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*:

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

- ▷ 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)
Hormonal contraception use only					
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)
NSAID use only					
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)
Concomitant use of hormonal contraception and NSAIDs					
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 Schadwirkung 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)*

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

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
		Enteric-coated aspirin		Uncoated aspirin		
	All (n = 10 678)	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 (%)[a]		Adjusted HR (95% CI)[b]	Cumulative incidence (%)[a]		Adjusted HR (95% CI)[b]	
	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

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

▶ *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**	**%**	**%**	**%**
Substanzgruppe				
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
Fachgruppe				
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
Benzodiazepin-Anxiolytika				
Hausärzte*	664.434	31,1	32,1	31,9
Neurologen/Psychiater**	256.209	17,8	6,2	8,0
Benzodiazepin-Hypnotika/Sedativa				
Hausärzte*	184.869	77,1	41,2	49,2
Neurologen/Psychiater**	23.887	20,6	10,6	12,6
Z-Substanzen				
Hausärzte*	875.246	79,3	49,1	54,7
Neurologen/Psychiater**	195.801	31,1	15,9	18,6
Alle	2.200.446	53,6	34,8	38,2

* 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/fwgqq (nicht frei)

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

▶ *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.

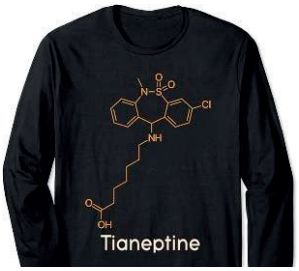
Ende November letzten Jahres warnte die amerikanische Zulassungsbehörde *FDA* vor den heftigen Risiken von Tianeptin: Sie umfassen u.a. zerebrale Krampfanfällen und Bewusstseinsverlust; auch Todesfälle wurden berichtet.

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

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

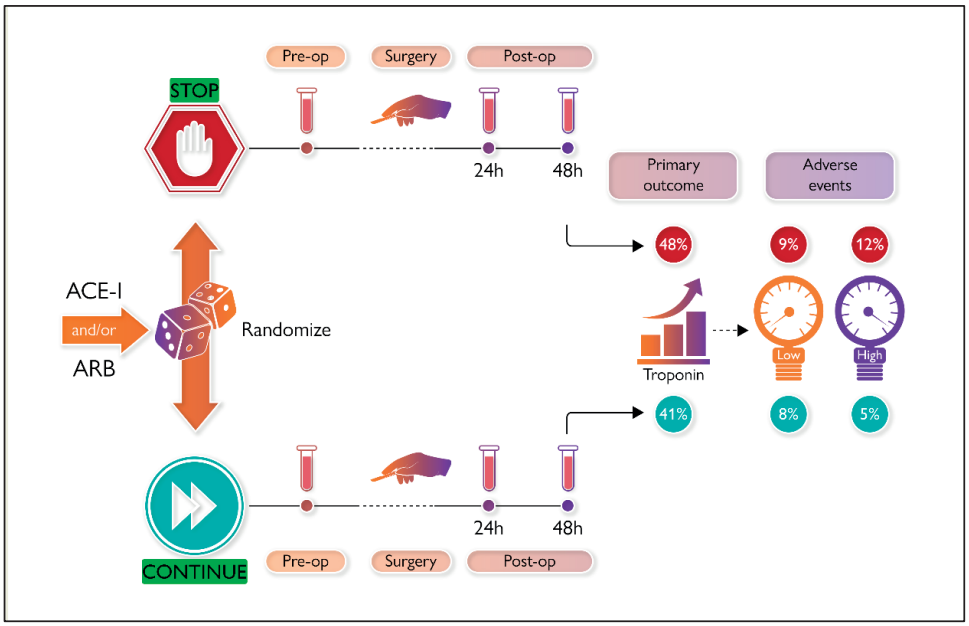
▶ *ACE-Hemmer/Sartane vor OP absetzen?*

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***.

