

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

wer Anfang des Monats die diesjährigen Nobelpreise erhalten hat, dürften die meisten von Ihnen wissen (in der Medizin waren das die Biochemikerin *Katalin Karikó* und der Immunologe *Drew Weissman* - die maßgeblichen Erfinder der mRNA-Technologie, die zur Entwicklung der Corona-Impfstoffe führte).



© Peggy Peterson/Penn Medicine

► **Welche Vorgänge sich jedoch hinter den Kulissen des Nobelkomitees abspielen (insbesondere was die Benachteiligung von Frauen anbetrifft [6,4%]), dürfte bislang nur wenigen bekannt sein.**

Die *Süddeutsche Zeitung* (danach auch der *Spiegel*) hat dazu einen Kenner der Szene interviewt - den aus Schweden stammenden, als Privatdozent an der Universität Düsseldorf tätigen Medizinhistoriker *Nils Hansson*. Sein am 5. Oktober 2023 veröffentlichtes Buch trägt den Titel „*Wie man keinen Nobelpreis gewinnt*“. *Auszüge aus diesem Interview können Sie am Schluss dieses Kapitels lesen.*

Zuvor noch einige **Fakten zum Preis**:

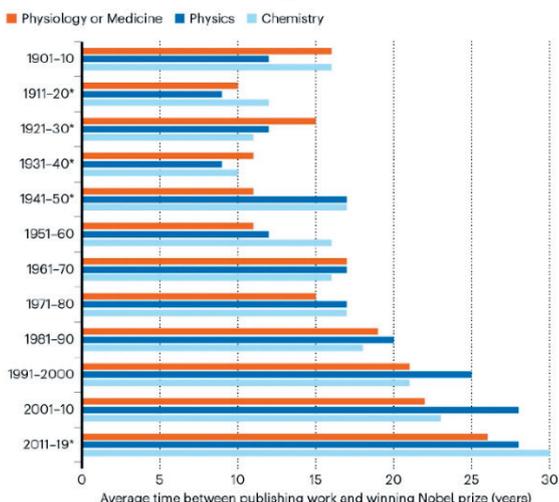
- Alfred Nobel (der mit der Erfindung des Dynamits zum Multimilliardär wurde) legte in seinem Testament fest, dass der Zinsertrag seines Vermögens zu fünf gleichen Teilen auf die Nobelpreise verteilt werden und welche Institutionen darüber entscheiden sollten:
 - ▷ Physik, Chemie, Literatur und Wirtschaft (*Königlich Schwedische Akademie der Wissenschaften*),
 - ▷ Physiologie oder Medizin (*Karolinska-Institut, Stockholm*),
 - ▷ Frieden: Norwegisches Nobel-Komitee (*fünf vom norwegischen Parlament ernannte Personen*),
 - ▷ Wirtschaftswissenschaften (*erst seit 1969 vergeben*): Das Preisgeld wird nicht aus dem Vermögen von Nobel, sondern von der Schwedischen Reichsbank gestiftet.
 - ▷ Die Mathematik als rein theoretische Wissenschaft wurde von Nobel ausgeschlossen.

- **Liste aller bisherigen Nobelpreisträger** <https://t1p.de/j1i8>

- Früher gab es für die Preise keine fixe Höhe: Die Summe wurde von den Zinsen auf Nobels Vermögen finanziert. Seit 2023 beträgt das Preisgeld 11 Millionen schwedische Kronen (ca. 945.000 Euro) *je Kategorie*.
- Verglichen mit den **Summen, die für die höchstdotierten Wissenschaftspreise in Deutschland vergeben werden**, sind die **Gelder für die Nobelpreise geradezu bescheiden**:
 - ▷ Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis für wegweisende Forschungsarbeiten: Förderung 2.5 Millionen €/Person, Übersicht unter <https://t1p.de/fbuol>
 - ▷ Die Alexander von Humboldt-Professur holt internationale Spitzenforscher an deutsche Universitäten: Förderung bis zu 5 Millionen Euro pro Person. 2020 bis 2022 (wegen Corona-Pause alle in 2022 verliehen): 21 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, davon alleine sieben im Fach künstliche Intelligenz <https://t1p.de/2ks49>.
- Der o.g. Medizinhistoriker *Nils Hansson* wurde in einem Interview im *Spiegel* gefragt, **ob der diesjährige Preis für Katalin Karikó und Drew Weissman nicht zu spät komme**. Seine Antwort: „Ich gehe davon aus, dass das Komitee Karikó und Weissman schon über viele Jahre begutachtet hat. Aber wie üblich **haben die Juroren abgewartet, bis die Kandidaten alle anderen maßgeblichen Preise erhalten haben**. Erst dann ist der Nobelpreis dran“. [Weissman erhielt 2022 u.a. den Robert-Koch-Preis (120.000 €); Karikó 2022 u.a. den Paul-Ehrlich-und-Ludwig-Darmstaedter-Preis (120.000 €)]
- Die Zeitspanne von der Entdeckung bis zur Preisverleihung, oft viele Jahrzehnte, ist seit den Anfängen (1901) bis heute kontinuierlich gewachsen. **Diese Entwicklung widerspricht dem Wunsch des Stifters Nobel, es sollten Arbeiten „aus dem verflossenen Jahr“ gewürdigt werden**.
- Von dieser Vorgabe hat sich das Komitee längst verabschiedet, sagt der oben zitierte *Nils Hansson*. Nur ein einziges Mal, vor 100 Jahren, habe es einen Medizinpreis für eine Entdeckung desselben Jahres gegeben (1923, *Frederick Banting* und *John Macleod*; Insulin). In der Regel lägen die gekürten Leistungen zum Zeitpunkt der Ehrung bis zu 40 Jahre zurück; auch die Arbeiten, für die *Karikó* und *Weissman* 2023 geehrt werden, seien schon vor 20 Jahren publiziert worden.
- Eine Publikation in *Nature* <https://t1p.de/6es6a> demonstriert diese Entwicklung:

DECADES-LONG DELAY

The time between publication and Nobel recognition has increased in all three scientific award categories.



Average time between publishing work and winning Nobel prize (years)

*These decades contain years in which Nobel Prizes were not awarded, or cases in which data are not available for the whole decade.

