

Therapie der renalen Anämie

Mit welchem Ziel?

Vor etwa 20 Jahren gelang mit der Herstellung von rekombinantem humanem Erythropoietin (rhEPO) ein Durchbruch in der Therapie der renalen Anämie, der die Behandlung chronisch Nierenkranker nachhaltig beeinflusst hat. Bereits erste Studien zeigten, dass in Abhängigkeit von der Dosis von rhEPO die renale Anämie bei den meisten Patienten nicht nur partiell, sondern komplett korrigiert werden kann [5].

Seitdem haben unterschiedliche Konzepte die Therapie beeinflusst. Vor allem in der Frühphase der Therapie wurde die Meinung vertreten, dass die Anämiebehandlung mit Zurückhaltung durchzuführen sei und eine mäßig ausgeprägte Anämie für die Betroffenen wenig Konsequenzen hätte. Andererseits entwickelte sich durch die Therapiemöglichkeit ein zunehmendes Interesse an den pathophysiologischen und klinischen Konsequenzen einer auch nur mäßig ausgeprägten Anämie. In dem Zusammenhang wurden vermehrt Hämoglobin(Hb)-Werte nicht nur bei einzelnen Patienten, sondern auch in großen Gruppen analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass bereits eine leichte Reduktion des Hb-Wertes mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko assoziiert ist. In der Folge wurde deshalb vermutet, dass eine Anhebung in den normalen Bereich durchaus sinnvoll sein könnte, um einen maximalen Nutzen der Therapie mit rhEPO zu erreichen. Leider sind über lange Zeit aber nur wenige prospektiv kontrollierte Studien zu der Frage durchgeführt worden, welcher Ziel-Hb-Wert am günstigsten ist. Vor acht Jahren zeigte erstmals eine Studie bei Dialysepatienten, dass die Normalisierung des Hb-Wertes im Vergleich mit einer partiellen Anämiekorrektur mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist [2]. Da nur manifest herzkrankte Dialysepatienten untersucht wurden, blieb unklar, ob die Ergebnisse auch für andere Patienten und vor allem auch vor Beginn der Dialysepflichtigkeit Relevanz haben. Im November 2006 wurden dann zwei Studien publiziert, die beide gezeigt haben, dass das Anstreben eines Hb-Zielwertes im Normbereich auch bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit renaler Anämie ungünstiger ist als die partielle Anämiekorrektur. Diese Studien haben eine große Verunsicherung ausgelöst, zeigen aber eindrucksvoll einmal mehr, dass Beobachtungsstudien die Ergebnisse einer Intervention nicht verlässlich vorhersagen können und prospektive, randomisiert kontrollierte Studien für die Überprüfung von Therapiekonzepten dringend erforderlich sind.

● Epidemiologie und Pathogenese der renalen Anämie

Die renale Anämie entwickelt sich in der Regel bei Abfall der glomerulären Filtrationsrate auf unter 60 ml/min × 1,73 m² (siehe Abb. 1) [1]. Hinsichtlich des Zeitpunktes und der Ausprägung der Anämie gibt es erhebliche interindividuelle Unterschiede. Das Auftreten der Anämie ist grundsätzlich unabhängig von der renalen Grunderkrankung. Bei der von der Häufigkeit immer bedeutsamer werdenden diabetischen Nephropathie tritt die Anämie jedoch eher früher auf und ist stärker ausgeprägt. Bei Patienten mit Zystennieren dagegen ist die Anämie häufig geringer ausgeprägt, und es kann sogar zur Poly-zythämie kommen.

Ursache der renalen Anämie ist in erster Linie eine inadäquat niedrige EPO-Produktion der erkrankten Nieren [12]. Normalerweise steuert die Niere im erwachsenen Organismus die Blutbildung bedarfsabhängig durch EPO-Produktion in spezialisierten Fibroblasten des Nierenkortex. Die Niere ist dabei wesentliches Steuerorgan in einem Feedback-Loop, der den Sauerstoffgehalt des Blutes konstant hält. Während ein Abfall des Sauerstoffgehaltes beim Nierengesunden zu einem exponentiellen Anstieg der EPO-Produktion und damit der EPO-Serumspiegel führt, bleibt dieser Anstieg bei chronisch geschädigten Nieren aus. Die Gründe für die inadäquat niedrige EPO-Produktion sind letztendlich noch nicht geklärt. Manches spricht dafür, dass die Produktionskapazität der Nieren für EPO durchaus erhalten ist, aber die Anpassung der EPO-Produktion an Veränderungen des renalen Sauerstoffangebotes gestört ist.

Zusätzlich spielen auch Komponenten der Anämie chronischer Erkrankungen, wie sie bei chronischen Entzündungen und Tumorerkrankungen beobachtet werden, auch bei chronisch Nierenkranken eine Rolle. Dazu gehört eine verminderte Eisenverfügbarkeit und eine Suppression der Erythropoese durch inflammatorische Zytokine. Auch ist die Lebensdauer der Erythrozyten verkürzt, und vor allem an der Hämodialyse kommt es zusätz-

lich zu einem chronischen Blutverlust. Eine unterschiedliche Ausprägung dieser Faktoren, die neben dem EPO-Mangel zur Anämie beitragen, ist vermutlich auch dafür verantwortlich, dass der Bedarf an rhEPO, der zur Korrektur der renalen Anämie notwendig ist, erheblich höher ist als die endogene Produktionsrate des Hormons beim Nierengesunden, und die notwendigen Dosen darüber hinaus interindividuell sehr unterschiedlich sind.

kurzgefasst

Eine Anämie als Folge chronischer Niereninsuffizienz beginnt in der Regel bei einer GFR unter 60 ml/min • 1,73 m². Diese Anämie ist in erster Linie durch inadäquat niedrige EPO-Produktion bedingt, in Verbindung mit pathogenetischen Faktoren, die auch für die Anämie bei chronischen Entzündungen und Tumorerkrankungen relevant sind.

● Derzeitige und zukünftige Therapiemöglichkeiten

Die Therapie der renalen Anämie beruht auf der Applikation von gentechnologisch hergestelltem EPO in Verbindung mit Eisenpräparaten. Die Eisengabe ist erforderlich, um den Bedarf für die zusätzliche Blutbildung für die Anhebung des Hb-Wertes zu decken und fortlaufende Verluste zu kompensieren [8].

Erythropoietin ist ein Glykoprotein, dessen Zuckerteil (etwa 40 % des Gesamtmolekulargewichtes) wesentliche Bedeutung hat für die Plasmaverweildauer. rhEPO (Epoetin alfa, beta und delta) wird gentechnologisch hergestellt: Das humane EPO-Gen wird in Zellen tierischen Ursprungs eingebracht oder in humanen Zellen überexprimiert; das rekombinante Hormon wird aus dem Zellkulturüberstand aufgereinigt. Der Proteinteil des so hergestellten Hormons ist identisch mit dem des endogen gebildeten Hormons; der Kohlenhydratanteil ist sehr ähnlich, auch wenn es geringe Unterschiede zwischen verschiedenen Präparaten und dem endogenen Hormon, aber auch interindividuell im endogenen EPO gibt. Mit dem Ziel einer Optimierung der Applikationsweise und der Wirkdauer, aber auch in Zusammenhang mit Patentfragen sind EPO-Analoga und alternative Präparate entwickelt worden oder noch in der Entwicklung, die auf unterschiedliche Art und Weise den EPO-Rezeptor auf Knochenmarkszellen stimulieren können. Dazu gehören das bereits seit einigen Jahren zugelassene Darbepoetin, ein hyperglykosiliertes EPO-Derivat, das vor der Zulassung stehende CERA als pegyliertes EPO-Analogon,

aber auch synthetische Proteine, EPO-mimetische Peptide und kleinmolekulare Substanzen, die durch Beeinflussung Hypoxie-induzierter Genexpression die endogene EPO Produktion steigern [9]. Hinzu kommt, dass mit Ablauf der Patente für die ursprünglichen rhEPO-Präparate Bio-Generika auf den Markt kommen werden. Auch wenn schwer absehbar ist, was der Stellenwert der jeweiligen Präparate zukünftig sein wird, so ist doch vorhersehbar, dass mit neuen Therapiemöglichkeiten die Kosten einer Anämiebehandlung sinken werden. Umso wichtiger erscheint deshalb die Frage, welches Ausmaß der Anämiekorrektur – unabhängig von den damit verbundenen Kosten – am besten ist.

● Anämie als Risikofaktor – Ergebnisse von Beobachtungsstudien

Zahlreiche Beobachtungsstudien zeigen in eindrucksvoller Weise, dass das Mortalitätsrisiko invers mit dem Hb-Wert korreliert. So steigt beispielsweise bei Dialysepatienten unterhalb eines Hb-Bereichs von 11–12 g/dl das Mortalitätsrisiko deutlich an und in zahlreichen Studien nimmt es oberhalb von 11–12 g/dl ab [14, 18] (siehe Abb. 2). Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Patienten mit geringer ausgeprägter, nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz gemacht und in ganz anderen Patientengruppen, so z. B. bei Herzinsuffizienz [6]. Auch Beobachtungsstudien in der Allgemeinbevölkerung haben ergeben, dass eine leichte Anämie mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert ist [16]. Ähnliches gilt auch für die Progression einer Nierenerkrankung; der Abfall des Hb-Wertes ist neben anderen Faktoren, wie Proteinurie oder reduziertem Serum-Albumin eine statistisch signifikanter Risikofaktor für die Progression des GFR-Abfalls [11].

kurzgefasst

Eine Reduktion des Hb-Wertes ist bei Nierenkranken und in anderen Gruppen ein statistisch signifikanter Risikofaktor für Mortalität und kardiovaskuläre Komplikationen. Die Höhe des Risikos ist proportional zum Ausmaß der Anämie.

● Anämie als Risikofaktor – Pathophysiologische Überlegungen

Jeder Abfall des Hb-Wertes führt zwangsläufig zu einer Verminderung des Sauerstoffgehaltes des arteriellen Blutes. Der Gesamtsauerstoffverbrauch des Organismus bleibt aber zumindest in Ruhe konstant, solange der Hb-Wert nicht in einen kritischen Bereich (< 4 g/dl) abfällt. Diese Konstanz des Sauerstoffverbrauchs beruht vor allem auf zwei Kompensationsmechanismen: Zunahme des Herzzeitvolumens und vermehrte Sauerstoffextraktion mit Abfall des venösen pO₂-Wertes. Die Konsequenzen aus diesen Kompensationsmechanismen sind nicht ganz klar. Man vermutet, dass die chronische Zunahme des Herzzeitvolumens langfristig im Sinne einer Volumenüberlastung zu einer linksventrikulären Hypertrophie beitragen kann. Für dieses Konzept spricht, dass unter Korrektur einer schweren Anä-

mie eine Rückgang des linksventrikulären Volumens und z. T. auch der linksventrikulären Wanddicke beobachtet wurde [4]. Ob die Anämie erst ein gewisses Ausmaß erreichen muss, um das linksventrikuläre Wachstum zu beeinflussen, ist unklar.