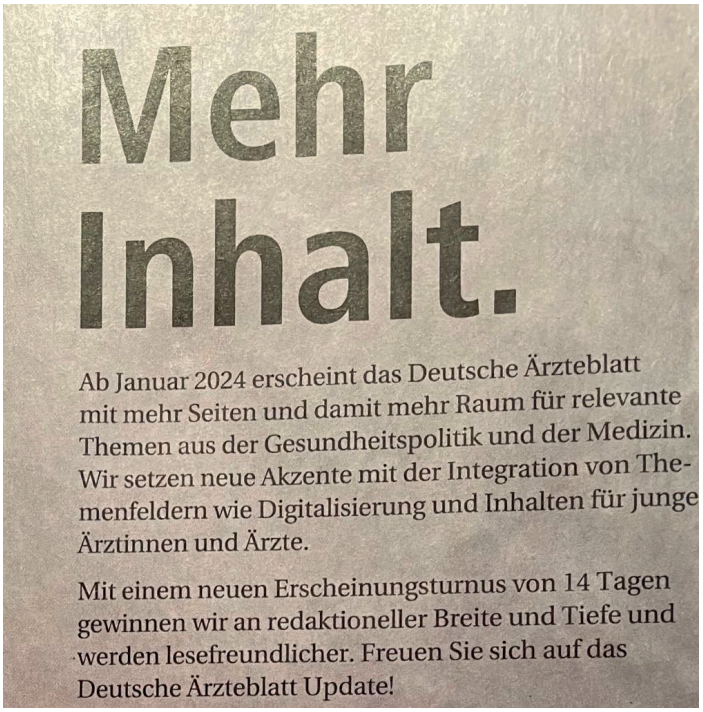
Ein kürzlich im *European Heart Journal* publizierter RCT (Juli 2017 - Oktober 2021) stellt letztere Empfehlung in Frage.

- 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).

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



▶ 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.

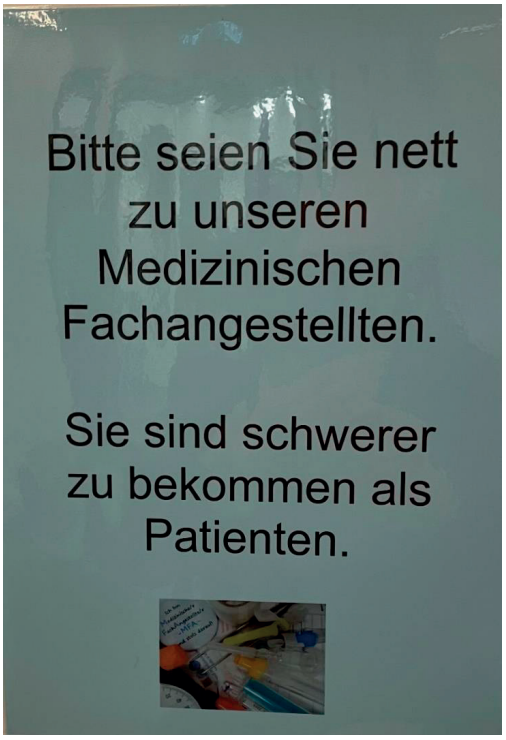
▶ ***Treppensteigen (statt Aufzug fahren) als eine Form der täglichen körperlichen Aktivität*** war schon mehrfach Thema in den Benefits.

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

Chapeau!

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

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.

Eine kleine Prise NOAK?

Laut dem Arzneiverordnungsreport 2022 (https://doi.org/10.1007/978-3-662-66303-5) liegt der Anteil der nicht-Vitamin-K-Antikoagulanzien (NOAK) an allen Verordnungen von Antikoagulanzien inzwischen bei 83,2% (Apixaban mit 37,5% an erster Stelle). Kostenmäßig entspricht der Anteil der drei Faktor-Xa-Antagonisten Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban (Dabigatran spielt bei den Verordnungszahlen kaum noch eine Rolle) mit 2,37 Mrd. € jährlich 94,05% aller NOAK-Verordnungen.