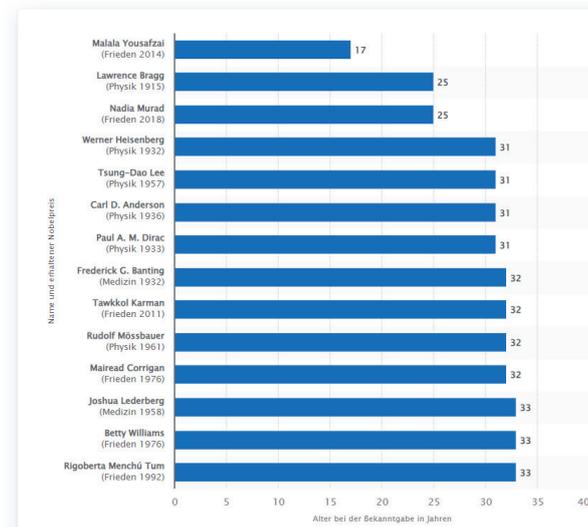
Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP

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

- Und noch ein Detail: Das junge **Alter** weniger Preisträger (Tabelle: Statista 2023)

Alter der jüngsten Nobelpreisträger von 1901 bis 2022

(zum Zeitpunkt der Bekanntgabe)



- **Zwei Preisträger haben bislang den Nobelpreis freiwillig abgelehnt:** Jean Paul Sartre 1964, der aus Prinzip keine Ehrungen akzeptierte, und Le Duc Tho, der 1973 zusammen mit Henry Kissinger für die Aushandlung des Vietnam-Friedens ausgezeichnet werden sollte.

Hier nun, wie angekündigt, einige Auszüge aus dem Interview mit Nils Hansson in der SZ:

„Ihr Buch heißt „Wie man keinen Nobelpreis gewinnt“. Ein Weg wäre auf alle Fälle: indem man eine Frau ist.

Ja, das ist ein internationales Muster: Frauen bekommen in den vergangenen Jahren zwar nach und nach mehr Preise, aber die wichtigen, sichtbaren, hochdotierten gehen meist an Männer.

Warum?

Frauen verdienen weniger, sie werden weniger oft befördert, und sie werden in der Wissenschaft seltener zitiert. Bekannt ist der sogenannte Matilda-Effekt: Wegen einer Art gesellschaftlichen Voreingenommenheit werden die Beiträge von Wissenschaftlerinnen nicht nur ignoriert, sondern auch unterdrückt. Das führt dann zum Gender Award Gap, der Preislücke eben.

Und was kann man dagegen tun?

Bei manchen Nachwuchspreisen, die etwa bis 35 vergeben werden, würde es schon helfen, wenn nicht das biologische Alter zählt, sondern das akademische, weil Frauen aus Familiengründen oft länger zu Hause sind als Männer. Man sollte die Vergabe transparenter und zugänglicher gestalten – auch beim Nobelpreis.

...

Für mehr Preisträgerinnen müsste sich vielleicht auch die Besetzung des Komitees ändern. Menschen neigen dazu, jemanden zu unterstützen, der einem ähnlich ist.

Wir wissen ja nicht, wie viele Frauen überhaupt nominiert wurden in den letzten 50 Jahren. Es kann sein, dass die wissenschaftliche Community nicht genug Frauen vorschlägt. Ich habe aber in einem Vortrag vor dem Komitee auch argumentiert, dass man diese Verantwortung nicht abschieben kann. Da müssen die Komitee-Mitglieder selbst aktiv werden und gezielt nach Frauen suchen.

Aber in der Vergangenheit haben nicht immer die Vorschläge gefehlt. Berühmt etwa ist das Beispiel der Physikerin Lise Meitner, die entscheidend zur Entdeckung der Kernspaltung beitrug und 48-mal nominiert war.

Und gewonnen hat dann ihr Kollege Otto Hahn, ja. Es stimmt eben nicht, dass nur die Besten den Nobelpreis bekommen. Mein Eindruck ist übrigens auch, dass die Danksagungen von Frauen tendenziell länger sind. Dass sie sehr die Leistung von Kollegen betonen. Für das Nobelkomitee ist das auch wieder ein No-Go: Die bedankt sich zu sehr bei allen anderen, offenbar steht ihre Leistung nicht an erster Stelle.

Andersrum haben Männer wie James Watson und Francis Crick den Nobelpreis bekommen, deren Entschlüsselung der DNA wesentlich auf der Arbeit einer Kollegin beruhte. Haben sie sich jemals bei Rosalind Franklin bedankt?

Vor ein paar Monaten habe ich mir die Dankesrede der beiden beim Nobelpreis genau angesehen. Es wäre so einfach gewesen, Franklin zu erwähnen und sich für ihre wichtige Leistung zu bedanken. Aber sie haben es nicht getan. Nicht mal nach dem Erhalt dieses Preises".

...

Zu den Erfindungen, die nie mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, gehören etwa Dialyse, Narkose und Ultraschall. Über welches Beispiel staunen Sie selbst noch?

Etwa über Themistocles Gluck, einen Orthopäden, der Ende des 19. Jahrhunderts schon künstliche Gelenke geschaffen hat. Das ist ja eine der am häufigsten durchgeführten Operationen heutzutage! Aber damals hieß es, na ja, so richtig funktioniert das nicht in der Praxis, und dieser Gluck hat ja nicht mal einen Lehrstuhl. Manche Entdeckung ist zu visionär für den Nobelpreis. Andersrum ist es oft ein Problem, wenn die Forscher als zu Mainstream gelten. Die Herzchirurgie in den 1950er- und 1960er-Jahren etwa: Sehr viele waren in dem Feld tätig, das Komitee sagte also: unmöglich, aus diesen Hunderten nur zwei oder drei herauszugreifen.

Einer der berühmtesten Nicht-Gewinner, den sie im Buch nennen, ist Sigmund Freud.

Freud war 33-mal nominiert. Nicht nur für den Medizinpreis, sondern auch für den Literaturpreis. Und das war sein Problem: Die Literaten sagen, der soll doch zur Medizin gehen, und die Mediziner sagten, der ist viel zu literarisch. Wenn man so eine Art Tausendsassa ist, hat man ebenfalls wenig Chancen.