Die vermehrte Sauerstoffextraktion führt zu einer Senkung des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe. Letztendlich beruht auch der Sauerstoffsensormechanismus in der normalen Niere darauf, dass bereits geringe Senkungen des Hb-Wertes zu einer Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks in der Niere führen, die die Aktivität des EPO-Gens über die Aktivierung Hypoxie-induzierter Transkriptionsfaktoren steigern [12]. Daher ist durchaus vorstellbar, dass auch in anderen Geweben bereits unter gering ausgeprägter Anämie Zellfunktionen verändert sind. Besonders relevant ist eine vermehrte Sauerstoffextraktion im Herzen, da es dort bereits unter physiologischen Bedingungen zu einer starken Sauerstoffausschöpfung kommt. In der Niere gibt es zunehmend Hinweise dafür, dass chronische Hypoxie ein wesentlicher Pathomechanismus ist. Daher erscheint es auch plausibel, dass eine Anämie die Progression einer Nierenerkrankung beschleunigen kann.

● Limitationen von Beobachtungsdaten und pathophysiologischen Konzepten

Das Problem scheinbar plausibler pathophysiologischer Konzepten liegt häufig darin, dass limitierte Daten extrapoliert werden und die Komplexität der Situation von Patienten mit verschiedenen strukturellen und funktionellen Veränderungen ihrer Organe nicht adäquat erfasst wird. Die Veränderung des Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe in Folge eines Abfalls des Hb-Wertes kann beispielsweise bei atherosklerotisch veränderten Gefäßen aufgrund der verbesserten Fließeigenschaften des Blutes (Abnahme der Viskosität) ganz anders sein als bei intakten Gefäßen.

Beobachtungsdaten wiederum können nur Assoziationen aufzeigen und keine Kausalbeziehungen. So konsistent die Daten zur Anämie als Risikofaktor auch sein mögen, so muss doch in Betracht gezogen werden, dass der Hb-Wert von vielerlei Faktoren mitbestimmt wird, die ihrerseits wiederum direkten Einfluss auf die Prognose von Patienten haben können, ohne dass diese Einflüsse über den Hb-Wert vermittelt werden. Dazu gehören chronische oder akute Entzündungsprozesse, Begleiterkrankungen, die Intensität und Qualität der medizinischen Behandlung insgesamt oder auch die Progression einer Nierenerkrankung. Ob ein reduzierter Hb-Wert kausal zur Verschlechterung der Prognose von Patienten beiträgt, d. h. umgekehrt, ob und wie weit eine Anhebung des Hb-Wertes die Prognose verbessert, kann nur in prospektiven Interventionsstudien analysiert werden. Dabei ist es auch aus vielerlei Gründen nicht sehr aussagekräftig, wenn lediglich Beobachtungen vor und nach einer Therapie dokumentiert werden. Notwendig

Tab. 1 Übersicht über die vier Therapiestudien, bei denen zwei verschiedene Hämoglobin(Hb)-Zielbereiche verglichen wurden und die mehr als 500 Patienten umfassten. LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie; HD-CKD = Dialysepatienten; ND-CKD = Nicht dialysepflichtige Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. *) überwiegend keine Unterschiede im Auftreten unerwünschter Ereignisse, allerdings 12 vs 4 zerebrovaskuläre Ereignisse (p = 0,045).

Autoren	Acronym	Jahr	Pat.	Arm mit höherem Ziel-Hb		Arm mit niedrigerem Ziel-Hb		Ergebnisse					
				Ziel-Hb	erreichter Hb-Wert	Ziel-Hb	erreichter Hb-Wert	Kardiovask. Ereignisse	LVH	Mortalität			
Singh et al. [17]	CHOIR	2006	1432	ND-CKD	13,5	12,7	11,3	11,4	125 vs 97	p = 0,03	–	52 vs 36	ns
Drueke et al. [3]	CREATE	2006	603	ND-CKD	13,0–15,0	13,4	10,5–11,5	11,6	58 vs 47	ns	ns	31 vs 21	ns
Parfrey et al. [15]		2005	596	HD-CKD	13,5–14,5	13,1	9,5–11,5	10,8	*	ns	ns	13 vs 20	ns
Besarab et al. [2]		1989	1233	HD-CKD	14,0	12,7–13,3	10,0	10,0	202 vs 164	ns	–	183 vs 150	ns

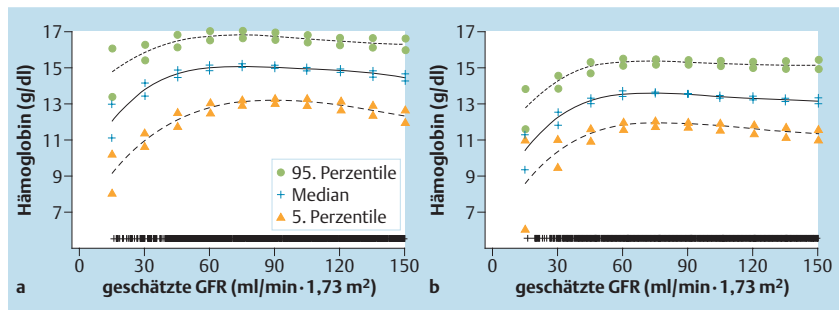


Abb. 1 Beziehung zwischen Hb-Werten und der geschätzten GFR bei Männern (a) und bei Frauen (b). Die Daten stammen aus einer Querschnittsuntersuchung in der Allgemeinbevölkerung in den USA (NHANES III) [1]. Dargestellt sind die Medianwerte und die Konfidenzintervalle der 5 %- und 95 %-Perzentile.

ist vielmehr der parallele Vergleich von Patienten, bei denen unterschiedliche Behandlungsschemata und/oder Ziel-Werte getestet werden. Leider sind im Bereich der renalen Anämie bislang nur sehr wenige derartige Studien durchgeführt worden und die daraus resultierende Evidenzbasis hat sich erst vor kurzem verbreitert.

● Studienergebnisse zu verschiedenen Ziel-Hb-Werten

Von 1989 bis 2007 sind insgesamt etwa 25 randomisierte Studien publiziert worden, in denen unterschiedliche Ziel-Hb Werte verglichen wurden. Etwa die Hälfte der Studien umfasste Dialysepatienten, die andere Hälfte Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung [13]. Insgesamt sind in diesen Studien knapp 7000 Patienten untersucht worden, was angesichts der Verbreitung der EPO-Therapie und auch im Vergleich mit anderen Pharmakotherapien mit potenziell Einfluss auf das Patientenüberleben eine erschreckend geringe Zahl ist.

Vom Aufbau her haben frühere Studien EPO-Therapie mit keiner Anämie-therapie verglichen, während nach 1997 in der Regel zwei verschiedenen Ziel-Hb-Werte oder -Bereiche verglichen wurden. Nur vier dieser Studien schlossen mehr als 500 Patienten ein, und alle verglichen das Ziel einer partiellen Anämiekorrektur mit dem einer zumindest nahezu kompletten Korrektur. Zwei dieser vier Studien, die nicht dialysepflichtige Patienten untersuchten, wurden im November 2006 publiziert. Im Folgenden werden Design und Ergebnisse dieser vier größten Studien kurz zusammengefasst (siehe Tab. 1).

Das „US normal Hematocrit trial“ [2] hat erstmals die Frage analysiert, ob eine Normalisierung des Hb-Wertes die Prognose von Patienten an der Dialyse verbessert. Dabei ging man davon aus, dass sich ein Nutzen in erster Linie bei bereits herzkranken Patienten zeigen müsste. Die Studie hat über 1200 Patienten eingeschlossen und einen Therapiearm mit einem Ziel-Hämatokrit (Hkt) von 42 % (entsprechend einem Hb Wert von 14 g/dl) mit einem zweiten Arm mit einem Ziel-Hkt von 30 % (entsprechend einem Hb-Wert von 10 g/dl) verglichen. Primärer Endpunkt war die Kombination von Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt. Die Studie wurde nach 29 Monaten unterbrochen, als in dem Therapiearm mit dem höheren Zielwert mehr Todesfälle und

nicht-tödliche Infarkte zu verzeichnen waren als in dem Therapiearm mit dem niedrigeren Zielwert. Auch wenn die Differenz statistisch nicht signifikant war, war absehbar, dass der höhere Zielwert die Prognose sicher nicht verbessern würde. Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Zahl der thrombotischen Verschlüsse von Dialyseshunts in der Gruppe mit dem Ziel einer Hb-Normalisierung größer war. Die Lebensqualität nahm mit zunehmendem Hkt zu; wieweit es aber Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen gab, wurde nicht berichtet.

Die zweite größere Studie zur Normalisierung des Hb-Wertes bei Dialysepatienten [15] untersuchte Patienten, die noch nicht lange dialysepflichtig waren und weder eine symptomatische Herzerkrankung noch eine Dilatation des linken Ventrikels hatten. Verglichen wurden Hb-Zielbereiche von 9,5–11,5 und 13,5–14,5 g/dl. Primärer Endpunkt war die Veränderung des echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Volumens. Im Ergebnis waren die prozentualen Veränderungen des linksventrikulären Volumens und die Veränderungen der linksventrikulären Masse in beiden Therapiearmen gleich.

Dialysepatienten unterscheiden sich möglicherweise im Hinblick auf ihre Anämie-therapie in wichtigen Punkten von nicht-dialysepflichtigen Patienten. Ihre kardiovaskuläre Morbidität ist häufig stärker fortgeschritten. Die Anämie hat in der Regel schon länger bestanden und bei den Hämodialysen kommt es durch Ultrafiltration zur Hämokonzentration, die im Fall einer Hb-Normalisierung ungünstige Auswirkungen haben könnte. Zwei weitere Studien befassten sich deshalb gezielt mit einer Anämiekorrektur bei nicht-dialysepflichtigen Patienten.

