

Rolf Rosenbrock und Heinz-Harald Abholz

Klinische Pharmaforschung und Verbrechen

I. Einleitung

Der Fortschritt in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln hat mehrere Konsequenzen: *Zum einen* werden die Ergebnisse immer zuverlässiger; Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen können mit vordem unerreichter Verlässlichkeit festgestellt werden. *Zum anderen* sind die nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft fortgeschrittensten Untersuchungsverfahren derart geld-, organisations- und zeitaufwendig, daß sie nur noch von sehr finanzstarken Pharma-Herstellern oder von öffentlichen Geldgebern bezahlt und deshalb auch nicht beliebig wiederholt werden können. Wegen der Anzahl der daran beteiligten Institutionen und Menschen scheinen sie *zum dritten* gegen einfache Manipulationen und Fälschungen fast vollständig abgesichert. Andererseits steigt aber *viertens* das Interesse der Pharma-Unternehmen an – für sie – positiven Ergebnissen gerade solcher Studien, da sie kaum noch schlagbare Verkaufsargumente darstellen.

Wenn aber einerseits die relativ leicht zu realisierenden Möglichkeiten der Manipulation von Forschungsergebnissen zunehmend schwinden und andererseits das ökonomische Interesse an solchen Manipulationen steigt, liegt der Gedanke nahe, zum Zwecke der Erzielung der gewünschten Ergebnisse klinischer Arzneimittel-Prüfungen zum Mittel des Verbrechens zu greifen. Um diesen Sachverhalt zu beleuchten, bedarf es zunächst einer kurzen Betrachtung über das Verhältnis zwischen Wissenschaft und Verbrechen auf dem Gebiet der Arzneimittelforschung, bevor in einem zweiten Schritt anhand der Entwicklung der klinischen Prüfung von Medikamenten auf die – für die Pharma-Unternehmen – zunehmende Komplizierung dieses Zusammenhangs eingegangen wird.

II. Pharma-Industrie und Verbrechen

Wo immer die Produktion von Wissen und Wissenschaft unter dem direkten Einfluß privater Wirtschaftsunternehmen betrieben wird, besteht die Tendenz, daß Problemauswahl, Problembearbeitung, Ergebnisse und Ergebnisverwertung nach den Interessen und Bedürfnissen des jeweiligen Unternehmens gestaltet werden. Ob dabei lohnabhängige Wissenschaftler bestimmte Ergebnisse nicht erzielen (oder publizieren) dürfen oder andere Ergebnisse erzielen müssen, ob Resultate aus Markt- und Profitgründen zurückgehalten werden, ob um sie

der Kampf mit den Mitteln der Industriespionage entbrennt, ob gefälschte Ergebnisse zum Zwecke der Werbung veröffentlicht werden – immer geht es darum, daß sich die Unternehmen die Wissenschaft nach ihren Interessen verfügbar zu machen versuchen.

Auf vielen Gebieten gerade der Ingenieur- und Naturwissenschaften ist dies mit den einfachen Mitteln der wahrheitswidrigen Behauptung auf Dauer kaum möglich: ob ein Werkstoff oder ein Konstruktionsprinzip einem anderen überlegen ist, kann geprüft, nachvollzogen, verworfen oder bestätigt werden. Wesentlich komplizierter ist es, wenn der Gebrauchswert der entwickelten Produkte nicht oder nur unter sehr großem Aufwand festzustellen ist. Zu diesen „sensiblen“ Produkten wissenschaftlicher Tätigkeit gehören zweifellos die Arzneimittel: ihre Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen liegen fast immer außerhalb des Erfahrungsbereiches des betroffenen Patienten oder des verordnenden Arztes, sind fast immer nur durch komplizierte wissenschaftliche Testverfahren feststellbar. Hinzu kommt, daß Arzneimittel keine Konsumgüter sind, über deren Erwerb und Verwendung nach Laune entschieden werden kann. Von ihrer Verwendung können Linderung und Heilung, Krankheit und Tod abhängen. Andererseits ist das Pharmakon – vom Standpunkt des produzierenden Unternehmens – eine Ware wie jede andere, an deren maximalem Absatz zu einem möglichst hohen Preis das größte Interesse besteht.

Angesichts dieser Beziehung kann es nicht verwundern, daß Pharma-Unternehmen immer wieder versuchen, die positiven Wirkungen ihrer Produkte übertreibend darzustellen oder einfach zu erfinden, die unerwünschten Wirkungen herunterzuspielen oder zu verschweigen. Sie bewegen sich bei diesen Manipulationen in einem verhältnismäßig großen Spielraum, der seinen Grund in der Schwierigkeit exakter wissenschaftlicher Gebrauchswertbestimmung auf diesem Gebiet und in der Möglichkeit, die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit zu beeinflussen, findet. Derartige Einflußnahmen werden in diesem Aufsatz als Verbrechen bezeichnet, weil es sich um Machenschaften handelt, die das Profitinteresse von Arzneimittelunternehmen gegen das Gesundheitsinteresse der Patienten auf Kosten des letzteren durchsetzen. Mit dieser Bezeichnung soll nicht gesagt werden, daß es sich um kriminelle Akte etwa im Sinne des Strafgesetzbuches handelt: im Gegenteil ist darauf hinzuweisen, daß wirksame Sanktionsmechanismen gegen solche Verbrechen fehlen, daß der Spielraum für Manipulationen auf dem Gebiet der Pharmaforschung derart weit ist, daß gefragt werden muß, ob ein so sensibler Bereich in den Händen der privaten Industrie, also abhängig von Profitinteressen, gut aufgehoben ist.

Zur Vermeidung von Mißverständnissen und vor allem politischen Fehlschlüssen sei darauf hingewiesen, daß der Zusammenhang zwi-

schen der Verfügungsmacht über Kapital und der Nähe zum Verbrechen im hier gemeinten Sinne nicht in erster Linie irgendwelchen moralischen Defiziten oder Erziehungsfehlern bei den Tätern zuzurechnen ist. Der Zusammenhang kann viel treffender wie folgt skizziert werden:

„Kapital ... flieht Tumult und Streit und ist ängstlicher Natur. Das ist sehr wahr, aber doch nicht die ganze Wahrheit. Das Kapital hat einen Horror vor Abwesenheit von Profit, oder sehr kleinem Profit, wie die Natur vor der Leere. Mit entsprechendem Profit wird Kapital kühn. 10% sicher, und man kann es überall anwenden; 20%, es wird lebhaft; 50%, positiv waghalsig; für 100% stampft es alle menschlichen Gesetze unter seinen Fuß; 300%, und es existiert kein Verbrechen, das es nicht riskiert, selbst auf Gefahr des Galgens.“¹

Für die große Kriminalität wie Beteiligung an Massenmord, Rassismus, aggressiver Kriegspolitik, Sturz demokratischer Regierungen etc., jener „Chronik voller hinterhältiger Mordtaten, Betrügereien, Landräubereien...“^{1a}, seien an dieser Stelle nur beispielhaft die Namen Siemens², Krupp³, BASF⁴, Nestle⁵, Lockheed⁶, ITT⁷ und United Fruit Company⁸ genannt. Sie zeigen, daß es verfehlt wäre, irgendein Verbrechen nicht zu erwarten, wenn die in Aussicht stehenden Profite genügend hoch und die Umstände entsprechend günstig sind.

Zum Verständnis der Mechanismen im Umgang mit der Ware „Arzneimittel“ lohnt sich indes auch der Blick auf das „kleine Verbrechen“. Dies liegt z. B. vor, wenn ein Unternehmen systematisch dafür sorgt, daß objektive Informationen über die Qualität seiner Produkte die Öffentlichkeit nicht erreichen bzw. durch positive Information derart überlagert werden, daß selbst den Experten ein Urteil nicht mehr möglich ist.

Verständlicherweise wird dergleichen selten dokumentiert. Eine Ausnahme bilden Gerichtsverfahren wie etwa der Contergan-Prozeß, zu dessen Durchführung die Akten der beklagten Firma Chemie-Grünenthal beschlagnahmt wurden.⁹ Aus diesen Unterlagen wird deutlich, wie selbstverständlich die Informationsunterdrückung gehandhabt wird: Zu einem Zeitpunkt, als „das Unternehmen bereits 1600 Berichte über verschiedene Nebenwirkungen erhalten hatte“¹⁰, heißt es dort in einem internen Monatsbericht: „Auf lange Sicht werden wir nicht die Veröffentlichungen über Nebenwirkungen des Contergan unterbinden können ...“, und es ist die Rede vom Besuch leitender Herren beim Chefredakteur der „Medizinischen Welt“, „um vorbeugende Maßnahmen gegen den Artikel über Contergan zu diskutieren“.¹¹ Angesichts der firmenintern offiziellen Parole: „Wir beabsichtigen, für Contergan bis zum bitteren Ende zu kämpfen“,¹² kann zwar als Teilerfolg gewertet werden, „daß die Veröffentlichung ... zurückgestellt und daß die Berichte unter keinen Umständen vor dem Internisten-Kongreß erscheinen werden“, das Fazit muß aber insgesamt bedauernd ausfallen:

