



© EvaHM – stock.adobe.com

Eine Recherche des *British Medical Journal* (BMJ) in Sachen Leitlinien

Ein monströser Interessenkonflikt

Dieser Beitrag von Laura Spinney vom *BMJ* zeigt an einem historischen Fall auf, worum es in der Debatte um die Transparenz der Beziehung zwischen Ärzten und Industrie geht. Es handelt von Kim Fox, Ivabradin und den klinischen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Der Streitwert des Falls bemisst sich auf über 50 Millionen Pfund.

Ein britischer Kardiologe und ehemaliger Präsident der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wurde von der ESC wegen schwerwiegenden Fehlverhaltens verurteilt, nachdem in einer dänischen Fernsehdokumentation berichtet worden war, dass er an der Ausarbeitung von Leitlinien für den Einsatz des Herzmedikaments Ivabradin (Corlanor, Procoralan) beteiligt gewesen sei, während er gleichzeitig von lukrativen Verträgen mit dem Hersteller des Medikaments profitierte.

Zwischen 2006 und 2015 erhielten Kim Fox, emeritierter Professor für klinische Kardiologie am National Heart and Lung Institute des Imperial College London, und seine Frau Karen Summers, eine ehemalige Führungskraft der Pharmaindustrie, als Co-Direktoren der in Großbritannien

ansässigen Auftragsforschungsorganisation „Heart Research“ mehr als 50 Millionen Pfund. Dieses Unternehmen war an der Durchführung von mindestens drei klinischen Studien zu Ivabradin beteiligt, das vom französischen Pharmakonzern Servier hergestellt wird und über das im selben Zeitraum veröffentlicht wurde.

Der größte Teil des Geldes, das Fox und Summers erhielten, kam in Form von Dividenden und Ausschüttungen, die an sie als alleinige Gesellschafter von Heart Research gezahlt wurden. Der Großteil davon – mehr als 33 Millionen Pfund, was heute 47 Millionen Pfund entspricht – erfolgte als Ausschüttung von einbehaltenem Kapital und Gewinnen bei der Auflösung des Unternehmens im Jahr 2015.

Das Medikament Ivabradin, ein Sinusknotenhemmer, wirkt durch eine Verlangsamung der Herzfrequenz und wurde erstmals im Jahr 2005 von der Europäischen Arzneimittelagentur zur Behandlung der stabilen Angina pectoris zugelassen. Als Fox 2006 Präsident der ESC wurde, leitete er eine ESC-Arbeitsgruppe, die eine Leitlinie veröffentlichte, in der Ivabradin als alternative Behandlung der Angina pectoris bei Patienten empfohlen wurde, die Betablocker nicht vertragen konnten. Zu diesem Zeitpunkt war „Heart Research“ bereits an der von Servier finanzierten „Beautiful“-Studie zu Ivabradin bei koronarer Herzkrankheit mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion beteiligt. In der ESC-Leitlinie hieß es, dass die Autoren aufgefordert worden seien, Interessenkonflikte offenzulegen, doch das Dokument

gab nicht öffentlich bekannt, was Fox offengelegt hatte, sondern wies lediglich darauf hin, dass Formulare auf „schriftliche Anfrage an den ESC-Präsidenten“ erhältlich seien.

Als Fox' Amtszeit als ESC-Präsident 2008 endete, blieb er weitere zwei Jahre als ehemaliger Präsident der Gesellschaft im Vorstand. Obwohl Ivabradin den primären Endpunkt in der Beautiful-Studie – eine signifikante Verringerung der kardiovaskulären Todesfälle oder Krankenhausaufnahmen aufgrund von Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz – nicht erreicht hatte, bezeichnete er es öffentlich als den „Goldstandard für jedes antianginöse, antiischämische Medikament“.