Die CREATE-Studie (Druke et al., 2006) [3] wurde in Europa, Mexiko und Taiwan durchgeführt. Rund 600 Patienten mit einer geschätzten GFR von 15–35 ml/min und einem Hb-Wert von 11–12,5 g/dl wurden eingeschlossen. Patienten, die in den Therapiearm mit dem höheren Ziel-Hb Wert randomisiert wurden, wurden nach Studieneinschluss sofort behandelt, um einen Hb-Wert von 13–15 g/dl zu erreichen. Bei den Patienten des anderen Therapiearms wurde zunächst der Verlauf abgewartet und eine Therapie erst bei Abfall des Hb-Wertes auf unter 10,5 g/dl begonnen (Zielbereich 10,5–11,5 g/dl). Primärer Endpunkt war eine Kombination von acht kardiovaskulären Ereignissen. Die erreichten Hb-Werte lagen im Mittel um 1,9–1,5 g/dl auseinander. Zwischen beiden Therapiearmen gab es keine

signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt. Allerdings war die Zahl der Ereignisse viel geringer als erwartet, sodass die Studie letztlich keine ausreichende statistische Power hatte, und numerisch gab es mehr Ereignisse im höheren Hb-Arm. Auffällig war, dass in dem Therapiearm mit dem höheren Zielwert auch signifikant mehr Patienten (n = 127) mit einer Dialysetherapie beginnen mussten als in dem anderen Arm (n = 111). Allerdings zeigte sich in dem höheren Therapiearm nach einem Jahr eine Verbesserung mehrerer Dimensionen der Lebensqualität, und dieser Unterschied war z. T. auch noch nach 2 Jahren nachweisbar.

Die CHOIR-Studie (Singh et al., 2006) [17] wurde ausschließlich in den USA durchgeführt und umfasste ca. 1400 Patienten mit Hb-Werten unter 11 g/dl und einer geschätzten GFR von 15–50 ml/min. Verglichen wurden zwei Therapiearme mit Ziel-Hb-Werten von 11,3 und 13,5 g/dl. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus vier kardiovaskulären Ereignissen. Die erreichte Differenz der Hb-Werte lag ähnlich wie in der CREATE-Studie bei 1,5 g/dl. Diese Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem in dem Therapiearm mit dem höheren Ziel-Hb-Wert signifikant mehr kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet wurden (125 vs 97, p < 0,03). Die Analyse der einzelnen Komponenten dieses Endpunktes ergab einen nicht-signifikanten Trend zu mehr Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz und zu mehr Todesfällen in dem Arm mit dem höheren Zielwert und keinen Unterschied bei Schlaganfällen und Myokardinfarkten. Ein Unterschied in der Lebensqualität fand sich nicht.

Weder die CREATE-Studie noch die CHOIR-Studie haben damit einen Vorteil einer angestrebten Hb-Normalisierung in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt, und die CHOIR-Studie ergab im Gegensatz zur CREATE-Studie sogar ein erhöhtes Risiko. CREATE hat einen Zugewinn an Lebensqualität gezeigt, CHOIR nicht. Wodurch diese Unterschiede begründet sind, ist letztlich nicht völlig klar. Die genaue Analyse des Protokolls und der Daten zeigt aber, dass CHOIR-Patienten einen deutlich höheren Grad an Komorbidität aufwiesen.

● Zusammenfassende Bewertung der Studienergebnisse

Unter Berücksichtigung früherer und neuerer Studienergebnisse ergeben sich erkennbare Vorteile, aber auch Risiken der Anämiebehandlung: Im Vordergrund steht als Benefit die Verbesserung der Lebensqualität, die sowohl physische als auch mentale Aspekte umfasst. Die meisten Studien haben gezeigt, dass Patienten, die mit dem Ziel eines höheren Hb-Wertes therapiert werden, eine höhere Lebensqualität haben als diejenigen in den Vergleichsgruppen mit niedrigeren Zielwerten. Gemessen wird die Lebensqualität in Studien mit Hilfe standardisierter und validierter Instrumente, die eine ähnliche Verlässlichkeit haben wie andere klinische Tests [7]. Dabei werden unterschiedliche

Komponenten der Lebensqualität erfasst. Die Anzahl und Art der Komponenten, für die eine Verbesserung beschrieben wurde, ist allerdings sehr variabel. Es lässt sich beim Vergleich der Studien kein Hb-Zielwert ausmachen,

oberhalb dessen kein Zugewinn an Lebensqualität mehr erkennbar ist. Nicht nachgewiesen ist eine Verbesserung der kardiovaskulären Prognose oder der Lebensdauer der Patienten; im Gegenteil kann der Versuch der Hb-Normalisierung (Ziel-Hb Werte über 13 g/dl) sogar mit einem erhöhten Risiko von lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein. Die Frage, ob eine Behandlung mit einem Ziel von 13 g/dl im Vergleich zu deutlich niedrigeren Hb Werten einen Einfluss auf die kardiovaskuläre Prognose hat, kann bislang nicht beantwortet werden. Was die Progression des Nierenfunktionsverlustes betrifft, so lassen die durchgeführten Studien in der Gesamtschau vermuten, dass die Anämiebehandlung keinen konsistenten Effekt in die eine oder andere Richtung hat.

kurzgefasst

Randomisiert kontrollierte Studien zur Therapie der renalen Anämie belegen, dass höhere Ziel-Hb Werte mit einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Reduktion des Transfusionsbedarfs einhergehen. Obwohl die Prognose in Beobachtungsstudien um so besser ist, je höher der Hb-Wert ist, kann das Anstreben einer Hb-Zielwerts über 13 g/dl zu einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse führen.

● Die TREAT-Studie – eine Frage der Ethik?

Noch bevor die Ergebnisse der CREATE und der CHOIR-Studie bekannt wurden, wurde die TREAT-Studie geplant und initiiert, um bei 4000 nicht-dialysepflichtigen Patienten mit diabetischer Nephropathie zu testen, ob die Behandlung der renalen Anämie in Hinblick auf die kardiovaskuläre Prognose Vorteile bringt [10]. Damit wird erstmals eine Studie dieser Größenordnung bei chronisch Nierenkranken durchgeführt. Um gleichzeitig einen möglichst großen Unterschied in den Hb-Werten zu erreichen, sieht das Protokoll einen Therapiearm mit Darbepoetin mit einem Hb-Zielwert von 13 g/dl vor in Vergleich zu einem Kontrollarm, bei dem nur eine „Rescue“-Anämie-therapie vorgesehen ist, falls der Hb-Wert unter 9 g/dl abfällt. Unter Hinweis auf die bisherigen Erfahrungen mit der Anämie-therapie, die klinische Praxis und die Beobachtungsdaten über den Zusammenhang zwischen Hb-Werten und Prognose wurde die Studie aufgrund des niedrigen Ziel-Hb-Wertes in der Kontroll-

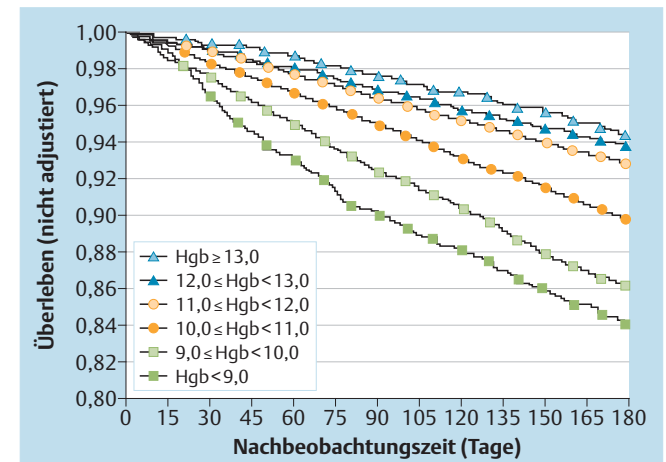


Abb. 2 Kaplan-Meier-Analyse zum Überleben von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Hb-Wert. Untersucht wurden 44 550 Patienten in den USA (nach [14]).

gruppe vielfach für ethisch bedenklich gehalten. Mittlerweile wird nach der Veröffentlichung der CREATE- und der CHOIR-Studiendaten umgekehrt heftig diskutiert, ob der höhere Ziel-Hb-Wert von 13 g/dl noch vertretbar ist. Dieser schnelle Wechsel in der Argumentationsrichtung zeigt, wie vorsichtig man mit der Ablehnung gut kontrollierter Studien aufgrund vermuteter, aber nicht bewiesener Ergebnisse sein sollte. Das unabhängige „Data Safety and Monitoring Board“ der TREAT-Studie hat nach den bisherigen Analysen keine Sicherheitsbedenken und eine unveränderte Fortsetzung der Studie empfohlen. Das Design unterscheidet sich so grundsätzlich von den bisherigen Studien, dass auch nach den jetzt bekannten Ergebnissen von CREATE und CHOIR die Ergebnisse von TREAT nicht vorhergesagt werden können. Deshalb ist sehr zu hoffen, dass die Studie wie geplant weitergeführt und beendet werden kann, auch wenn es besser gewesen wäre, sie schon vor 20 Jahren durchzuführen.

● Konsequenz für Klinik und Praxis

- Bei der Behandlung der renalen Anämie mit rekombinantem EPO und EPO-Derivaten sind die möglichen Vorteile, wie Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung des Transfusionsbedarfs, gegen die möglichen Risiken (einschließlich des Risikos lebensbedrohlicher Komplikationen) abzuwägen.
- Bei Dialysepatienten und Nierenkranken, die nicht dialysepflichtig sind, sollte der Ziel-Hb Wert nach der derzeitigen Datenlage nicht über 13 g/dl liegen.

Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt

Prof. Dr. K.-U. Eckardt ist Chefarzt der Medizinischen Klinik 4 – Schwerpunkt Nephrologie/Hypertensiologie am Klinikum Nürnberg/Universitätsklinikum Erlangen.

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, Referenten- und Beraterhonorare sowie projektbezogene Forschungsmittel von Herstellern rekombinanter EPO-Präparate erhalten zu haben. Er ist Mitglied des Steering Komitees der CREATE- und der TREAT-Studie.

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell.

DRG-System

Was ist 2008 neu? (Teil 1)

Wie bereits in den letzten Jahren erfolgten auch für das Jahr 2008 zum Teil umfangreiche Änderungen im DRG-System, sowohl in der Fallpauschalenvereinbarung wie auch im Fallpauschalenkatalog, in den Deutschen Kodierrichtlinien und im ICD-10-GM-Katalog bzw. im Prozeduren-Katalog. Lesen Sie in dieser Ausgabe von BDI aktuell über die Neuerungen bei den Deutschen Kodierrichtlinien und dem ICD. In der Januarausgabe von BDI aktuell erfahren Sie alles Wissenswerte über die Änderungen im OPS-Katalog.

