE, Berkeley A. *Conflict of interest policies for investigators in clinical trials*. *N Engl J Med* 2000;343:1616-20.
- 30 Van McCrary S, Anderson CB, Jakovljevic J, Khan T, McCulough LB, Wray NP, Brody BA. *A national survey of policies on disclosure of conflicts of interest in biomedical research*. *N Engl J Med* 2000;343:1621-6.
- 31 Lüscher TF, van Brummelen P, Erne P, Greminger P, Nussberger J, Vallotton MB, et al. *Stellungnahme zur Kontrolle um Kalziumantagonisten: Plädoyer für eine rationale Differentialtherapie*. *Schweiz Ärztezeitung* 1995;76:1519-26.
- 32 Kjeldsen S, Julius S, Brunner H, Hansson L, Henis M, Ekman S, et al. for the VALUE group. *Characteristics of 15'314 hypertensive patients a high coronary risk. The VALUE trial*. *Blood Pressure* 2001;10:83-91.
- 33 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancina G, Rosenthal T, Ruilope LM. *Study population and treatment titration in the international nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT)*. *J Hypertens* 1998;16:2113-6.
- 34 Davidoff F, de Angelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, et al. *Sponsorship, authorship and accountability*. *N Engl J Med* 2001;345:825-6.
- 35 Drazen JM, Koski G. *To protect those who serve*. *N Engl J Med* 2000;343:1643-5.
- 36 Martin JB, Kasper DL. *In whose best interest? Breaching the academic - industrial wall*. *N Engl J Med* 2000;343:1646-9.
- 37 Topol E. *Conflict-of-interest policies*. (Letter). *N Engl J Med* 2001;344:1017.
- 38 Lüscher TF. *Ist die Medizin eine exakte Wissenschaft?* *Schweiz Ärztezeitung* 2001;82:7-9.
- 39 Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. *Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons*. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1191-7.
- 40 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. *Ist die Ärzteschaft industrieabhängig?* *SAMW Bulletin* 2001; 1:1-2.

Tagung «Ärztenschaft – Industrie»

Donnerstag, 1. November 2001, 9.15 – 17 Uhr, Wildt'sches Haus, Petersplatz 13, Basel

Ziel dieser von der SAMW organisierten Tagung ist es, die Verflechtungen zwischen Ärzteschaft und Industrie darzustellen sowie deren Auswirkungen auf medizinische Forschung und Praxis zu erörtern. Besonderes Augenmerk gilt der aktuellen rechtlichen Situation in der Schweiz sowie den Bereichen «Universitätssponsoring», «Fort- und Weiterbildung», «Honorarsysteme», «Klinische Forschung» und «Publikationswesen».

Anmeldung bis zum 15. Oktober 2001 beim Generalsekretariat der SAMW, Petersplatz 13, 4051 Basel, Tel. 061 269 90 30, E-mail: mail@samw.ch oder per Internet: www.samw.ch