

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

Ihnen und Ihren Familien ein *gesundes* Neues Jahr (ich fürchte allerdings, dass es ein *gutes* eher nicht werden wird...).

### ► **Orale Kontrazeptiva und NSAR: Riskante Kombination**

Die klassischen *Risikofaktoren für eine venöse Thrombose bzw. eine Lungenembolie* sind bekannter Weise Immobilisierung, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe, Frakturen, Neoplasien, Schwangerschaft und nicht zuletzt die Einnahme von oralen Kontrazeptiva (OKZ).

Dass die **Kombination von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und OKZ** die Inzidenz von Thromboembolien deutlich erhöhen kann, ist schon seit einigen Jahren bekannt, das exakte Ausmaß dieses Risikos war aber bislang ziemlich unklar.

Eine aktuelle, im *BMJ* publizierte, nationale Kohortenstudie aus Dänemark (1996-2017), bei der über zwei Millionen Frauen in gebärfähigem Alter (15-49 Jahre) auf den postulierten Zusammenhang untersucht wurden, liefert jetzt genauere Zahlen. Sie zeigen, dass das Risiko von der Östrogendosis, der Art des Progestins und der NSAR-Substanz abhängt.

Die Ergebnisse in Kurzform (siehe dazu auch die unten wiedergegebene Tabelle):

- Von den > 2 Millionen Teilnehmerinnen nahmen nicht weniger als 529.704 orale Kontrazeptiva *und* NSAR ein.
- 8.710 der ~ 530.000 Frauen (1.6%) entwickelten eine Thromboembolie: Rund ein Drittel davon eine Lungenembolie, zwei Drittel eine tiefe Beinvenenthrombose.
- 228 der 8.710 (2.6%) starben innerhalb von 30 Tagen an dieser Erkrankung.
- **Bereits die alleinige Einnahme von NSAR (ohne OKZ) führte im Vergleich zu Frauen, die keine solche Präparate nutzten, zu einer Erhöhung des adjustierten Risikos, das mit der *IRR* angegeben wird (*IRR = incidence rate ratio = Neuerkrankungen im Verhältnis zu einem bestimmten Zeitraum und einer bestimmten Personenzahl*).**
  - ▷ Am häufigsten wurde *Ibuprofen* eingenommen (60%; *IRR* 5.7), gefolgt von *Diclofenac* (20%; ***IRR* 12.0**) und *Naproxen* (6%; *IRR* 6.6). 98% der Teilnehmerinnen erhielten lediglich *eine* Packung von max. 30 Tabletten.
- OKZ wurden von den Autoren - je nach publiziertem Thromboembolierisiko - in *drei Kategorien* eingestuft (im Folgenden werden nur ausgewählte Kombinationen genannt - wer alle eingeschlossenen Substanzen/Kombinationen in den drei Risikokategorien einsehen will: <https://t1p.de/7i4l9>).
  - ▷ Hohes Risiko: u.a. 50 mcg Ethinylestradiol (EE), kombiniert mit den Progestinen Norethisteron bzw. Levonorgestrel; 20-40 mcg EE kombiniert mit Desogestrel, Destoden bzw. Drospirenon oder mit dem Antiandrogen Cyproteron.
  - ▷ Mittleres Risiko: Alle anderen kombinierten OKZ sowie Injektionen mit Medroxyprogesteron.
  - ▷ Niedriges/fehlendes Risiko: Progestin-Monopräparate, Implantate, Hormon-IUD.
- **Bei der Einnahme der Kombination aus OKZ und NSAR schnellte das Risiko deutlich nach oben**, aber nur für die OKZ mit hohem und mittlerem Risiko:

- ▷ OKZ (hohes Risiko) mit NSAR: IRR 44.8
- ▷ OKZ (mittleres Risiko) mit NSAR: IRR 23.4
- ▷ OKZ (niedriges Risiko) mit NSAR: 4.9