Bei dieser marktbeherrschenden Position fällt die Vielzahl so genannter "Real-word-Untersuchungen" auf. Derartige retrospektive Bobachtungsstudien auf der Basis von Sekundärdatenanalysen sind sehr anfällig für Verzerrungen; kausale Zusammenhänge können - im Gegensatz zu kontrollierten Studien oder RCTs - nicht hergestellt werden.

Solche Versorgungsdaten liegen auch aus Deutschland vor (hier wurde nicht mit Warfarin, sondern mit Phenprocoumon verglichen):

- In einer Analyse der Verordnungsdaten von 837.430 gesetzlich versicherten Pat*innen (http://tinyurl.com/mvd8p3tw), die NOAK oder Phenprocoumon bekamen, fand sich unter NOAK im Vergleich zu Phenprocoumon ein deutlich erhöhtes Risiko für Schlaganfall (HR 1,32; CI 1,29-1,35), jedoch ein niedrigeres Risiko für Blutungen (HR 0,89; CI 0,88-0,90). Unter Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban war das Schlaganfall-Risiko erhöht, nicht jedoch unter Edoxaban (für Letzteres lagen allerdings erst wenige Verordnungsdaten vor). Das Blutungsrisiko lag unter Dabigatran, Apixaban und Edoxaban niedriger, nicht jedoch unter Rivaroxaban. **Bei der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern sollte Rivaroxaban also nicht zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse verwendet werden.**

- In einer weiteren deutschen Analyse von Verordnungsdaten (http://tinyurl.com/4pttk98s) wurden knapp 94.000 gesetzlich Krankenversicherte untersucht, die bei Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation neu begonnen hatten. Jeweils gut 20.000 Personen bekamen Phenprocoumon bzw. niedrig dosierte NOAK. Unter niedrig dosiertem NOAK kam es im Vergleich zu Phenprocoumon um relativ 29% mehr zu thromboembolischen Ereignissen (95%-CI 1,13-1,48, p<0,01) und um relativ 52% häufiger zu Todesfällen (95%-CI 1,41-1,63, p<0,01). Blutungen waren nicht signifikant seltener (HR 0,89; 95%-CI 0,79-1,00, p=0,051). In einer gesonderten Auswertung war nur Apixaban bei den thromboembolischen Ereignissen dem Phenprocoumon signifikant <u>unter</u>- und hinsichtlich der Blutungsrate <u>über</u>legen.

Ist Apixaban innerhalb der NOAK also über- oder unterlegen? Schwer zu sagen, denn in der Studie wurde nicht zwischen „on-label-" (z.B. nach Studienlage nur 2x2,5 mg Apixaban bei einem alten Menschen mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion) und „off-label-Verordnung" in niedriger Dosis unterschieden – dies wäre mit einer Auswertung von Routine-Daten auch nicht möglich.

Bei einer vergleichenden Betrachtung der Zulassungsstudien (randomisierte, kontrollierte Studien) zu den NOAK ARISTOTLE (http://tinyurl.com/2sbufwjx), ENGAGE-AF (http://tinyurl.com/3j4u46et), RE-LY (http://tinyurl.com/3s36jujk) und ROCKET AF (http://tinyurl.com/ytd42ypy) scheinen die Ergebnisse für Apixaban bei der Indikation Vorhofflimmern unter den NOAK am günstigsten, was sich auch in den höchsten Verordnungszahlen unter allen oralen Antikoagulanzien zeigt.

Wie erklärt es sich, dass ausgerechnet das mit Blick auf die randomisierten Studien überlegen erscheinende Apixaban in der „real-world-Untersuchung" hinsichtlich der Schlaganfall-Rate so viel schlechter abschneidet als Phenprocoumon? (in http://tinyurl.com/mvd8p3tw relativ 52% mehr Schlaganfälle unter Apixaban als unter Phenprocoumon – HR 1,52; 95%-CI 1,46-1,58)

Wird Apixaban in der Annahme, damit bei den oft älteren Patient*innen Blutungs-Komplikationen vermeiden zu können, evtl. unterdosiert?

