

Finanzielle Interessenkonflikte – bis ins Greisenalter

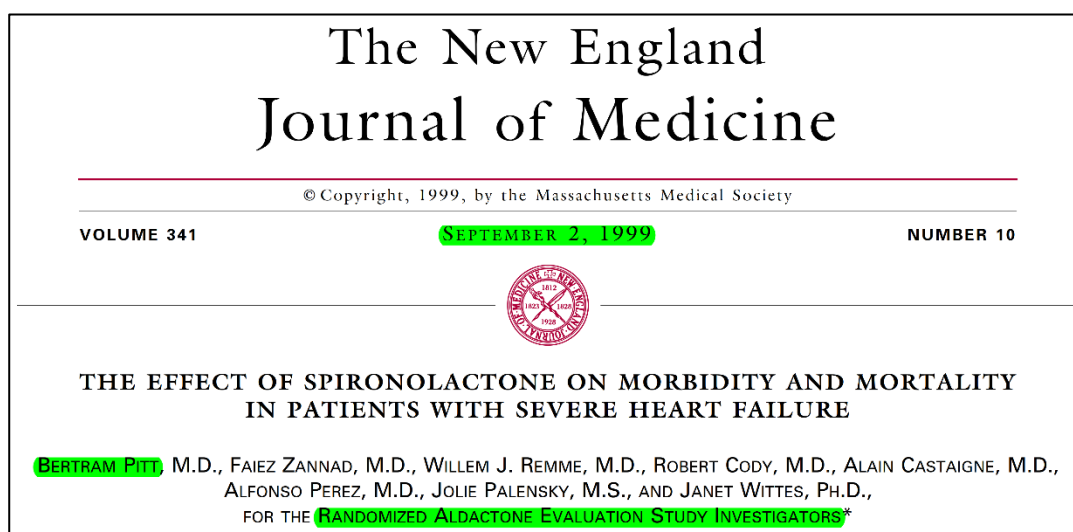
Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

► **Einmal abhängig, immer abhängig?** Finanzielle Interessenkonflikte und Abhängigkeit von pharmazeutischen Unternehmen sind in der Ärzteschaft kein unbekanntes Problem. Dass das durchaus bis ins Greisenalter anhalten kann, ist bisher allerdings wenig untersucht worden.

- Die nachfolgende Geschichte ist keine wissenschaftliche Abhandlung – vielmehr eine Art von anschaulichem Fallbericht. Sie handelt von einem wissenschaftlich tätigen Kardiologen aus den USA und geht von 1999 bis 2023.
- Den Anfang macht eine Publikation aus dem *New England Journal of Medicine (NEJM)*, deren Autoren sich nach dem Handelsnamen des untersuchten Medikamentes benennen: „**Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators**“ (*Aldactone* ist bekanntlich der Originalname von Spironolactone).

Bezahlt hat die Studie die Herstellerfirma Searle. Firmenangestellte haben aber auch noch andere „Dienstleistungen“ bei der Veröffentlichung erbracht.

- *Bitte behalten Sie den Erstautor Bertram Pitt im Gedächtnis - er ist der o.g. Kardiologe.*