„Das Erscheinen negativer Artikel ist bisher verzögert worden, aber es kann für den nächsten Monat nicht vermieden werden.“¹³ Der Versuch der Unterdrückung unliebsamer Publikationen durch Druck auf die – vom Anzeigenaufkommen ja nicht gerade unabhängigen – Redaktionen von Fachzeitschriften reicht freilich nicht aus: Für positive Stimmen muß ebenfalls gesorgt werden. Auch hierzu Zitate aus dem Schriftwechsel der Firma Chemie-Grünenthal:

„Natürlich wäre uns eine gut fundierte wissenschaftliche Arbeit sehr wertvoll, aber das steht in diesem Fall gar nicht im Vordergrund. Um es ganz deutlich zu sagen: Eine schnelle Veröffentlichung ... ist uns wichtiger, als eine breit fundierte, große Arbeit ... Hieraus geht auch bereits hervor, an welche Art von Prüfern wir denken.“ „...besteht die Wahrscheinlichkeit, daß Material erscheint, das nur des Geldes wegen geschrieben wurde und lediglich den Überfluß an Arbeiten über medizinische Fragen vermehrt, ohne tatsächlich irgend etwas Nützliches an wissenschaftlicher Erkenntnis beizutragen. Nichts desto weniger muß man mit den Wölfen heulen, wie wir alle wissen, und aus diesem Grunde bitten wir Sie (gemeint ist ein Firmenrepräsentant in Portugal, R. R.), auch einen geeigneten Untersucher ... zu finden, der einen günstigen Bericht über dieses Präparat schreiben würde. Natürlich ist eine angemessene Vergütung vorgesehen (wir bitten Sie, einen Betrag vorzuschlagen)“.¹⁴ Ergebnisse dieser Art von Wissenschaft lassen sich vorstellen, wenn ein Arzt erklärt, „daß er bereit sei, einen kurzen Bericht über (Thalidomid, Contergan) zu schreiben, wobei er uns (Grünenthal) die Endredaktion überlassen würde“¹⁵. „Als (er) seine Arbeit veröffentlichte, übersandte er sie zuerst Chemie Grünenthal zur Zustimmung“.¹⁶

Angesichts solcher „aktiver Veröffentlichungspolitik“ seitens der Arzneimittel-Hersteller ist es nicht verwunderlich, wenn hin und wieder zu verwirrenden Manipulationen in den Fachzeitschriften gegriffen werden muß:

„Boehringer/Ingelheim belegte die Aussagen, daß Fenfluramin (Wirkstoff des Appetitzüglers Ponderax, der nach Menocil, durch dessen Einnahme zahlreiche Menschen an Lungengefäßhochdruck gestorben waren, auf den Markt gebracht wurde, R.R.) keinen Lungengefäßhochdruck erzeugt, mit der schon aus statistischen Gründen irreführenden Interpretation eines Diskussionsbeitrages aus England, in dem berichtet wird, daß bei lediglich 8 Patienten, die Fenfluramin über mehr oder weniger kurze Zeit eingenommen hatten, eine Messung des Lungengefäßhochdrucks unternommen wurde und kein erhöhter Druck festgestellt werden konnte. Die im Basisprospekt zitierte Arbeit von Prime, der bei 8 Patienten den Lungendruck aus diagnostischen Gründen gemessen hat, fand sich *nicht* im Original der Zeitschrift, statt dessen war dort unter einer anderen Überschrift und anderem Autorennamen ein Vortrag von Prime abgedruckt, der von diesem nie gehalten wurde. In der nachträglich erfolgten Korrektur – ein für Zeitschriften ungewöhnlicher Vorgang – wurden zwar Name und Titel des Vortrages berichtigt, unkorrigiert blieb aber weiterhin, daß dieser Vortrag nicht auf der Tagung, die in der Zeitschrift dokumentiert ist, gehalten wurde, sondern für eine andere Tagung vorbereitet war, aber aus Zeitmangel nicht vorgetragen werden konnte.“¹⁷

Auch an die Qualität der klinischen Prüfer können offenbar nicht immer die höchsten Ansprüche gestellt werden: Ein von Senator *Edward Kennedy* mit Unterstützung der FDA durchgeführtes hearing¹⁸ erbrachte im Herbst 1979 erstaunliche Ergebnisse: Ablieferung von Studien, die nie durchgeführt worden waren; frei erfundene Patientenunterlagen; vorgetäuschte Überfälle und Feuersbrünste, um das Fehlen der Prüfunterlagen zu vertuschen; offensichtliche Manipulation mit Placebos und wirkstoffhaltigen Medikamenten etc. Ein ehemaliger Mitarbeiter an derartigen „Arzneimittel-Prüfungen“ bemerkte: „Was passierte, scheint mir ziemlich dreist und ziemlich offensichtlich. Ich verstehe nicht, warum (von den Firmen, R.R.) keine Rückfragen kamen.“ Der leitende Beamte der FDA für wissenschaftliche Untersuchungen, M. Hendsley, verwies darauf, daß es sich bei den ertappten „Prüfern“ keineswegs nur um irgendwelche privaten Auftragnehmer, wie z. B. Ärzte, die durch Betrug zu ihrem Titel gekommen waren, handelte, sondern um angesehene und um ihr Ansehen besorgte Akademiker. „Manche Leute halten dies (klinische Prüfung für Arzneimittel-Unternehmen, R.R.) für etwas Geringeres als echte Forschung.“ Am Schluß des hearings blieb für Senator Kennedy die „bohrende Frage, ob wir hier den Eisberg oder nur seine Spitze sehen“.

Diese Frage wird auch in der BRD angesichts der weitherzigen Regelungen des § 40 des 2. Arzneimittelgesetzes von 1976¹⁹ schwer zu beantworten sein: Nach diesem Gesetz führt das Bundesgesundheitsamt durchweg keine eigenen, industrieunabhängigen Prüfungen neuer Arzneimittel durch, darf die klinische Testung neuer Arzneimittel ohne weitere Genehmigung nach Abschluß der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung erfolgen und darf ein Arzt ohne weitere Kontrollen Arzneimittel klinisch prüfen, wenn er nur zwei Jahre einschlägiger Erfahrung nachweist. Der Bereich der klinischen Prüfung muß angesichts des Fehlens durchgreifender gesetzlicher Regelungen und der fast naturwüchsigen Interessenkoalition zwischen umsatzinteressierter Pharma-Industrie und Ärzten, die auf diese Weise zu Geld und Reputation kommen können, als Grau-Zone mit jederzeitiger Möglichkeit der Abweichung vom medizinisch Notwendigen und Gebotenen bezeichnet werden. Einen Lichtstrahl in diese Grau-Zone warf eine Gruppe von Ärzten und Pflegepersonal in Bremer Krankenhäusern, die 1977 in einer Dokumentation²⁰ nachwies, daß von den 20 von ihr recherchierten Arzneimittel-Testungen in Bremer Krankenhäusern

- nur vier die methodischen Erfordernisse einer Doppel-Blind-Studie erfüllten. Dabei handelte es sich zudem um bereits eingeführte Präparate. „Indes verzichtete man auf diesen Härtestest bei den vier neuen Präparaten, die in der BRD noch nicht im Handel sind.“²¹
- durchweg keine oder keine zureichende Information des Patienten

erfolgte, obwohl diese teilweise erheblichen Zusatzbelastungen ausgesetzt wurden,

– das Pflegepersonal fast nie, Krankenhausleitung und Chefärzte nicht immer über die Durchführung der klinischen Prüfung informiert waren.

Welches Ausmaß der von niemandem effektiv kontrollierte Geschäftsverkehr zwischen prüfenden Ärzten und pharmazeutischer Industrie hat, bei dem „oft das Licht der Öffentlichkeit (selbst auch innerhalb des Krankenhauses) gescheut wird“²², kann man daraus erahnen, daß die Bremer Gruppe schätzte, bei Aufdeckung ihrer nur auf Bremen bezogenen Unterlagen würde man „einen Skandal riskieren, bei dem sich mindestens 100 Ärzte zu verantworten hätten.“²³

Während nun aber Ärzte in der Regel solcher Prüftätigkeit für die pharmazeutische Industrie nur nebenamtlich nachgehen und damit auch nicht existentiell auf für die Arzneimittel-Industrie positive Ergebnisse angewiesen sind, verschärft sich die Situation, wenn die Durchführung solcher Studien in den Händen von Unternehmen liegt, deren Geschäftszweck solche Untersuchungen sind: Diese können auf Dauer nur wirtschaftlich existieren, wenn sie entsprechende Prüfaufträge von der pharmazeutischen Industrie erhalten. Es steht nicht anzunehmen, daß solche Aufträge vorzugsweise an Unternehmen übergeben werden, die wiederholt zu für die Auftraggeber negativen Ergebnissen kommen. In dem bereits erwähnten FDA-Hearing befand sich unter den inkriminierten Arzneimittel-Prüfern auch die private Forschungs-Firma Bio/Basics International Corporation, NY, bei der 8 der 9 untersuchten Studien unzureichend waren. Der Verdacht war erst auf sie gefallen, nachdem in einer Studie über keinerlei Placebo-Effekte berichtet worden war, die eigentlich bei jeder Arzneimittel-Prüfung auftauchen müssen.²⁴ Auch die deutsche Rechtslage läßt derartige Firmen zu: 1977 wurde beim Amtsgericht Charlottenburg in Berlin eine Gesellschaft mit beschränkter Haftung eingetragen, deren Gegenstand die „klinische Entwicklung, Prüfung und Begutachtung von Lebens- und Arzneimitteln, von kosmetischen Artikeln sowie die Vermittlung solcher Tätigkeiten im In- und Ausland“ ist.²⁵