Eine Metaanalyse aus den genannten Zulassungs-Studien (http://tinyurl.com/5fzkp89x) mit insgesamt 43.050 Patient*innen hatte bei einer neu begonnenen Antikoagulation mit NOAK eine niedrigere Mortalität (RR 0,90; CI 0,84-0,97) im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin gezeigt. Waren bereits mit Warfarin Behandelte auf eine niedrigere Dosis NOAK umgestellt worden (in diesem Fall „on-label“), sank die Rate großer Blutungen (RR 0,61; CI 0,40-0,91, p=0,02), und zugleich blieb die Sterblichkeit niedriger (RR 0,86; CI 0,75-0,99; p=0,04). Dieses Resultat würde eigentlich für NOAK in niedriger Dosis sprechen. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patient*innen, die „on-label“ niedrige dosierte NOAK bekommen hatten, war allerdings so klein, dass keine gesicherten Schlüsse aus dieser Metaanalyse gezogen werden können. Zudem war die Qualität der Antikoagulation in den Warfarin-Kontroll-Gruppen der eingeschlossenen Studien so schlecht, dass allein dadurch die scheinbare Überlegenheit der NOAK erklärbar sein könnte (s.u.).

In den Fachinformationen finden wir nachfolgende Empfehlungen zu Dosisreduktion:

NOAK in Standard-Dosierung	Kriterium zur Dosisreduktion	Reduzierte Dosis
Dabigatran 2x150 mg/d	eFGR <50 ml/min Alter > 80 Jahre Co-Medikation mit Verapamil	2x110 mg/d
Rivaroxaban 20 mg/d	eGFR < 50 ml/d	15 mg/d
Apixaban 2x5 mg/d	Mindestens 2 der 3 Kriterien: - Alter über 80 Jahre - Gewicht <60 kg - Kreatinin >1,5 mg/dl	2x2,5 mg/d
Edoxaban 60 mg/d	eGFR < 50 ml/min	30 mg/d

Ich muss gestehen, dass auch ich mir die Dosisreduktions-Kriterien von Apixaban nicht ordentlich angesehen und sie gedanklich auf das Alter über 80 Jahre reduziert hatte. Möglicherweise resultiert aus einer ähnlichen Fehleinschätzung auch anderer Kolleg*innen das schlechte Abschneiden der in den randomisierten Studien eigentlich besseren Substanz Apixaban.

Aber vielleicht hat das schlechtere Abschneiden der NOAK zur Insult-Prävention bei Patient*innen mit Vorhofflimmern auch noch einen anderen Grund: Bereits in den genannten vier Zulassungsstudien war aufgefallen, dass die NOAK nur dann einen Vorteil vor der Vergleichssubstanz Warfarin zeigten, wenn in der Warfarin-Gruppe die INR-Einstellung (gemessen mit der TTR – time in therapeutic range) schlecht war (http://tinyurl.com/34esxkaj und http://tinyurl.com/47ujx8ye). Im internationalen Vergleich lag die INR-Einstellung in Deutschland in den beiden genannten Studien aber gar nicht so schlecht. Zudem: Ganz sicher wissen wir nicht, ob man das international gebräuchlichere Warfarin tatsächlich mit dem hierzulande bevorzugten Phenprocoumon gleichsetzen kann.