Was ist aus Ihrer Sicht heute eine Erfindung, die total unterschätzt wird?

Das Cochlea-Implantat etwa. Damit können viele Menschen wieder hören, da könnte ich mir vorstellen, dass es dafür doch noch einen Nobelpreis gibt. Oder Richard Doll wäre ein Kandidat, ein britischer Arzt, der erstmals den Zusammenhang zwischen Zigaretten und Krebsrisiko herstellte".

NB: Alfred Nobel schrieb in seinen Vorgaben ausdrücklich, die Preise sollten verliehen werden "to those who, during the preceding year, shall have conferred the greatest benefit to mankind"...

► Die Dünnmacher

Seit Ende Juli dieses Jahres ist in Deutschland der **GLP-1-Rezeptor-Agonist (GLP1-RA) Semaglutid zur Reduktion des Körpergewichts zugelassen** - für Menschen mit einem BMI ≥ 30 (oder ≥ 27 , wenn eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung vorliegt, z.B. Typ-2-Diabetes, Hypertonie oder kardiovaskuläre Erkrankung). Zusammen mit einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität kann dieses Medikament Gewichtsreduktionen von bis zu 15 % erzielen (andere Substanzen noch mehr).

[Semaglutid weist zwei unterschiedliche Zulassungen auf: Ozempic®, Maximaldosis 1,0 mg, zur Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Wegovy®, Maximaldosis von 2,4 mg zur Therapie von Menschen mit Adipositas].

Auf dem deutschen Markt gibt es inzwischen weitere gewichtsreduzierende Arzneisubstanzen (mehrere andere sind in der Warteschlange):

Medikament	Art des Medikaments	mittlere Gewichtsreduktion (in Studien)	Begleitmedikation	Dosierung
Semaglutid	GLP-1-Rezeptoragonist	9,6 kg Gewichtsreduktion nach 68 Wochen	Metformin, SGLT-2-Inhibitoren, Thiazolidinedione, Sulfonylharnstoff	2,4 mg wöchentlich s.c. (Davies et al., Lancet, 2021)
Tirzepatid	Dualer GIP- und GLP-1-Rezeptoragonist	9,5 kg Gewichtsreduktion nach 40 Wochen	keine	15 mg wöchentlich s.c. (Rosenstock et al., Lancet, 2022)
Dulaglutid	GLP-1-Rezeptoragonist	4,0 kg Gewichtsreduktion nach 52 Wochen	Metformin	4,5 mg wöchentlich s.c. (Frias et al., Diab Care, 2021)
Liraglutid	GLP-1-Rezeptoragonist	6,4 kg Gewichtsreduktion nach 56 Wochen	Metformin, Thiazolidinedione, Sulfonylharnstoff	3 mg täglich s.c. (Davies et al., JAMA, 2015)

Lautenbach A, et al. Hamb. Ärztebl. 2023

Diese Nachrichten wären unter normalen Umständen kaum der Rede wert, wenn nicht ein **weltweiter Run auf die neuen „Abnehmspritzen“** eingesetzt hätte (vorher gab es lediglich relativ unwirksame bzw. UAW-belastete Mittel wie Fenfluramin oder Orlistat). Das konnte man bereits beim Anstieg der Sucheingaben in Google™ ablesen, s. nachfolgende Abbildung <https://t1p.de/n7shs> (nicht frei):

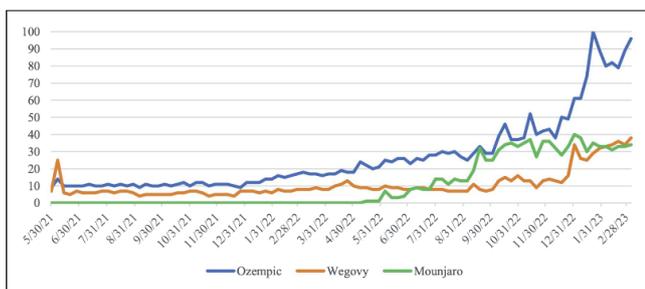


Figure 5. Relative search volume of “Ozempic” vs “Wegovy” vs “Mounjaro”—June 2021 to February 2023.

Mounjaro = Tirzepatid

NB: Auf TikTok waren bereits Mitte Januar 2023 für Videos mit dem Hashtag „Ozempic“ über 400 Millionen Aufrufe getätigt worden.

- **Nachfolgend eine limitierte Auswahl von medizinischen und ökonomischen Aspekten zu Produkten, die ein riesiges Geschäft versprechen:**
 - ▷ **Gigantischer Markt:** Der bestehende und künftig zu erwartende Markt für die neuen Mittel stellt einen „*kometenhaften Aufstieg*“ einer Medikamentengruppe dar (*Science*): Nach Vorhersagen der (interessenskonfliktfreien?) *World Obesity Foundation* werden die Kosten für Adipositas/Übergewicht im Jahre 2035 weltweit *mehr als 4 Billionen US-Dollar* erreichen.
 - ▷ **Goldgräberstimmung:** Jürgen Schmieder und Berit Uhlmann von der SZ schreiben, dass der Markt für Abnehmmittel (beteiligt sind gleichfalls Eli Lilly und Pfizer – alle drei Unternehmen arbeiten auch an oralen Applikationsformen) bis 2030 auf 184 Mrd. USD pro Jahr wachsen wird <https://t1p.de/og57v> (Bezahlschranke!)
 - ▷ **BIP Dänemark:** Ozempic/Wegovy-Produzent Novo Nordisk hat alleine in 2022 einen Gewinn von 9,2 Mrd. Euro erzielt. Der Gewinn soll in 2023 um 37% wachsen. *Das dänische Bruttoinlandsprodukt liegt nach Prognosen*

heuer bei 380 Mrd. Euro (+ 1,2%) – ohne die Pharmaunternehmen wäre das Land in eine Rezession gerutscht.

- ▷ **Interessengeleitete Werbung** taucht in rascher Folge auf diversen Foren und in wissenschaftlichen Zeitschriften auf.