Wenn also davon ausgegangen werden muß, daß die pharmazeutische Industrie direkt und indirekt auf die wissenschaftliche Prüfung ihrer Produkte und die Publikationspraxis der Fachzeitschriften Einfluß zu nehmen versucht, so bleibt es doch verwunderlich, weshalb darüber so selten – und dann fast nur anläßlich nicht mehr zu vertuschender Arzneimittel-Skandale – etwas an die Öffentlichkeit dringt. Der Grund hierfür liegt neben der häufig zu beobachtenden Interessenverknüpfung zwischen ärztlichen Prüfern und Industrie nicht zuletzt in der Tatsache, daß die Pharma-Industrie mit den Kritikern ihrer Produkte nicht immer

sehr glimpflich umgeht, wobei die Wahl der Mittel variiert: Chemie Grünenthal z. B. übertrug einem Privatdetektiv die Aufgabe, „über Ärzte, die gegenüber Contergan eine feindliche Haltung einnahmen, ... zu berichten“, wobei es auch um „Einzelheiten des Privatlebens und der Familienverhältnisse bestimmter Ärzte“ ging.²⁶ Generell wird das Ziel verfolgt, „daß alle Ärzte, besonders diejenigen, die in der Lage sind, die öffentliche Meinung zu beeinflussen und die kritische Erklärungen abgeben, mit den stärksten möglichen Mitteln dazu gebracht werden müssen, ihre Meinung zu ändern oder zumindest neutralisiert zu werden.“²⁷ Zu den weniger starken Mitteln gehört dabei sicherlich das Vorschicken unternehmerhöriger sogenannter Gewerkschafter, die den Arzneimittel-Kritiker darauf aufmerksam machen, er gefährde „alle 5000 Mitglieder (der Gewerkschaft) und ihre Familien“, wie es der japanische Arzneimittel-Hersteller Tanabe in Zusammenhang mit der *Smon*-Katastrophe (Oxychinolin) bei dem schwedischen Mediziner Hansson versuchte.²⁸ Auf eine Umfrage unter Klinikern nach den Erfahrungen mit der von der Firma Klinge für ihr Roßkastanien-Präparat Venostasin angegebenen Indikationen forderte diese vom Verlag eine Erklärung, daß bei Meidung einer Strafe von 10 000 DM die Veröffentlichung der Ergebnisse unterlassen wird.²⁹ Im Fall von AN 1, einem mißbräuchlich von Drogensüchtigen verwandten „Psychotonikum“, verwickelte der Hersteller, die Chemische Fabrik Dr. Voigt, Berlin, die damit befaßten Wissenschaftler in eine Unterlassungsklage im Streitwert von jeweils über 50 000 DM.³⁰ In der Menocil-Affäre versuchte der Hersteller, die Cilag-Chemie, über ein Gespräch mit Vorgesetzten den Assistenten, der sich mit diesem Skandal näher beschäftigt hatte, unter Druck zu setzen.^{31,32} Im Falle des höchst umstrittenen Lebermittels Legalon setzte die Herstellerfirma, Dr. Madaus KG, durch, daß zu einer Kritik dieses Mittels in der Studie „Neunmal teurer als Gold“³³ bei „Vermeidung eines Ordnungsgeldes von bis zu 500 000 DM und einer Ordnungshaft von höchstens zwei Jahren“ ein roter Zettel beigelegt werden mußte, auf dem eine im gleichen Buch abgedruckte Fußnote wiederholt wurde, in der die – wahrscheinlich nicht zuletzt auf Druck des Unternehmens erfolgte – teilweise Rücknahme eines negativen Gutachtens vermerkt war.³⁴ Die Firmen Dr. Madaus KG und Cilag AG erreichten es schließlich auch, daß der S. Fischer Verlag freiwillig die Restauflage des Buches „Die verordnete Krankheit“³⁵ einstampfen ließ, weil in einem Artikel des Sammelwerkes negative Äußerungen zu den Präparaten Legalon und Menocil enthalten waren.³⁶

Die Verfolgung unliebsamer Äußerungen geht so weit, daß *Greiser* in einem Referat vor der internationalen biometrischen Gesellschaft, das sich kritisch mit den zu Legalon vorgelegten Studien befaßte, zu dem Schluß kam, er werde sich „hüten, festzustellen, das Mittel sei unwirk-

sam: eine solche Behauptung ist im gegenwärtigen Zeitpunkt in der Bundesrepublik Deutschland für Haft bis zu drei Jahren oder eine halbe Million DM Geldstrafe gut.³⁷ Die Frage, warum „der Hersteller mit bemerkenswerter Schärfe sein Recht (verfolgt), Äußerungen über die Unwirksamkeit des Mittels mit juristischen Mitteln zu unterbinden“³⁸, läßt sich leichter beantworten, wenn man weiß, daß der Jahresumsatz mit Legalon schon 1977 „mit 18 Mill. DM etwa ein Fünftel des gesamten Umsatzes der Firma Madaus darstellt.“³⁹

Dies verweist auf die Größenordnungen, um die es beim Geschäft mit Arzneimitteln geht, und die generell den Anreiz schaffen, den Rahmen des moralisch oder gesetzlich Zulässigen zu überschreiten. Dies sei anschließend an zwei Beispielen illustriert.⁴⁰

Aus dem 1949 von der American Cynamid Co. patentierten Antibiotikum Aureomycin entwickelten Chemiker dieser Firma sowie Wissenschaftler der Charles Pfizer & Co. Inc. durch einfache Strukturveränderungen in den 50er Jahren ungefähr zur gleichen Zeit das wesentlich überlegene Antibiotikum Tetracyclin. Beide Unternehmen stellten Antrag auf Patentierung der Entwicklung, obwohl die nach US-amerikanischem Recht nicht patentfähig war, weil es sich nicht um eine echte Neuentwicklung handelt. Um die Patentierung und damit den Ausschluß weiterer Konkurrenten sicherzustellen, schlossen Pfizer und American Cynamid ein Abkommen, in dem jeder dem anderen im Falle einer Patentierung die Gewährung einer Vorzuglizenz für Tetracyclin zusicherte. American Cynamid zog daraufhin seinen Patentierungsantrag zurück.⁴¹ Das Patent wurde, nachdem auch der Vertreter der American Cynamid ausdrücklich vor dem Patentamt bestätigt hatte, daß es sich bei Tetracyclin um eine echte Neuentwicklung handele, der Pfizer und Co. zugesprochen. Fortan besaßen beide Unternehmen zusammen das Monopol. Als kurz darauf die Heyden Chemical Co. ebenfalls einen Patentierungsantrag stellte, kaufte American Cynamid kurzerhand die pharmazeutische Abteilung dieses Unternehmens auf. Als ein drittes Unternehmen, die Bristol Myers Co., ebenfalls die Substanz entwickelt hatte und als Konkurrent auf den Plan zu treten drohte, wurde es unter Vergabe einer Produktlizenz in die Monopolabsprachen einbezogen.

Das Monopol hielt weit über ein Jahrzehnt: Erst 1967 wurde Pfizer nach Aufdeckung der Patent-Täuschung dazu verpflichtet, allen Interessenten eine nicht exklusive und nicht diskriminierende Lizenz gegen maximal 2,5% des Netto-Umsatzes zu gewähren. Bis zu diesem Zeitpunkt war weltweit mit erheblich überteuerten Tetracyclin-Präparaten derart viel Profit gemacht worden, daß sich die Unternehmen angesichts der weltweiten Schadenersatzforderungen „zu einer Flucht nach vorn entschlossen: Sie erklärten sich bereit, Schadenersatz-Zahlungen

in einer Höhe von insgesamt 120 Mio. Dollar an die klagenden Staaten, Städte und Privatpersonen zu leisten.“⁴² Die Höhe dieses Betrages ist bislang nicht nur für die USA einmalig, er macht deutlich, welche Summen für Pharma-Hersteller beim „richtigen“ Umgang mit Forschungsergebnissen in Rede stehen.