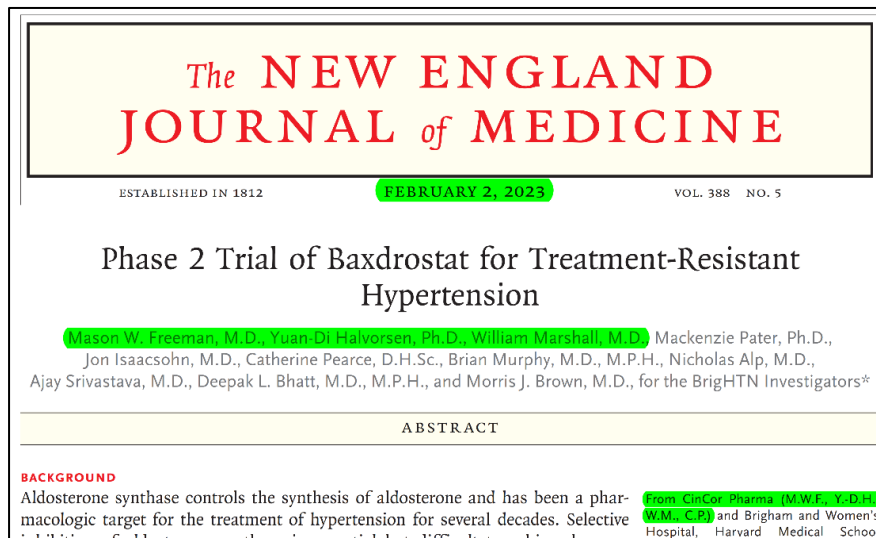


Frei unter <https://t1p.de/d45xw>.

- Gott, 1999, das sind doch olle Kamellen, werden Sie vielleicht sagen. Stimmt, das ist jetzt 24 Jahre her – das hier angedeutete Problem aber ist bis heute präsent. Damals mussten die Autoren noch nicht angeben, von wem sie – zusätzlich zu ihrem in aller Regel exzellenten Gehalt – ein *sicher bescheidenes Handgeld* erhielten.
- Ob die Verfasser einer aktuellen *NEJM*-Arbeit Interessenkonflikte haben, bleibt dem interessierten Beobachter auf den ersten Blick verborgen („*Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org*“).

Die Story geht so weiter:

- Am 2. Februar 2023, also 24 Jahre später, erschien wiederum im *New England Journal of Medicine* eine randomisierte klinische Studie (RCT), die den erfolgreichen Einsatz von *Baxdrostat* bei Patienten mit therapieresistentem Hochdruck zeigte. *Baxdrostat* (frei interpretiert ein Nachfolgepräparat von Spironolactone) ist ein antihypertensiv wirkender, spezifischer Aldosteron-Synthase-Hemmer, der zirkulierendes Aldosteron reduziert und die Aktivität von Renin erhöht.
- Fast noch schlimmer als 24 Jahre zuvor: Hauptautoren dieser Studie im NEJM von 2023 waren nicht etwa die beteiligten Wissenschaftler, sondern *Firmenangestellte des Sponsors CinCor Pharma*.



<https://t1p.de/xw7qf>, nicht frei verfügbar

- Formuliert wurde der Text auch nicht von den Verfassern, sondern von der professionellen Textagentur *MedLogix Communications*.

We thank Jennifer Ayala, Ph.D., of MedLogix Communications, for professional writing and editorial support with an earlier version of the manuscript.

- Jetzt kommt der erste Fallstrick:** Laut den o.g. Angaben, wird *Baxdrostat* von CinCor Pharma hergestellt. Ein Irrtum. Denn: **CinCor Pharma wurde am 9. Januar 2023 von Astra Zeneca aufgekauft.**



- An dieser Stelle kommen wir wieder auf den initial erwähnten *Bertram Pitt* zurück.

Bertram Pitt ist emeritierter Professor für Kardiologie an der University of Michigan (zweifelsohne ein renommierter Wissenschaftler) und 91 Jahre alt. Am 28. März 2023, also wenige Wochen nach Erscheinen des Textes im *New England Journal of Medicine* schrieb er ein Editorial in der Zeitschrift *Circulation*.

Circulation

ON MY MIND

Early Implementation of Aldosterone-Targeted Therapy in Patients With Hypertension

Bertram Pitt MD; Anand Vaidya MD, MMSc

<https://t1p.de/0v29w>; nicht frei verfügbar

- In diesem Text warb Pitt unverhohlen ... für den Einsatz von Baxdrostat, des Präparates seines Geldgebers Astra Zeneca. *Leider kenne ich die genauen Summen nicht...*

Sources of Funding

None.

