

»Wir haben kein besseres Verfahren«

Kürzlich publizierte die englische Fachzeitschrift »Lancet« eine Artikelserie über Missstände in der biomedizinischen Forschung: Falsche Anreizsysteme und mangelnde Qualitätssicherung in der internationalen Publikationsmaschinerie führten dazu, dass ein großer Teil der Forschungsmilliarden unterm Strich nur »Müll« hervorbringe. Wie lässt sich das System erneuern? »Spektrum der Wissenschaft« sprach darüber mit dem Medizin-Nobelpreisträger **Harald zur Hausen** und dem Chef des Pharmakonzerns Boehringer Ingelheim, **Andreas Barner**.

Spektrum: Herr Professor zur Hausen, Sie haben in Ihrer Karriere als Wissenschaftler rund 300 Fachartikel publiziert. Wie viel Ihrer Forschung blieb unveröffentlicht?

ZUR HAUSEN: Das kann ich nicht genau beziffern. Ich habe viele Hypothesen aufgestellt; zum Teil erwiesen sie sich als unzutreffend, gelegentlich aber als richtig und führten dann auch zu Erfolgen. Hier und da sind wir von bestimmten Annahmen ausgegangen, dann aber auf ganz andere Phänomene gestoßen als erwartet, was sich als extrem fruchtbar herausstellte. Ich bin überzeugt davon, dass wir Forschung in breitem Umfang betreiben müssen, auch wenn wir wissen, dass sie nicht immer von Erfolg gekrönt ist. Täten wir es nicht, blieben viele originelle Ansätze unbearbeitet. Zumal Negativergebnisse ebenfalls wichtig sind: Wissenschaftler können ihnen entnehmen, dass sie sich eventuell in eine Sackgasse begeben haben.

Dem Fachmagazin »Lancet« zufolge rühren zahlreiche Probleme im Forschungsbetrieb genau daher, dass die Negativergebnisse selten veröffentlicht werden.

ZUR HAUSEN: Das ist sicherlich in einem gewissen Umfang problematisch. Aber stellen Sie sich vor, sämtliche Arbeiten würden veröffentlicht – auch die, die zu keinem oder einem falschen Ergebnis gekommen sind. Dann hätten wir einen unglaublichen Publikationsmüll, aus dem sich nur wenig Nutzen ziehen ließe.

Herr Professor Barner, braucht die Pharmaindustrie mehr Einsicht in medizinische Studien mit negativem Ausgang – in denen also die geprüfte Annahme nicht bestätigt wurde?

BARNER: Die Schwierigkeit liegt darin, Arbeiten hinreichend zu standardisieren. Transparenz entsteht ja nur, wenn man Ergebnisse wiederfindet. Forschende Unternehmen müssen

einen gewaltigen Aufwand betreiben, um allein ihre eigenen Ergebnisse für die eigenen Mitarbeiter wieder auffindbar zu machen. Wie viel größer wird der Aufwand, wenn man das weltweit versucht, unter Einschluss von Universitäten, wissenschaftlichen Organisationen und Gesellschaften? Wir bräuchten viel bessere Suchmaschinen, bessere Suchalgorithmen, bessere Datenbanksysteme, um das Wiederauffinden zu erleichtern. Da sehe ich die wesentliche Begrenzung.

Aber ist es nicht wichtig, Wissenschaftlern die Information »hier wurde bereits erfolglos geforscht« gebündelt bereitzustellen?

ZUR HAUSEN: Wir haben in der Medizin zahlreiche Dogmen, die als Fakten gelten. Hier und da stellt sich aber heraus, dass es gar keine Fakten sind. Natürlich gibt es Negativergebnisse, die von großer Bedeutung sind und unbedingt publiziert werden sollten. Etwa bezüglich Viren, von denen vermutet wurde, dass sie bei menschlichem Krebs eine Rolle spielen – das Affenvirus SV40 oder bestimmte Mäuseviren etwa. Hier haben wir selbst entsprechende Untersuchungen durchgeführt, keine positiven Ergebnisse erhalten und das veröffentlicht, auch als Entgegnung zu vorher publizierten Resultaten.