Im Gespräch mit dem *BMJ* bezeichnete Irène Frachon, eine Lungenärztin aus Brest, Frankreich, die in einem anderen, viel beachteten Fall gegen Servier wegen eines anderen seiner Medikamente (Benfluorex, das unter dem Markennamen Mediator erscheint) vorgegangen war, die im Fall Fox involvierten Summen als „monströs“. Sie sagte, es hätte Fox klar sein müssen, dass er sich angesichts seiner Verbindungen zum Unternehmen aus der Leitlinien-Arbeitsgruppe hätte zurückziehen müssen. „Das stinkt zum Himmel!“, sagte John Martin, Professor für Herz-Kreislauf-Wissenschaften am University College London und ehemaliger Vizepräsident der ESC. Rita Redberg, Kardiologin an der University of California in San Francisco und ehemalige Chefredakteurin von *JAMA Internal Medicine*, erklärte gegenüber dem *BMJ*, sie sei traurig, als sie von dem Fall erfahren habe: „Das widerspricht völlig den Grundsätzen unseres Berufsstandes.“

Fox lehnte eine Interviewanfrage ab, übermittelte jedoch eine Stellungnahme und erklärte sich bereit, die schriftlichen Fragen vom *BMJ* zu beantworten. Er „wies die Schlussfolgerung des ESC, es liege ein schwerwiegendes Fehlverhalten vor, entschieden zurück“. Er schrieb, er habe „keine der zum damaligen Zeitpunkt geltenden [ESC]-Regeln und -Vorschriften verletzt“

und fügte hinzu, dass „dem ESC seine relevanten Interessen bekannt waren, die offengelegt, transparent und öffentlich waren und der ESC zu diesem Zeitpunkt keine offensichtlichen Bedenken hatte“.

Es wurden anhaltende Zweifel an der Sicherheit und Wirksamkeit von Ivabradin geäußert, obwohl es nach wie vor in Europa als zugelassenes Medikament sowohl gegen Angina pectoris als auch gegen Herzinsuffizienz und in den USA gegen Herzinsuffizienz gilt. Nachdem die Signify-Studie aus dem Jahr 2014 – an der auch Heart Research beteiligt war – ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle bei einer signifikanten Untergruppe von Patienten zeigte, überprüfte die Europäische Arzneimittelagentur das Medikament und gab Warnhinweise zu dessen Einsatz bei der Behandlung von Angina pectoris heraus.

Nachdem die dänische Dokumentation im September 2024 ausgestrahlt worden war, gab der ESC eine interne Überprüfung seiner Leitlinien zu Ivabradin in Auftrag, darunter auch die Leitlinie aus dem Jahr 2006, deren Vorsitz Fox innehatte. Die Überprüfung, die dem *BMJ* vorliegt, kam zu dem Schluss, dass die Empfehlungen „angemessen“ seien, und stellte fest, dass es „keine Hinweise auf eine Bevorzugung von Ivabradin“ gebe.

Viele Kardiologen betrachten Ivabradin mittlerweile jedoch bestenfalls als Therapie der dritten Wahl. Die unabhängige französische medizinische Fachzeitschrift *Précrire* rät Ärzten davon ab, das Medikament einzusetzen. Aroon Hingorani, Spezialist für klinische Pharmakologie am University College London, der zuvor das Institut für Herz-Kreislauf-Wissenschaften des UCL leitete, hat die wissenschaftlichen Erkenntnisse für das *BMJ* ausgewertet. Er kam zu dem Schluss, dass die Risiken die Vorteile überwiegen: „Ich kann mir auch keinen Anwendungsbereich dafür vorstellen, weder bei Angina pectoris noch bei Herzinsuffizienz“, sagte er.

Eine schwindelerregende Summe

Viele – und in manchen Zusammenhängen sogar die meisten – Ärzte haben in irgendeiner Form finanzielle Verbindungen zu Pharmaunternehmen. Solche Beziehungen sind fester Bestandteil von industriegesponserten klinischen Studien, doch der Fall Fox ist aufgrund der schwindelerregenden Summen und seiner herausragenden Stellung besonders auffällig: Er stand nicht nur an der Spitze einer weltweit einflussreichen medizinischen Vereinigung, sondern war Berichten zufolge auch als Kardiologe der verstorbenen britischen Monarchin, Königin Elizabeth II., tätig. Und diese Enthüllungen kommen zu einer Zeit, in der einige Gruppen in Europa auf Reformen drängen, die die freiwillige Offenlegung von Interessenkonflikten abschaffen und mehr Transparenz gesetzlich verankern würden.