Disclosures

Dr Vaidya has received consulting fees from Mineralys, Corcept, and HRA Pharma, and research funding from the National Institutes of Health, the Doris Duke Charitable Foundation, and the Ventus Charitable Foundation. Dr Pitt has received consulting fees from Bayer, AstraZeneca, Merck, Lexicon, Boehringer-Ingelheim, and Phasebio, and has received consulting fees from, and has stock options for, Vifor, KBP Biosciences, Cereno Scientific, SC Pharmaceuticals, SQ Innovations, G-3Pharmaceuticals, Protonintel, Sarfez, and Brainstorm Medical. Dr Pitt has US Patent 9931412, "Site Specific Delivery of Eplerenone to the Myocardium," and US Patent pending 63/045,783 "Histone-Acetylating Agents for the Protection and Treatment of Organ Damage." Dr Pitt has served on the data safety monitoring committee for Mineralys.

- 24 Jahre nach der ersten, unverblühten Offenbarung als – Pardon – *Mietmaul* eines weltweit agierenden Pharmaunternehmens bleibt auch ein 91-Jähriger bei seinen „nachhaltigen“ Prinzipien...
- Sollten Sie am Ende dieser Geschichte noch weiteren Aufklärungsbedarf haben, richten Sie bitte Ihre Fragen an den Verfasser in Ann Arbor, Michigan... (seine genaue Anschrift findet man ... frei im Internet).

Kurzmeldungen

► „Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016“ lautete der Titel einer über 26 Jahre gehenden **Untersuchung zur Alkohol-assoziierten Mortalität in 195 Ländern**, die 2018 im Lancet veröffentlicht wurde.

Schlussfolgerung der Autoren: **„The level of (alcohol) consumption that minimises health loss is zero“!** <https://t1p.de/65vzb>.

- Schon bald nach der Publikation erschienen *kritische Leserbriefe*, welche die o.g. Schlussfolgerung in Frage stellten. Pars pro toto:

„There is no question that heavy drinking is harmful to health and contributes to an excess of deaths and disability globally. But **these findings do not justify the conclusions that the level of alcohol consumption required to minimise health loss is zero** and that efforts should be made worldwide to lower overall population-level alcohol consumption“.

- Eine soeben in *JAMA Open* veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit, die nicht weniger als 107 Kohortenstudien (von 1980 bis 2021) analysierte, gibt den Kritikern von 2018 insofern Recht, als dass es keinen eindeutigen Nachweis für einen Schaden bei gelegentlichen und „low-volume“-Trinkern gibt (bei Frauen und Männern). Bei Männern gilt das auch für „medium-volume“-Trinker. Allerdings keinen Hinweis darauf, dass Alkoholkonsum die Mortalität reduzieren würde (was gerne behauptet wird=).
- Die folgende Tabelle zeigt die Unterschiede zwischen Männern und Frauen nach Menge des konsumierten Alkohols.