Die Kalkulation für die Ermittlung der Fallpauschalen 2008 erfolgte auf der Basis der gelieferten Daten von 221 Krankenhäusern unter Beteiligung von acht Universitätskliniken. Ursprünglich lieferten 249 Krankenhäuser Daten, wobei 28 nach Plausibilitätsprüfungen ausgeschlossen wurden. Für die Berechnung der Fallpauschalen in Hauptabteilungen standen mit der Kalkulationsstichprobe gelieferte Daten von 2,8 Mio. Krankenhausbehandlungen zur Verfügung.

Im Jahr 2008 existieren 1137 DRGs, somit 55 mehr als im Jahr 2007. Im Fallpauschalen-Katalog finden sich davon 1089, 54 mehr als 2007. Nicht bewertet von den 1137 DRGs sind 43 (1 mehr als 2007). Als rein teilstationäre DRGs liegen 5 vor.

An Ein-Belegungstag-DRGs gibt es nun 268, 6 mehr als letztes Jahr.

Themenverwandte DRGs innerhalb einer MDC mit unterschiedlichen Basis-DRG-Formulierungen wurden zu einer gemeinsamen Basis-DRG zusammengefasst. Einzelne DRG-Bezeichnungen wurden einer Textvereinfachung unterworfen.

Wie bereits im Jahr 2007 erfolgten Änderungen im Bereich der Intensivmedizin, der Kinderheilkunde und der Schlaganfallbehandlung.

Bei den Zusatzentgelten kamen 10 hinzu, 64 finden sich in der Anlage 2, Zusatzentgelte mit Bewertung, 51 in der Anlage 4, Zusatzentgelte ohne Bewertung

In Anlage 2 wurden einige ZEs neu aufgenommen, einige gestrichen bzw. weiter differenziert in neue ZEs überführt.

Neu sind die Zusatzentgelte

- ZE01.02 Hämodialyse, Alter < 15 Jahre
- ZE90 adjustierbare Harninkontinenztherapie.
- ZE81 Gabe von Posaconazol, oral

Gestrichen wurden die Zusatzentgelte

- ZE 07 Neurostimulatoren zur Hirn- oder Rückenmarkstimulation oder zur Stimulation des peripheren Nervensystems, Einkanalssystem
- ZE59 Neurostimulatoren zur Rückenmarkstimulation oder zur Stimulation des peripheren Nervensystems, Mehrkanalsystem.

Stattdessen wurden zur weiteren Differenzierung der Neurostimulation neu geschaffen das

- ZE86 Neurostimulatoren zur Hirnstimulation, Einkanalssystem

- ZE87 Neurostimulatoren zur Rückenmarkstimulation oder zur Stimulation des peripheren Nervensystems, Einkanalssystem
- ZE88 Neurostimulatoren zur Rückenmarkstimulation, Mehrkanalsystem nicht wiederaufladbar
- ZE89 Neurostimulatoren zur Stimulation des peripheren Nervensystems, Mehrkanalsystem nicht wiederaufladbar.

Mehrere Zes wurden umbenannt:

- Das ZE25 Gabe von Rituximab, parenteral wurde umbenannt in ZE82,
- ZE33 Gabe von Thrombozytenkonzentraten in ZE83,
- ZE34 Gabe von Apherese-Thrombozytenkonzentraten in ZE84 und
- ZE 65 Gabe von Human-Immunglobulin, polyvalent, parenteral in ZE85.

In der Liste der Zusatzentgelte nach § 6 Abs. 1 des Krankenhausentgeltgesetzes in Anlage 4 des Fallpauschalenkataloges (krankenhausindividuelle Entgelte) wurde ZE2007-55 Hämodialyse, Alter < 15 Jahre gestrichen, da dieses ZE in die Anlage 2 übergeführt wurde.

Das ZE2007-23 Stentgraft-Prothesen bei Aortenaneurysmen, perkutan-transluminal wurde in das ZE2008-67 überführt, ZE2007-51 Implantation eines Wachstumsstents in ZE2008-68.

Neu hinzugekommen sind die Zusatzentgelte

- ZE2008-61 Neurostimulatoren zur Hirn- oder Rückenmarkstimulation oder zur Stimulation des peripheren Nervensystems, Mehrkanalsystem, wiederaufladbar
- ZE2008-62 Mikroaxial-Blutpumpe
- ZE2008-63 Gabe von Diboterminalfa, Implantation am Knochen
- ZE2008-64 Gabe von Epoterminalfa, Implantation am Knochen
- ZE2008-65 selektive intravasculäre Radionuklidtherapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären und das
- ZE2008-66 Enzymersatztherapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten.

In der Anlage 3a der nicht mit dem Fallpauschalen-Katalog vergüteten vollstationären Leistungen (krankenhausindividuelle Entgelte), wurde neu aufgenommen die DRG B49Z mit der Partition A *Multimodale Komplexbehandlung bei Morbus Parkinson*, weitere Änderungen finden sich ebenso wie in der Anlage 3b nicht.

Im Rahmen des Kalkulationsverfahrens erfolgten bei im Kern unverändertem Regelwerk des DRG-Systems Anpassungen zur Verbesserung der Transparenz des Systems und der Kostenzuordnungen. Bei der Überarbeitung der CCL-Matrix für 2008 erfolgte eine Verbesserung der aufwandsgerechten Abbildung bei 151 Diagnosen durch Streichung von 32 Codes, Abwertung von 46 Codes, Aufnahme von 19 Codes und Aufwertung von 54 Codes.

Unter den 19 in die CC-Matrix neu aufgenommenen Codes finden sich u. a. die Sekundärkodes für Antibiotikaresistenzen und Multiresistenzen, das Cauda-equina-Syndrom und eine Gewichtsstaffellung für Neugeborene.

Interessant ist die Streichung der Codes N39.0 *Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet* und B96.2 *E. coli und andere Enterobakteriaceen als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind*. Als ebenfalls gestrichene Codes sind der n. n. bez. Diabetes mellitus mit verschiedenen Komplikationen, Ernährungsprobleme beim Neugeborenen, Vorhofflimmern, Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak und die Harninkontinenz zu nennen (E14.01, E14.11, E14.2- bzw. 4- bzw. 5- bzw. 8- und E14.91, F17.3 bis .9, I48.1-, I66.9, L97, N18.89 und .9 sowie P92.8 und .9 sowie R02, R32 und R33).

In der Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2008 (Fallpauschalenvereinbarung – FPV 2008) findet sich in § 2 Wiederaufnahme in dasselbe Krankenhaus unter Absatz 3 eine Neuerung. Bisher war gültig, dass, falls Patienten oder Patientinnen, für die eine Fallpauschale abrechenbar ist, wegen einer in den Verantwortungsbereich des Krankenhauses fallenden Komplikation im Zusammenhang mit der durchgeführten Leistung innerhalb der oberen Grenzverweildauer, bemessen nach der Zahl der Kalendertage ab dem Aufnahmedatum des ersten unter diese Vorschrift zur Zusammenfassung fallenden Aufenthaltes, wieder aufgenommen werden, das Krankenhaus eine Zusammenfassung der Falldaten zu einem Fall und eine Neueinstufung in eine Fallpauschale vorzunehmen hat. Ergänzt wurde der Absatz dahingehend, dass eine Zusammenfassung und Neueinstufung bei unvermeidbaren Nebenwirkungen von Chemotherapien und Strahlentherapien im Rahmen onkologischer Behandlungen nicht vorgenommen wird.

In der Klarstellung der Vertragsparteien nach § 17b Abs. 2 Satz 1 KHG zur Fallpauschalenvereinbarung 2008 (Stand

21.09.07) wurde Punkt 6 Eingruppierung und Fallzählung von tagesbezogenen Entgelten für die teilstationäre geriatrische Komplexbehandlung (A90A und A90B), Punkt 7 Abrechnung von Neugeborenen-Fallpauschalen und Punkt 8 Fristenberechnung bei Wiederaufnahmen und Rückverlegungen mit den entsprechenden Erläuterungen neu aufgenommen.

Deutsche Kodierrichtlinien (DKR)

Wie jedes Jahr werden geänderte Textpassagen und Beispiele durch Balken am rechten Seitenrand gekennzeichnet, nicht markiert sind allerdings geringfügige redaktionelle Änderungen zur Vorversion. Neue Kodierrichtlinien und Kodierrichtlinien, deren Inhalt sich geändert hat, werden 2008 in der fortlaufenden Nummerierung mit „g“ bezeichnet. Ergaben sich durch die Anpassung von ICD bzw. OPS neue Kodiermöglichkeiten, so wurden diese als inhaltliche Änderung bewertet. Kodierrichtlinien, deren Texte aufgrund der Änderungen in ICD und OPS nur angepasst wurden, somit keine inhaltlichen Änderungen aufweisen, wurden in der Nummerierung nicht mit „g“ geändert.

D012f Mehrfachkodierung

Im Abschnitt Ausrufezeichenkodes der genannten DKR wurde in der Tabelle 2 der „mit einem Ausrufezeichen gekennzeichneten Kategorien/Kodes, die bei Vorliegen bestimmter Diagnosen obligatorisch anzugeben sind (nicht optional)“ der Code U69.00! *Anderorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie für Patienten von 18 Jahren und älter* eingefügt. Der Hinweis-text des ICD-Kodes erläutert die Anwendung (s. Neuerungen im ICD-10-GM 2008). Der Code wurde auf Antrag der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) eingepflegt. Die durch die Fachgruppe „Pneumonie“ bei der BQS gGmbH angefertigte Übersetzung der CDC-Kriterien findet sich auf den Internetseiten des DIMDI (FAQ) ab spätestens 01.01.2008.