Die dänische Dokumentation wurde ursprünglich auf dem dänischen Sender TV 2 ausgestrahlt. Sie wurde im vergangenen Jahr in der Schweiz wiederholt, wurde jedoch im englischsprachigen Raum bislang noch nicht ausgestrahlt. Obwohl seit Jahren Fragen zur Beziehung des ESC zur Industrie gestellt wurden, sowohl von seinen Mitgliedern als auch von externen Beobachtern, bedurfte es einer dänischen Enthüllungsreportage, um eine interne Untersuchung des Falls Fox auszulösen.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Fox oder seine Frau gegen Gesetze verstoßen haben, doch das ESC teilte dem *BMJ* mit, dass der Ethikausschuss des ESC im März 2025 festgestellt habe, dass er „seinen ethischen Verpflichtungen nicht nachgekommen sei und sein Verhalten als schwerwiegendes Fehlverhalten“ betrachte. Auf die Frage, worin genau diese Verpflichtungen bestanden, antwortete ein ESC-Sprecher, dass der Ausschuss festgestellt habe, Fox habe es „versäumt, sich bei Vorliegen eines erheblichen Interessenkonflikts der Entscheidung zu entziehen“.

Nachdem ihm Anfang letzten Jahres die Ergebnisse des Ausschusses vorgelegt worden waren, trat Fox aus der ESC aus und entzog sich damit der Disziplinarmaßnahme. Dennoch erklärte die Gesellschaft, dass Fox nicht wieder aufgenommen werden könne und nicht als Referent zu einer ESC-Veranstaltung eingeladen werden dürfe – „die strengste Form des Ausschlusses gemäß den ESC-Regeln“. Im Mai 2025 entzog ihm der Vorstand die Goldmedaille – die höchste Auszeichnung der Gesellschaft –, die ihm als scheidendem ESC-Präsidenten verliehen worden war, und sein Name erscheint nicht mehr in der Liste der ehemaligen Präsidenten auf der ESC-Website.

Die ESC hat ihre Maßnahmen nicht öffentlich bekannt gegeben, aber Journalisten, die sich erkundigten, erhielten eine Stellungnahme zu dem Fall. In der Stellungnahme heißt es, dass die Verfahren, nach denen die Gesellschaft klinische Leitlinien erstellt, robust seien, und: „Dieser Prozess ist völlig unabhängig von Einflüssen der Industrie.“

Nach den im Jahr 2006 geltenden ESC-Regeln war Fox verpflichtet, der Gesellschaft eine schriftliche Erklärung über seine Interessen vorzulegen, hätte jedoch nicht die Höhe etwaiger Zahlungen angeben müssen, und seine Erklärungen wären nicht veröffentlicht worden. Ein ESC-Sprecher erklärte, dass die Gesellschaft Erklärungen, die vor 2011 – als das Verfahren online ging – abgegeben wurden, nicht mehr archiviert, und Fox habe seine Erklärung dem *BMJ* auf Anfrage nicht zur Verfügung gestellt.

Das *BMJ* überprüfte Veröffentlichungen, an denen Fox im Jahrzehnt ab 2005 als Mitautor beteiligt war und stellte fest, dass in den meisten davon seine Beziehung zu Servier offengelegt wurde. Da Fachzeitschriften ihre Autoren jedoch nicht routinemäßig auffordern, die Höhe ihrer finanziellen Verbindungen zur Industrie anzugeben, blieb das Ausmaß seiner Verbindungen verborgen.

Fox wies die Feststellungen der Ethikkommission zurück. Gegenüber dem *BMJ* erklärte er, er habe Interessenkonflikte stets offengelegt und sei aus dem ESC ausgetreten, weil er „nicht bereit war, auf der Grundlage von Regeln und Vorschriften beurteilt zu werden, die im Jahr 2024 rückwirkend für Aktivitäten in den Jahren 2006 bis 2008 festgelegt wurden“.

Ein ESC-Sprecher räumte gegenüber dem *BMJ* ein, dass das Verfahren zur Offenlegung Anfang der 2000er-Jahre relativ lax war, und erklärte, es sei seitdem erheblich verschärft worden. Der ehemalige ESC-Vizepräsident Martin sagte jedoch, dass seine Versuche, mehr Transparenz in das Verfahren zu bringen, vom Vorstand, dem auch Fox angehörte, abgelehnt worden seien. Martin erinnerte sich daran, dass er 2006 bei einer Vorstandssitzung, als Fox designierter Präsident war, über die Notwendigkeit gesprochen habe, Interessenkonflikte offenzulegen, und dass sein Vorschlag „auf eine zurückhaltende Reaktion“ gestoßen sei.

