

Finanzielle Interessenkonflikte – bis ins Greisenalter

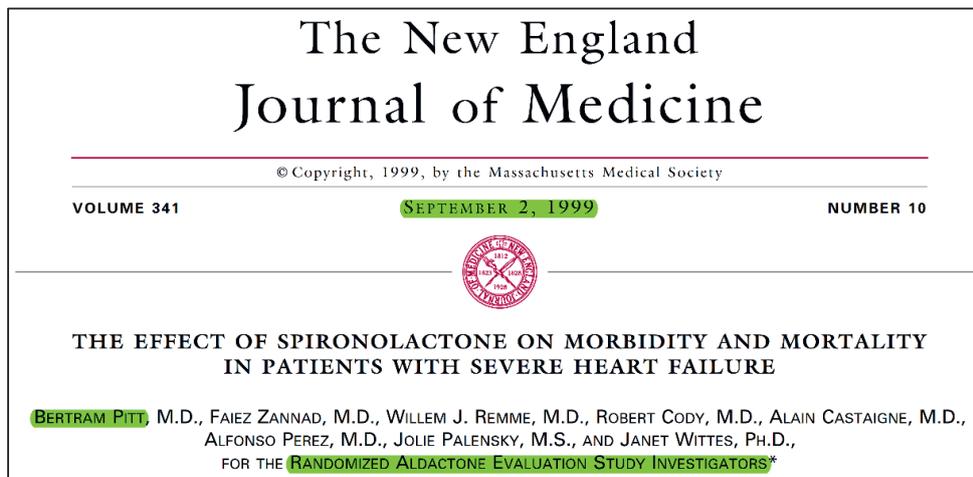
Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

► **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 Medikaments 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:

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

Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- 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.**



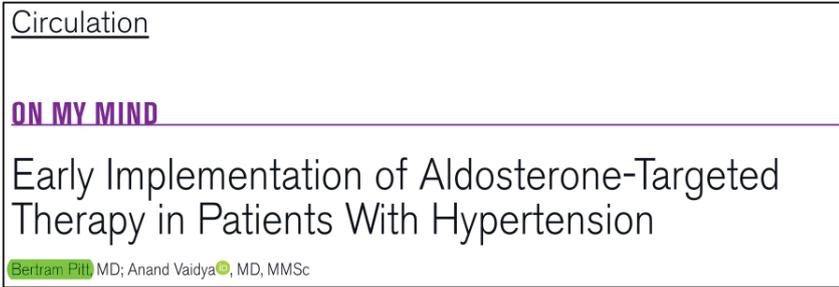
Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP

Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

- 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*.



<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		Partially adjusted ^b		Fully adjusted ^c	
		RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value	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).

Time since exposure	Exposure	UK Biobank (total N=331683, 11649 major cardiovascular events)			Finnish multicohort sample (total N=271329, 9663 major cardiovascular events)		
		N (exposed)	HR (95% CI)	P for difference	N (exposed)	HR (95% CI)	P for difference
Days 1-30	Sepsis	4422	13.17 (8.84, 19.62)	Reference	1673	7.52 (3.10, 18.25)	Reference
	Any infection without sepsis	32869	7.35 (5.86, 9.20)	0.013	32377	7.53 (5.71, 9.93)	1.00
	Lower respiratory tract infection	10637	11.37 (8.60, 15.03)	0.55	9350	10.27 (7.18, 14.70)	0.52
	Urinary tract infection	5551	7.40 (4.58, 11.97)	0.071	3821	4.52 (2.14, 9.57)	0.39
	Gastrointestinal infection	6475	4.84 (2.46, 8.72)	0.008	3951	6.63 (3.03, 14.52)	0.83
Days 31-365	Sepsis	3927	3.75 (2.90, 4.88)	Reference	1576	3.18 (2.02, 5.00)	Reference
	Any infection without sepsis	39403	2.00 (1.75, 2.30)	<0.0001	33534	2.30 (1.97, 2.69)	0.19
	Lower respiratory tract infection	10096	2.98 (2.47, 3.55)	0.14	9284	2.59 (2.07, 3.25)	0.43
	Urinary tract infection	5711	2.44 (1.86, 3.20)	0.024	3858	3.30 (2.49, 4.37)	0.89
	Gastrointestinal infection	6477	1.71 (1.24, 2.38)	0.0002	4222	2.25 (1.46, 3.47)	0.28
Days 366-	Sepsis	2868	1.87 (1.52, 2.29)	Reference	1557	2.39 (1.96, 2.90)	Reference
	Any infection without sepsis	45704	1.35 (1.28, 1.43)	0.003	65408	1.32 (1.26, 1.39)	<0.0001
	Lower respiratory tract infection	10780	1.67 (1.52, 1.84)	0.34	13124	1.49 (1.35, 1.64)	<0.0001
	Urinary tract infection	7199	1.36 (1.21, 1.53)	0.009	5109	1.84 (1.42, 1.88)	0.002
	Gastrointestinal infection	6644	1.40 (1.21, 1.62)	0.024	9463	1.54 (1.18, 1.51)	<0.0001