BARNER: Wenn jemand erfolglos versucht, eine Hypothese zu verifizieren, weiß man nie genau, ob das an den experimentellen Bedingungen lag, ob das Modell überhaupt geeignet war, die relevanten Fragen zu untersuchen, und so weiter. Der Forscher kann oft nicht einschätzen: Ist das jetzt eine endgültige Absage an meine Hypothese, oder war mein Experiment nur nicht gut genug? Das stellt sich häufig erst im Austausch mit Kollegen heraus, etwa bei wissenschaftlichen Kongressen. Gerade deswegen ist es manchmal gar nicht



SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT / PHILIPP ROTHE

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Harald zur Hausen

- Geboren 1936 in Gelsenkirchen
- Medizinstudium an den Universitäten Bonn, Hamburg und Düsseldorf
- 1960 Promotion an der Universität Düsseldorf
- 1969 Habilitation an der Universität Würzburg
- 1972 Leitung des Instituts für Virologie der Universität Erlangen-Nürnberg
- 1977 Ruf an den Lehrstuhl für Virologie der Universität Freiburg
- 1983 bis 2003 Vorsitzender und wissenschaftliches Mitglied des Stiftungsvorstands des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg
- Wissenschaftliches Interesse: Entstehung von Krebsarten aus Virusinfektionen
- 2008 Ehrung mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin
- Träger von zwölf Ehrendoktorwürden sowie zahlreicher internationaler Forschungspreise

Prof. Dr. Dr. Andreas Barner

- Geboren 1953 in Freiburg im Breisgau
- Studium der Medizin sowie der Mathematik an der Universität Freiburg und der ETH Zürich; Promotion in beiden Fächern; anschließend Karriere in der Pharmaindustrie
- 1992 Eintritt bei der Boehringer Ingelheim GmbH, dort unter anderem verantwortlich für die weltweite klinische Forschung und die Arzneimittelsicherheit
- 2007 Berufung in den Wissenschaftsrat durch den damaligen Bundespräsidenten Horst Köhler; Barner gehörte dem Gremium bis 2013 an
- 2008 Verleihung des Ehrentitels Professor durch den österreichischen Bundespräsidenten Heinz Fischer
- Seit 2012 Vorsitzender der Unternehmensleitung der Boehringer Ingelheim GmbH und dort verantwortlich für den Unternehmensbereich Personal und Pharmaforschung, Entwicklung und Medizin
- Seit 2013 Präsident des Stifterverbands für die Deutsche Wissenschaft. Im Stifterverband sind etwa 3000 Firmen, Stiftungen und Privatpersonen zusammengeschlossen, die die Wissenschaft finanziell fördern



leicht, etwas Negatives zu publizieren. Das ist bei klinischen Studien einfacher. Die kann man einstellen in entsprechende Register, und die sind viel stärker normiert als Grundlagenforschung.

Kritiker bemängeln, dass die Pharmaforschung zu viele Arbeiten aus der biomedizinischen Grundlagenforschung nicht bestätigen könne. Wie groß ist dieses Problem wirklich?

BARNER: Es gibt dazu sogar Publikationen, etwa von der Firma Bayer. Dabei kam heraus, dass sich fast 30 Prozent der publizierten experimentellen Arbeiten, die Bayer als interessant befunden hat, nicht eins zu eins nachvollziehen ließen. Nun muss man aber bei der Formulierung »nicht nachvollziehbar« vorsichtig sein, denn das kann natürlich an spezifischen Bedingungen des Experiments liegen! Aber es stimmt: Ein bestimmter Teil der Experimente erweist sich auch unter großen Mühen als nicht reproduzierbar und ist damit nicht verwertbar für weitere Forschungen.

Setzt die Pharmaforschung also viel Geld in den Sand, indem sie unnützen Studien hinterherforscht?

BARNER: Natürlich verlieren wir Geld, wenn wir versuchen, Effekte zu untermauern, und sich dabei herausstellt, dass sie experimentell nicht nachvollziehbar sind. Aber wie wollte man das vollständig vermeiden? Nicht alles, was »Lancet« als »nicht vollständig transparent publiziert« geißelt, ist wirklich ein großes Problem für die Forschung. Wenn jemand auf der Grundlage einer klinischen Studie eine Hypothese formuliert, reicht das oft aus für den, der die nächste Frage stellen möchte.

»Würden sämtliche Arbeiten veröffentlicht, hätten wir einen unglaublichen Publikationsmüll«

Harald zur Hausen

Eine neue EU-Verordnung sieht vor, dass Medizinforscher sämtliche Daten aus klinischen Studien ab Mitte 2016 transparent veröffentlichen müssen, auch die negativen.