Die Auswirkungen von Interessenkonflikten auf die Objektivität von Klinikern waren bereits Anfang der 2000er-Jahre gut dokumentiert, und gemäß den Verhaltensrichtlinien sowohl des ESC als auch des britischen General Medical Council hätte von Fox – damals ein praktizierender Kliniker – erwartet werden müssen, die Interessen der Patienten an erste Stelle zu setzen und zu vermeiden, sich unangemessener Einflussnahme auszusetzen oder den Anschein zu erwecken, sich dieser auszusetzen. „Wir wissen, dass schon kleine Geldbeträge das Verhalten beeinflussen“, sagte Redberg.

Servier teilte dem *BMJ* mit, dass das Unternehmen die Transparenzrichtlinien des Branchenverbands „European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations“ „strikt einhält“. In einer Erklärung, die 2024 an TV 2 übermittelt wurde, schrieb ein Sprecher von Servier: „Als Kardiologe und führender Experte auf diesem Gebiet wurde Kim Fox von Servier

dafür bezahlt, bei der klinischen Entwicklung von Ivabradin und dessen Indikationen beratend tätig zu sein und Feedback zu Studienergebnissen zu geben, was alles zur gängigen Praxis bei wissenschaftlichen Kooperationen gehört.“ Der gezahlte Betrag wurde nicht offengelegt.

Der letzte ehemalige Präsident des ESC, Franz Weidinger, lehnte ein Interview mit TV 2 ab, ebenso wie der unmittelbare Nachfolger von Fox, Roberto Ferrari, während die damalige Vorsitzende des Ausschusses für klinische Leitlinien, Eva Prescott, in der Dokumentation das Leitlinienverfahren verteidigte. Im April 2026 erklärte sich der derzeitige Präsident, Thomas Lüscher, bereit, mit dem *BMJ* zu sprechen. Lüscher, der einst gemeinsam mit Fox am Londoner Royal Brompton Hospital tätig war, zeigte sich schockiert über den Fall, fügte jedoch hinzu: „Es gab schon immer Gerüchte.“ Dass Fox Eigentümer einer Auftragsforschungsorganisation war, sei an sich kein Problem gewesen, fuhr er fort. „Das Problem war, dass er gleichzeitig Sekretär, dann designierter Präsident, dann Präsident war – und schlimmer noch: Er hielt als Präsident auf unserem Kongress Vorträge bei [von der Industrie gesponserten] Satellitensymposien. Heute ist das undenkbar.“

Nach den geltenden ESC-Regeln führt ein Jahreseinkommen von 10.000 Euro oder mehr aus industriebezogenen Tätigkeiten dazu, dass eine Person nicht für eine Leitlinien-Arbeitsgruppe infrage kommt. Die Obergrenze, die auch Zahlungen an Ehepartner und Lebenspartner umfasst, wurde 2022 eingeführt. Seit 2026 werden die jährlichen industriebezogenen Tätigkeiten des Vorstands auf der ESC-Website veröffentlicht, allerdings ohne Angabe von Beträgen.

Auf die Frage, ob der ESC der Behauptung von TV 2 nachgegangen sei, dass der Fall Fox kein Einzelfall sei, erklärte Lüscher, dass es der Organisation als ehrenamtlich geführter Einrichtung an den notwendigen Ressourcen mangle, um die erforderlichen Untersuchungen durchzuführen.



© Father_Studio - stock.adobe.com

Das Imperial College London, auf dessen Website nach wie vor Fox' Biografie und Veröffentlichungen zu finden sind, lehnte eine Stellungnahme zu dem Fall ab, doch ein Sprecher wies darauf hin, dass „emeritierter Professor“ ein Ehrentitel sei, der nicht vergütet werde und dass die derzeitige Richtlinie zu Interessenkonflikten im Jahr 2011 eingeführt worden sei. Lüscher sagte, er habe die Leitung des Imperial College über die Situation informiert.

In weiten Teilen Europas und darüber hinaus wird dieser Fall nach wie vor nicht erwähnt, obwohl die Leitlinien der ESC weltweit großen Einfluss haben. Benoy Shah hatte bis März dieses Jahres noch nichts davon gehört. Als Kardiologe am Southampton General Hospital im Vereinigten Königreich berichteten er und zwei seiner Studenten im Jahr 2021, dass mindestens 80 Prozent der Autoren von vier zentralen ESC-Leitlinien einen relevanten finanziellen Interessenkonflikt hatten. Shah sagt, dass die Studie durch eine Sitzung inspiriert wurde, an der er 2012 auf dem ESC-Kongress teilgenommen hatte, wo kurz gezeigte Folien zu Interessenkonflikten bei ihm den Eindruck einer ungesunden Nähe zwischen den Referenten der aktualisierten Leitlinien und den Pharmaunternehmen weckten, deren Produkte in diesen Leitlinien erwähnt wurden. „Ich erinnere mich, dass ich diese Sitzung vorzeitig verlassen habe und dachte, das alles sei nur eine Farce“, sagte er.