**Table 2 | Adjusted incidence rate ratios of venous thromboembolism according to hormonal contraception use only, NSAID use only, and concomitant use of hormonal contraception and NSAIDs, with non-use as reference**

Exposure	Person years	Events (PE)	Age standardised incidence rate* (95% CI)	Simple adjusted IRR† (95% CI)	Multiple adjusted IRR‡ (95% CI)
Non-use of hormonal contraception and NSAIDs	13 632 179	3664 (1058)	2.5 (2.4 to 2.6)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Hormonal contraception use only</b>					
High risk hormonal contraception	4 298 461	3283 (1100)	11.2 (10.7 to 11.7)	4.2 (4.0 to 4.4)	4.1 (3.9 to 4.3)
Medium risk hormonal contraception	1 852 352	977 (349)	6.7 (6.2 to 7.2)	3.0 (2.8 to 3.2)	3.0 (2.8 to 3.2)
Low/no risk hormonal contraception	1 116 421	357 (109)	3.0 (2.6 to 3.4)	1.1 (1.0 to 1.3)	1.1 (1.0 to 1.2)
<b>NSAID use only</b>					
Any	51 864	139 (30)	24.8 (20.2 to 30.6)	8.1 (6.9 to 9.6)	7.2 (6.0 to 8.5)
Ibuprofen	28 586	59 (8)	18.9 (13.4 to 25.9)	6.3 (4.9 to 8.2)	5.7 (4.4 to 7.4)
Diclofenac	11 162	51 (14)	42.3 (28.9 to 59.8)	13.6 (10.3 to 17.9)	12.0 (9.1 to 15.8)
Naproxen	3426	7 (3)	16.3 (6.5 to 33.7)	7.4 (3.5 to 15.5)	6.6 (3.1 to 13.8)
<b>Concomitant use of hormonal contraception and NSAIDs</b>					
High risk hormonal contraception and any NSAID	20 036	230 (50)	121.7 (105.9 to 139.7)	50.6 (44.2 to 57.8)	44.8 (39.2 to 51.3)
Medium risk hormonal contraception and any NSAID	8073	48 (15)	64.1 (47.9 to 85.8)	26.1 (19.6 to 34.7)	23.4 (17.6 to 31.1)
Low/no risk hormonal contraception and any NSAID	6497	12 (4)	17.2 (8.4 to 35.2)	5.7 (3.3 to 10.1)	4.9 (2.8 to 8.7)

CI=confidence interval; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug; PE=pulmonary embolism.

\*Number of events per 10 000 person years.

†Adjusted for age (1 year intervals), calendar time (1 year intervals), and educational level (elementary school only, secondary school only, skilled worker, theoretical education, theoretical education with research).

‡Adjusted for age, calendar time, educational level, hypertension, diabetes, polycystic ovary syndrome, endometriosis, migraine, systemic connective tissue disorders, and inflammatory polyarthropathies.

## Quintessenz:

- Eine nationale Kohortenstudie aus Dänemark bei Frauen in gebärfähigem Alter, zeigt eine deutliche Risikoerhöhung für Thromboembolien bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva *und* NSAR.
- [Wie bei allen Beobachtungsstudien sind Störfaktoren nicht auszuschließen. Informationen über Adipositas und Rauchen lagen nur für 16% der Teilnehmerinnen vor; individuelle Kaufdaten für NSAR-Selbstmedikation fehlten].
- NSAR alleine können bereits zu einer erhöhten Inzidenz führen, am stärksten bei Diclofenac (dessen kardiovaskuläre Schädigung bekannt ist).
- Frauen, die mit OKZ verhüten, sollten – wenn immer möglich – auf NSAR verzichten. Falls unvermeidbar, möglichst Ibuprofen statt Diclofenac einnehmen.
- Sicherstes Alternativpräparat bei Schmerzen ist Paracetamol.
- Bei eingetretener Schwangerschaft (>40% aller Schwangerschaften entstehen ungeplant [Schaefer C, AkdÄ 2020]):
  - ▷ NSAR wegen fetaler Toxizität unter keinen Umständen länger als bis Woche 28 einnehmen (das gilt auch für Metamizol)!
  - ▷ Die Sicherheit von Paracetamol (weltweit von über 50% aller schwangeren Frauen – überwiegend wegen Kopfschmerzen - eingenommen) ist nur für die kurzfristige Einnahme gesichert. Die längerfristige Einnahme ist weiterhin umstritten (z.B. <https://t1p.de/0wh9n>).
  - ▷ *Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study* <https://t1p.de/13228> (frei)