Nur eines von mehreren Beispielen:

Nach einem Bericht im Investigativportal der Tagesschau vom 5.10.2023 <https://t1p.de/vceny> (von Johannes Edelhoff [NDR] und Markus Grill [WDR]) äußerte sich Jens Aberle, Präsident der Adipositas-Gesellschaft, im Februar dieses Jahres auf einer von der Science Media Center (SMC) veranstalteten Pressekonferenz u.a. so: „Die neuen Medikamente seien Gamechanger“, „Nebenwirkungen gibt es immer, aber diese sind verhältnismäßig überschaubar“. Dutzende Medien in ganz Deutschland griffen die Schlagworte auf.

Die Autoren schreiben, dass den Journalisten allerdings nicht mitgeteilt wurde, dass Aberle Geld von Novo Nordisk erhält. Alle anderen Experten auf der Pressekonferenz gaben Interessenkonflikte an – Aberle nicht. Laut SMC-Geschäftsführer Volker Stollorz hatten die Veranstalter Aberle im Vorfeld nach den Geldern gefragt hatten, die er von Pharmafirmen erhält, doch "Herr Aberle hat uns gegenüber keine ausdrücklichen Interessenkonflikte angegeben". Auf der Webseite der Adipositas-Gesellschaft sind die Transparenzangaben von Aberle allerdings sichtbar (die Journalisten hätten vielleicht mal nachsehen können) ...

- ▷ **Fälschungen von Ozempic** sind inzwischen im Umlauf, vor denen das Regierungspräsidium Freiburg warnt <https://t1p.de/qcz0d> (die AkdÄ informierte darüber am 6.10. in einer drug safety mail; Europol ermittelt). Siehe auch FAZ <https://t1p.de/pwz1r>.
- ▷ **GLP1-RA wirken nur so lange, wie sie appliziert werden** (lebenslange Zufuhr?).
- ▷ **Pharmakotherapien: Alternative zur metabolischen Chirurgie?** So heißt der Titel einer aktuellen Arbeit in der Zeitschrift des BDI „Innere Medizin“ <https://t1p.de/lizs0> (nicht frei).
- ▷ **Keine Verordnungen mehr ausstellen:** Dazu wurden im UK alle Ärztinnen und Ärzte aufgefordert, um die erhebliche Mangellage (durch massenweise off-label-Verschreibungen) nicht noch weiter zu verstärken.
- ▷ **UAWs der neuen Medikamente:** Inzwischen ist auch evident, dass diese keineswegs so „verhältnismäßig überschaubar“ sind.

Table 2. Risks of Biliary Disease, Pancreatitis, Bowel Obstruction, and Gastroparesis Among Users of GLP-1 Agonists vs Bupropion-Naltrexone

Outcomes	GLP-1 agonists, HR (95% CI) ^a		Bupropion-naltrexone
	Crude	Adjusted ^b	
Primary analysis			
Biliary disease	1.48 (0.88-2.47)	1.50 (0.89-2.53)	1 [Reference]
Pancreatitis	10.33 (1.44-74.40)	9.09 (1.25-66.00)	1 [Reference]
Bowel obstruction	5.16 (1.27-21.00)	4.22 (1.02-17.40)	1 [Reference]
Gastroparesis	3.31 (1.04-10.50)	3.67 (1.15-11.90)	1 [Reference]
Sensitivity analyses			
Exclusion of hyperlipidemia			
Biliary disease	1.50 (0.88-2.56)	1.46 (0.84-2.51)	1 [Reference]
Pancreatitis	9.80 (1.36-70.79)	7.99 (1.10-58.30)	1 [Reference]
Bowel obstruction	4.43 (1.08-18.20)	3.63 (0.87-15.10)	1 [Reference]
Gastroparesis	3.32 (1.04-10.60)	3.67 (1.14-11.80)	1 [Reference]
Analysis with less-restrictive obesity definition ^c			
Biliary disease	1.29 (0.92-1.80)	1.20 (0.85-1.69)	1 [Reference]
Pancreatitis	6.19 (1.99-19.30)	5.94 (1.90-18.60)	1 [Reference]
Bowel obstruction	3.11 (1.28-7.54)	2.44 (1.00-5.95)	1 [Reference]
Gastroparesis	2.11 (1.09-4.09)	2.35 (1.20-4.58)	1 [Reference]
E-values for adjusted HRs^d			
Biliary disease	2.36		
Pancreatitis	17.67		
Bowel obstruction	7.91		
Gastroparesis	6.80		

Abbreviations: GLP-1, glucagon-like peptide 1; HR, hazard ratio.

^a Either semaglutide or liraglutide user.

^b Hazard ratios adjusted for by age, sex, alcohol use, smoking, hyperlipidemia, and abdominal surgery in the last 30 days.

^c Analysis that included patients without a diabetes code with or without an obesity code.

^d E-values represent the HRs for the association of an unmeasured confounder (in this study's case, body mass index) with GLP-1 agonists and the study's 4 outcomes. E-values with HRs at least 2 suggest that such confounders are unlikely to change study results.

▷ Die oben gezeigte Abbildung stammt aus dem JAMA (*Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss* <https://t1p.de/3f7r0>) und zeigt erhebliche Risiken u.a. für Pankreatitis und Ileus (über mögliche Suizidalität wird sich die EMA im November 2023 äußern)

- **Quintessenz:** Wir wissen bereits einiges über GLP-1-Rezeptor-Agonisten, aber bei weitem noch nicht genug, vor allem, was die *langfristige Nutzen-Schaden-Relation* anbetrifft. Insbesondere für Hausärztinnen und Hausärzte gilt es, dem verständlichen Druck vieler Patienten nicht leichtfertig nachzugeben und die „Dünnmacher“ als harmlose Arzneimittel anzusehen.