International wurde das Abschneiden von NOAK in niedriger Dosis in diversen Kohortenstudien untersucht. In einer dänischen Untersuchung (http://tinyurl.com/38rusu64) gab es z.B. unter niedrig dosiertem Apixaban relativ 19% mehr Schlaganfälle als unter Warfarin (absolut 4,8% vs. 3,7% unter Warfarin), ohne dass es weniger Blutungen gegeben hätte. Nur im Vergleich zu Standard-Dosierungen von NOAK traten unter reduzierten Dosen weniger Blutungen auf http://tinyurl.com/3mwrnf9r. In einer weiteren dänischen Studie (http://tinyurl.com/yx8789cd) wurden alle rund 60.000 dänischen Patient*innen untersucht, die bei Vorhofflimmern neu oral antikoaguliert worden waren. Hinsichtlich

ischämischer Schlaganfälle fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen NOAK und Warfarin, Mortalität und Blutungsrisiko waren unter NOAK allerdings niedriger.

In einer großen Metaanalyse von Beobachtungs-Studien (http://tinyurl.com/2snye4ft) hatte eine niedrige NOAK-Dosis weder einen Effekt hinsichtlich der Verhütung von Schlaganfällen noch hinsichtlich der Vermeidung größerer Blutungen, war aber mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert (HR 1,28; 95%-CI 1,10-1,49, p=0,006).

Eine niedrige Dosierung von NOAK (z.B. Apixaban 2x2,5 mg/d, nur wegen des Alters reduziert) war in einer metaanalytischen Auswertung von 15 Beobachtungsstudien (https://tinyurl.com/32s67zap) im Vergleich mit einer Standarddosis mit mehr Schlaganfällen (RR 1,09; 1,02-1,16) und einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert (RR 1,29; 1,10-1,52).

In einer britischen Kohorte (http://tinyurl.com/pyc9w8cf) wurde differenziert, ob eine erniedrigte NOAK-Dosis „on-label“ oder „off-label“ eingesetzt worden war. Hierbei war die Sterblichkeit bei der „off-label-Unterdosis“ deutlich höher als in der Standard-Dosis (10,12 vs. 3,72/100 Personen-Jahre - HR 1,34; 1,12-1,62).

Eine Metaanalyse aus drei randomisierten Studien (http://tinyurl.com/9fr5mxa5) mit 46.499 eingeschlossenen Patient*innen zeigte sogar höhere jährliche Raten von Schlaganfällen und größeren Blutungen bei einer im Vergleich zum Standard niedrigen Dosierung der eingesetzten NOAK (2,7 vs. 1,6% und 4,35 vs. 2,87%). Diese Dosis-Reduktion war aber in Übereinstimmung mit den Zulassungs-Bedingungen erfolgt – ein Vorteil der NOAK vor VKA blieb auch mit der niedrigen Dosis enthalten, wenn diese Dosis „on-label“ war.

- ⇨ **Insgesamt können wir schlussfolgern: WENN wir NOAK bei Vorhofflimmern einsetzen, sollten wir NUR DANN eine reduzierte Dosis verwenden, wenn die Kriterien der Fachinformation erfüllt sind.**
- ⇨ **Wenn NOAK, ist weiterhin Apixaban in Standard-Dosis zu bevorzugen.**

Wir sollten eine Antikoagulation bei Vorhofflimmern nie beginnen, ohne unsere Patient*innen ausreichend informiert und uns gemeinsam mit ihnen für oder gegen eine Antikoagulation entscheiden. Dabei sollte auch diskutiert und entschieden werden, ob wir VKA oder NOAK präferieren und schließlich auch, ob die Dosierung – regelhaft – normal oder reduziert erfolgen sollte.

Haben wir und unsere Patient*innen Zweifel, sollten wir nicht antikoagulieren.
Am schlechtesten scheint (nach aktuellem Stand der Studien) eine „off-label“-Unterdosierung: sie hat keine Vorteile, sondern eher Nachteile.