BARNER: Ich glaube, dass es wichtig ist, alle Ergebnisse verfügbar zu machen. Auch wir als Unternehmen haben uns mit einer kleinen Gruppe von Firmen dazu entschlossen, eine gemeinsame Plattform zu nutzen, um Forschungsergebnisse, Patientendaten und klinische Prüfberichte zur Verfügung zu stellen. Allein des Volumens wegen ließe sich manches davon sonst nur schwer publizieren. So kann man transparent alles darlegen, was man gemacht hat.

Und das widerspricht nicht den Interessen dieser Unternehmen in puncto Patentschutz oder Schutz des geistigen Eigentums?

BARNER: Wenn man in einer ganz frühen Forschungsphase ist und nur zell- oder molekularbiologisch forscht, wird man die Ergebnisse nicht so schnell publizieren, weil man in Richtung Arzneistoffentwicklung vorankommen möchte. Aber klinische Daten sind immer zur Registrierung einzureichen und damit in vielen Ländern verfügbar. Klinische Tests werden unter clinicaltrials.gov angemeldet, damit sie überhaupt pu-



»Die Schwierigkeit liegt im Standardisieren: Transparenz entsteht nur, wenn man Ergebnisse wiederfindet«

Andreas Barner

blizierbar sind, das ist mittlerweile Standard. Es stellt keinen Widerspruch zu wirtschaftlichen Interessen dar, wenn man transparent arbeitet.

Kommen wir von den nicht publizierten Negativergebnissen auf die publizierten übertriebenen Ergebnisse zu sprechen. Um in die großen Fachzeitschriften zu kommen, müssen Forscher möglichst aufsehenerregende Ergebnisse veröffentlichen – ein Problem gerade im Bereich Medizin?

ZUR HAUSEN: Ja, vor allem bei jungen Doktoranden und Postdocs, die hochkarätig publizieren müssen, wenn sie vorankommen wollen. Das zwingt sie in der Regel dazu, sich sehr guten Gruppen anzuschließen, in denen sie auf einen gewissen Publikationsertrag hoffen können. Sie stapfen dann häufig in den Fußspuren ihrer Mentoren weiter, und dabei entsteht etwas, das ich wissenschaftliche Inzucht nenne. Diese jungen Leute sollen sich entwickeln, haben aber wenig Raum, originelle Ideen umzusetzen.

Wie war das bei Ihnen selbst?

ZUR HAUSEN: Ich bin als junger Forscher durch eine Phase gegangen, die völlig atypisch war. Nachdem ich mein Medizinstudium abgeschlossen und meine Medizinalassistentenzeit

hinter mich gebracht hatte, war ich drei Jahre lang in einem Institut, wo ich machen konnte, was ich wollte. Ich habe das damals ziemlich gehasst, weil ich keine Anregungen bekam und niemand mir vorgab, was ich tun sollte. Rückblickend sehe ich das ein bisschen anders. Diese Phase hat mir viel Freiraum zum Nachdenken gegeben und mir geholfen, meinen Berufsweg vorzubereiten. Ich habe damals so gut wie nichts veröffentlicht, jedenfalls nichts Wichtiges, und ich muss sagen, heute bedaure ich das überhaupt nicht. Aber damals war ich sehr frustriert und sah zu, dass ich da schnell wegkam. Ich bin dann in die USA gegangen, um dort auch formal eine Ausbildung zu erhalten.

Herr Barner, eine Studie der Firma Amgen hat Publikationen aus größeren Fachzeitschriften analysiert, in denen es um Angriffspunkte für neue Medikamente ging. Nur elf Prozent dieser Veröffentlichungen ließen sich reproduzieren. Noch einmal nachgehakt: Ist im akademischen Publikationssystem der Wurm drin?

BARNER: Von den klinischen Forschungsprojekten der Pharmaindustrie führt vielleicht eines von zehn zum Erfolg – da könnten Sie ebenfalls sagen, diese Arbeiten seien größtenteils unnützlich. Doch sie sind eben auch wichtig, weil sie dem Erkenntnisfortschritt dienen. Ich bin sehr vorsichtig darin, zu beurteilen, welche Arbeit verloren ist und welche nicht, weil es verschiedene Grade der Ausnutzung von Forschungsergebnissen gibt.

»Lancet« rechnet vor, dass die biomedizinischen Fachartikel des Jahres 2005 sich mit insgesamt 1575 Biomarkern



»Eine Hypothese zu formulieren, ist nicht per se schlecht. Die Frage ist nur, auf welcher Basis. Häufig muss man eine These publizieren, damit andere sie **verifizieren oder falsifizieren** können«

Andreas Barner

befassten, die möglicherweise eine Krebserkrankung anzeigen könnten. Nur eine Hand voll dieser Marker schaffte es am Ende in die klinische Anwendung.