## Kurzmeldungen

### ► **Magensaftresistente ASS-Tabletten: Wirksam? Sicher?**

Den meisten Leserinnen und Leser dürfte bekannt sein, dass sich auf dem deutschen Markt **unter den unzähligen ASS-Präparaten (zur kardiovaskulären Prävention) etliche befinden, die „magensaftresistent“ sind** (englisch „enteric coated“) und dies in der Regel auch im Handelsnamen anzeigen. Die Darreichungsform „magensaftresistent“ bedeutet, dass die Tabletten mit Schichten von synthetischen Polymeren überzogen sind. Sie sind im sauren Magensaft unlöslich und setzen den Wirkstoff erst im alkalischeren Milieu des Duodenums frei.

Diese Zubereitung soll bewirken, dass die Tablettensubstanz nicht durch den sauren pH-Wert im Magen angegriffen, und gleichzeitig die Magenschleimhaut vor dem aggressiven Wirkstoff geschützt wird.

**Zwar klingt das Konzept auf den ersten Blick gut – fragt sich nur, ob sich die postulierte Verbesserung von Wirkung und Verträglichkeit im klinischen Alltag zeigen lässt.**

- Bislang ist lediglich bekannt, dass die Beschichtung zu einer reduzierten Resorption und verringerten Bioverfügbarkeit führt (z.B. <https://t1p.de/hky5z> [frei]).
  - ▷ Allerdings ist zweifelsfrei belegt, dass sehr niedrige ASS-Dosen so wirksam sind wie hohe und die Rate unerwünschter Wirkungen dabei tendenziell geringer ist.
- Kürzlich erschien im *JAMA Cardiology* eine Arbeit, die Wirksamkeit und Sicherheit von beschichtetem und unbeschichtetem ASS miteinander verglich. Dabei handelt es sich um eine *Sekundäranalyse* der ADAPTABLE-Studie, in der primär unterschiedliche ASS-Dosen untersucht wurden (*Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease* <https://t1p.de/qcvwe> [frei]).
- **Die Analyse zeigt, dass es zwischen beschichtetem und unbeschichtetem ASS weder bei der Wirksamkeit noch bei der Sicherheit signifikante Unterschiede gibt.**
- Die folgenden zwei Tabellen zeigen die kurzgefassten Ergebnisse der Studie:

Table 1. Participant Demographic and Presenting Characteristics, Medical History, and Medications

Characteristic	Participants, No. (%)					P value
	All (n = 10 678)	Enteric-coated aspirin		Uncoated aspirin		
		81 mg (n = 4074)	325 mg (n = 3292)	81 mg (n = 1300)	325 mg (n = 2012)	
Age, median (IQR), y	68.0 (61.3-73.7)	68.4 (61.8-73.8)	68.2 (61.7-73.8)	67.1 (60.1-73.2)	67.2 (60.6-73.4)	<.001
Sex						
Male	7285 (68.2)	2827 (69.4)	2235 (67.9)	863 (66.4)	1360 (67.6)	.16
Female	3393 (31.8)	1247 (30.6)	1057 (32.1)	437 (33.6)	652 (32.4)	

(nicht frei)

Table 2. Cumulative Incidence of Study End Points by Aspirin Formulation Type and Randomly Assigned Dose of Aspirin