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 infektbedingten, 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/ugudy>.

► 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.

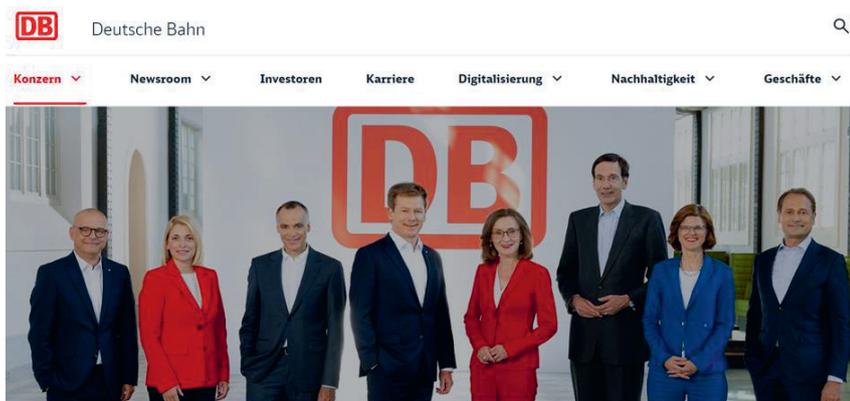
Im Archiv des arznei-telegramms befindet sich folgender Eintrag: „Hautkarzinom - nichtmelanozytäre Hautkrebserkrankungen (NMSC), meist bei längerer Vorbehandlung mit Hydroxycarbamid bzw. vorherigen NMSC oder prämaligen Hautläsionen in der Vorgeschichte; bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko regelmäßige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



► 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).

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

Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Ludwigstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Glibenclamid - Renaissance eines alten Antidiabetikums

Im äußerst lesenswerten Buch „Die Geschichte der Diabetologie. Vom Opium zum Insulin“ von Viktor Jörgens (Kirchheim Verlag, ISBN 978-3-87409-738-3) fand ich ein Kapitel zur Entdeckung der Sulfonylharnstoffe (SH) als Antidiabetika.

Im Frühjahr 1942 grassierte in Südfrankreich eine Typhus-Epidemie, weil die Menschen kriegsbedingt verdorbene Lebensmittel zu sich genommen hatten. Marcel Janbon von der Universitätsklinik Montpellier prüfte den Einsatz eines SH gegen Typhus und beobachtete eigenartige Krämpfe, Störungen des Bewusstseins und sogar einen Todesfall. Er stellte fest, dass das Medikament zu Hypoglykämien führte.

Danach wurde in beiden Teilen Deutschlands der SH Carbutamid als Antidiabetikum getestet. Wegen unklarer Todesfälle wurde es ab 1956 von Tolbutamid (Rastinon®) abgelöst. Bis dahin war der Bedarf an oralen Antidiabetika gering – im Zusammenhang mit dem Krieg waren die meisten Menschen so schlank, dass es fast keinen Typ-2-Diabetes gab.

In den 1970er Jahren erlitt die Verschreibung von SH in der UGPD einen derben Rückschlag (Miller M, Knatterud G, Hawkins B, et al for the University Group Diabetes Program. Diabetes 1976; 25:1129-53 die erste kontrollierte Studie in der Diabetologie): Unter Tolbutamid kam es zu deutlich mehr Myokardinfarkten als unter Placebo!

Die nächste Meilenstein-Studie der Diabetologie, die UKPDS 33 (tinyurl.com/2bhrcvmj), zeigte gut 20 Jahre später bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem Diabetes u.a. mit Hilfe des SH Glibenclamid eine Senkung des HbA1c von 7,9 auf 7,0% – vorrangig bedingt durch weniger mikrovaskuläre Endpunkte.