Ob diese Schlussfolgerung auch für Edoxaban gilt, bin ich mir allerdings nicht ganz sicher. Eine japanische randomisiert kontrollierte Studie (http://tinyurl.com/ykexrkk8) untersuchte bei über 80-Jährigen eine sehr niedrige Dosis von 15 mg Edoxaban (empfohlene Tagesdosis bei normaler Nierenfunktion 60 mg). Unter dieser Dosis kam es bei 2,3% zu Schlaganfällen/systemischen Embolien im Vergleich zu 6,7% unter Placebo/Jahr (HR 0,34; 0,19-0,61, p<0,001). Größere Blutungen waren allerdings numerisch, nicht statistisch häufiger (3,3 vs. 1,8%/Jahr, HR 1,87; 0,90-3,89, p=0,09). An der Gesamtsterblichkeit änderte sich durch Edoxaban nichts (9,9 vs. 10,2%). Die Studie verglich mit Placebo statt mit anderen oralen Antikoagulanzien. Die US-amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden FDA und EMA hatten eine mittlere Dosis von 30 mg Edoxaban nicht zugelassen.

- Es gibt aus meiner Sicht gute Gründe dafür, trotz des erhöhten Kontroll-Aufwandes für das Praxis-Team und für die Diskussionen mit den Patient*innen (die nicht selten verunsichert

sind, weil die Kliniken fast durchgängig NOAK empfehlen), weiterhin Phenprocoumon zu bevorzugen.
Argument meinen Patient*innen gegenüber: „Würden Sie sich in ein Auto ohne Tacho setzen?“
Auf die Situation antikoagulierter Patient*innen bezogen: wenn es unter Phenprocoumon zu einer Blutung kommt, können Sie die INR kontrollieren und ggfs. gegensteuern. Diese Möglichkeit wäre bei Verwendung von NOAK so extrem aufwändig, dass sie für die allgemeine Versorgung bislang nicht umsetzbar ist.

- Wenn Sie sich unsicher sind, ob Sie bei Vorhofflimmern überhaupt eine Antikoagulation beginnen sollten, kann ich Ihnen raten, Mitglied der arriba-Genossenschaft zu werden: www.arriba-hausarzt.de. Mit einer einmaligen Einlage von 350 € (ÄiW 175 €) und einem jährlichen Beitrag von 128,40 € (ÄiW 96,30 €) können Sie u.a. das Modul VHF nutzen (https://arriba-genossenschaft.de/uploads/files/arriba-Broschuere-VHF.pdf).

- Die Bedeutung dieses Moduls wird deutlich, wenn man bedenkt, dass die Entscheidung für oder gegen eine orale Antikoagulation sehr schwerwiegend ist und einer echten Wahl zwischen zwei gleichwertigen Optionen für die Patient*innen entspricht.

Ich danke Ildikó Gágyor, Johannes Hauswaldt, Marco Roos und Hans Wille dafür, dass sie geholfen haben, Fehler in diesem Beitrag aufspüren und zu streichen.

Dr. med. Günther Egidi

Nachträge zu vorigen Benefit-Beiträgen:

Im November 2022 hatte ich einen Benefit-Beitrag zum Für und Wider eines (Device-gestützten) Screenings auf Vorhofflimmern verfasst.
Jetzt wurde unter Leitung deutscher Autor*innen eine europäische randomisierte Studie veröffentlicht. (Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with Edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. N Engl J Med 2023;389:1167-1179)
Darin erhielten über 65-jährige Personen mit Vorhofflimmern von mindestens 6 Minuten (real bis zu 24 Stunden) Dauer sowie mindestens einem zusätzlichem Risikofaktor für Schlaganfall und bereits liegender kardialer Sonde (Schrittmacher, ICD…) Edoxaban oder Placebo. Die Studie wurde nach 21 Monaten vorzeitig wegen Sicherheitsbedenken beendet. Der primäre Sammelendpunkt aus Tod, Schlaganfall und sonstigen Embolien ereignete sich unter Edoxaban zwar numerisch etwas seltener (3,2 vs. 4,0%/Jahr (HR 0,81; 0,60-1,08; p=0,15). Dafür wurde der
Sicherheitsendpunkt Gesamtsterblichkeit plus größere Blutungen signifikant häufiger registriert (5,9 vs. 4,5%; HR 1,31; 95%-CI 1,02-1,67, p=0,03).