Ebenfalls neu in Tabelle 2 findet sich der Code U69.10! *Anderorts klassifizierte Krankheit, für die der Verdacht besteht, dass sie Folge einer medizinisch nicht indizierten ästhetischen Operation, einer Tätowierung oder eines Piercings ist*. Im Gegensatz zum ICD-10-GM 2008 wurde in der DKR dieser Code mit einer Fußnote versehen: „Der Code U69.10! ist erst nach Inkrafttreten einer entsprechenden gesetzlichen Grundlage zur verpflichtenden Datenübermittlung der Krankenhäuser an die Krankenkassen verbindlich anzugeben (s. auch Anhang B der DKR, S. 147)“. Dem Anhang B ist die Erläuterung für dieses Vorgehen zu entnehmen. Aus datenschutzrechtlicher Sicht sind die Krankenhäuser derzeit zu einer Datenübermittlung des genannten Codes nicht verpflichtet. Der Code U69.10! dient nicht der Abrechnung zwischen Krankenhaus und Krankenkassen, sondern wirkt im Verhältnis zwischen dem Versicherten und seiner Krankenkasse. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung

der DKR 2008 ist noch keine gesetzliche Grundlage für Krankenhäuser zur Datenübermittlung des Codes U69.10! an die Krankenkassen vorhanden, so dass eine Verpflichtung zur Anwendung dieses Codes derzeit nicht gegeben ist. Nach Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit, auf dessen Bitte der genannte Code in die Systematik aufgenommen wurde, ist kurzfristig mit einer entsprechenden Regelung zurechnen (s. auch Abschnitt Neuerungen ICD-10-GM 2008).

Auf der Basis der Aussage der DKR, dass, falls zwischen den Hinweisen zur Benutzung der ICD-10 bzw. des OPS 3-01 und den Kodierrichtlinien Widersprüche bestehen, die Kodierrichtlinien Vorrang haben, wurden weitere Erläuterungen in die ICD-10-GM 2008 nicht aufgenommen. Die Schaffung des genannten Codes beruht auf der Neuaufnahme von Absatz 2 in den § 52 SGB V im Rahmen des Wettbewerbsstärkungsgesetzes.

P003d Hinweise und formale Vereinbarungen für die Benutzung des OPS

Analog der Erweiterung der Hinweise unter 5-820 *Implantation einer Endoprothese am Hüftgelenk* wurde im Beispiel 3 der Hinweis hinzugefügt, dass aufwendige Gipsverbände gesondert zu kodieren sind (8-310). Inhaltliche Änderungen ergeben sich nicht.

P005e Multiple/Bilaterale Prozeduren

Der neue Code 6-00 Applikation von Medikamenten wurde in Tabelle 1 aufgenommen. Darüber hinaus erfolgten in der Tabelle redaktionelle Änderungen ohne Veränderung des Inhaltes.

P009a Anästhesie

Auch hier erfolgten keine inhaltlichen Veränderungen, der Begriff der Allgemeinanästhesie wurde durch den Begriff Anästhesie ersetzt (s. auch Neuerungen ICD-GM 2008, OPS-Kode 8-903).

P014e Prozeduren, die normalerweise nicht verschlüsselt werden

Die Tabelle 1 „Beispiele für nicht kodierbare Prozeduren“ wurde ergänzt durch den *Lungenfunktionstest mit Ausnahme von pneumologischen Funktionsuntersuchungen (1-71)*. Medikamente aus 6-00 können weiterhin verschlüsselt werden, es wurde nur der ICD-Kode angepasst (2007 8-012 und 8-013).

P015f Organentnahme und Transplantation

In Teil 1 der Tabelle wurde bei dem Organ Leber zusätzlich zur Lebertransplantation die Hepatozytentransplantation (8-862), in Teil 2 bei dem Organ Leber die allogene Hepatozytentransplantation (8-862.0) zur Lebertransplantation hinzugefügt.

O201f Auswahl und Reihenfolge der Codes

Im Kapitel 2 Neubildungen wurden die Kodierrichtlinien O211d Chemotherapie

bei Neubildungen und 0213f Strahlentherapie gestrichen und deren Inhalte nach Überarbeitung von Redundanzen in die DKR 0201f überführt. Bei der Auswahl der Hauptdiagnose, wenn der Aufnahmegrund weder die maligne Erkrankung noch die Chemo-/Strahlentherapie war, wird auf die Hauptdiagnosenregelung gemäß der DKR D002 Hauptdiagnose verwiesen. Die Erläuterungen zu den Anwendungen der Prozeduren bei Chemotherapie, Strahlentherapie bzw. kombinierter Strahlen-/Chemotherapie bleiben inhaltlich auch mit den bereits bekannten Beispielen unverändert bestehen und wurden ebenfalls in die DKR 0201f integriert. Damit gelang eine Straffung des Kapitels wiederum ohne Änderung der Inhalte.

0212d Instillation von zytotoxischen Materialien in die Harnblase

Der OPS-Kode 8-541.4 wurde in der Version 2008 redaktionell an die Änderung des Kodes angepasst. Statt *Instillation von zytotoxischen Materialien und Immunmodulatoren in die Harnblase*, heißt es nun *Instillation von und lokoregionale Therapie mit zytotoxischen Materialien und Immunmodulatoren in die Harnblase*. Keine inhaltliche Änderung der DKR.

0502a Nikotinabhängigkeit

Die Kodierrichtlinie wurde wegen fehlender Relevanz gestrichen.

0712a Katheterisierung der Tränenwege

Diese Kodierrichtlinie wurde mangels Relevanz gestrichen. Bei Aufnahme nur zur Entfernung oder nur zum Ersatz von Röhrchen der Tränenwege sind die Fälle über die allgemeine Kodierrichtlinie D005 Folgezustände und geplante Folgeeingriffe zu verschlüsseln.

0903a Herzstillstand

Die Prozedur 8-771 wurde redaktionell angepasst: Statt *kardiale Reanimation* lautet der Text nun *kardiale oder kardiopulmonale Reanimation*.

1001g Maschinelle Beatmung

Aufgrund der Schaffung des OPS-Kodes 8-771.01 *Atemunterstützung mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP), bei Säuglingen (29. bis 365. Lebensstag)* wurde unter Punkt 3 im Abschnitt Kodierung analog dem OPS-Katalog die Prozedur 8-711 angepasst: *Maschinelle Beatmung bei Neugeborenen und Säuglingen statt maschinelle Beatmung bei Neugeborenen*. Neu ist nun, dass ein Kode aus 8-711 zusätzlich auch bei Kindern zwischen dem 29. und 365. Lebensstag anzugeben ist, sofern eine maschinelle Beatmung erfolgt.

1205d Plastische Chirurgie

Die Liste der Kodes, die bei medizinischen Gründen zur Entfernung von Brustimplantaten anzugeben ist, wurde durch den Kode *T85.82 Kapselfibrose der Mamma durch Mammoprothese*

oder *-implantat* ergänzt. Eine inhaltliche Änderung der Kodierrichtlinie erfolgte nicht.

1806g Schmerzdiagnosen und Schmerzbehandlungen

Unter dem Abschnitt chronischer/therapieresistenter Schmerz/Tumorschmerz wird bekanntermaßen darauf hingewiesen, dass bei einer Aufnahme speziell zur Schmerzbehandlung und ausschließlicher Behandlung des Schmerzes der Kode für die Lokalisation des Schmerzes als Hauptdiagnose anzugeben ist. Dies gilt auch für den Tumorschmerz. Neu ist ab 2008, dass die zugrundeliegende Erkrankung, analog der DKR D002 Hauptdiagnose Abschnitt „Zuweisung eines Symptoms als Hauptdiagnose“, als Neben-diagnose zu kodieren ist. Konsequenterweise wurde dazu das Beispiel 1 angepasst und die Grunderkrankung bei ausschließlicher Behandlung des Schmerzes als Nebendiagnose eingeführt.

1914d Verbrennungen und Verätzungen

Hier wurde das Beispiel 2 an die Diagnosen für Verbrennungen Grad 2a analog der ICD-10-GM angepasst. Es erfolgten keine inhaltlichen Änderungen.

Neuerungen im ICD

Auch im Jahr 2008 finden sich nur moderate Änderungen bzw. Ergänzungen in der ICD-10-GM.

1. Unter dem Kode *U69.-! Sonstige sekundäre Schlüsselnummern für besondere Zwecke* wird der Schlüssel *U69.0-! Sekundäre Schlüsselnummern für Zwecke der externen Qualitätssicherung* eingeführt und weiter differenziert mit *U69.00! Anderorts klassifizierte, im Krankenhaus erworbene Pneumonie bei Patienten von 18 Jahren und älter*. Unter den Hinweisen wird näher erläutert, unter welchen Bedingungen dieser Schlüssel verwendet wird. Die Schlüsselnummer ist nur von Krankenhäusern, die zur externen Qualitätssicherung nach § 137 SGB V verpflichtet sind, zu verwenden und nur für vollstationäre Fälle anzugeben. Der Schlüssel dient als Abgrenzungskriterien in der Qualitätssicherung ambulant erworbener Pneumonien. Unter einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie versteht man eine Pneumonie, deren Symptome und Befunde die CDC-Kriterien erfüllen und frühestens 48-Stunden nach Aufnahme in ein Krankenhaus auftreten oder sich innerhalb von 48 Tagen nach Entlassung aus einem Krankenhaus manifestieren. Die Einstufung als im Krankenhaus erworbener Pneumonie bedeutet nicht automatisch, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der medizinischen Behandlung und dem Auftreten der Infektion existiert, es ist auch kein Synonym für ein ärztliches oder pflegerisches Verschulden. Dieser Zusatzcode findet bei folgenden Diagnosen Anwendung:

- A48.1 *Legionellose mit Pneumonie*
- B01.2+ *Varizellen-Pneumonie (J17.1*)*
- J10.0 *Grippe mit Pneumonie, sonstige Influenzaviren nachgewiesen*
- J11.0 *Grippe mit Pneumonie, Viren nicht nachgewiesen*
- J12.- *Viruspneumonie, anderenorts nicht klassifiziert*
- J13 *Pneumonie durch Streptococcus pneumoniae*
- J14 *Pneumonie durch Haemophilus influenzae*
- J15.- *Pneumonie durch Bakterien, anderenorts nicht klassifiziert*
- J16.- *Pneumonie durch sonstige Infektionserreger, anderenorts nicht klassifiziert*
- J18.- *Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet*
- J69.0 *Pneumonie durch Nahrung oder Erbrochenes*
- J85.1 *Abszess der Lunge mit Pneumonie*.

2. Durch das Wettbewerbsstärkungsgesetz (WSG) wurde im Sozialgesetzbuch V der Abschnitt Leistungsbeschränkungen unter § 52 *Leistungsbeschränkung bei Selbstverschulden* ergänzt. Bisher war gültig, dass, falls sich Versicherte eine Krankheit vorsätzlich oder bei einem von ihnen begangenen Verbrechen oder vorsätzlichen Vergehen zugezogen haben, die Krankenkasse diese an den Kosten der Leistungen in angemessener Höhe beteiligen konnte und das Krankengeld ganz oder teilweise für die Dauer dieser Krankheit versagen und zurückfordern konnte. Ergänzt wurde dieser 1. Absatz durch Absatz 2: Haben sich Versicherte eine Krankheit durch eine medizinisch nicht indizierte Maßnahme wie z. B. eine ästhetische Operation, eine Tätowierung oder ein Piercing zugezogen, hat die Krankenkasse die Versicherten in angemessener Höhe an den Kosten zu beteiligen und das Krankengeld für die Dauer dieser Behandlung ganz oder teilweise zu versagen oder zurückzufordern.