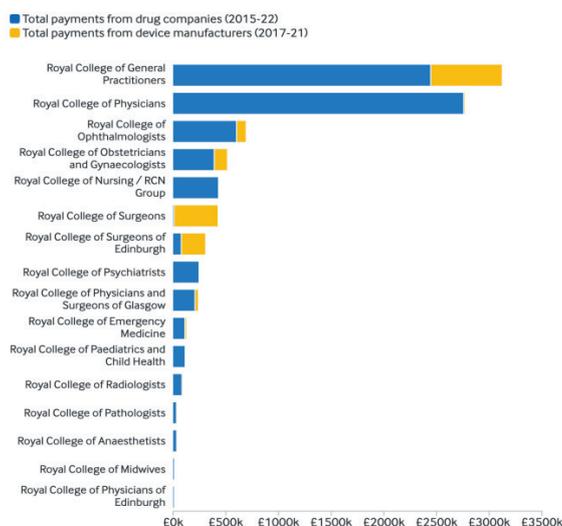
Ausgewählte Literatur frei im Netz:

- *Dickes Geschäft: Semaglutid (Wegovy) zur Gewichtsabnahme* https://www.arznei-tele-gramm.de/html/2023_08/2308057_01.html;
- *Adipositas therapie:* Erstmals ein wirksames Abnehmmedikament <https://t1p.de/gnqd7>;
- *Tirzepatid once weekly for the treatment of obesity* <https://t1p.de/4pni3>;
- *Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss* <https://t1p.de/s1wrl>;
- *Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation* <https://t1p.de/ulwcd>.

Kurzmeldungen

▷ Die **Royal Colleges im UK haben (laut BMJ) seit 2015 annähernd 10,5 Millionen Euro von Unternehmen der Pharmazie und medizinischen Geräteindustrie erhalten** – Tendenz steigend. An der Spitze der Einnehmer: *Royal College of General Practitioners* und *Royal College of Physicians*. Größter Spender: Novo Nordisk (s.o., „Die Dünnmacher“)

Industry payments to royal medical colleges



Sources: Disclosure UK and Transparent MedTech

Medical royal colleges receive millions from drug and medical devices companies <https://www.bmj.com/content/382/bmj.p1658>

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

► Topische NSAR

Wer seine Kenntnisse bei den **topischen nichtsteroidalen Antirheumatika** auffrischen möchte, kann das *auf einer Druckseite* tun <https://t1p.de/sxf1w>.

► paVK-Progressionsrisiko: OP besser als Trainingstherapie?

Kein statistisch signifikanter Unterschied, sagt ein systematischer Review & Metaanalyse aus den USA (9 RCTs mit 1477 Patienten, Nachverfolgung: 3.6 Jahre):

TABLE 2. Limb-Related Outcomes and Survival After Invasive Versus Noninvasive Treatment for Intermittent Claudication

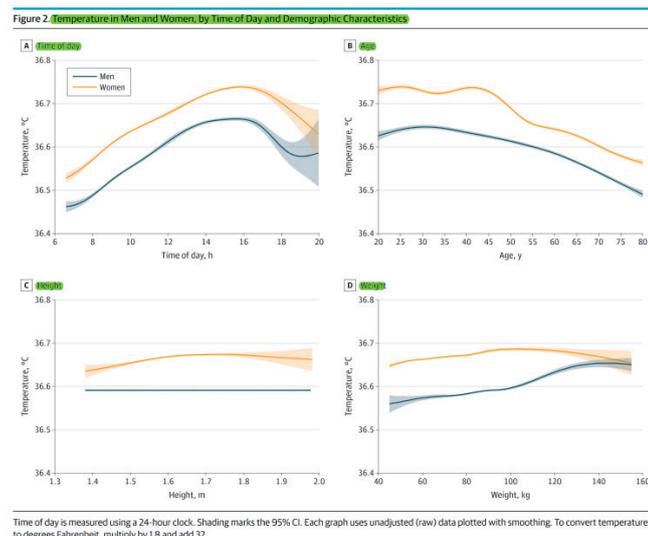
Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI) per 1000 person-year or %		Relative effect (95% CI)	P	P ² (%)	No. participant (studies)	Certainty of evidence (GRADE)
	Risk with invasive treatment	Risk with noninvasive treatment					
Progression to CLTI	5 (2-8)	6 (3-10)	FE RR 0.77 (0.35-1.69)	0.51	0	1072 (6 studies)	Moderate
Follow-up; mean 3.7 y, median 3.6 y	—	—	RE RR 0.77 (0.35-1.69)	—	—	—	—
Amputation	2 (1-4)	2 (0-3)	FE RR 1.69 (0.54-5.26)	0.36	0	1350 (8 studies)	Moderate
Follow-up; mean 3.7 y, median 3.6 y	—	—	RE RR 1.69 (0.54-5.26)	—	—	—	—
Total no. revascularizations	450 (340-550)	100 (60-140)	FE RR, 3.07 (2.65-3.57)	<0.00001	83	1276 (8 studies)	Moderate
Follow-up; mean 3.7 y, median 3.6 y	—	—	RE RR, 4.15 (2.80-6.16)	—	—	—	—
All-cause mortality	8.0 (3.2-12.9)	7.6 (3.3-11.8)	FE HR, 1.22 (0.89-1.68)	0.23	2%	1477 (9 studies)	Moderate
Follow-up; mean 2.7 y, median 2 y	—	—	RE HR, 1.26 (0.88-1.69)	—	—	—	—

CLTI indicates chronic limb-threatening ischemia; FE, fixed effect model; HR, hazard ratio; RE, random-effects model; RR, rate ratio.

Long-Term Outcomes of Exercise Therapy Versus Revascularization in Patients With Intermittent Claudication <https://t1p.de/d6g41> (nicht frei)

► Orale Körpertemperatur: Welche Unterschiede bestehen?

Aus der US-amerikanischen Universität Stanford (zwei Abteilungen, Allgemeinmedizin und Innere Medizin, 618.306 ambulante Patientenkontakte über 9 Jahre) stammt eine Arbeit über die mittlere Normaltemperatur: 36.64 °C (Bereich 36.24 - 36.89 °C) - höher bei Frauen, größerer Körpergröße und -gewicht, niedriger im Alter und am Abend.



Defining Usual Oral Temperature Ranges in Outpatients Using an Unsupervised Learning Algorithm <https://t1p.de/o1qnz> (nicht frei)

► Corona

Schon lange nichts mehr von diesem Thema gehört? Wenn man heute noch etwas über SARS-CoV-2 und COVID schreiben will, schaut man sich eher ängstlich um und fragt sich, wen das heute noch interessieren könnte. Nicht so wenige...