Drinking categories by median age	Studies, No./risk estimates, No.	Unadjusted ^a RR (95% CI)	P value	Partially adjusted ^b RR (95% CI)	P value	Fully adjusted ^c RR (95% CI)	P value
Men							
Abstainer	NA	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Any drinker vs abstainer	73/343	1.05 (0.88-1.24)	.52	1.05 (0.89-1.22)	.49	1.12 (0.95-1.34)	.14
Former drinker vs abstainer	20/24	1.24 (1.08-1.42)	<.001	1.29 (1.20-1.39)	<.001	1.39 (1.21-1.58)	<.001
Active drinker vs abstainer, g/d	73/319	0.97 (0.93-1.01)	.09	0.96 (0.92-1.00)	.05	1.05 (0.96-1.15)	.27
Occasional (<1.30)	13/15	0.95 (0.80-1.13)	.58	0.93 (0.85-1.01)	.07	1.00 (0.91-1.09)	.97
Low-volume (1.30 to <25)	66/141	0.84 (0.80-0.89)	<.001	0.87 (0.84-0.91)	<.001	0.94 (0.88-1.01)	.07
Medium volume (25 to <45)	54/70	0.97 (0.89-1.05)	.43	0.94 (0.90-0.98)	.008	1.01 (0.93-1.10)	.81
High volume (45 to <65)	37/41	1.01 (0.91-1.12)	.87	1.07 (1.01-1.12)	.01	1.15 (1.03-1.28)	.01
Higher volume (≥65)	36/52	1.35 (1.23-1.48)	<.001	1.25 (1.16-1.32)	<.001	1.34 (1.23-1.47)	<.001
Women							
Abstainer	NA	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Any drinker vs abstainer	48/226	1.12 (0.88-1.44)	.28	1.03 (0.85-1.26)	.69	1.22 (1.02-1.46)	.04
Former drinker vs abstainer	16/22	1.16 (0.98-1.37)	.08	1.09 (1.03-1.14)	.001	1.27 (1.13-1.43)	<.001
Active drinker vs abstainer, g/d	47/204	0.99 (0.93-1.05)	.64	0.88 (0.84-0.92)	<.001	1.03 (0.92-1.15)	.65
Occasional (<1.30)	15/25	0.87 (0.74-1.01)	.08	0.83 (0.78-0.88)	<.001	0.99 (0.87-1.11)	.82
Low-volume (1.30 to <25)	45/106	0.87 (0.81-0.94)	<.001	0.84 (0.80-0.89)	<.001	0.99 (0.90-1.10)	.90
Medium volume (25 to <45)	37/42	1.16 (1.03-1.31)	.01	1.03 (0.96-1.11)	.44	1.21 (1.08-1.36)	.001
High volume (45 to <65)	17/19	1.12 (0.94-1.34)	.21	1.13 (0.95-1.35)	.15	1.34 (1.11-1.63)	.003
Higher volume (≥65)	11/12	1.77 (1.41-2.21)	<.001	1.37 (1.28-1.47)	<.001	1.61 (1.44-1.80)	<.001

► Bei Männern gab es also bei *gelegentlichem, geringem und moderatem* Konsum *keine* signifikante Assoziation mit der Sterblichkeit. ► Bei Frauen hingegen war das *Risiko bereits bei moderatem Konsum signifikant erhöht*.

Association Between Daily Alcohol Intake and Risk of All-Cause Mortality
<https://t1p.de/3fbif>.

► **Infektionen, die aufgrund ihrer Schwere zu einem stationären Aufenthalt führen, scheinen mit einem signifikant erhöhten Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses assoziiert zu sein.**

- Falls Sie jetzt an Covid denken, wäre das zwar inhaltlich korrekt, zeitlich aber nicht. Denn die finnischen Autoren haben von 2006-2010 bzw. 1986-2005 britische und finnische Daten ausgewertet. Alle Teilnehmer waren zu Beginn der Studie kardiovaskulär gesund. Die Nachverfolgungszeit ging im UK bis zum 31. Januar 2020, in Finnland bis zum 31.12.2016.
- UK Biobank (n=331.683, davon n=54.354 wegen Infektionen hospitalisiert – 11.649 CVD-Ereignisse).
- Drei finnische Kohorten (n=271.533, davon n=68.945 wegen Infektionen hospitalisiert – 9.663 CVD-Ereignisse).