- ⇨ **Es kann weiterhin nicht empfohlen werden, auf Grundlage eines kurzzeitig auftretenden, asymptomatischen Vorhofflimmerns eine Antikoagulationsbehandlung zu beginnen.**

In meinem Benefit-Beitrag vom Dezember 2022 hatte ich mich mit dem Für und Wider eines Koloskopie-Screenings beschäftigt.
Im letzten Jahr erschien in der US-amerikanischen Zeitschrift Journal of the American Board of Family Medicine ein systematischer Review zur Häufigkeit schwerer Schäden durch Screening-Koloskopien (http://tinyurl.com/bdvwsspp). In sechs Kohorten-Studien zu 467.139 Koloskopien fanden sich 16-36 schwere Blutungen und ca. 8 Perforationen bei 10.000 Koloskopien. Beides zusammengerechnet

ergibt das eine schwere Komplikation bei einer von 223-417 Koloskopien – eine Zahl, die wir für unsere Beratung verwenden können.

Und zu guter Letzt noch eine gute Nachricht: schon in der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur diabetischen Nephropathie von 2010 hatte die DEGAM ein Sondervotum gegen die Bestimmung des Mikroalbumins eingelegt.
Jahrelanges Engagement von DEGAM-nahen Wissenschaftler*innen beim Gemeinsamen Bundesausschuss hat jetzt zum Erfolg geführt: die aktuelle DMP-Richtlinie (https://www.g-ba.de/richtlinien/83/) sieht in ihrer Anlage 8 nicht mehr die Bestimmung des Mikroalbumins im Rahmen des DMP Typ-2-Diabetes vor.

Frankfurter Rundschau; Samstag, 13.01.2024
„Dr. Hontschiks Diagnose“

Nach Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie lieber nicht

Die Pharmaindustrie muss enteignet werden

Die Medizin wird immer und überall mit dem Medikament gleichgesetzt. Oder verwechselt. Man nimmt seine Medizin ein. Um die Medizin, also das Medikament, dreht sich alles. Die Medizin, also die Heilkunde, wird auf die Medizin, also auf das Medikament, reduziert. Das ist das Pfund der Pharmaindustrie, die Basis ihrer Macht. Der Pharmaindustrie ist man ausgeliefert. Sogar Regierungen sind ihr ausgeliefert und gehen in die Knie, wenn sie beispielsweise durch die Zwänge einer Pandemie erpressbar geworden sind. Dann kaufen sie Impfstoffe zu Mondpreisen. Dann schließen sie Kaufverträge ab mit Geheimhaltungsklauseln über Lieferbedingungen und Preisgestaltung. Dann stellen sie die Hersteller von jeder Haftung frei, falls es zu unerwünschten Wirkungen kommt. Es ist ein Leichtes für Pharmaunternehmen, die Gesundheitspolitik ganzer Staaten zu beeinflussen.