Um dieser Neuformulierung gerecht zu werden, wurde im ICD-10-GM 2008 zusätzlich der ICD-Kode *U69.1-! Sekundäre Schlüsselnummern für besondere administrative Zwecke mit U69.10! Anderorts klassifizierte Krankheit, für die der Verdacht besteht, dass sie Folge einer medizinisch nicht indizierten ästhetischen Operation, einer Tätowierung oder eines Piercings* ist geschaffen. Ergänzt wird der Kode durch den Hinweis, dass diese Schlüsselnummer der Umsetzung des § 52 SGB V (Leistungsbeschränkung bei Selbstverschulden) dient und verpflichtend anzugeben ist (siehe auch Neuerungen der DKR D012f).

3. Unter *A49.- Bakterielle Infektion nicht näher bezeichneter Lokalisation* und *B34.- Viruskrankheit nicht näher bezeichneter Lokalisation* wurden die an 4. Stelle weiterdifferenzierten Schlüssel in der Textformulierung geändert. Es handelt sich jetzt nicht mehr um nicht näher bezeichnete

Krankheitsbilder (Infektion nicht näher bezeichnet), sondern um Krankheitsbilder nicht näher bezeichneter Lokalisation.

4. Unter *B25.8- Sonstige Zytomegalie* wurde mit *B25.80+ Infektion des Verdauungstraktes durch Zytomegalieviren* ein neuer Kreuzschlüssel geschaffen (Primärschlüssel), wobei über den Sternkode die Lokalisation angegeben werden kann. Mit *B25.88* werden *sonstige Zytomegalien* verschlüsselt. Die Systematik wurde damit den bereits bestehenden Kreuzschlüsseln *B25.0+ Pneumonie durch Zytomegalieviren*, *B25.1+ Hepatitis durch Zytomegalieviren* und *B25.2+ Pankreatitis durch Zytomegalieviren* angeglichen.
5. Unter *B59+ Pneumozystose (J17.3*)* wurde neu zusätzlich die *Pneumocystis jirovecii* aufgenommen.
6. Unter *B81.- Sonstige intestinale Helminthosen, anderenorts nicht klassifiziert* und *B83.- Sonstige Helminthosen* werden unter bereits vorhandene Schlüssel zusätzliche Krankheitsbilder subsummiert.
7. Mit *D76.0- Langerhans-Zell-Histiozytose, anderenorts nicht klassifiziert* kann neu an 5. Stelle die *multifokale Langerhans-Zell-Histiozytose (0)*, die *unifokale Langerhans-Zell-Histiozytose (1)* und die *nicht näher bezeichnete Langerhans-Zell-Histiozytosen, anderenorts nicht klassifiziert (8)* verschlüsselt werden.
8. Zu *E64.3 Folgen der Rachitis* wurde die Formulierung geändert: statt „soll das Vorhandensein einer Kyphose angegeben werden, ist eine zusätzliche Schlüsselnummer zu benutzen“ heißt es neu „soll das Vorhandensein einer Wirbelsäulen-deformität angegeben werden“.
9. Unter dem ICD-Kode *E66.- Adipositas* wurde die Untergliederung nach dem Body-Mass-Index neu eingeführt. Bei den bereits bekannten Codes *E66.0*, *E66.1*, *E66.2*, *E66.8*, *E66.9* kann nach Alter differenziert der Body-Mass-Index in 5er Schritten von 30 bis 40 und mehr an der 5. Stelle verschlüsselt werden. Die 5. Stelle mit 0, 1 und 2 ist für Patienten von 18 Jahren und älter, die 5. Stelle 9 für Patienten unter 18 Jahren gültig.
10. Bei den Glykogenspeicherkrankheiten wird unter *E74.0 die Tarui-Krankheit* eingefügt.
11. Die bisher unter *E83.5 Störungen des Kalziumstoffwechsels* subsummierten Erkrankungen *familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie* und *idiopathische Hyperkalziurie* können neu an 5. Stelle des ICD-Kodes, ebenso wie die *Kalziphylaxie* und die *nicht näher bezeichneten Störungen des Kalziumstoffwechsels* gesondert verschlüsselt werden.
12. Unter *G31.82* kann neu die *Lewy-Körper-Demenz* bzw. *Lewy-Körper-Krankheit* verschlüsselt werden, die

bisher unter *G31.88* subsummiert war.

13. Der Kode *G45.- Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome* wurde durch das Exklusivum *In der Bildgebung nachgewiesener, korrelierender Infarkt (I63.-)* ergänzt. Damit hat die morphologische Abgrenzung zwischen TIA und Infarkt Einzug in den ICD gehalten und erleichtert die Verschlüsselung flüchtiger neurologischer Defizite bei radiologisch nachgewiesenem Korrelat. Damit wurde dem Vorschlag der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gefolgt, die nachvollziehbar auf die einheitliche Verschlüsselung des Problems drängte. Die Sozialmedizinische Expertengruppe der MDK-Gemeinschaft (SEG 4) hat in ihren Kodierempfehlungen ebenfalls auf die Problematik hingewiesen. Eine entsprechende Klärstellung unter *I63.-* wäre zu erwarten gewesen, ist aber nicht erfolgt.
14. Die bisher unter *I77.2 Arterienruptur* subsummierten Krankheitsbilder *Arrosion, Fistel und Ulkus* werden mit Ausnahme der *Fistel* jetzt neu unter *I77.8 Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Arterien und Arteriolen* gesetzt. Mit *I77.2* wird die *Arterienfistel* eingefügt.
15. Unter *I84.3 Äußere thrombosierte Hämorrhoiden* wurden jetzt die Begriffe *perianale Thrombose* und *perianales Hämatom (nichttraumatisch)* eingefügt.
16. Der Kode *K70.4 Alkoholisches Leberversagen* sowie *K71.1 Toxische Leberkrankheit mit Lebernekrose* wird durch den Hinweis ergänzt, dass falls der Schweregrad der *hepatischen Enzephalopathie* angegeben werden soll, eine zusätzliche Schlüsselnummer aus *K72.7-! Hepatische Enzephalopathie und Coma hepaticum* anzugeben ist. Die Einfügung dieses Hinweises unter den Inklusiva von *K72.- Leberversagen, anderenorts nicht klassifiziert*, hat in der Vergangenheit zu widersprüchlichen Interpretationen geführt.
17. Unter *N13.6 Pyonephrose* erfolgt eine Ergänzung, so dass sich jetzt Zustände unter *N13.0* bis *N13.5* mit Infektion auf die Infektion der Niere beziehen.
18. Der Nierenabszess und der *perinephritische Abszess*, bisher unter *N15.1* zusammengefasst, können neu mit an 5. Stelle 0 bzw. 1 gesondert kodiert werden.
19. Unter *N48.3 Priapismus* kann neu an 5. Stelle die Ausprägung weiter differenziert angegeben werden.
20. Unter dem Kode *P04.- Schädigung des Feten und Neugeborenen durch Noxen, die transplazentar oder mit der Muttermilch übertragen werden*, wird im Exklusivum der durch sonstige gesteigerte Hämolyse verursachte Ikterus beim Neugeborenen gestrichen, so dass das Exklusivum

neu lautet: *Ikterus beim Neugeborenen durch verabreichte Arzneimittel oder Toxine, von der Mutter übertragen* (P58.4).

21. Q18.1 präaurikulärer Sinus und Zyste wird ergänzt durch *prätragaler Sinus und Zyste*.

22. Im selben Kapitel kann neu unter Q21.- angeborene Fehlbildung der Herzsepten an 5. Stelle die *Fallot-Pentalogie bzw. die sonstigen angeborenen Fehlbildungen der Herzsepten (Eisenmenger-Defekt)* verschlüsselt werden: Das *Exklusivum Eisenmenger: Komplex bzw. Syndrom* bleibt erhalten.

23. Das Exklusivum unter R68.3 *Trommelschlegelfinger* wird ergänzt durch *angeborene Klumpnägel* (Q84.6).

24. Im Kapitel XIX wurden unter dem Abschnitt *Verletzungen mit Beteiligung mehrerer Körperregionen (T00-T07)* die fakultative Verschlüsselung an der 4. bzw. 5. Stelle mit 0 geschlossen oder 1 offen unter T02.- *Frakturen mit Beteiligung mehrerer Körperregionen, T08.- Fraktur der Wirbelsäule, Höhe nicht näher bezeichnet, T10.- Fraktur der oberen Extremität, Höhe nicht näher bezeichnet, T12.- Fraktur der unteren Extremität, Höhe nicht näher bezeichnet und T14.2.- Fraktur an einer nicht näher bezeichneten Körperregion* in eine obligate umgewandelt.

25. Unter T85.8- *sonstige Komplikationen durch interne Prothesen, Implantate oder Transplantate, anderenorts nicht klassifiziert* wird neu der Kode T85.82 *Kapselfibrose der Mamma durch Mammaprothese oder -implantat* eingefügt.

26. Die Liste der Inklusiva bei W49.9! *Unfall durch Exposition gegenüber mechanischen Kräften unbelebter Objekte* wird durch *Injektionsnadel* ergänzt.

Dr. med. Christine Kopf-Schiller,
Dr. med. Martin Zeuner,
Dr. med. Michael Kulzer

Dr. Christine Kopf-Schiller ist im MDK Bayern im Ressort Gesundheitssystemforschung, Kommunikation, Öffentlichkeit – Team für Sonderaufgaben – tätig. Dr. Martin Zeuner leitet das Ressort Gesundheitssystemforschung, Kommunikation, Öffentlichkeit (GKÖ) beim MDK Bayern. Dr. Michael Kulzer ist Oberarzt in der Kardiologie und DRG-Beauftragter im Krankenhaus München Harlaching.

Der Artikel wird in BDI aktuell 1/2008 mit den Neuerungen OPS-Katalog fortgesetzt.