An einem letzten Beispiel soll verdeutlicht werden, daß Manipulationen außerhalb der Legalität den Pharma-Konzernen nicht nur gewaltige Beträge einbringen können, sondern auch den Tod zahlreicher, aber meist ungezählter Menschen zur Folge haben. In den 60er Jahren wurde ein internationales Kartell, bestehend aus zwei französischen, drei englischen, einer niederländischen sowie den beiden deutschen Unternehmen C.E. Boehringer und Sohn GmbH und Buchler und Co. aufgedeckt, das keinen anderen Zweck verfolgte, als den Welthandel mit Chinin, an dem außer den beteiligten Firmen nur noch ein indonesisches Staats-Unternehmen beteiligt war, zu monopolisieren. Anlaß der 1959 beginnenden Verhandlungen war die Absicht des US-Verteidigungsministeriums, seine Vorräte von 14 Mio. Unzen Chinin – das entspricht etwa einem damaligen Zwei-Jahres-Weltbedarf – nach öffentlicher Ausschreibung zu verkaufen. Die beteiligten Unternehmen fürchteten hierdurch einen starken Preisverfall und einigten sich darauf, die Firma Nedchem (Niederlande) als Käufer auftreten zu lassen, sowie durch Einkaufs- und Exportkartelle dafür zu sorgen, daß der Rohstoffpreis für China-Rinde niedrig blieb und der Verkaufspreis der fertigen Arzneimittel nicht durch gegenseitige Preiskonkurrenz gedrückt wurde. Zu diesem Zweck wurden auch noch in einem geheimen Gentleman's agreement die Preise festgelegt. Der Handel glückte zunächst, doch dann stieg der vorgeschobene Käufer, Nedchem, aus und hinterließ seine Partner als „betrogene Betrüger“. Lediglich Boehringer wurde mit 40% an dem Einkaufsposten beteiligt.⁴³

„Die Folgen dieses Kartells zeigten sich unmittelbar: In der Zeit von 1960 bis 1966 stiegen die Chinin-Preise um das 6- bis 7fache, was einer Preissteigerung von über 500% entspricht. Diese Tatsache kann nicht dadurch beschönigt werden, daß die durch den Vietnam-Krieg bedingte Nachfrage-Steigerung möglicherweise einen gewissen Einfluß auf die Preisentwicklung gehabt hat. . . Wenn man bedenkt, daß Chinidin ein lebensnotwendiges Präparat für Herzranke ist (gemeint sind Herzrhythmusstörungen, RR), das Chinin für die Bekämpfung der Malaria unentbehrlich ist (diese Aussage bezieht sich auf den damaligen Zeitraum RR), so wird deutlich, daß diese Preissteigerungen für viele Menschen, insbesondere in den Entwicklungsländern, einem Todesurteil gleichkamen. In einem Brief des Präsidenten der American Quinine Co. an die General Services Administration, über die der Verkauf der staatlichen Chinin-Bestände abgewickelt wurde, befindet sich folgender bemerkenswerte Satz: „Die Millionen armer Menschen in den Tropen werden wieder einmal Tribut an das Monopol zahlen müssen und viele von ihnen werden zum Tode verurteilt sein, weil sie den Preis nicht bezahlen können.“^{44,45}

In diesem Abschnitt konnten nur einige, wenige Beispiele dafür gebracht werden, daß Pharma-Unternehmen immer wieder unter Beweis gestellt haben, daß ihr Interesse an Marktmacht, Umsatz und Gewinn vor den Interessen an der Gesundheit ihrer „Kunden“ rangiert und notfalls direkt gegen dieses durchgesetzt wird. Die relativ kleine Auswahl von Beispielen hat nicht nur Platzgründe an dieser Stelle, vielmehr ist zu berücksichtigen, daß Fragen der Forschung und des marketing von der Pharma-Industrie – wo immer möglich – mit einem dichten Schleier der Geheimhaltung umgeben werden.

III. Entwicklungsgeschichte klinischer Pharma-Forschung

Außerklinische Pharma-Forschung, d. h. die Entwicklung und tier-experimentelle Prüfung pharmakologischer Substanzen, betreiben die großen Pharma-Unternehmen fast ausschließlich in eigener Regie.^{45a} Vermittels der direkten Abhängigkeit der angestellt arbeitenden Wissenschaftler sind zahlreiche manipulative Einflußnahmen auf Richtung, Prozeß und Ergebnisse der Wissensgewinnung möglich. Dieser Einfluß wird teils durch subtile Mechanismen positiver und negativer Sanktionen, teils durch direkte arbeitsvertragliche Festlegungen mit sehr weitgehenden Geheimhaltungspflichten auf die lohnabhängigen Wissenschaftler ausgeübt und ist deshalb nur sehr selten öffentlich dokumentierbar. So kann es bereits zum Betriebsgeheimnis gehören, über bestimmte unerwünschte Wirkungen bestimmter Stoffe überhaupt etwas zu wissen; eine Weitergabe solchen Wissens würde dann für den in der Forschung tätigen Wissenschaftler straf- und zivilrechtliche Konsequenzen haben – von den Folgen für seine Karriere ganz zu schweigen. Entsprechende Beispiele sind z. B. aus der Geschichte des Duogynon oder der Chlofibrat-Entwicklung bekannt.⁴⁶

Die klinische Forschung dagegen – die Erprobung am Menschen und damit letzte Hürde vor der offiziellen Zulassung neuer Medikamente – liegt bislang noch fast ausschließlich außerhalb des direkten Einflußbereichs der Pharma-Industrie.⁴⁷ Damit wird zumindest die Fiktion einer unabhängigen Prüfinstanz aufrechterhalten.

Im folgenden soll nun anhand eines Überblicks über die Methoden der klinischen Pharma-Forschung auf jene systematischen Fehlerquellen hingewiesen werden, die den jeweiligen Forschungsansätzen immanent sind. Denn diese Fehlerquellen, die auch dann bestehen würden, wenn mit der Pharma-Forschung keine massiven Geschäftsinteressen verbunden wären, bieten in einem auf Kapitalverwertung orientierten Umfeld auch immer die möglichen Ansatzpunkte für manipulative Einflußnahmen auf die Forschungsergebnisse – bis hin zu großen Verbrechen. Bei den wissenschaftlich noch sehr wenig entwickelten For-

schungsansätzen, die auch heute noch zahlenmäßig weit überwiegen, ist die Einflußnahme durch die Pharma-Industrie durchaus auch schon durch das „kleine Verbrechen“, wie z. B. die sanfte Korruption, vorstellbar. Ein Klinikchef z. B. erhält von einem Unternehmen, das sich ihm gegenüber immer als sehr entgegenkommend gezeigt hat, den – meist lukrativen – Auftrag, ein Medikament zu untersuchen. Das „freundschaftliche Verhältnis“ kann nun – gepaart mit dem Bestreben, Positives als Forschungsergebnis zu finden – ein für das Unternehmen positives Ergebnis durchaus befördern, ohne daß dies dem Klinikchef vollständig bewußt sein muß. Dabei kommt es dem Interesse der Pharma-Unternehmen entgegen, daß in der Medizin, wie in keiner anderen Wissenschaft, offensichtlich eine starke immanente Motivation besteht, zu positiven Ergebnissen als Resultat der Forschung zu gelangen. Durch die enge Verbindung zu therapeutischen Fragen und dem damit verbundenen Anspruch, helfen zu wollen, werden fast ausschließlich Untersuchungen mit Ausgangshypothesen, die ein positives Ergebnis beinhalten, in Angriff genommen. Forschungsfragen, mit denen der Wert bestimmter therapeutischer Interventionen angezweifelt wird, sind dagegen sehr selten.

Wie zu zeigen sein wird, schwinden die Einflußmöglichkeiten mit Hilfe des „kleinen Verbrechens“, je entwickeltere Ansätze klinischer Pharma-Forschung zur Anwendung kommen. Eine manipulative Einflußnahmen auf die Ergebnisse von Wissenschaft im Bereich hochentwickelter klinischer Pharma-Forschung ist schließlich nur noch über das „große Verbrechen“ vorstellbar: Offene Bestechung, verbrecherisch organisierte Datenmanipulation, Erpressung.

Bei der im folgenden gegebenen Übersicht zur Entwicklung klinischer Pharma-Forschung können die entsprechenden verbrecherischen Einflußnahmen nicht jeweils benannt oder gar dokumentiert werden. Vielmehr bleibt es dem Leser überlassen, sich derartige Einflußnahmen vorzustellen. Die Basis hierfür sollen die Hinweise auf die Fehler- und damit Eingriffsmöglichkeiten bei den jeweiligen Forschungsansätzen sowie die Kenntnis der Tatsache bilden, daß Unternehmen der Pharma-Branche auch in der Vergangenheit nicht vor Verbrechen zurückschreckten, wenn die Profite genügend hoch und die Umstände entsprechend günstig waren (vgl. Abschn. II).