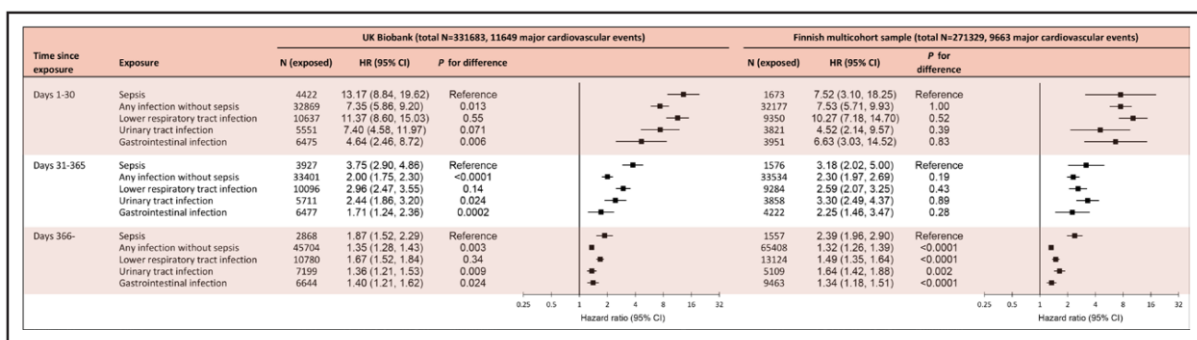


Figure 3. Risk of major cardiovascular event associated with specific infections in the UK Biobank and replication cohorts.

Abgesehen von möglichen Verzerrungen einer nichtrandomisierten Studie: Die in *Circulation* publizierten Zahlen der Tabelle zeigen in beiden Datenbanken - *unabhängig von der Art der Infektion* – ähnlich hohe relative Risiken.

Das ist keineswegs die erste und einzige Arbeit, die auf solche Risiken hinweist: Frühere Arbeiten bezogen sich u.a. auch auf *Influenza* und in den letzten drei Jahren auf *Covid*. Als auslösende Mechanismen diskutieren die Autoren einen infektabedingten, höheren O₂-Bedarf von myokardialen Zellen und den negativen Einfluss von gesteigerten Katecholamin- und Zytokin-Ausschüttungen.

Severe Infection and Risk of Cardiovascular Disease <https://t1p.de/uqudy>.

► Das Robert-Koch-Institut hat (im *Epidemiologischen Bulletin* 14/2023) aktualisierte **Empfehlungen zu Reiseimpfungen** veröffentlicht. Neuerungen gegenüber 2022 sind dabei u.a. die aktualisierte Epidemiologie bei Cholera, Hepatitis A, Hepatitis B, Meningokokken und Typhus sowie eine umfassende Literatur-Aktualisierung. <https://t1p.de/9r33c>.

► Dass **Hunde** treue Hausgenossen, aufmunternde Patientenbegleiter, herausragende Rettungshelfer bei Verschütteten oder perfekte Schnüffler für Infektionen oder gar Tumoren sein können, ist weitgehend bekannt. Nicht so gut bekannt ist ihre Rolle bei der **Prävention von Allergien** – das teilen sie allerdings mit anderen Haustieren.

- Eine Studie von Autoren aus dem japanischen Fukushima in der Zeitschrift *PLoS One* zeigt, dass es **bei haustierexponierten Kleinkindern bis zum Alter von drei Jahren zu einer deutlich verminderten Inzidenz von diversen Allergien kommt**.
 - ▷ Bei Kontakt mit Hunden waren es vornehmlich Allergien auf Eier, Milch und Nüsse;
 - ▷ bei Katzen Eier, Weizen und Sojabohnen;
 - ▷ Hamster fallen hingegen aus der Rolle: Eine Exposition steigert das Risiko einer Nuss-Allergie.
- *Associations between fetal or infancy pet exposure and food allergies: The Japan Environment and Children's Study* <https://t1p.de/d5vlz>.
- Die japanische Arbeit ist allerdings bei Weitem nicht die erste derartige Analyse. Bereits 2018 zeigten Wissenschaftlerinnen aus Göteborg in *PLoS One* die *dosisabhängige Wirksamkeit von Haustierexpositionen bei 7-8-Jährigen: Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion* <https://t1p.de/fdci0>.

▶ **Welche Gedanken, gar „mulmige Gefühle“ es auslösen kann, wenn sich eine Ärztin bei einer Kollegin als Patientin anmeldet**, schildert Alexandra Röllin Odermatt, Hausärztin in Bern und Mitherausgeberin von *Primary and Hospital Care*, der Zeitschrift der *Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin* (entstanden aus den fusionierten allgemeinmedizinischen und internistischen Fachgesellschaften SGAM und SGIM). Lesenswert!