Die Häufigkeit der Infektionen steigt in den Herbst- und Wintermonaten, weil sich viele Menschen in (oft schlecht gelüfteten) Innenräumen aufhalten. Aufgrund der hohen Bevölkerungsimpunität durch Impfungen und COVID-Erkrankungen sowie der relativ niedrigen Pathogenität der aktuellen Omikron-Varianten (z.Zt. Variante *Eris* [EG.5], auf dem Vormarsch *Pirola* [BA.2.86]). **Das Risiko für Gesunde ist i.d.R. kein schwerer Verlauf (gibt es immer noch!), sondern der Arbeitsausfall.**

In aller Kürze einige weitere Infos:

- Basisimmunität gegen COVID-19 besteht durch *drei Antigenkontakte* (Impfung oder Infektion), *davon mindestens zwei Impfstoffdosen*.
- StIKo-Empfehlung vom 25. Mai 2023 (Epid Bull 4/2023; <https://t1p.de/6aazq>):
 - ▷ *Keine* Impfempfehlung für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (Ausnahme: Bestehende Grunderkrankungen).
 - ▷ Jährliche Auffrischungsimpfung (Booster) für *alle Menschen ab sechs Monaten, die zu einer Risiko-Gruppe zählen* (z.B. geschwächtes Immunsystem, hoher BMI [$>30 - 35$], Diabetes mellitus, Trisomie 21, vulnerable Alte in Pflegeheimen).
 - ▷ Jährliche Auffrischungsimpfung (vorzugsweise im Herbst)
 - für Menschen ab 60 Jahren und
 - Personen im medizinischen Bereich oder der Pflege mit arbeitsplatzbedingtem, erhöhtem Infektionsrisiko.
- Corona-Impfungen können (wie viele andere Impfungen) unerwünschte Wirkungen haben – sehr selten sind sie schwer, die allermeisten sind allerdings „reaktogen“ und gehen rasch vorüber.
- Alle Tests funktionieren auch bei neuen Corona-Varianten.
- Wer seine FFP2-Masken eingemottet hat: Sie funktionieren unverändert gut und empfehlen sich bei hoher Personendichte (z.B. ÖPNV).
 - ⇒ Die Version 24 der DEGAM-S1-Leitlinie wurde soeben veröffentlicht <https://t1p.de/4wcd5>.

► „*Weibliche Chirurgen operieren vermutlich komplikationsärmer*“ hieß es im letzten Benefit, das sich auf zwei Publikationen in *JAMA Surgery* bezog.

Michael Freitag, Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Oldenburg, informierte mich über einen Kommentar des Utrechter Molekularepidemiologen *Marc Bonten* über ein mögliches *Confounding* der Studien (das die Autoren der Artikel in den Limitationen übrigens selbst angesprochen hatten) <https://t1p.de/8xfkj>.

Am Ende des Kommentars erwähnt Bonten – quasi nebenbei – die gelungene Operation seines Vaters. Zitat: **„My dad recovered quickly. His surgeon was female“**.

► Das, was Sie auf dem nächsten Bild sehen, ist kein **maskierter Überfall mit einer Spezial-Bazooka...**



Haus eines Dengue-Patienten, 13. Arrondissement, Paris 31. August 2023 (BMJ 2023; 382: 2032)

... sondern eine Folge des rasanten Klimawandels. Zum ersten Mal erfolgt die Flächendesinfektion von betroffenen Häusern in Paris, um die jetzt auch dort auftretenden **Tigermücken (*Aedes albopictus*) zu bekämpfen**. Die *niedlichen*, tagaktiven Insekten, die z.B. Dengue-, Chikungunya-, Zika-, West-Nil- und Gelbfieber-Viren übertragen können, waren bislang nur in Südfrankreich, Italien und Griechenland „heimisch“ geworden.

Wie das *Friedrich-Löffler-Institut* (auf der Insel Riems vor Greifswald) mitteilt, sind in Deutschland vor allem Bayern und Baden-Württemberg als Grenzländer zu Mittel- und Südeuropa, betroffen. Hier sei die Population schon so groß, dass sie nicht mehr zu kontrollieren ist. In Baden-Württemberg sind besonders die wärmeren Regionen entlang des Rheins und der südliche Teil des Bundeslandes, **wie zum Beispiel der Raum Freiburg** (erstmalig im Jahr 2014 festgestellt), bekannt für Tigermückenpopulationen.

Mehr über die drohenden Gefahren der Tigermücke unter <https://t1p.de/7chnm>.

► Günther Egidis heutiger Text kritisiert die im letzten Benefit verschickte Übersichtsarbeit über Antidiabetika: „Runter mit dem Zucker – alles klar?“ - **Anhang**

► **Nachruf Hendrik („Rik“) van den Bussche** (* 4.5.1945; † 13.9. 2023)



Foto: Carla Rosendahl

Statt eines „klassischen“ Nachrufs (der u.a. der ZFA erscheinen wird): Auszüge aus der **Verabschiedung von Prof. Dr. Hendrik van den Bussche in den Ruhestand** (UKE 10.9.2010; Laudator: MMK als damaliger DEGAM-Präsident).

„...Ich kenne zwar Deinen Migrationshintergrund, lieber Rik, und weiß auch, dass in Belgien nicht nur jedes Jahr die Regierung zerbricht, sondern auch die Spieler des Nationalteams auf der Brust nicht dieselbe Nummer wie auf dem Rücken tragen (und laut Süddeutscher Zeitung trotzdem ganz ansehnlichen Fußball spielen). Bis vor wenigen Tagen war mir aber zum Beispiel nicht bekannt, wo *Denderbelle* liegt. Inzwischen weiß ich, dass dieses Dorf im belgischen Ost-Flandern so klein ist, dass Google Earth seinen Anflug auf Deinen Geburtsort erst beginnt, wenn man den Namen des größeren *Lebbeke* eingibt.

Schon sehr viel länger kannte ich aber Namen wie *Hannes Kapuste*, *Horst Noack* und *Hans-Ulrich Deppe*. Und wer als 24-jähriger sechs Jahre bei solchen Leuten verbringt, von dem weiß man in der Regel, wes' Geistes Kind er wird. Es ist der Geist der kritischen Reflektion und des aufrechten Gangs, der Rik nie verlassen hat und der sich in *vier kurzen Einlassungen* beschreiben lässt.

Die erste Einlassung ist seine „frühe Liebe“ zur Geschichte der Medizin im Nationalsozialismus. Mutige Arbeiten wie „Medizinische Wissenschaft im Dritten Reich“ oder „Anfälligkeit und Resistenz“ haben ihm seinerzeit – bis auf die internen Zirkel – keine überschäumende Ehre eingebracht. Das konnte ihm aber nichts anhaben.