Da die folgende Skizze der Methoden klinischer Pharma-Forschung dem Gang der Entwicklung vom einfachsten bis zum höchstentwickelten Ansatz folgt, könnte der Eindruck entstehen, als sei die Vervollkommnung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln ein vorwiegend wissenschaftsimmanentes Problem, als werde Forschung heutzutage fast ausschließlich mit den entwickeltsten Ansätzen betrieben. Dem ist jedoch nicht so. Schon im Ansatz unzuverlässige Studien werden immer

noch ganz überwiegend produziert, ihr Anteil nimmt auch nicht ab.⁴⁸ Wie Gross (1963) zeigen konnte, war nicht einmal 1% klinisch-therapeutischer Forschung methodisch überzeugend durchgeführt worden und rund 90% waren weitgehend – vom wissenschaftlichen Ansatz – wertlos.⁴⁹ *Rahlf's* kommt bei einer entsprechenden kritischen Analyse zu dem Schluß, daß kaum 5% aller Untersuchungen über die Wirkung von Medikamenten und anderer Behandlungsverfahren den bereits 1958 aufgestellten Kriterien klinisch-therapeutischer Forschung entsprechen.⁵⁰ *Dengkwitz* hat am Beispiel der Publikationen zur Behandlung von Psychosen im Zeitraum von 1935–1965 anhand des „Zentralblatts für Neurologie und Psychiatrie“ untersucht, mit welcher Zuverlässigkeit die publizierten Untersuchungen durchgeführt worden sind. Er mußte feststellen, daß nur 0,1% der untersuchten 1001 Publikationen die Minimalbedingungen für klinisch-therapeutisch zuverlässige Untersuchungen erfüllen.⁵¹ *Fletcher* und *Fletcher* haben für die Jahre 1946–76 aus drei renommierten anglo-amerikanischen Zeitschriften (*Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Journal of American Medical Association*) nach Zufallskriterien etwa 20% aller veröffentlichten Originalarbeiten ausgewählt.⁵² Dabei zeigt sich, daß über die 30 Jahre ein starker Rückgang der Längsschnitts-Studien bei gleichzeitigem Anstieg der Querschnitts-Untersuchungen nachzuweisen ist, was einem Qualitätsabfall entspricht. Die Dauer der Verlaufsbeobachtungen ging über die 30 Jahre von im Durchschnitt 300 Tagen auf im Durchschnitt 180 Tage zurück. Daten zur sozialen und beruflichen sowie psychischen Anamnese sind deutlich seltener geworden.

Die Tatsache, daß heute bei Kenntnis entwickelter und zuverlässiger Forschungsansätze in der klinischen Pharma-Forschung immer noch überwiegend unzulängliche und mit zahlreichen Fehlermöglichkeiten behaftete Ansätze verwendet werden, ist einmal auf die die Untersuchungen betreibenden Wissenschaftler zurückzuführen: Die einfacheren Ansätze sind mit weniger Aufwand und meist auch als „Ein-Mann-Untersuchung“ durchzuführen. Auf die Methodik der Untersuchung kann zudem auch noch – sollte eine Mitfinanzierung durch die Industrie erfolgt sein – von Seiten eben der Pharmaindustrie Einfluß genommen werden.

Für die Pharmaindustrie bietet die Verwendung überholter Forschungsansätze einen gewissen Schutz davor, zur Verwirklichung ihres Geschäftsinteresses vom möglicherweise „kleinen Verbrechen“ zum „großen Verbrechen“ übergehen zu müssen, ohne das eine Manipulation der Forschungsergebnisse bei entwickelten Ansätzen der Pharmaforschung nicht mehr möglich ist.

1. Retrospektive Studien⁵³

Bei dieser einfachsten Form klinischer Forschung werden Patienten mit einem bestimmten Krankheitsbild und unter der Behandlung mit dem zu untersuchenden Pharmakon bezüglich Heilung oder Symptomunterdrückung bzw. Linderung im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven aus früheren Zeiträumen verglichen. Bei diesem Ansatz besteht die wesentlichste Fehlerquelle darin, daß die verglichenen Patientenkollektive u. U. nicht vergleichbar bezüglich der Krankheit, des Krankheitsverlaufes oder der Schwere der Erkrankung sind. Auch kann die Zusammensetzung der Kollektive aus dem früheren Zeitraum im Vergleich zum Untersuchungszeitraum hinsichtlich des Alters, weiterer Zweiterkrankungen sowie des Stadiums der Erkrankung unterschiedlich sein. Retrospektiv läßt sich auch auf der Basis alter Krankenunterlagen keine zuverlässige Aussage bezüglich der Vergleichbarkeit mehr konstruieren. Daher sind – wissenschaftlich gesehen – derartige retrospektive Studien im Rahmen klinischer Pharma-Forschung nicht als zuverlässig anzusehen. Dennoch wird allenthalben mit derartigen Studien der Nutzen bestimmter Therapieverfahren belegt. Heute noch ist die medizinische Literatur voll davon. Als Beispiel sei hier nur auf die „Beweisführung“ bei der Behandlung des Ischämischen Insultes (Schlaganfall) mit dem Medikament Rheomakrodex hingewiesen. Der Hauptverfechter dieser Therapie vergleicht dabei z. B. den Verlauf der Erkrankung bei Patienten 1971/73 mit solchen von 1968/70, als Rheomakrodex noch nicht regelmäßig gegeben wurde.⁵⁴ Zahlreiche Studien über den Erfolg einer zytostatischen Therapie bei verschiedenen Formen des Krebses arbeiten ebenfalls immer noch mit einem derartigen Ansatz. *Krokowski* konnte für repräsentative bundesrepublikanische Studien den „systematischen“ Selbstbetrug nachweisen: Bei entsprechender Sekundäranalyse vorgelegter Therapiestudien bei verschiedenen Karzinomen konnten *alle* Erfolge als durch therapieunabhängige Unterschiede in den verglichenen Gruppen bedingt nachgewiesen werden.⁵⁵

Offensichtlich dürfte sein, daß bei einem derartigen Ansatz die schon systematisch angelegten Fehlerquellen auch für eine Wissenschafts-Manipulation denkbar leicht genutzt werden können.

2. Prospektive Studien

In diesen Studien werden zwei Patientenkollektive gebildet: das eine bekommt die Wirksubstanz, das andere erhält keine Therapie. Der Erfolg der Therapie wird aus dem Vergleich der Kollektive anhand der klinischen Besserung oder an der Verbesserung von Labor-Parametern, die für das Krankheitsbild als wesentlich angesehen werden, abgelesen.

Die wesentlichste Fehlerquelle besteht darin, daß die therapierenden Ärzte – bewußt oder unbewußt – eine Zuteilung zur Therapie oder Nicht-Therapie-Gruppe vornehmen. Je nach Überzeugung – kann es so zu einer Selektion prognostisch günstiger bzw. ungünstiger Patienten für die eine der beiden Gruppen kommen. Wie stark derartige Selektionsmechanismen durch die Therapierenden sein können, zeigt eine der ersten größten randomisierten Studien (vgl. III, 3). In dieser Studie sollte geprüft werden, ob die Therapie mit Marcumar den Verlauf bei Herzinfarkt günstig oder ungünstig beeinflusst. Die Zufälligkeit der Medikamentengabe im Vergleich zur Versorgung ohne Marcumar sollte anhand der geraden und ungeraden Wochentage gewährleistet sein. Es hatte sich jedoch in Kürze unter den einweisenden Ärzten herumgesprochen, an welchem Tag Marcumar im Krankenhaus und an welchem dieses nicht gegeben wurde. Wie sich hinterher in einer Detailanalyse zeigen ließ, führte dies zu einer gezielten Einweisungspraxis: diejenigen Ärzte – und dies war die Mehrzahl – die an die Wirkung des Marcumars glaubten, verzögerten ihre Einweisung der Patienten in der Weise, daß eine Mehrzahl an den „Marcumar-Tagen“ in die Klinik geschickt wurde.⁵⁶

3. Randomisierte Studien

In den randomisierten Studien wird eine Zuteilung in Therapie- und Kontroll-Gruppe nach dem Zufallsprinzip – z. B. durch das Ziehen eines Loses – vorgenommen. Hierdurch soll die Problematik einer bewußten oder unbewußten Selektion der Patienten zur Therapie-Gruppe umgangen werden, um somit alle nur denkbaren oder auch zum jetzigen Zeitpunkt im einzelnen nicht benennbaren Einflußfaktoren auf den Krankheitsverlauf gleichmäßig auf die beiden Gruppen verteilen zu können. Es ist offensichtlich, daß ein derartiger Ansatz im Vergleich zu den vorhergenannten Forschungsansätzen sehr viel weniger an manipulativem Einfluß erlaubt. Der größte Teil der heute publizierten Arbeiten im Bereich der klinischen Pharma-Forschung hat jedoch immer noch keinen randomisierten Ansatz zur Grundlage, so daß zu befürchten ist, daß Selektionsmechanismen weiterhin einen ganz wesentlichen Einfluß auf die präsentierten Ergebnisse haben.

4. Blind- und Doppelblind-Studien

Da bekannt ist, daß die Beurteilung eines Therapie-Erfolges selbst nicht selten von subjektiven Momenten der Beurteiler oder des Behandelten abhängt, war ein weiterer Schritt in der Vervollkommnung klinischer Pharma-Forschung notwendig. Die Behandelten dürfen nicht wissen, ob sie Wirksubstanz oder Placebo erhalten (Blindansatz). Wissen auch die Therapierenden nicht, ob Placebo oder Wirksubstanz

gegeben wird, so spricht man vom Doppel-Blind-Ansatz. Anhand der dargestellten Entwicklung, läßt sich ableiten, daß in den randomisierten Doppel-Blind-Studien ein optimaler Untersuchungsansatz vorliegt. Manipulation an den Ergebnissen derartiger Studien sind nicht mehr über die herkömmlichen und oben benannten Fehlerquellen vorstellbar. Soll hier eine Manipulation erfolgen, so muß sie sich ganz offensichtlich verbrecherischer Methoden bedienen: Denkbar sind eigentlich nur Fälschungen an den bereits erhobenen, aber noch nicht publizierten Daten oder Manipulationen an den Datenquellen. Das Risiko solcher Aktionen ist hoch, sie sind nur vorstellbar, wenn für das betreffende Unternehmen hohe Beträge auf dem Spiele stehen.