End point	Enteric-coated aspirin			Uncoated aspirin			P value for interaction
	Cumulative incidence (%) <sup>a</sup>		Adjusted HR (95% CI) <sup>b</sup>	Cumulative incidence (%) <sup>a</sup>		Adjusted HR (95% CI) <sup>b</sup>	
	81 mg	325 mg		81 mg	325 mg		
Death, MI, or stroke	297 (6.6)	246 (7.1)	1.13 (0.88-1.45)	114 (8.5)	152 (7.6)	0.99 (0.83-1.18)	.41
All-cause mortality	155 (3.6)	146 (3.8)	0.88 (0.63-1.23)	56 (3.9)	99 (4.5)	0.90 (0.72-1.13)	.90
Major bleeding	22 (0.5)	23 (0.7)	2.37 (1.02-5.50)	15 (1.0)	9 (0.4)	0.89 (0.49-1.64)	.07
GI tract bleeding	48 (1.2)	40 (1.2)	1.27 (0.73-2.22)	27 (1.7)	27 (1.4)	1.19 (0.76-1.84)	.85

*Effectiveness and Safety of Enteric-Coated vs Uncoated Aspirin in Patients With Cardiovascular Disease* <https://t1p.de/jdt9p>

► **Benzodiazepine und Z-Substanzen bei gesetzlich krankenversicherten Patienten häufig auf Privatrezept verordnet**

Seit über zehn Jahren ist bekannt, dass Benzodiazepine und Z-Substanzen auch gesetzlich krankenversicherten Patienten häufig (~ 40%) auf Privatrezepten verordnet werden. Über die genauen Gründe gibt es bislang keine guten Belege.

In einer aktuellen Publikation in der Zeitschrift *Gesundheitswesen* analysierten zwei Autoren (Thomas Grimmsmann [Medizinischer Dienst Mecklenburg-Vorpommern] und Wolfgang Himmel [Allgemeinmedizin, Uni Göttingen]) anonymisierte Verordnungsdaten von niedergelassenen Hausärzten, Neurologen und Psychiatern (2014-2020, mindestens ein Rezept mit einem Benzodiazepin oder einer Z-Substanz). Die Daten stammten aus der weitgehend repräsentativen *Disease Analyzer-Datenbank* (<https://t1p.de/v24s1> [nicht frei]).

- Ausgewertet wurden 2.200.446 solcher Verordnungen aus 867 Praxen. Mehr als 38 % waren Privatrezepte.
- In Ostdeutschland lag der Anteil bei 53,6 %, in Westdeutschland bei 34,8 % (Z-Substanzen: 70,7 % in Ost- und 43,0 % in Westdeutschland).
- Hausärzte stellten Privatrezepte über dreimal häufiger aus als Neurologen.

► **Tab. 1** Privatverordnungen für Benzodiazepine und Z-Substanzen in Ost- und Westdeutschland

		Privatverordnungen		
		Ost	West	Gesamt
Variable	Anzahl der Verordnungen	%	%	%
<b>Substanzgruppe</b>				
Benzodiazepin-Anxiolytika	920.643	27,8	24,7	25,2
Benzodiazepin-Hypnotika/Sedativa	208.756	71,4	37,6	45,0
Z-Drugs	1.071.047	70,7	43,0	48,1
<b>Fachgruppe</b>				
Hausärzte*	1.724.549	61,0	41,7	45,3
Neurologen	319.397	23,5	11,9	14,1
Psychiater	156.500	24,6	7,3	9,5
<b>Benzodiazepin-Anxiolytika</b>				
Hausärzte*	664.434	31,1	32,1	31,9
Neurologen/ Psychiater**	256.209	17,8	6,2	8,0
<b>Benzodiazepin-Hypnotika/Sedativa</b>				
Hausärzte*	184.869	77,1	41,2	49,2
Neurologen/ Psychiater**	23.887	20,6	10,6	12,6
<b>Z-Substanzen</b>				
Hausärzte*	875.246	79,3	49,1	54,7
Neurologen/ Psychiater**	195.801	31,1	15,9	18,6
<b>Alle</b>	<b>2.200.446</b>	<b>53,6</b>	<b>34,8</b>	<b>38,2</b>

\* Allgemeinärzte, praktische Ärzte, hausärztlich tätige Internisten;  
\*\* Neurologen und Psychiater zusammengefasst.