Eine Substudie der UKPDS (tinyurl.com/2p8bc84d) an 1.704 übergewichtigen Proband*innen zeigte dann überraschender Weise, dass nur Metformin die Gesamtsterblichkeit senken konnte – die eingesetzten SH und Insulin dagegen nicht. Die Erkenntnisse dieser Studie führten dazu, dass Metformin seither als Medikament der ersten Wahl in der Therapie des Typ-2-Diabetes empfohlen wird.

Weil in der UKPDS unter 268 Patient*innen, die Metformin zusätzlich zu einem SH erhalten hatten, die Gesamtsterblichkeit deutlich erhöht war (RR 1,60; 95%-CI 1,02-2,52) wurde seither vor der Kombination aus Metformin und Glibenclamid gewarnt. Allerdings war die Zahl der Proband*innen so klein, dass es problematisch erscheint, generalisierbare Schlussfolgerungen daraus zu ziehen.

- In der 2. Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie Diabetes von 2013 (tinyurl.com/58c9wdh9) empfahlen DEGAM und Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) die Kombination beider Substanzen als eine von drei Optionen für den Fall, dass eine

Metformin-Behandlung allein nicht ausreicht. Die Kombination ist oral zu verabreichen, hat aber eine höhere kardiovaskuläre Mortalität (in methodisch nicht sehr guten Studien), und kann Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme verursachen.

Sind Sulfonylharnstoffe wirklich kardiotoxisch?

Erst durch ein sehr empfehlenswertes Youtube-Video des kanadischen Pharmakologen James McCormack (<https://www.youtube.com/watch?v=pUOC5d0Siws>) war ich auf eine bereits vergessene Diabetes-Studie aufmerksam geworden: ADOPT (tinyurl.com/yc4syczd). In dieser Studie wurden das wegen Kardiotoxizität vom Markt verschwundene Rosiglitazon direkt mit Metformin und Glibenclamid (in den USA Gliburide) direkt miteinander verglichen worden – unter Glibenclamid kam es zu weniger kardiovaskulären Ereignissen als unter den beiden anderen Vergleichs-Substanzen.

(Wegen der Ergebnisse von UKPDS und ADOPT empfiehlt die DEGAM übrigens innerhalb der SH vorrangig Glibenclamid - möglicherweise sind die neueren Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid weniger kardiotoxisch als noch Tolbutamid.)

In CAROLINA (tinyurl.com/4stn47ku) wurden Glimepirid und der DPP4-Hemmer Linagliptin direkt miteinander verglichen: die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse unterschied sich zwischen beiden Substanzen nicht.

Jetzt erschien in der Zeitschrift *Diabetes Care* eine retrospektive, populationsbasierte Kohortenanalyse (tinyurl.com/42dhpuy2). Darin wurden 31.460 Personen mit Diabetes untersucht, deren HbA1c unter Metformin den Wert von 48 mmol/l entsprechend 6,54% überschritten hatte und die mit einem zweiten Antidiabetikum versorgt wurden. Verglichen wurden SH mit DPP4-Hemmer und Thiazolidindionen (Glitazonen). Die Teilnehmenden waren 61 Jahre alt (SH 1,1 Jahre älter), zu 61% männlich (SH 1% mehr Frauen), hatten ihren Diabetes seit 3,8 Jahren und ein durchschnittliches HbA1c von 73 mmol/l entspr. 8,83%. Ko-Morbidität und Ko-Medikation waren nicht signifikant verschieden (in der SH-Gruppe sogar häufiger KHK mit 14,1 vs. 11,6%), allerdings wogen die Patient*innen in der SH-Gruppe weniger (BMI 25-29 kg/m² 28,9 vs. 23,4%, BMI 35-40 kg/m² 18,0 vs. 21,1% und BMI >40 kg/m² 11,8 vs. 16,8%).

Große kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) gab es gleich häufig (HR 1,00, 95%-CI 0,91-1,09), auch die Gesamtsterblichkeit war in beiden Gruppen praktisch identisch (HR 1,03; 95%-CI 0,94-1,13).

Zwar weisen retrospektive Kohorten-Analysen immer ein hohes Bias-Risiko auf – die Patient*innen in der SH-Gruppe wogen deutlich weniger, hatten aber etwas häufiger eine KHK.