Forderungen nach Reformen

Der Fall Fox rückt zudem die Frage in den Fokus, ob die Transparenz bei Zahlungen freiwillig oder verpflichtend sein sollte und wer dafür verantwortlich sein sollte. In den USA und Frankreich verpflichten sogenannte „Sunshine Acts“ die Industrie dazu, die genauen Geldbeträge, die an Krankenhäuser und Gesundheitsdienstleister gezahlt werden, offenzulegen. Im Vereinigten Königreich empfahl eine von Julia Cumberlege geleitete Untersuchung ein ähnliches verbindliches System, doch die leitende Forscherin der Untersuchung,

Sonia Macleod von der Universität Oxford, erklärte, die Regierung habe sich bislang gegen die Verabschiedung dieser Regelung gewehrt. „Der derzeitige Schwerpunkt der Innovationsstrategie liegt darauf, nichts zu tun, was ihrer Ansicht nach dem Wachstum schaden könnte“, sagte sie. „Die Life-Sciences- und die Pharmaindustrie sind ein Schlüsselement der Wachstumsstrategie [der Regierung].“ Der Widerstand scheint sich auch auf die Fachkräfte im Gesundheitswesen auszuweiten.

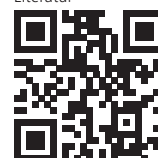
Piotr Ozieranski, Soziologe an der Universität Bath, der die Auswirkungen von „Sunshine Acts“ untersucht hat, erklärte gegenüber dem *BMJ*, dass diese zwar das Verhalten von Ärzten offenbar nicht verändert oder dazu geführt hätten, dass Personen mit Interessenkonflikten von Entscheidungsprozessen ausgeschlossen würden, sie hätten jedoch eine genauere Überprüfung der Verbindungen zur Industrie durch Journalisten und Transparenzwächter ermöglicht und damit Folgewirkungen auf Berufsverbände gehabt. Seit mindestens 2021 verlangen die American Heart Association und American College of Cardiology, die gemeinsam klinische Leitlinien entwickeln, von den Mitgliedern der Ausschüsse, die diese Leitlinien verfassen, den finanziellen Wert ihrer Beziehungen zur Industrie offenzulegen. Nach ihren aktuellen Regeln werden offengelegte Zahlungen als „bescheiden“ oder „erheblich“ eingestuft, je nachdem, ob sie unterhalb oder oberhalb einer Schwelle von 10.000 US-Dollar liegen.

Einige Fachgesellschaften haben damit begonnen, die finanziellen Beziehungen der Autoren offenzulegen und dabei die Dollarbeträge in Spannen anzugeben. „Alles in allem“, so Ozieranski, „schneidet die Selbstregulierung der Industrie schlechter ab als die durch Sunshine-Gesetze vorgeschriebene Offenlegung.“

Redberg sagte, der Fall Fox „könnte die Spitze des Eisbergs sein. Es besteht ein großes Potenzial für diese Art von äußerst unappetitlichen und unprofessionellen Beziehungen.“

Europäische Kardiologen beklagen unterdessen den Schaden für ihre Glaubwürdigkeit, nachdem sich jahrelange Gerüchte und Verdächtigungen nun als begründet erwiesen haben. Für Martin hat die ESC nicht genug getan, um das Vertrauen der Öffentlichkeit wiederherzustellen, und die jüngsten Enthüllungen drohen, das Verhältnis zwischen Arzt und Patient zu schädigen und gleichzeitig bei den ehrenamtlichen Mitarbeitern, die die Gesellschaft leiten, ein Gefühl des Verrats hervorzurufen. Er drängte auf Maßnahmen. „Der ESC-Vorstand könnte als stillschweigender Komplize angesehen werden, wenn es keine gründliche öffentliche Untersuchung gibt“, sagte er. „Viele Fragen bleiben offen.“

Literatur



Mit freundlicher
Nachdruckgenehmigung
des British Medical
Journal (BMJ)