MRSA

Infektionslage in den USA

Sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich wandelt sich die Epidemiologie von Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Stämmen (MRSA). Umso wichtiger ist es daher, deren Ausmaß zu erfassen, um Schwerpunkte in der Prävention und Kontrolle setzen zu können. R. M. Klevens et al. untersuchten nun die Situation in den USA. JAMA 2007; 298: 1763-1771

Hierzu fahndeten die Autoren in neun US-amerikanischen Regionen mit einer Gesamtpopulation von rund 16,5 Millionen Menschen nach Infektionen mit MRSA, die von Juli 2004 bis einschließlich Dezember 2005 aufgetreten waren. Die Informationen hierzu bezogen sie aus einem Programm zur Infektionsüberwachung. Erkrankungen mit MRSA wurden unter anderem danach klassifiziert, ob die Infektion ambulant oder nosokomial erworben worden war. Aus den gewonnenen Daten berechneten die Autoren die Inzidenzzahlen der MRSA-Infektionen sowie die dadurch bedingten Todesfälle im Krankenhaus. Ein Gebiet erwies sich mit besonders hohen Raten als Ausreißer und wurde daher aus der Intervallanalyse herausgenommen.

Im Beobachtungszeitraum traten 8987 invasive Infektionen mit MRSA auf, von denen die meisten mit medizinischen Maßnahmen assoziiert waren. 5250 (58,4 %) davon waren nosokomial erworben, hatten sich aber erst danach ambulant manifestiert. 2389 (26,6 %) waren im Krankenhaus aufgetreten, 1234 (13,7 %) ohne Bezug zu medizinischen Maßnahmen ambulant. 114 (1,3 %) Infektionen ließen sich nicht klassifizieren. Für das Jahr 2005 betrug die standardisierte Inzidenzrate für MRSA-Infektionen 31,8 pro 100 000 Personen. Die Rate war höher bei Menschen im Alter von 65 Jahren und darüber (127,7 pro 100 000), bei Farbigen (66,5 pro 100 000) und Männern (37,5 pro 100 000). 1598 infizierte Patienten starben während der Studien-

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 2359). Alle Rechte vorbehalten.

Kolorektales Adenom

Folsäure bietet keinen Schutz vor Tumoren

Epidemiologische Studien zeigen, dass eine folatarme Ernährung mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Neoplasien assoziiert ist. B. F. Cole et al. untersuchten daher, wie effektiv und sicher Folsäure kolorektale Adenome verhindern kann. JAMA 2007; 297: 2351-2359

In der Doppelblindstudie erhielten 1021 Patienten mit frisch diagnostizierten und bereits entfernten kolorektalen Adenomen entweder 1 mg/d Folsäure oder Placebo. Daneben wurden sie separat in 3 Gruppen randomisiert und erhielten zusätzlich entweder 81 mg/d Acetylsalicylsäure (ASS), 325 mg/d ASS oder Placebo. Die Patienten stellten sich nach 3 (1. Follow-up) bzw. nach 6-8 Jahren (2. Follow-up) in den beteiligten Kliniken zur koloskopischen Überwachung vor. Primärer Endpunkt war das Auftreten von mindestens einem kolorektalen Adenom. Zu den sekundären Endpunkten zählten fortgeschrittene Läsionen (≤ 25 % villöse Veränderungen, hochgradige Dysplasien mit einer Größe ≥ 1 cm, oder ein invasives Krebsgeschwür) sowie die Anzahl an Adenomen (0, 1-2, oder ≥ 3 Adenome).

● **Mehr Adenome unter Folsäure nach erstem Follow-up**
Knapp 97 % der Patienten nahmen an der ersten koloskopischen Follow-up-

Untersuchung teil. Die Inzidenz von mindestens einem kolorektalen Adenom betrug in der Folsäuregruppe 44,1 gegenüber 42,4 % in der Placebogruppe. Fortgeschrittene Läsionen traten ebenfalls häufiger in der Interventionsgruppe auf: 11,4 (n = 57) versus 8,6 % (n = 42). An der 2. Follow-up-Untersuchung nahmen insgesamt 607 Patienten teil. Hierbei lag die Inzidenz von mindestens einem kolorektalen Adenom bei 41,9 % unter Folsäure gegenüber 37,2 % unter Placebo. Fortgeschrittene Läsionen fanden sich zu 11,6 % (n = 35) in der Interventionsgruppe gegenüber 6,9 % (n = 21) in der Placebogruppe.

● **Risiko auch für nicht-kolorektale Tumoren erhöht**
Die mehrjährige Gabe von Folsäure war mit einem höheren Risiko für die Bildung von 3 oder mehr kolorektalen Adenomen sowie von nicht-kolorektalen Tumoren (vorwiegend die Prostata betreffend) assoziiert. Weder

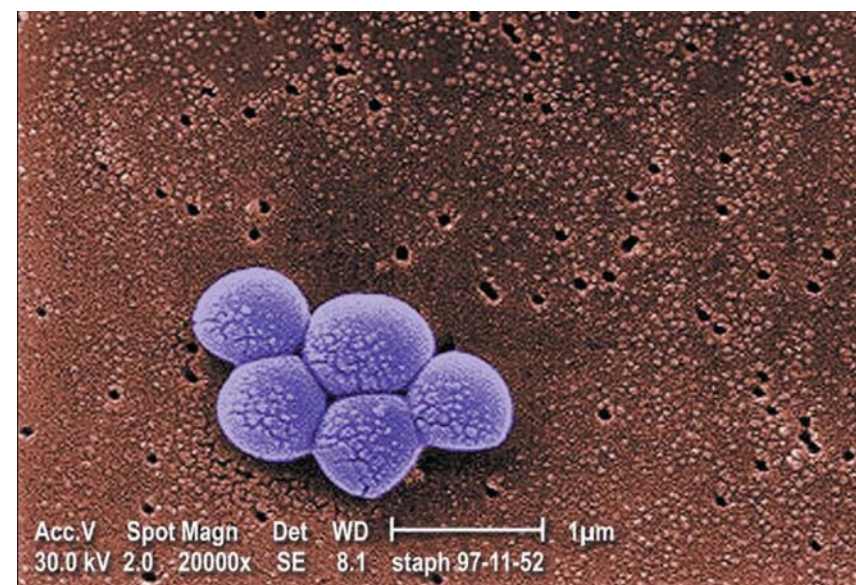
periode im Krankenhaus. Die standardisierte Mortalitätsrate für das Jahr 2005 lag bei 6,3 pro 100 000.

● **Fazit**
Invasive Infektionen mit MRSA betreffen verschiedene Bevölkerungsgruppen in unterschiedlichem Ausmaß. Sie sind nach wie vor ein großes öffentliches Gesundheitsproblem und zumeist mit medizinischen Maßnahmen assoziiert, dabei aber nicht auf Akuteinrichtungen beschränkt, so die Autoren.

● **Kommentar zur Studie**
Die Studie zeigt nach Ansicht von E. A. Bancroft, dass Infektionen mit antibiotikaresistenten Keimen, die

früher nur in Kliniken vorkamen, nun auch den ambulanten Bereich betreffen. Alte Erkrankungen hätten neue Tricks gelernt. Folglich sei eine neu strukturierte Zusammenarbeit im Gesundheitswesen nötig, um Antibiotikaresistenzen zu identifizieren und zu kontrollieren. Interdisziplinäre Forschungsarbeit müsse vor allem auch auf dem Gebiet der MRSA-Infektionen geleistet werden. Nach ihren Worten sollten öffentliches Gesundheitswesen und Kliniker an einem Strang ziehen, um den vernünftigen Einsatz von Antibiotika zu gewährleisten.
JAMA 2007; 298: 1803-1804

Dr. med. Johannes Weiß



Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Gruppe (Bild: CDC-Atlanta).

die Parameter Alter, Geschlecht, Rauchen, Alkohol, Bodymass-Index und der vor Studienbeginn gemessene Plasma-Folat-Spiegel noch die Gabe von Acetylsalicylsäure beeinflussten die Endpunkte der Studie signifikant.

● **Fazit**
Die Gabe von 1 mg/d Folsäure reduziert das Risiko für kolorektale Adenome nicht. Inwieweit die Supplementierung mit Folsäure kolorektale Neoplasien fördert, werden künftige Studien zu klären haben, so die Autoren.

● **Kommentar zur Studie**
Wie sollen die unerwarteten Ergebnisse dieser Studie interpretiert werden? Nach C. M. Ulrichs Ansicht ist hierbei maßgeblich, dass die Studienergebnisse keine Informationen zur Primärprävention, sondern – aufgrund der Wahl der Studienteilnehmer mit erhöhtem Adenomrisiko – eher zur Sekundärprävention liefern. Denkbar sei, dass unentdeckte frühe Präkursor-Läsionen in der Mukosa der Patienten vorhanden gewesen waren und die Folsäure wiederum das Wachstum dieser Läsionen förderte. Diese Studie zeige wieder einmal, dass das Prinzip der

Chemoprävention mit einzelnen Wirkstoffen nicht unproblematisch sei. Ein besseres Verständnis über Dosierung, richtigem Timing und Dauer der Folsäureintervention auf das Wachstum von neoplastischen Läsionen sei daher dringend erforderlich. Auf der anderen Seite sollte im Bereich der Chemoprävention eher an eine Intervention mit mehreren Wirkstoffen gedacht werden. Eine günstige und effektive Variante ist dabei bereits eine gesunde, ausgewogene Ernährung, so Ulrich.
JAMA 2007; 297: 2408-2409

Dr. Franka Neumer

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Zeitschrift für Gastroenterologie (Z Gastroenterol 2007; 45: 927). Alle Rechte vorbehalten.

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur 1599 € + MWSt.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

Venöse Thromboembolien

Wie ist die Situation im ambulanten Bereich?

Daten einer Studie aus den späten 1980er Jahren legen nahe, dass die meisten venösen Thromboembolien im ambulanten Bereich auftreten. Das Risikoprofil dieser Patienten wurde bisher jedoch kaum untersucht. F. A. Spencer et al. nahmen sich nun dieser Aufgabe an. Arch Intern Med 2007; 167: 1471–1475

In einer Datenbank machten die Autoren dazu alle Patienten ausfindig, die in einem eng umrissenen US-amerikanischen Gebiet in den Jahren 1999, 2001 und 2003 wegen einer Thromboembolie behandelt worden waren. Neben den Basisdaten dokumentierten sie dabei auch insbesondere vorausgegangene Krankenhausaufenthalte, Operationen, Unfälle oder Infektionen, um ein Risikoprofil ableiten zu können. Auch eventuell

erfolgte Thromboseprophylaxen erfassten die Autoren. Eingang in die Analyse fanden nur solche Patienten, bei denen sich die Thromboembolien im ambulanten Bereich entwickelt hatten. Von rund 477 800 eingetragenen Patienten konnten die Autoren für ihre Beobachtungszeiträume 1897 Thromboembolien verifizieren. Es handelte sich dabei um 1348 tiefe Beinvenenthrombosen, 285 Lunge-

nembolien und 264 Kombinationen aus beidem. 1399 (73,7 %) dieser Ereignisse waren im ambulanten Bereich aufgetreten. Von diesen Patienten waren in den vorausgegangenen 3 Monaten 23,1 % operiert und 36,8 % im Krankenhaus stationär behandelt worden. Bei 66,9 % von ihnen trat die Thrombose innerhalb eines Monats nach dem Klinikaufenthalt auf. Darüber hinaus litten 29,0 % der Patienten mit Thromboembolien



Längsschnitt durch eine Femoralis-venöse Thrombose. Links im Bild strömt noch Blut. (Bild: G. Mathis, Pneumologie 2006; 60: 600–606, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart).