Privatverordnungen von Benzodiazepinen und Z-Substanzen in Ost- und Westdeutschland – eine Sekundärdatenanalyse <https://t1p.de/fwqqq> (nicht frei)

## ► Das „Tankstellen-Heroin“ (NYT) – frei verkäuflich

Wer von Ihnen hat jemals von **Tianeptin** gehört – zumindest mir war das bislang unbekannt. Bis ich vor wenigen Tagen – nach der Lektüre eines Artikels in der *New York Times* – erfuhr, dass diese Substanz **in Deutschland zur Behandlung von leichten, mittelschweren und schweren Depressionen zugelassen** ist (Handelsname Tianeurax®, Tianesan®).

Wer an Einzelheiten interessiert ist, möge einmal in der *Nationalen Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression* nachlesen (2022; <https://t1p.de/x1yjx> - Seiten 67, 219, 220). Dort heißt es, dass das Mittel – im Gegensatz zu anderen Antidepressiva – „die intrasynaptische Serotoninkonzentration verringert, indem es die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron fördert“.

In den USA (insbesondere in sog. *convenient stores* wie Bahnhöfen, Tankstellen, Flughäfen, natürlich auch im Internet) wird Tianeptin als freiverkäufliches, stimmungsaufhellendes Nahrungsergänzungsmittel für jedermann angeboten – in *cool* aussehenden Behältern.



Ende November letzten Jahres warnte die amerikanische Zulassungsbehörde *FDA* vor den heftigen Risiken von Tianeptin: Sie umfassen u.a. zerebrale Krampfanfällen und Bewusstseinsverlust; auch Todesfälle wurden berichtet.

In einer an das Laienpublikum gerichteten Mitteilung heißt es: „People seeking to treat their ailments sometimes mistake a product as being safe because it's easily available, whether online or even at gas stations. But availability is no indication of effectiveness or safety. This is especially true of tianeptine, an unapproved drug associated with serious health risks and even death“ <https://t1p.de/zwfve> (frei).

Nach der Lektüre dieser verstörenden Nachrichten stellt sich doch das gute Gefühl ein, dass solche Gefahren für die Allgemeinbevölkerung nur in den fernen USA drohen. Bei uns ist natürlich alles bestens geregelt – oder etwa nicht?

Interessierte dürfen sich gerne einmal im Netz umschauen. Eine kleine Auswahl: <https://t1p.de/3c5my>; <https://t1p.de/gx1p2> <https://t1p.de/sk19k> <https://t1p.de/k0pka> (ebay „momentan ausverkauft“).

Wer allerdings „nur“ Reklame für das Zeug machen will: Amazon machts möglich.