Die zweite Einlassung betrifft seine Affinität zu Fragen der Edukation im weitesten Sinne, die ihn zeitlebens festgehalten hat. Seine frühe Studie „Im Dienste der 'Volksgemeinschaft' - Studienreform im Nationalsozialismus am Beispiel der ärztlichen Ausbildung“ erscheint heute als Fingerzeig auf seine damalige Berufung als Professor für Hochschuldidaktik der Medizin und später zum Studiendekan der Hamburger Medizinischen Fakultät.

Die dritte Einlassung ist seine immer strikt sachbezogene Kompetenz. In einem Interview im Journal der KV Hamburg wurde er einmal gefragt, was er von den Behauptungen einiger sog. „Experten“ zu den überhäufigen Arztbesuchen der Deutschen halte: Seine Antwort lautete: „Sorgfältig belegt ist nichts“. Rik hat als Jugendlicher wahrscheinlich noch den alten Fernsehmoderator und Quizmaster *Robert Lemke* erlebt. Der sagte einmal „Wenn die Menschen nur über Dinge reden würden, von denen sie etwas verstehen – das Schweigen wäre bedrückend“.

Und schließlich die vierte Einlassung, die mit Riks eigener umfassender Aus- und Weiterbildung zu tun hat. Leute, die in ihrem beruflichen Leben nicht immer in dieselbe Ecke geschaut haben, werden besonders in den angelsächsischen Ländern hochgeschätzt (Deutschland hat da durchaus noch Nachholbedarf...). Diese Breite zeichnet ihn als wahren ärztlichen Generalisten aus - eine wichtige Voraussetzung, um ein so erfolgreiches Institut für Allgemeinmedizin wie in Hamburg zu gründen und zu leiten. *Harvey Cushing*, der berühmte kanadische Arzt, hat generalistische Breite stets eingefordert: „*A physician is obligated to consider more than a diseased organ, more even than the whole man - he must view the man in his world*“. *Daran hat sich Rik zeitlebens gehalten*.

Dein aufrechter Gang, lieber Rik, mag in den Augen mancher Zeitgenossen nicht immer „vernünftig“ erschienen sein. Aber, wie *George Bernard Shaw* sagte: „Die vernünftigen Menschen passen sich der Welt an; die unvernünftigen versuchen, sie zu verändern. Deshalb hängt aller Fortschritt von den Unvernünftigen ab“.

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin dankt Dir herzlich für Deine Arbeit und Deine Leistungen für unser Fach, um das Du Dich verdient gemacht hast“.

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.

Runter mit dem Zucker – alles klar?

Mit dem letzten Benefit („Wer operiert komplikationsärmer...“) vom 5.9.2023 wurde auch eine dem Schweizer Drug Bulletin „Pharmakritik“ entstammende Übersicht über Antidiabetika versandt, mit deren Aussagen einige DEGAM-Mitglieder – darunter auch ich selbst – nicht sehr glücklich waren.

Nun ist die „Pharmakritik“ und insbesondere ihr Gründer und Herausgeber Etzel Gysling normalerweise über alle Kritik erhaben (https://de.wikipedia.org/wiki/Etzel_Gysling). Ich hatte mit ihm bereits vorab Kontakt aufgenommen und auf seine Bitte hin meine Detailkritik bereits direkt im Portal der „Pharmakritik“ platziert.

Welche Aussagen der Übersichtsarbeit „Medikamente bei Diabetes“ haben nach Überzeugung der Mitverfasser dieses Kommentars eine kritische Überarbeitung verdient?

„Als Regel gilt, einen HbA1c-Wert von unter 7% anzustreben. Wenn sich dies nicht oder nur mit vielen unerwünschten Wirkungen erreichen lässt, können besonders bei älteren Menschen im Einzelfall Werte zwischen 7 und 8% akzeptiert werden.“

- ⇒ Es gibt keine einzige Studie, die bei Menschen mit Diabetes den Nutzen einer medikamentösen HbA1c-Senkung unter 7,0% belegen konnte. Anders sieht es bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303>) oder deutlich eingeschränkter Nierenfunktion aus (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>), die mit Dapagliflozin behandelt werden: Hier ist der Schutzeffekt völlig unabhängig davon, ob ein Diabetes besteht oder nicht; es handelt sich also um keine eigentliche Diabetes-Therapie. Dem entsprechend empfiehlt die DEGAM in ihrer Anwenderversion zur Nationalen VersorgungsLeitlinie Diabetes (<https://tinyurl.com/4te87beb>) in Übereinstimmung mit dem American College of Physicians (ACP; <https://tinyurl.com/msjk6jrz>) auch einen HbA1c-Ziel-Korridor von 7,0-8,0%
- ⇒ Hinzu kommt, dass eine große epidemiologische Studie aus Schweden (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1504347>) zeigte, dass die Lebenserwartung über 75-Jähriger mit einem HbA1c <7,8% überhaupt nicht und mit <8,7% kaum beeinträchtigt war. Daraus resultiert die Empfehlung der DEGAM als auch des ACP, bei über 75-Jährigen und/oder Personen mit stark eingeschränkter Lebenserwartung das HbA1c unter 9,0% zu halten.

Fazit: Anders als von den Schweizer Kolleg*innen empfohlen, sollte u. A. bei Menschen mit Diabetes das HbA1c medikamentös auf einen Wert zwischen 7,0 und 8,0% gesenkt werden und bei stark eingeschränkter Lebenserwartung nicht dauerhaft über 8,5% liegen.