Erfundene Krankheiten („Disease Mongering“), Anwendungsbeobachtungen, intransparente Lobbyarbeit, illegale Preisabsprachen, irreführende Werbung - die Liste der Tricks und Täuschungen könnte beliebig verlängert werden. Aber es kommt noch schlimmer. Manipulation oder Unterdrückung von Studiendaten, gekaufte Wissenschaftler, Erpressung, Verleumdung und Menschenversuche mit katastrophalem Ausgang: Es gibt wohl kaum ein Verbrechen, dessen sich die Pharmaindustrie weltweit noch nicht schuldig gemacht hat. „Zwei Drittel aller Pharmafirmen (sind) von Wirtschaftskriminalität betroffen“, stellen selbst weniger kritische Beobachter wie die Wirtschaftsprüfer von PricewaterhouseCoopers fest. Der Pharmakonzern GlaxoSmithKline war zwischen 2003 und 2016 allein in den USA mit 27 verlorenen Prozessen und fast zehn Milliarden Dollar Strafzahlungen Spitzenreiter bei den Verurteilungen in Verfahren um überhöhte Preise, Zulassungsverstöße, Schmiergelder, irreführende Werbung, Verschweigen negativer Untersuchungsergebnisse, Umweltverschmutzung, Bestechung, Steuerbetrug und Insidergeschäften. Unter den 22 untersuchten Firmen waren mit Bayer (13 Verstöße und 603 Millionen US$ Bußgelder) und Boehringer Ingelheim (7 Verstöße und 416 Millionen US$ Bußgelder) auch zwei deutsche Firmen. Die Gesamtsumme der Strafzahlungen in diesem Zeitraum belief sich allein in den USA auf 33 Milliarden Dollar. Die wenigen gigantischen Großkonzerne, salopp Big Pharma genannt, welche die Arzneimittelproduktion und -distribution der ganzen Welt in ihren Händen halten, verfügen über einen derart immensen Reichtum, dass diese Strafzahlungen gerade einmal 1,5 Prozent ihrer Umsätze ausmachen und aus der Portokasse beglichen werden.

Entgegen einer weit verbreiteten Meinung verdanken wir fast alle Fortschritte der medikamentösen Behandlung von Krankheiten Wissenschaftlern in Universitäten und begnadeten einzelnen Forschern, nicht aber den Laboren der Pharmaindustrie. Die Pharmaindustrie kauft solche Erkenntnisse lediglich auf und weiß sie als eigene Leistungen („Ihre forschende Arzneimittelindustrie“) zu verkaufen, weiß sie vor allen Dingen gewinnbringend zu vermarkten. Dabei geht es weder um Anstand noch um Moral oder gar um unsere Gesundheit. Es geht nur um Geld, um sonst nichts.

In den letzten drei Jahren ist es zu einer weiteren Verrohung der Sitten gekommen. In der allgemeinen Coronahysterie ist das kaum bemerkt worden, denn die Pharmafirmen waren plötzlich die Retter der Menschheit. Korruption und Interessenkonflikte waren keine Erwähnung mehr wert. Über lukrative Geschäftsverbindungen zwischen Virologen, Test-Herstellern und Impfstoffproduzenten erfuhr man nichts. Wer solches zur Diskussion stellte, gehörte sogleich zur Gruppe „Querdenker“ und wurde vom öffentlichen Diskurs ausgeschlossen. Aber nicht nur das: Die Haftungsbefreiung war ein nie zuvor dagewesener, ein beispielloser Vorgang. Und keine einzige Pharmafirma sah sich genötigt, die staatlichen Subventionen, die zur Entwicklung der mRNA-Impfstoffe nötig waren, zurückzuzahlen, als die Gewinne sprudelten. Und trotz dieser exorbitanten Gewinne gelingt es der Pharmalobby nach wie vor, mit Hilfe von Patentblockaden ihr lukratives Produktionsmonopol zu sichern, auf Kosten der Armen dieser Welt.

Das Konzept der Daseinsvorsorge, die Idee des Gemeingutes, das in staatlicher Hand sein muss, frei von Profitinteressen, ist in den vergangenen Jahrzehnten mehr und mehr abhanden gekommen. Nichts ist dadurch besser geworden, im Gegenteil. Bahn, Wohnungen und Krankenhäuser, alles wurde verscherbelt, Privatisierungen nahmen überhand. Auch die Versorgung mit Medikamenten gehört selbstverständlich zur Daseinsvorsorge. Also wäre die Vergesellschaftung der Pharmaindustrie die einzig logische Konsequenz. Eine solche Politik ist aber nirgendwo in Sicht.

Weiterlesen: Schaaber, Jörg: Pillen-Poker - Wie uns die Pharmaindustrie schadet und was man dagegen tun kann. medizinHuman Band 17, Suhrkamp Taschenbuch 5241, Berlin 2023