<https://t1p.de/8mgd7>

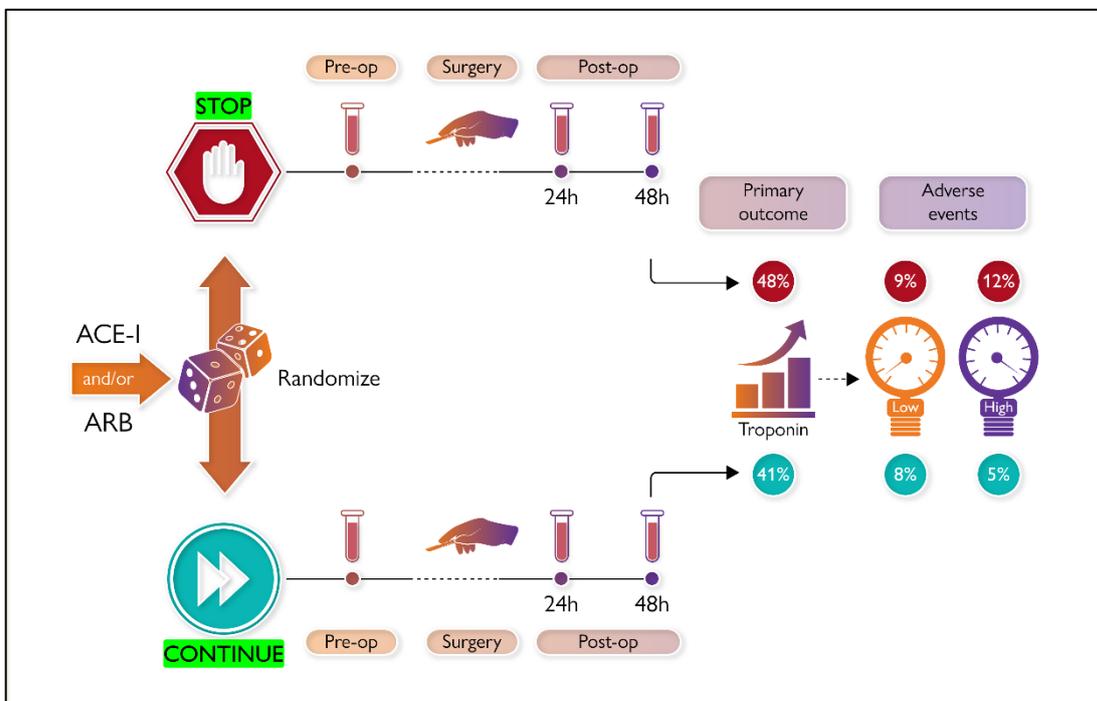
## ► ACE-Hemmer/Sartane vor OP absetzen?

Seit geraumer Zeit gibt es Empfehlungen, welche Medikamente vor einer Operation abgesetzt werden sollen (z.B. im *Deutschen Ärzteblatt* 2019 <https://t1p.de/df2m3>; gleichlautend in den von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft herausgegebenen *Arzneiverordnungen* <https://t1p.de/x7vez>).

Unter den gelisteten Arzneimitteln sind auch Antihypertensiva wie **ACE-Hemmer bzw. Sartane, deren präoperatives Absetzen intraoperative Hypotonien vermeiden soll.**

Ein kürzlich im *European Heart Journal* publizierter RCT (Juli 2017 - Oktober 2021) stellt letztere Empfehlung in Frage.

- Von 1.110 gescreenten Patienten wurden 262 (Alter > 60) in die Studie eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert: Bei n=130 wurden die Mittel 2-3 Tage vor OP abgesetzt, bei n=132 unverändert fortgesetzt.
- Primärer Endpunkt war eine myokardiale Schädigung, die durch die Bestimmung eines hochsensitiven Troponin-T 48 Stunden nach der OP gemessen wurde.
- **Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede** (Trop-T-Anstieg in der Absetzgruppe 48%, in der Fortsetzungsgruppe 41%).
- Bei Teilnehmern mit abgesetzter Therapie kam es in 12% zu klinisch relevantem Blutdruckanstieg (> 180 mm Hg systolisch), bei fortgesetzter Behandlung nur bei 5% - ein signifikanter Unterschied.
- Im letzten Benefit habe ich einige Beispiele von graphischen Abstracts gezeigt. So sieht das für die nachfolgend zitierte Arbeit aus



- *Discontinuation vs. continuation of renin-angiotensin system inhibition before non-cardiac surgery: the SPACE trial* <https://t1p.de/4ixdh> (frei).

# Mehr Inhalt.

Ab Januar 2024 erscheint das Deutsche Ärzteblatt mit mehr Seiten und damit mehr Raum für relevante Themen aus der Gesundheitspolitik und der Medizin. Wir setzen neue Akzente mit der Integration von Themenfeldern wie Digitalisierung und Inhalten für junge Ärztinnen und Ärzte.

Mit einem neuen Erscheinungsturnus von 14 Tagen gewinnen wir an redaktioneller Breite und Tiefe und werden lesefreundlicher. Freuen Sie sich auf das Deutsche Ärzteblatt Update!