„Im Zweifel ist es nie falsch, die Blutzuckersenkung mit Insulin einzuleiten; falls es sich später zeigt, dass kein Insulin notwendig ist, kann man auf andere Antidiabetika umstellen.“

- ⇒ Diese Aussage kann man so nicht stehen lassen. Das hohe Potenzial von Hypoglykämien (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14294>), insbesondere bei einer intensivierten Therapie spricht dagegen, eine Diabetes-Therapie „einfach so“ mit Insulin zu beginnen. Schwere Hypoglykämien sind mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476909/>).
- ⇒ Eine Insulinbehandlung ist natürlich bei Menschen mit Typ-1-Diabetes notwendig und auch bei Personen, bei denen später im Leben ein echter Insulinmangel auftritt. Bei symptomatischen Entgleisungen (zum Beispiel HbA1c > 10 %) kann aber auch beim Typ-2-Diabetes zeitweise eine Insulintherapie erforderlich sein. Wichtig ist dabei, eine möglichst einfache Therapiestrategie zu wählen (nach Empfehlung der DEGAM NPH-Insulin zur Nacht mit 0,1 Einheiten/kg gewichtsadaptiert) und nach 3 Monaten zu evaluieren. Nur ein Bruchteil der Betroffenen benötigt eine intensivierte konventionelle Insulintherapie.
- ⇒ Nur bei stark erhöhtem HbA1c (in diesem Fall bei Senkung von 9,4 auf 7,1%) konnte ein Vorteil einer unmittelbaren Insulinbehandlung hinsichtlich mikrovaskulärer Endpunkte belegt werden (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7587918/> [nicht frei]).
- ⇒ **Fazit: Eine Insulinbehandlung bleibt ultima ratio, wenn andere starke Blutzucker senkende Medikamente versagen oder nicht sicher sind und wenn ein Typ-1-Diabetes bei einer erstmaligen Stoffwechselentgleisung nicht zweifelsfrei auszuschließen ist. Es behält also seine Indikation nur bei echtem Insulinmangel. Beim üblicherweise mit Insulinresistenz einhergehenden Typ-2-Diabetes sollte es nur als drittes antidiabetisches Medikament nach Einsatz von Empagliflozin und/oder Liraglutid erwogen werden, wenn Metformin nicht ausreicht und Sulfonylharnstoffe als Option ausscheiden (z.B. bei einer Niereninsuffizienz).**

„Als vergleichsweise gut verträgliche Medikamente kommen heute DPP4-Hemmer als Antidiabetika der zweiten oder dritten Wahl in Betracht.“

- ⇒ Vor vier Jahren hatte ich in einem ZfA-Artikel („Welchen Stellenwert hat Sitagliptin in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes?“ – DEGAM-Mitglieder können sich kostenlos ins Archiv der ZfA einloggen) ausgeführt, dass für DPP4-Hemmer kein klinischer Nutzen belegt werden konnte. Als einziger Nutzen wurde aufgeführt, dass es unter DPP4-Hemmern kaum Hypoglykämien gibt und dies nur im zweifelhaften Vergleich zu Sulfonylharnstoffen, wenn HbA1c-Ziele bewusst (und gefährlich) zu niedrig angesetzt wurden.
- ⇒ In einer Metaanalyse (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27434443/> [nicht frei]) konnte kein klinischer Vorteil von DPP4-Hemmern vor Sulfonylharn-

stoffen belegt werden – aber relativ 37% häufiger zu einem Therapie-Versagen, was die HbA1c-Senkung angeht – DPP4-Hemmer sind schwache Senker des HbA1c.

- ⇒ Wie in meinem Benefit-Beitrag vom April (<https://tinyurl.com/3rfz6sm3>) aufgeführt, sind Sulfonylharnstoffe als stärker wirksame Antidiabetika nicht kardiotoxisch.
- ⇒ **DPP4-Hemmer haben nur eine Nischen-Indikation bei eGFR < 30 ml/min, wenn Insulin abgelehnt wird oder kontraindiziert ist.**
- ⇒ **Bei kardiovaskulär nicht vorerkrankten Patient*innen ist Glibenclamid Medikament der zweiten Wahl, wenn allein mit Metformin das individuelle HbA1c-Ziel nicht erreicht werden konnte.**

„Metformin, GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT2-Hemmer gelten aktuell als Antidiabetika der ersten Wahl.“

- ⇒ Die Zulassungs-Studien für GLP-1-Analoga und SGLT-2-Hemmer wurden nur bei Patient*innen mit jahrelang bestehendem Diabetes und Begleitmedikation mit anderen Antidiabetika durchgeführt. Evidenz für den Nutzen einer primären Diabetes-Behandlung mit einer Substanz aus den beiden genannten Gruppen gibt es nicht. In keiner der Zulassungsstudien lag das HbA1c <7,0%.
- ⇒ Hinzu kommt: in Deutschland gelten GLP-1-Analoga und SGLT-2-Hemmer nur dann als verordnungsfähig, wenn bereits eine kardiovaskuläre oder eine Nieren-Erkrankung vorliegt. Im Regress-Fall muss man sich dann schon ziemlich warm anziehen, wenn man eine Diabetes-Behandlung mit einer der beiden Substanzen primär beginnt.

Laien-Medien und Internet-Foren sind voll von Reklame für GLP-1-Analoga zur Gewichtsabnahme. Eher zwielichtige Figuren wie Elon Musk spritzen sie sich gelegentlich, wenn sie mal 2-3 kg Gewicht abnehmen möchten. Das hat – nicht nur - in Deutschland dazu geführt, dass Liraglutid (Victoza®) als einziges GLP-1-Analogon mit eindeutig gesichertem Vorteil bei Diabetes und kardiovaskulären Vorerkrankungen häufiger nicht lieferbar ist.

- ⇒ In Großbritannien wurden die Ärzt*innen bereits aufgerufen, eine Diabetes-Behandlung NICHT mit GLP-1-Analoga zu beginnen (<https://www.bmj.com/content/382/bmj.p2019>).
- ⇒ Die DEGAM erinnerte in einer Veröffentlichung (<https://tinyurl.com/yc5au5h3>) unter Bezug auf die Anwenderversion zur NVL Diabetes (s.o.) daran, dass ohne existierende kardiovaskuläre Vorerkrankungen gerade der Liefer-Engpass bei Liraglutid daran erinnert, dass Glibenclamid weiterhin das Medikament der nächsten Wahl nach Metformin ist (Tagestherapiekosten Glibenclamid 3,5 mg: 8,5 Cent, Victoza 1,8 mg: 6,61 € = das 78-Fache).

Dr. med. Günther Egidi (guenther.egidi@posteo.de)

PS: Der Text wurde mit den Kollegen Bernardo Mertes, Florian Mehrländer und Til Uebel konsentiert.