Zur Hilfe - meine Patientin ist (auch) Ärztin! <https://doi.org/10.4414/phc-d.2023.10674>

▶ Unter den vielen Rückmeldungen auf das letzte Benefit (Leitthema „Aktinische Keratosen“) waren zwei, die ich erwähnen möchte.

- Ein Hausarzt aus Bremen (B.L.) schreibt u.a.:
„Ich sehe hier eine dermatologisch betriebene Übertherapie mit teilweise häufiger Einbestellung von Patienten, die überhaupt nicht adäquat aufgeklärt sind. In einer Fortbildungsveranstaltung bekam ich auf ein entsprechendes Statement interessanterweise vom damaligen Chefarzt der hiesigen Dermatologie keinen Widerspruch“. Der Kollege hat Recht.

- Gernot Rueter, langjähriger Hausarzt in Benningen am Neckar (nordöstlich von Ludwigsburg) berichtet über eine *Einzelfallbeobachtung*. Ich zitiere aus seiner Mitteilung:

„Ein Mitte-70-jähriger Patient in der Praxis, die ich gelegentlich vertrete, war wegen einer Polyzythämia vera zunächst mit Hydroxycarbamid behandelt worden. Seit knapp 10 Jahren bekommt er wegen Unverträglichkeit 10 mg/d des Januskinaseinhibitors Ruxolitinib (Jakavi).

Der Mann ist geradezu übersät mit aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen, sogar am Fuß soll eine exophytisch wachsendes Karzinom die nächsten Tage operiert werden. Ein solches Ausmaß von Keratosen und Plattenepithelkarzinomen hatte ich sonst nicht gesehen.

Die Ehefrau berichtete, die Hautveränderungen seien erst nach der Umstellung der Behandlung auf Ruxolitinib aufgetreten.

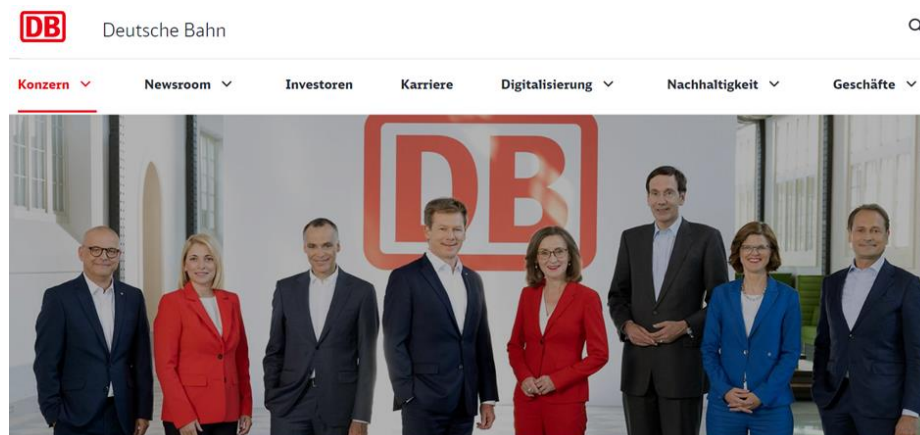
Im Archiv des arznei-telegramms befindet sich folgender Eintrag: „Hautkarzinom - nichtmelanozytäre Hautkrebserkrankungen (NMSC), meist bei längerer Vorbehandlung mit Hydroxycarbamid bzw. vorherigen NMSC oder prämaligen Hautläsionen in der Vorgeschichte; bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen“.