Dennoch können auch mit diesem methodisch relativ zuverlässigen Ansatz immer noch irreführende Ergebnisse erzielt werden: auch ohne verbrecherische Manipulation kann auf diese Weise nämlich die Wirksamkeit eines Pharmakons belegt werden, obwohl dies inhaltlich – nach stringent logischen Überlegungen – nicht aus den Ergebnissen der entsprechenden Studie hervorgeht. Was ist hier gemeint?

Angesprochen ist das wissenschaftstheoretische, medizin-immanente Problem, das bei der Beurteilung eines Therapieerfolges meist allein pathophysiologisch als relevant angesehene Größen zum Indikator des Erfolges erklärt werden. Bei z. B. der Behandlung mit einem Antiarrhythmicums wird der Rückgang von Rhythmus-Störungen, beim Antidiabeticum der Rückgang erhöhter Blutzuckerwerte als Erfolgs-Indikator benutzt. Dies ist nur dann plausibel, wenn die pathologische Bedeutung der als Indikator benutzten Größe wirklich als abgesichert angesehen werden kann, wenn also z. B. die Bedeutung von Rhythmusstörungen für das Wohlbefinden oder die Lebenserwartung des Patienten wirklich bekannt ist. Wenn die Spätkomplikation des Diabetes mellitus über die Erhöhung des Blutzuckers, dessen Senkung fast immer als Indikator für den Therapie-Erfolg benutzt wird, wirklich *verursacht* ist, so ist es legitim, den Erfolg einer Therapie anhand der Blutzuckersenkung zu belegen. Wenn es aber so ist, daß ein hoher Blutzucker nur *Indikator* für eine schwere Störung auch anderer Stoffwechselforgänge im Rahmen des Diabetes mellitus ist, so erscheint die Blutzuckersenkung nicht als unbedingt sinnvolles Therapie-Prinzip.⁵⁷ Da jedoch bei der Mehrzahl der Erkrankungen eine detaillierte Ätiologie und Pathogenese der Komplikation nicht bekannt ist, ist die Heranziehung der als relevant für das Krankheitsbild angesehenen pathophysiologischen Größen immer problematisch. Aufgrund dieser Tatsache verbietet es sich eigentlich, pathophysiologisch als relevant angesehene Größen unhinterfragt zur Definition des Erfolges einer Therapie zu benutzen. Ausgeklammert bleibt bei einem derartigen Ansatz darüberhinaus eine Erfassung der – insbesondere bei Langzeitanwendung auf-

tretenden – Nebenwirkungen des untersuchten Präparats. Derartige Konstellationen sind durchaus bekannt: so zeigt z. B. eine WHO-Studie zum Nutzen der Clofibrat-Therapie, daß die gewünschte Cholesterin-Senkung (pathologischer Indikator) sogar mit der gewünschten Senkung der Infarkt-Sterblichkeit einherging – nur wurde der Erfolg über die sich herausstellende „Nebenwirkung“, das Auftreten tödlich endender Karzinome, aufgehoben.⁵⁸

5. Klinisch-epidemiologische Studien

Aus diesen Erfahrungen und Überlegungen ergab sich der Entwicklungsschritt klinischer Pharma-Forschung von der Doppelblind- und randomisierten Studie zur klinisch-epidemiologischen Studie. Bei diesen Studien werden zur Bestimmung des Erfolges nicht nur pathophysiologisch als relevant angesehene Größen herangezogen, sondern das gesamte klinische Bild, das Wohlbefinden des Patienten, der Krankheitsverlauf sowie die Sterblichkeit sind die entscheidenden Parameter der Erfolgsbeurteilung. Der Rückgang von Rhythmusstörungen oder die Senkung von Blutzuckerwerten bilden also nicht das entscheidende Erfolgskriterium, sondern das Wohlbefinden des Patienten, die Verminderung klinisch relevanter Komplikationen oder die Verminderung der Sterblichkeit bei der Patientengruppe unter Therapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe werden zur Beurteilung vorrangig herangezogen. Selbstverständlich sind solche Studien finanziell, organisatorisch und zeitlich erheblich aufwendiger als bei allen anderen bisher erwähnten Ansätzen klinischer Pharmaforschung dies der Fall ist. So reicht es z. B. ohne weiteres aus, den Erfolg eines Antiarrhythmiums im randomisierten und Doppelblind-Ansatz mit zweimal 50 Patienten zu prüfen. Hat das Antiarrhythmicum einen erheblichen Einfluß auf den Rückgang von Rhythmus-Störungen, so kann dies bei kleinen Patientenzahlen ohne weiteres statistisch signifikant nachgewiesen werden. Sind jedoch – wie in den klinisch-epidemiologischen Studien – nicht der Rückgang der Rhythmus-Störungen an sich, sondern das Wohlbefinden und die Lebenserwartung der behandelten Patienten Beurteilungskriterien für den Erfolg, so muß mit einer sehr viel größeren Patientengruppe gearbeitet werden. Weiß man z. B., daß unter 1000 Patienten mit einer bestimmten Rhythmus-Störung im Laufe von zwei Jahren bei etwa 50 Patienten mit tödlichen Rhythmus-Störungen zu rechnen ist, so bedeutet dies, daß z. B. zweimal 1000 Patienten über zwei Jahre mit jeweils dem Antiarrhythmicum und ohne dies (Placebo-Gruppe) untersuchen werden müssen. Nicht die Zahl der in die Studie Aufgenommenen, sondern allein die Zahl derjenigen, bei denen Komplikationen auftraten (sowohl in Placebo- wie in Therapie-Gruppe) ist für die statistische Auswertung relevant. Besteht für das eingesetzte Antiarrhythmicum

z. B. ein 50%iger Erfolg, so würden anstelle der 50 ohne Therapie zu erwartenden Todesfälle nur noch 25 in der Therapie-Gruppe auftreten.

Treten die angenommenen Komplikationen, die es mit der Therapie zu verhindern gilt, noch seltener auf, so müssen die Untersuchungsgruppen noch sehr viel größer, die Untersuchungszeiträume noch sehr viel länger gewählt werden. Dies ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen, für die es Therapie-Konzepte zu entwickeln gilt, der Fall: als Beispiel sei hier die Untersuchung des Nutzens der Therapie mit Antihypertensiva bei jungen Hochdruckpatienten angeführt. Als Erfolgskriterium läßt sich die Verhinderung von Komplikationen des Hochdrucks in Form von Herzinfarkt, Schlaganfall sowie Herz- und Niereninsuffizienz benennen. Da mit diesen Komplikationen des Hochdruckes bei jugendlichen Hochdruck-Patienten jedoch nur selten und erst nach längeren Zeiträumen zu rechnen ist, lassen sich anhand der entsprechenden epidemiologischen Daten die notwendige Gruppengröße und der Untersuchungszeitraum für derartige Studien bestimmen. Auf Basis solcher Berechnungen laufen momentan in der Welt zu dieser Fragestellung 7 große Studien mit jeweils zwischen 1000 und 20 000 Patienten sowie bis zu 8 Jahren Dauer.⁵⁹ Erst dann ist mit einem statistisch abgesicherten Erfolgsnachweis zu rechnen. Untersuchungen derartigen Ausmaßes sind nicht mehr von einem Zentrum allein, sondern nur von mehreren gemeinsam – in Form von *multizentrischen Studien* – durchführbar.

IV. Schlußfolgerungen

Zuverlässige klinische Pharma-Forschung, die die klinische Relevanz von Pharmako-Therapie methodisch ausreichend prüfen will, bedarf eines unvergleichbar höheren Aufwandes an Geld, Organisation und Zeit als alle früheren Ansätze dieser Wissenschaft. Hieraus folgt vierlei:

1. Derartige Studien sind überhaupt nur noch von sehr potenten Geldgebern durchführbar. Dies können entweder große Pharma-Konzerne oder der Staat sein.

2. Die Ergebnisse derartiger Studien werden in der Fachwelt und zunehmend mehr auch von den praktizierenden Ärzten aufgrund der nachvollzogenen wissenschaftlichen Entwicklung als die seriösesten angesehen. Die Ergebnisse derartiger Studien werden unvergleichbar höher in ihrer Bedeutung eingestuft, als dies bei den anderen oben dargestellten Ansätzen klinischer Forschung der Fall ist. Hieraus wiederum läßt sich abschätzen, daß klinisch-epidemiologische Studien einen unschätzbaren Wert in der Argumentation *für* ein Pharmakon und somit *für den Absatz* oder *gegen den Absatz* eines pharmazeuti-

schen Produktes besitzen.

3. Aufgrund des hohen Aufwandes und aufgrund der längeren Untersuchungszeit lassen sich derartige Studien nicht beliebig oft und schnell genug wiederholen. Das Ergebnis einer medizinisch-epidemiologischen Studie, das gegen oder für den Einsatz eines Pharmakons spricht, kann nicht beliebig schnell durch eine „Gegenstudie“ aus dem Wege geräumt werden.