Aber die Tatsache, dass hier eine komplette Bevölkerung untersucht worden war, lässt dieses Risiko etwas in den Hintergrund treten.

Es liegen auch systematische Übersichten zum Thema vor:

Eine große Metaanalyse aus 301 Studien (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533506>) fand hinsichtlich von Sterblichkeit, schweren UAW und kardiovaskulären Erkrankungen keinen Unterschied zwischen SH und den übrigen verfügbaren Antidiabetika als Zusatz zu Metformin. Allerdings ereignete sich deutlich häufiger ein Therapieversagen (Nicht-Erreichen einer HbA1c-Senkung unter DPP4-Hemmern; OR 1,37; 95%-KI 1,07-1,76).

Eine Cochrane-Analyse (tinyurl.com/ya8h67vd) schlussfolgerte: Die Kombination von Metformin + SH unterscheidet sich hinsichtlich Sterblichkeit, schwerer UAW und makro- oder mikrovaskulärer Folgekrankheiten nicht von der Kombination mit anderen Antidiabetika (einzige Ausnahme: Hypoglykämien).

In einer retrospektiven Analyse aus den USA wurden SH mit Insulin als Zusatz zu Metformin hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämien untersucht (www.cmaj.ca/content/cmaj/188/6/E104.full.pdf): 178.341 US-Veteranen, bei denen eine Metformin-Behandlung begonnen war, erhielten zusätzlich SH (39.990) oder Insulin (2.948). Unter Insulin kam es zu 121 ersten hypoglykämischen Ereignissen, unter SH zu 466 (30,9 vs. 24,6/1000 Personen-Jahre – adjustierte HR 1,30; 95%-KI 1,06-1,59). Rezidivierende Hypoglykämien gab es unter Insulin noch häufiger (adjustierte HR 1,30; 95%-KI 1,12-1,72).

- ⇒ Insulin führt häufiger zu Hypoglykämien als Sulfonylharnstoffe.
- ⇒ Die DEGAM empfiehlt daher in ihrer Anwenderversion der 2021 aktualisierten NVL Diabetes (tinyurl.com/5prjaprc), unter Behandlung mit Glibenclamid einen HbA1c-Wert von 7,0-7,5% nicht zu unterschreiten – und die Behandlung mit der niedrigst möglichen Dosis zu beginnen.

Es bleibt festhalten:

- SH sind nicht kardiotoxisch,
 - sie führen auch nicht zu einer relevanten Gewichtszunahme,
 - relevante UAW sind Hypoglykämien – darum sollte das HbA1c unter SH nicht zu weit gesenkt werden.
- ⇒ Aus all den Gründen **empfiehlt** die **DEGAM Glibenclamid** als **anti-hyperglykämische Substanz der zweiten Wahl nach Metformin** – oder ersatzweise, wenn Metformin nicht vertragen wird. (**1.** Einschränkung: Patient*innen mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen sollten als zweite Substanz Empagliflozin oder nachrangig Liraglutid erhalten. **2.** Einschränkung: bei eGFR < 30 ml/min sollten wegen des Risikos für Kumulation und damit Hypoglykämien keine Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden)

Nachtrag zum letzten Beitrag vom 24.3.2023 „SGLT-2-Hemmer für Alle?“: Herbert Bachler aus Innsbruck wies mich auf einen fehlerhaften Satz zur Studie EMPA-REG OUTCOME hin: es sollte heißen: „Die Senkung der Sterblichkeit durch Empagliflozin bei bereits lange vorbehandelten Personen mit Diabetes war weder durch eine Senkung des Blutdrucks noch durch eine Senkung der Blutglukose vermittelt. Auch die Rate an Herzinfarkten und Schlaganfällen wurde in EMPA-REG OUTCOME **nicht** signifikant gesenkt“. Danke für's aufmerksame Lesen und die Rückmeldung!

Dr. med. Günther Egidi, Bremen
guenther.egidi@posteo.de

Gibt es Intelligenz im Toilettendeckel?