► Die nebenstehende Anzeige stammt aus dem *Deutschen Ärzteblatt* (Ausgabe 51-52/2023). Das von allen Ärztinnen und Ärzten bezahlte Blatt **erscheint ab 2024 nur noch alle zwei Wochen**.

Darüber (und auch über die Tatsache, dass der Postversand teuer ist) *könnte* man in neutraler Sprache informieren. Der Leserschaft wird aber mitgeteilt, dass die „neuen“ Ausgaben *mehr Seiten und mehr Raum für relevante Themen hätten und mit dem Erscheinungsturnus von 14 statt sieben Tagen „redaktionelle Breite und Tiefe, sowie Lesefreundlichkeit gewonnen würde“*.

Na bitte, alles in Butter.

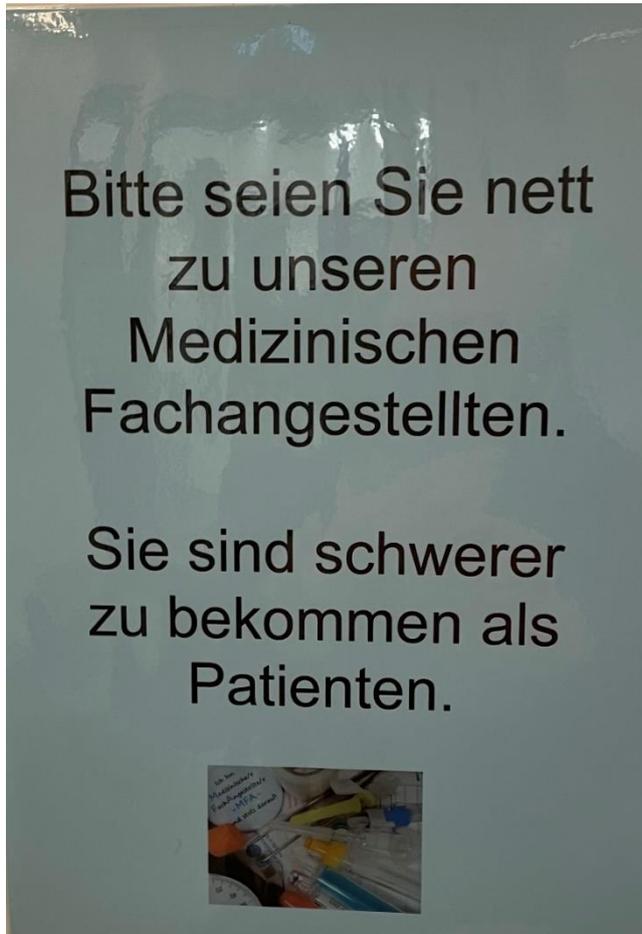


► **Treppensteigen (statt Aufzug fahren) als eine Form der täglichen körperlichen Aktivität** war schon mehrfach Thema in den Benefits.

Die nachfolgend gezeigten Schilder an einem Aufzug im Diakonie-KH Freiburg habe ich bislang noch in keiner anderen Klinik gesehen.

**Chapeau!**

► Und noch ein schönes Bild ist mir im neuen Jahr in einer Praxis aufgefallen, das ich nicht weiter kommentieren muss...



► Im Beitrag von **Günther Egidi** geht es heute um das Thema „*Niedrigdosis von NOACs?*“

[Anlage](#)

► **Bernd Hontschiks** erste Kolumne in 2024 (die letzte habe ich übersprungen) trägt den Titel „*Nach Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie lieber nicht*“

[Anlage](#)

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](mailto:mmk-benefits-subscribe@gwdg.de)
- Abmelden im Benefit-Verteiler: [mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de](mailto:mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de)

Bei Adressänderungen:

- Neue Adresse: [mmk-benefits-subscribe@gwdg.de](mailto:mmk-benefits-subscribe@gwdg.de)
- Alte Adresse: [mmk-benefits-unsubscribe@gwdg.de](mailto: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.**