Aufgrund der oben geschilderten Fehlermöglichkeiten der wenig entwickelten Forschungsansätze in der klinischen Pharma-Forschung gibt es für die Mehrzahl der überhaupt klinisch untersuchten Pharmaka eine Vielzahl von methodisch fragwürdigen Untersuchungen mit teilweise sich widersprechenden Ergebnissen. Mit dem ausgereiftesten Ansatz, dem der klinisch-epidemiologischen Studie, ist nicht nur die Wahrscheinlichkeit sich widersprechender Ergebnisse in unterschiedlichen Studien reduziert, sondern auch die Möglichkeit, derartige Studien so zahlreich wie bisher anzulegen bzw. in Auftrag zu geben. Hieraus ergibt sich, daß das Ergebnis einer klinisch-epidemiologischen Untersuchung über die Marktmöglichkeiten eines Unternehmens oder wesentlicher Bereiche eines Unternehmens entscheiden kann. Fällt die Entscheidung einer derartigen Studie zugunsten eines Pharmakons aus, so ist die Zukunft für einige Zeit gesichert. Fällt hingegen das Ergebnis negativ aus, so kann das den Untergang eines ganzen Bereiches oder eines ganzen Unternehmens bedeuten.

4. Die Größe der Anlage derartiger Studien – multizentrisch und mit Einbeziehung mehrerer Forscher – macht eine Einflußnahme auf die Ergebnisse im Rahmen des „kleinen Verbrechens“ nicht mehr möglich. Da zugleich auch der „Reiz“ an einem positiven Ergebnis einer derartigen Studie unvergleichbar höher als bei allen Studien mit anderen wissenschaftlichen Ansätzen ist, liegt der Schritt zum „großen Verbrechen“ beunruhigend nahe.

Wenn die Ergebnisse derartiger Studien über das Schicksal ganzer Konzerne oder Konzernsparten entscheiden können, so liegen zwei Strategien in der Logik der Pharma-Unternehmen: Entweder wird der Einsatz solcher Studien so lange wie möglich verzögert, indem ihre Sinnhaftigkeit,⁶⁰ Durchführbarkeit und/oder Verlässlichkeit geleugnet werden. Oder aber es wird versucht, auf die Ergebnisse Einfluß zu nehmen. Da dies mit den Mitteln der „sanften Korruption“, der geschwinden Produktion „neuester Forschung“ durch willige Ärzte u. ä. nicht mehr möglich ist, bleibt nur das Mittel des „großen Verbrechens“. Bislang kann der Beweis, daß zu diesem Mittel gegriffen wurde oder wird, nicht geführt werden. Die Vermutung der Möglichkeit des Einsatzes dieses Mittels stützt sich jedoch auf Plausibilität, angereichert durch die Erfahrung der Bedenkenlosigkeit von Pharma-Unternehmen

bei der Erzielung ihres Profits. Es bleibt zu fragen, ob eine Gesellschaft gut beraten ist, einen derart sensiblen Bereich wie die Pharma-Forschung, deren Ergebnisse über Tod und Leben entscheiden können, faktisch ohne wirksame öffentliche Kontrollen in der Interessensphäre privater Unternehmen zu belassen.

Anmerkungen

- 1 T. J. Dunning, *Trade Unions and Strikes*, London 1860, S. 35f, zit. nach: K. Marx, *Das Kapital*, 1. Band, MEW 23, Berlin 1962, S. 788
- 1a So der Deutschlandsender in einer Besprechung von: G. Myers, *Money – Die großen amerikanischen Vermögen*, Nachdruck: Frankfurt 1979; vgl. dort
- 2 F. C. Delius, *Unsere Siemenswelt*, durch Gerichtsbeschluss auf Betreiben der Firma Siemens „bereinigte“ Ausgabe: Berlin 1976, S. 23ff
- 3 B. Engelmann, *Krupp – Die Geschichte eines Hauses*, Taschenbuchausgabe: Gütersloh 1978, S. 434ff
- 4 H. J. Räuschel, *Die BASF*, Köln 1975, S. 18ff
- 5 *Exportinteressen gegen Muttermilch. Der tödliche Fortschritt durch Baby-Nahrung. Tötet Nestlé Babys?* Reinbek bei Hamburg 1976
- 6 A. Sampson, *Die Waffenhändler. Von Krupp bis Lockheed. Die Geschichte eines tödlichen Geschäfts*, Reinbek bei Hamburg 1977, S. 110ff. D. Boulton, *Die Lockheed-Papiere, Politik und Geschäft der Rüstungsgiganten*, Oldenburg/München/Hamburg 1979
- 7 A. Sampson, *Weltmacht III, Die politischen Geschäfte eines multinationalen Konzerns*, Reinbek bei Hamburg 1975
- 8 K. R. Mirow, *Die Diktatur der Kartelle*, Reinbek 1978, S. 158f. U. Küntzel, *Der nordamerikanische Imperialismus*, Darmstadt und Neuwied 1974, S. 25, 46, 53, 159, 198
- 9 Daß selbst unter solch günstigen Voraussetzungen nicht alles Material zutage gebracht werden konnte, belegt folgender Bericht: „Als die strafrechtliche Ermittlung eingeleitet wurde, beschlagnahmte die Staatsanwaltschaft die Akten der Firma Chemie Grünenthal.“ Danach erhielt der Staatsanwalt „einen anonymen Telefonanruf, in dem ihm mitgeteilt wurde, es gäbe in den Grünenthal-Büros in Stolberg noch viel mehr Unterlagen über Thalidomid (Contergan)“ ... „mit guten Ergebnissen wurde eine zweite Durchsuchung vorgenommen. In einem weiteren anonymen Telefonanruf teilte die gleiche Person (dem Staatsanwalt) ... mit, wo man noch mehr Dokumente finden könnte: Es sollte im „Bunker“ gesucht werden ... einem großen Fabrik-schornstein, unter dem ein gut getarnter Bunker versteckt war. Dieser war in ein Archiv umgewandelt worden ... Trotz der erfolgreichen Suche im Archiv der Firma Grünenthal konnten nicht alle Originaldokumente dem Landgericht Aachen zugeleitet werden.“ H. Sjöström, R. Nielsson, *Thalidomide and the Power of the Drug Companies*, Harmondsworth (Penguin Books) 1972, hier zit. nach der Übersetzung: *Contergan oder Die Macht der Arzneimittel-Konzerne*, Berlin/DDR 1975, S. 52f
- 10 ebenda, S. 60
- 11 ebenda, S. 62
- 12 ebenda, S. 63
- 13 ebenda, S. 62
- 14 ebenda, S. 48
- 15 ebenda, S. 47
- 16 ebenda, S. 90

- 17 V. Friedrich, A. Hehn, R. Rosenbrock, Neunmal teurer als Gold – Die Arzneimittel-Versorgung in der Bundesrepublik, Reinbek 1977, S. 315
- 18 Der Bericht hierüber einschließlich der wiedergegebenen Zitate findet sich in: Science, Vol. 206, vom 26. Okt. 1979, S. 432f,
- 19 Vgl. I Simon, das zweite Arzneimittelgesetz in: Jahrbuch für kritische Medizin, Bd. 3, Argument-Sonderband 27, Berlin 1978, S. 217ff
- 20 Arzneimittelversuche an Bremer Krankenhäusern oder: Die Pharma-Industrie, wie sie forscht und wirbt, Hrsg.: Bremer Klinik-Initiative, Broschüre, o.O., o.J.
- 21 J. P. Stoessel, Patienten als Versuchskaninchen, in: Deutsche Volkszeitung Nr. 46 vom 17.11.1977, S. 3
- 22 Bremer Klinik-Initiative, a.a.O., S. 3
- 23 J. P. Stoessel, a.a.O.
- 24 Science, a.a.O., S. 433
- 25 Handelsregister-Eintragung der Firma International Drug Experts Associates IDEA GmbH Berlin v. 20.6.77
- 26 H. Sjöström, R. Nielsson, a.a.O., S. 72
- 27 ebenda, S. 109
- 28 O. Hansson, Arzneimittel-Multis und der SMON-Skandal, Berlin 1979, S. 121
- 29 vgl. internistische praxis, 9 (1969), S. 510
- 30 Vgl. Dokumentation dieses Falles in: arznei-telegramm, Extraausgabe 6, 1972, S. II
- 31 Vgl. arznei-telegramm, 10 (1971), S. 51, 55
- 32
- 33 V. Friedrich, A. Hehn, R. Rosenbrock, a.a.O., S. 436
- 34 Beschluß des Landgerichts Hamburg vom 12.1.1977, A.Z. 740. 11/77, vgl. V. Friedrich, A. Hehn, R. Rosenbrock, a.a.O. 1. Auflage (1977) S. 309f, 2. Auflage (1977) S. 309–312
- 35 H. v. Nussbaum, (Hrsg.), Die verordnete Krankheit, Frankfurt/M. 1977
- 36 Vgl. F. Abel, „Mein Mandant will verkaufen...“, in: stern Nr. 37/1977, S. 152
- 37 E. Greiser, Probleme der Auswertung kontrollierter klinischer Studien, dargestellt an Untersuchungen eines zur Therapie von Leberkrankheiten empfohlenen Arzneimittels, Vortrag gehalten auf dem 24. biometrischen Colloquium der deutschen Region der internationalen biometrischen Gesellschaft (Biometric Society) 1. bis 3. März 1978 in Wuppertal, Ms. 1978, S. 8
- 38 ebenda S. 2
- 39 F. Abel, a.a.O.
- 40 Die Darstellung der beiden Fälle folgt den Ergebnissen der Studie: B.-P. Lange, J.-H. Mendner, H. Berzau, Konzentrationspolitik in den USA, Tübingen 1971, S. 637ff, S. 645ff, S. 650f
- 41 Das Verfahren, Patente für pharmazeutische Produkte so aufzuteilen, daß für die beteiligten Unternehmen ein kollektives Monopol entsteht, wurde auch für Cortison angewandt. Beteiligt waren die Firmen Inc. Merck und Co., Organon Inc. und Schering Co. sowie das amerikanische Tochterunternehmen von CIBA. Vgl. K. R. Mirow, Die Diktatur der Kartelle, Reinbek 1978, S. 147f
- 42 B.-P. Lange, H.-J. Mendner, H. Berzau, a.a.O., S. 651
- 43 Hinsichtlich der Einzelheiten der Kartellverhandlungen, die selten derartig detailliert dokumentiert werden konnten wie in diesem Fall vgl.: J. M. Blair, Das internationale Chinin-Kartell, in: Theorie und Praxis der Kartelle, hrsg. v. H. H. Barnikel, Darmstadt 1972, S. 462ff