► Günther Egidis Beitrag handelt heute von der „**Renaissance eines alten Antidiabetikums – Glibenclamid**“. **Anlage!**

► Bernd Hontschiks Kolumne ist zwar am 1. April geschrieben, aber dennoch (wie er betont) kein Aprilscherz. Es geht um Innovationen bei den Toilettendeckeln („**Gibt es Intelligenz im Toilettendeckel**“). **Anlage!**

Zu „guter“ Letzt

Ich hoffe auf Ihre Nachsicht, dass ich mich – wenn auch immer nur am Schluss eines Benefits - wiederholt mit dem Thema „Jahrhundertkatastrophe Deutsche Bahn“ beschäftige...)



https://www.deutschebahn.com/de/konzern/konzernprofil/Vorstand_neu

► Aus den **Fragen und Antworten der DB zum Deutschlandticket**

- **„Wie werden Zugausfälle bzw. Verspätungen entschädigt?**
- Wenn Sie mit Ihrem Deutschland-Ticket unterwegs sind und aufgrund einer Verspätung oder eines Zugausfalls im Nahverkehr mind. 60 Minuten verspätet an Ihrem Zielbahnhof ankommen, so **haben Sie pro Fall einen Entschädigungsanspruch in Höhe von 1,50 Euro**.
- **Bitte beachten Sie jedoch, dass Entschädigungsbeträge unter 4 Euro aufgrund einer gesetzlichen Bagatellgrenze nicht ausgezahlt werden.**
- Sie können jedoch mehrere Verspätungsfälle während der Laufzeit ihres Deutschland-Tickets gesammelt beim ServiceCenter-Fahrgastreue oder der Fahrgastreue-Abteilung des von Ihnen genutzten Eisenbahn-Verkehrsunternehmens einreichen, um somit eine Auszahlung zu erhalten. Maximal werden 25% des Wertes Ihres Deutschland-Tickets entschädigt“.

- **NB: *Wer jetzt meint, die katastrophalen Zustände bei der Bahn lägen allein am oben im Bild gezeigten Vorstand der Bahn, springt allerdings zu kurz.*** Die „wahren Täter“ sind nach Überzeugung des Journalisten *Holger Gertz von der Süddeutschen Zeitung* andere...
 - ▷ Titel seines m.E. herausragenden Artikels vom 22.4.2023: **„Die Zerstörer. Nein, die Deutsche Bahn hat sich nicht selbst ins Desaster manövriert. Dieses historische Versagen besorgte wesentlich eine einzige Partei... Eine Abrechnung“**.

Den Text (einer der wenigen aus der SZ, die nicht hinter einer Bezahlschranke stehen, weil man sie diesmal als Abonnent verschenken darf) finden Sie frei unter <https://t1p.de/3nz6z>.

- **NB:** Als nicht gerade tröstlich empfinde ich eine der Schlussfolgerungen von Gertz: **„Nur wenige von uns werden noch leben, wenn die Bahn wieder funktioniert“**

Herzliche Grüße

Michael M. Kochen

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP

Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen
<https://generalpractice.umg.eu/team/>

Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
<https://www.uniklinik-freiburg.de/allgemeinmedizin.html>

AG Infektiologie und Leitliniengruppe Neues Coronavirus, DEGAM

Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
<https://t1p.de/6ykb8>

Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Alle MMK-Benefits sind (auf individueller Ebene) „vogelfrei“..., jede/r kann sich selbst in den Verteiler ein- oder austragen

Anmelden im Benefit-Verteiler: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de

Abmelden im Benefit-Verteiler: mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de

Bei Adressänderungen:

Neue Adresse: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de

Alte Adresse: mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de

Die Wiedergabe der durch Copyright geschützten Benefits in Zeitschriften, Portalen und ähnlichen Foren (elektronisch oder Print) erfordert in jedem Falle eine vorherige schriftliche Genehmigung durch den Autor.

Hinweis gemäß Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO):

In der Verteiler-Datenbank der MMK-Benefits sind ausschließlich e-mail-Adressen (und keine weiteren persönlichen Daten) gespeichert. Sie haben das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen, dieser Speicherung zu widersprechen und die Löschung Ihrer e-mail-Adresse zu beantragen (mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de).