ZUR HAUSEN: Krebs wird sehr breit beforscht. Dabei ergeben sich viele zunächst verheißungsvolle Ansatzpunkte – etwa ein Protein, das auf eine Krebserkrankung hinzuweisen scheint. Bei den anschließenden Untersuchungen kommt dann vielfach heraus, dass sich der Ansatz nicht in die klinische Anwendung übertragen lässt. Deshalb ist das aus meiner Sicht noch lange keine unsinnige Forschung.

BARNER: Das ist ja das große Thema der genomweiten Assoziationsstudien gewesen, dass man irgendwelche Gene oder Proteine gefunden hat, die mit irgendeiner Krankheit korreliert zu sein schienen – was sich dann oft als nicht tragfähige Hypothese erwies. Wenn jemand eine Hypothese formuliert, ist dies nicht per se schlecht. Die Frage ist nur, auf welcher Basis. Häufig muss man eine These publizieren, damit andere sie verifizieren oder falsifizieren können. Wir haben kein besseres Verfahren.

Herr zur Hausen, Sie waren zehn Jahre lang selbst Chefredakteur einer angesehenen Fachzeitschrift für Krebsforschung. Konnten Sie in dieser Zeit darauf hinwirken, dass sich die Qualität der Beiträge verbesserte?

ZUR HAUSEN: Ja. Ich habe zum Beispiel mit einer gewissen Überraschung gesehen, dass aus bestimmten Ländern gehäuft Manuskripte kamen, die offenkundig unsaubere Ergebnisse oder sogar plumpe Fälschungen enthielten. Wäh-



BEIDE FOTOS: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT / PHILIPP ROTHKE

rend meiner Chefredakteurstätigkeit gab es etwa 15 solcher Fälle. Ich habe in jedem Einzelfall an die Präsidenten oder Rektoren der betroffenen Einrichtungen geschrieben und ihnen das mitgeteilt. In einem Fall setzte der zuständige Rektor eine Untersuchungskommission ein, um die Dinge weiter zu überprüfen. Das Ergebnis habe ich freilich nie erfahren. In einem anderen Fall schob jemand die Schuld auf einen Doktoranden seines Instituts. In den übrigen Fällen bekam ich nie eine Antwort – das hat mich eigentlich mehr bestürzt als alles andere.

Da hat also jemand Daten frei erfunden oder selektiv publiziert?

ZUR HAUSEN: Meistens waren Dinge abgeschrieben worden aus vorangegangenen Publikationen. Oder es wurden Abbildungen aus Veröffentlichungen anderer Gruppen – zum Teil 10, 20 Jahre früher publiziert – als eigene Ergebnisse ausgewiesen. So etwas zu bemerken, ist mitunter nicht leicht.

Wie kann man dem entgegenwirken?

ZUR HAUSEN: Mit Hilfe eines sorgfältigen Regelprozesses und natürlich auch einer gewissen Erziehung der betreffenden Leute. Fälschungen spielen in einigen Kulturen eine größere Rolle als in anderen, und Wissenschaftler aus den betroffenen Ländern, die bei uns arbeiten, müssen sich nach den hier bestehenden Kriterien richten.

Im Publikationswesen ändert sich gerade vieles. Ein großer Trend ist Open Access, der freie Zugang zu wissenschaftlicher Literatur. Das wird staatlicherseits gefordert, aber auch

von Institutionen wie der Max-Planck-Gesellschaft. Begrüßen Sie das?

ZUR HAUSEN: Dieser Trend birgt auch Risiken, denn Open-Access-Journale sind darauf angewiesen, einen bestimmten Durchsatz von Fachartikeln zu haben, um sich zu finanzieren. Das kann dazu verführen, unzureichend gesicherte Ergebnisse in die Welt zu setzen oder die Artikel nicht gründlich genug zu begutachten. Allerdings waren auch die großen Journals – »Nature«, »Science«, »Cell« – schon von handfesten Fälschungsskandalen betroffen. Ich glaube, wir werden Fälschungen nie ganz ausschließen können. Man muss wachsam sein und junge Wissenschaftler so erziehen, dass sie sich in die richtige Richtung entwickeln.

BARNER: Man kann den Begutachtungsprozess bei Open-Access-Journals nur fundiert bewerten, wenn man ihn mit dem bei etablierten Journals vergleicht – und zwar am besten in einem doppelblinden, also sehr aufwändigen Verfahren.