- 44 Senate Committee on the judiciary, subcommittee on anti-trust and monopoly (Hg.), *Prices of Quinine and Quinidine, haerings*, 89th Congress, second session, Washington 1966, S. 135
- 45 B.-P. Lange, J.-H. Mendner, H. Berzau, a.a.O., S. 647
- 45a Die in diesem Zusammenhang notwendige Kritik am Vorgehen bei der Suche nach neuen Wirkstoffen, der Verteilung der Forschungsressourcen auf die verschiedenen Forschungsfelder sowie des Verhältnisses zwischen angewandter und Grundlagenforschung muß späteren Arbeiten vorbehalten bleiben. Vgl. V. Friedrich, A. Hehn, R. Rosenbrock, a.a.O., S. 150-255
- 46 vgl. J. Räuschel, Ein neuer „Fall Contergan“?, in *Berliner EXTRA Dienst*, Nr. 58/1978, S. 7ff; ders., Vorstand bildet Agitprop-Stoßtrupp. Zum letzten Stand der Duogynon-Cumorit-Affäre, in: *Berliner EXTRA Dienst*, Nr. 4/1979, S. 7ff. S. v. Ingersleben, Clofibrat – Fragliches Hyperlipidämie-Risiko versus sicheres Arzneimittlerisiko, in: *Jahrbuch für kritische Medizin* 4, Argument-Sonderband 37, Berlin 1979, S. 114-127
- 47 Auch in der klinischen Pharma-Forschung zeigen sich erste Ansätze, diese in einem „direkteren“ Kontakt mit der Pharma-Industrie durchzuführen. So führt die Firma IDEA GmbH, ansässig in Berlin (West), im Auftrag von Pharma-Unternehmen und in Zusammenarbeit mit Ärzten klinische Pharma-Forschung außerhalb des Krankenhauses und ohne Zusammenhang mit Krankenhäusern oder Lut entsprechenden anderen Forschungsinstitutionen durch. Daß sich aus einer solchen Konstellation eine Abhängigkeit ergeben kann, ist offensichtlich. Vgl. Anmerkung 25 und 26.
- 48 Generell muß davon ausgegangen werden, daß die meisten der heute im Handel befindlichen Präparate einer nach wissenschaftlichen Kriterien zureichenden klinischen Prüfung unterworfen wurden. Dies gilt unabhängig davon, daß z. B. die Durchführung einer nicht-randomisierten Studie heute in der Biometrie allgemein als Kunstfehler gilt, und unabhängig davon, daß Methodik und Begründung der Notwendigkeit für klinisch-epidemiologische Studien seit den 60er Jahren wissenschaftlich nicht mehr umstritten sind.
- 49 Gross, F.: *Arzneimittelforschung*, 18 (1968), S. 743. zit. nach: Friedrich, V., A. Hehn, R. Rosenbrock. a.a.O. S. 324
- 50 Rahlfs, V.: Über die Beurteilung klinisch therapeutischer Untersuchungen. *Med. Welt* 1970, 21, 2135ff
- 51 zit. nach: Friedrich, V., A. Hehn, R. Rosenbrock. a.a.O. S. 325
- 52 Fletcher, R. H., S. W. Fletcher: *Clinical research in general edical journals*. *New Engl. J. Med.* 1979, 301, 180-83
- 53 Als methodisch gute Einführung in die Ansätze, Probleme und möglichen Fehlerquellen klinischer Pharma-Forschung sind zu empfehlen: Johnson, F. N., S. Johnson (eds.): *Clinical Trials*. Oxford, London 1977. Alderson, M.: *An Introduction to Epidemiology*. London 1976, Kap. 4 u. 5. Roberts, C. J.: *Epidemiology for Clinicians*. Turnbridge Wells, England 1978, Kap. 4 u. 6
- 54 Gottstein, U., I. Sedlmeyer, A. Heuß: Behandlung der akuten zerebralen Mängeldurchblutung mit niedermolekularen Dextran. *Dtsch. Med. Wschr.* 1976, 101, 223-27
- 55 Krokowski, E.: Befindet sich die kurative Krebstherapie in der Sackgasse? *Dtsch. Med. Wschr.* 1979, 104, 326-29
- 56 Wright, I. S., C. D. Markell, D. F. Beck: Report of the Committee for the Evaluation of Anticoagulant Treatment of Coronary Thrombosis with Myocardial Infarction. *Anm. Heart J.* 1948, 36, 801-15. Wright, I. S.: The modern Treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction. *Circulation* 1950, 2, 929-36
- 57 Eine detaillierte Darstellung anhand einzelner Erkrankungen und Behand-

- lungsprinzipien – so z. B. auch des Diabetes mellitus – findet sich in: Abholz, H.-H.: Welche Bedeutung hat die Medizin für die Gesundheit? in: Deppe, H.-U. (Hrg.): Vernachlässigte Gesundheit – Zum Verhältnis von Gesundheit, Staat und Gesellschaft in der BRD. Köln 1980 (erscheint Sommer 1980)
- 58 Committee of Principal Investigators: A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrat. *Brit. Heart. J.* 1978, 40, 1069-1118
- 59 siehe z. B. Überblick bei: Borgers, D.: Milder Hochdruck: Pharmakoprophylaxe oder Primärprävention? *Münch. Med. Wschr.* 1979, 121, 1407-10
- 60 In diesem Zusammenhang muß wohl auch die gegenwärtig in der Bundesrepublik laufende Diskussion über die ethische Bedenklichkeit von klinisch-epidemiologischen Studien gesehen werden. Mit dieser Feststellung soll in keinem Fall die subjektive Redlichkeit der beteiligten Autoren in Zweifel gezogen werden. Es ist jedoch bemerkenswert, daß die gleiche Debatte bereits in den 60er und 70er Jahren in Großbritannien geführt und mit der allgemein akzeptierten Befürwortung klinisch-epidemiologischer Studien als der ethisch besten Lösung abgeschlossen wurde. Einen zusammenfassenden Überblick aus der US-amerikanischen Situation geben: D. Byar et al., *Randomized clinical trials – Perspectives on some recent ideas.* *New Engl. J. Med.* 1976, 295, S. 74 - 80. Von der Diskussion über die ethische Bedenklichkeit klinischer Pharma-Forschung muß deutlich das Problem unterschieden werden, daß Pharma-Unternehmen häufig wissenschaftlich völlig sinnlose, die Patienten belästigende oder gefährdende Studien in Auftrag geben. Zur systematischen Vermengung dieser beiden Problemkreise vgl. z. B. *Der Spiegel/Nr. 37/1978: Experiment gelungen, Patienten tot, S. 54ff*

Bertram Häussler

Das Falldenken als Vermittlung zwischen medizinischer Wissenschaft und ärztlicher Praxis

Im Rahmen der Problematisierung des Gesundheitssystems und der gegenwärtigen Medizin bekam die Kritik am medizinischen Krankheitsbegriff einen zentralen Stellenwert. Wissenschaftssoziologisch auch unter dem Begriff des ‚medizinischen Paradigmas‘ gefaßt, wurde am herrschenden Krankheitsbegriff eine Reihe eng zusammenhängender Mängel kritisiert. Im Mittelpunkt steht dabei die naturwissenschaftliche Fixierung der Medizin, die Krankheit ausschließlich als eine mit dem Instrumentarium der Naturwissenschaften erklärbare Störung des organismischen Systems versteht und die die Therapie deshalb ausschließlich auf den Körper konzentriert: die Arzneimitteltherapie ist stellvertretend für die gesamte Medizin der herausragende Angriffspunkt. Weiterhin wird der naturwissenschaftliche Reduktionismus der