Neues vom biologischen Reichtum

Heute ist Samstag, der erste April. Da ist es guter alter Kolumnistenbrauch, mit einem Aprilscherz aufzuwarten. Deswegen erzähle ich heute die Geschichte von der intelligenten Toilette: Viele der besten Wissenschaftler unseres Landes tummeln sich in den dreißig Instituten der Max-Planck-Gesellschaft. Einer von Ihnen gehört zum Stuttgarter Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme, und er ist sehr besorgt über den Zustand unseres Gesundheitswesens. Daher arbeitet er intensiv an dessen Umgestaltung mit Hilfe von „kostengünstigen, kompakten, massenproduzierbaren, wegwerfbaren und benutzerfreundlichen Geräten, die eine ständige Gesundheitsüberwachung für große Bevölkerungsgruppen ermöglichen.“ Was könnte er damit meinen? Und jetzt kommt der Gedankensprung, der einen normalen Wissenschaftler von einem genialen Wissenschaftler unterscheidet: Es geht um Urin!

Urin ist eine biologische Flüssigkeit, ungiftig und ungefährlich. Urin wird täglich auf der ganzen Welt von jedem Menschen und in großen Mengen produziert. Urin kann schmerzlos und ohne weitere Beeinträchtigungen gewonnen werden. Urin weist größten biologischen Reichtum auf: Urin enthält über 4500 Stoffwechselprodukte. Trotzdem wird Urin immer noch achtlos entsorgt, weggespült, weder verarbeitet noch überwacht. Toilettenbasierte Gesundheitsüberwachungsinstrumente in Form von intelligenten Toiletten könnten eine präventive, kontinuierliche, digitalisierte Information zu Hause, am Arbeitsplatz und unterwegs zur Früherkennung von Krankheiten bieten und gleichzeitig über das Internet mit Servern der künstlichen Intelligenz verbunden sein. So könnte man rund um die Uhr den Gesundheitszustand der „Nutzer“ erfassen, interpretieren und für frühzeitige Interventionen sorgen. Einen besseren Parameter für eine kontinuierliche Gesundheitsüberwachung als den Urin gibt es nicht.

Was lag also näher als die Entwicklung von intelligenten Toiletten. Das MPI in Stuttgart favorisiert ein Modell der Stanford University in Kalifornien: Eine mit Minicomputern, Minikameras und einer Reihe von Sensoren ausgerüstete Klobrille misst die Frequenz des Wasserlassens, die Urinmenge, die Dauer der Entleerung und die Flussrate, sowie Parameter wie spezifisches

Gewicht, pH-Wert, Bilirubin, Leukozyten, Nitrite, Proteine, Urobilinogen, Glucose, Erythrozyten und Ketone. Die Kameras analysieren die Analrosette, die so individuell ist wie ein Fingerabdruck, und können die Befunde auf diese Weise personalisieren. Die Sensoren erkennen bislang erst zehn Krankheiten, aber die Erfinder planen längst, alle nur erdenklichen Analysefunktionen in diese intelligente Toilette zu integrieren.



© Nature Reviews Urology / Springer Nature Limited

In fortgeschrittener Erprobungsphase befindet sich auch der K2, ein Klobrillenaufsatz der israelischen Firma Olive Diagnostics, der im Januar 2023 auf der Consumer Electronics Show (CES), der größten Elektronikmesse der Welt in Las Vegas, für Aufsehen sorgte. Der Apparat kann an jedem Toilettentyp befestigt werden, erkennt die molekulare Zusammensetzung des Urins und erstellt individuelle Diagnosedaten, die direkt mit einer mobilen Applikation cloudbasiert online verlinkt werden. Die Individualisierung der Daten geschieht auch beim K2 mit Hilfe der Analrosette. Der K2 kombiniert Spektroskopie mit künstlicher Intelligenz, erkennt Substanzen wie rote Blutkörperchen, Eiweiße, Elektrolyte, Keton, Glukose, Kreatinin und Bakterien und lässt bei laufendem Harnstrahl eine sofortige Molekularentdeckung und darauf aufbauende Diagnostik zu. Olive Diagnostics freut sich schon darauf, das Konzept in Haushalte und Kliniken rund um den Globus einzuführen.

Die Geschichte der intelligenten Toiletten steht noch ganz am Anfang, sie ist längst nicht zu Ende geschrieben. Aber zwei Dinge stehen jetzt schon fest: Erstens hatte ich bislang unter einem Klodeckel keine Intelligenz vermutet, Intelligenz muss also ganz neu definiert werden. Und zweitens – und das ist das eigentlich Beunruhigende – ist die intelligente Toilette schon lange kein Aprilscherz mehr.