An biomedizinischen Studien wird häufig kritisiert, dass sie mit zu kleinen Stichproben arbeiten beziehungsweise dass kleinere Studien zu selten in Metaanalysen eingehen.

BARNER: Das ist in der Tat ein bedeutendes Problem, vor allem in der klinischen Forschung und hier gerade bei explorativen Studien. Wenn die statistische Aussagekraft zu gering ist, sollte die entsprechende Arbeit im Allgemeinen nicht publiziert werden, jedenfalls nicht ohne Hinweis auf die fehlende statistische Relevanz.

Das wird sie aber in vielen Fällen.

ZUR HAUSEN: Es trifft sicher auf eine ganze Reihe von epidemiologischen Studien zu, dass viel zu kleine Fallzahlen eingeschlossen sind und trotzdem veröffentlicht wird. Das ist ein handfestes Problem.

BARNER: Die Epidemiologie gibt, methodisch bedingt, häufig nur zur Formulierung von Hypothesen Anlass, hat aber keine beweisende Kraft. Auf sie müssten eigentlich kontrollierte Studien folgen, aber die sind meist sehr viel aufwändiger und daher schwerer durchzuführen. Epidemiologie ist sehr komplex, weil man in eine große, ungeordnete Datenmenge hineinsieht und schaut, ob man irgendwelche Muster erkennen kann. Wenn Sie ein ordentliches präklinisches Experiment planen und durchführen, dann haben Sie es deutlich leichter, zu sauberen Schlussfolgerungen zu kommen.

ZUR HAUSEN: Es gibt eine Reihe von widersprüchlichen epidemiologischen Ergebnissen, die zum Teil über Jahrzehnte hinweg publiziert werden und große Verwirrung stiften – ich denke speziell an einen Sektor, der mich selbst interessiert, den Zusammenhang zwischen rotem Fleisch, Viren und Darmkrebs.

Herr zur Hausen, es hat mehr als 20 Jahre gedauert, bis Ihre Forschungen über das humane Papillomvirus in die Zulassung von Impfstoffen gegen Gebärmutterhalskrebs mündeten. Ginge das heute schneller?

ZUR HAUSEN: Das weiß ich nicht. Einerseits sind technische Fortschritte gemacht worden, die das experimentelle Arbeiten beschleunigen. Andererseits muss man beim Schritt in die Klinik irgendwann die Pharmaunternehmen ins Boot

holen. Wir haben nach der Identifizierung der Viren damals große Probleme gehabt, die pharmazeutische Industrie für die Herstellung eines entsprechenden Impfstoffs zu interessieren. Ich erinnere mich nicht gern daran, dass in Deutschland nur die Behringwerke in Marburg Interesse bekundeten. Diese gehörten aber zum Hoechst-Konzern, der eine Marktanalyse veranlasste, die negativ ausfiel. Die Analyse fußte auf der falschen Annahme, dass ohnehin jeder von vornherein mit Papillomviren infiziert sei – woher die Grundlagen dafür kamen, habe ich nie verstanden. Jedenfalls wurde nichts aus der Impfstoffherstellung in Deutschland. Bis dann amerikanische Firmen die Geschichte aufgriffen, mit großem Nachdruck verfolgten und ein Milliardengeschäft daraus machten. Aus meiner Sicht sind bei der Suche nach einer Firma vier oder fünf Jahre verloren gegangen.

BARNER: Das ist ein klassisches Beispiel: Wenn echte Innovationen kommen, ist es manchmal sehr schwer, die Leute davon zu überzeugen. Klinische Entwicklung vollzieht sich heute eher langsamer als schneller, weil Zahl und Umfang der durchzuführenden klinischen Studien eher größer geworden sind als geringer. ~

Das Gespräch führten die »Spektrum«-Redakteure **Carsten Könneker** und **Jan Osterkamp**.



SPÉKTRUM DER WISSENSCHAFT / PHILIPP RÖTKE

QUELLEN

Begley, C. G., Ellis, L. M.: Drug Development: Raise Standards for Preclinical Cancer Research. In: Nature 483, S. 531–533, 2012
Prinz, F. et al.: Believe it or not: How much can we Rely on Published Data on Potential Drug Targets? In: Nature Reviews Drug Discovery 10, S. 712–713, 2011

WEBLINKS

Artikelserie in »Lancet« über Missstände in der biomedizinischen Forschung: www.thelancet.com/series/research
Webseite der Europäischen Kommission über Richtlinien klinischer Studien: <http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/>

Dieser Artikel im Internet: www.spektrum.de/artikel/1257677