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1867). Alle Rechte vorbehalten.

Chronische Rückenschmerzen

Effekt von echter und scheinbarer Akupunktur ähnlich

Der Einsatz von Akupunktur bei der Behandlung chronischer Rückenschmerzen ist umstritten. Eine Cochrane-Studie kam zu dem Ergebnis, dass Akupunktur nur als Ergänzung anderer Therapien nützen kann. M. Haake et al. verglichen jetzt erstmals direkt die Wirkung echter Akupunktur mit konventioneller Therapie und Scheinakupunktur. Arch Intern Med 2007; 167: 1892–1898

Im Rahmen der Deutschen Akupunkturstudie wurden 1162 Patienten zwischen 18 und 86 Jahren untersucht, die im Durchschnitt seit acht Jahren unter chronischen Rückenschmerzen litten. Ein Drittel der Patienten erhielt zehn Mal eine Akupunkturbehandlung, bei der nach den Regeln der traditionellen chinesischen Medizin 14 bis 20 Nadeln 5 bis 40 Millimeter tief in bestimmte Punkte gestochen wurden. Ein weiteres Drittel der Patienten wurde scheinbar mit Akupunktur behandelt, bei ihnen wurden aber die Nadeln

beiderseits der Wirbelsäulen nur wenige Millimeter in die Haut gestochen. Die dritte Patientengruppe erhielt eine konventionelle Therapie aus Medikamenten, Physiotherapie und Massage. Die Zuordnung zu den Gruppen war randomisiert. Die Teilnehmer der Akupunkturgruppen wussten bis zum Abschluss der Untersuchungen nicht, welche Form sie erhalten hatten.

Als primäres Ergebnis wurde nach 6 Monaten das Ansprechen auf die jeweilige Behandlung gemessen. Diese wurde als Verbesserung defi-

niert – um mindestens 33 % auf der Von-Korff-Schmerzskala oder um mindestens 12 % beim Funktionsfragebogen Hannover. Fast die Hälfte der Patienten in den Akupunkturgruppen sprach auf die Behandlung an. Nach 6 Monaten war bei 47,6 % der echten Akupunkturgruppe und 44,2 % der Scheinakupunkturgruppe eine deutliche Symptombesserung zu beobachten. Akupunktur war damit signifikant effektiver als die konventionelle Therapie. In dieser Gruppe war nur bei 27,4 % eine Besserung eingetreten

● Fazit

Akupunktur ist bei der Behandlung tief sitzender Rückenschmerzen konventionellen Therapieformen überlegen. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um echte oder scheinbare Akupunktur handelt, so die Autoren.

Annett Zündorf

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 2304). Alle Rechte vorbehalten.

an einer malignen Neoplasie, 18,6 % hatten eine vorausgegangene Infektion und 19,8 % hatten schon einmal zuvor eine Thromboembolie erlitten. Von 516 Patienten mit einer zuvor erfolgten stationären Behandlung hatten weniger als die Hälfte (42,8 %) während des Aufenthaltes eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erhalten.

● Fazit

Es wurden mehr Thromboembolien in den ersten 3 Monaten nach einer stationären Behandlung diagnostiziert als während des Klinikaufenthaltes selbst. Maßnahmen, die Thromboseprophylaxe im Krankenhaus zu verbessern, könnten helfen, den Anteil ambulanter Thromboembolien zu senken, so die Autoren.

● Kommentar zur Studie

S. Z. Goldhaber sagt voraus, dass die Prophylaxe ambulanter Thromboembolien eines der wichtigen Themen des Jahres 2008 werden wird. Wir müssten beginnen, relevante Daten zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung zu erfassen, so dass anfällige Patienten mit einer angemessenen und umfassenden Thromboseprophylaxe versorgt werden können. Nach seinen Worten sind es lebenswichtige erste Schritte, die Bedrohung durch ambulante Thromboembolien zu erkennen und die künstliche Grenze zwischen ambulanter und stationärer Thromboseprophylaxe aufzuheben.

Arch Intern Med 2007; 167: 1451–1452

Dr. med. Johannes Weiß

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • Geschäftsführer: RA Helge Rühl

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P. • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Herstellung, Layout und Layoutentwurf (Kongresse & Services): Andrea Hartmann • Redaktion und Layout (Kongresse & Services): Sabine Kloos • Druck: L.N. Schaffrath, Marktweg 42–50, 47608 Geldern

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Biggi Bender, Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt, Dr. Hans-Georg Fritz, Dr. Andreas Gerlach, Dr. Christine Kopfschiller, Dr. Bernd Krause, Dr. Franka Neumer, Dr. Peter Pommer, Klaus Schmidt (KS), Dr. Wolf von Römer, Dr. Johannes Weiß, Annett Zündorf

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharma Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharma.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an rbornemann@bdi.de

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Sonoring
1/5 Seite Eckfeld (111mm breit x
210mm hoch)

Psychiatrische Erkrankungen

Könnten Viren daran schuld sein?

Bereits Ende der 70er Jahre gab es erste Hinweise, dass psychiatrische Erkrankungen durch Viren ausgelöst werden könnten. In den Brennpunkt des Interesses rückten damals die Bornaviren. In der Folge wurde viel auf diesem Gebiet geforscht, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen. Mittlerweile ist über dieses Thema ein regelrechter wissenschaftlicher Streit entbrannt.

Die Bornaerkrankung wurde erstmals im frühen 19. Jahrhundert als „hitze Kopfkrankeheit von Pferden“ beschrieben. Es kam bei den Tieren zu einer Gehirnerkrankung, die mit Agitiertheit einherging. Letztlich führt die Infektion zu einer Enzephalitis, die in rund 90 % der Fälle letal endet. Als es 1885 im sächsischen Borna zu einer Epidemie unter Militärpferden kam, wurde die Erkrankung nach der Stadt benannt. Die Bornaerkrankung unterliegt der Meldepflicht für Tierkrankheiten. Daher weiß man, dass sie in manchen Gebieten Deutschlands in abgegrenzten Bereichen vorkommt, insgesamt jedoch recht selten ist. Bei dem Erreger handelt es sich um ein behülltes RNA-Virus, dessen Genom aus nicht segmentierter, einzelsträngiger RNA negativer Polarität besteht. Neben Pferden kann es auch Schafe, Ziegen, Rinder, Hunde oder Katzen befallen, ohne dass dies jedoch zu einer manifesten Erkrankung führen muss. Darüber hinaus lassen sich aber ebenso Labortiere experimentell mit Bornaviren infizieren. So geschah dies auch Ende der 70er Jahre mit Tupaia-Affen, einer Primatenart, die auf einer niedrigen Evolutionsstufe steht. Ziel dieses Versuchs war es, das Wirtsspektrum des Erregers zu untersuchen. Was sich dann zeigte, war ungewöhnlich: die ansonsten unauffälligen Tiere legten plötzlich ein deutlich gestörtes Sozialverhalten an den Tag. Dies warf die Frage auf, ob möglicherweise auch Menschen infizierbar sind, die dann entsprechende psychische Auffälligkeiten zeigen könnten. Tatsächlich ließen sich bei psychiatrischen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen mit erhöhter Häufigkeit Antikörper gegen das Virus nachweisen. Damit begann die Forschung. Vermutet wurde unter anderem ein Zusammenhang mit Depressionen, Schizophrenie oder dem Chronic-Fatigue-Syndrom.

● RKI hat Forschung eingestellt

Auch das Robert-Koch-Institut (RKI) hatte sich lange Jahre daran beteiligt. Eine Arbeitsgruppe um Liv Bode begann Anfang der 90er Jahre mit den Untersuchungen, konnte aber keinen schlüssigen Beweis dafür liefern, dass die Viren tatsächlich humanpathogen sind. Vielmehr wurden die Ergebnisse, bei denen sich in menschlichem Serum Virusantigene oder -RNA nachweisen ließen, als Laborkontaminationen interpretiert, zumal andere Labors diese Befunde nicht bestätigen konnten und sich widersprüchliche Resultate zeigten. Teils fanden sich bei ehemals positiven Proben in den Kontrollen negati-

ve Ergebnisse, ehemals negative Proben wurden aber auch positiv getestet. Die Arbeitsgruppe um Bode verwendete zudem bei ihren Untersuchungen einen selbst entwickelten Sandwich-ELISA, der jedoch niemals validiert wurde. Dies wäre allerdings für eine verlässliche weitere Forschung zwingend notwendig gewesen. Die Ergebnisse wurden daher in virologischen Fachkreisen angezweifelt. Im Jahr 2005 stellte das RKI schließlich die Forschung auf diesem Gebiet ein.

Die Gesellschaft für Virologie (GfV) bezieht auf ihrer Homepage ebenfalls Stellung zur Problematik der Bornaviren. Ähnlich dem RKI kommt sie zu dem Schluss, dass sich bei den Untersuchungen keine eindeutigen Ergebnisse zeigten. Die publizierten Befunde beruhten vielmehr auf bisher nicht geklärten Reaktionen, die fälschlicherweise als Virusnachweis interpretiert worden seien. Die Gesellschaft vertritt daher die Meinung, dass die Behauptung, Bornaviren seien ein humanpathogenes Agens, mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einer Fehleinschätzung von Daten beruhe und durch wissenschaftliche Experimente nicht belegt sei. Sie empfiehlt, solche Aussagen zumindest solange zu unterlassen, bis verlässliche und validierte Daten vorliegen.

● Zweifel an der Humanpathogenität

Auch Prof. Dr. rer. nat. Peter Staeheli vom virologischen Institut der Universität Freiburg hat sich intensiv



Prof. Dr. rer. nat. P. Staeheli

mit Bornaviren beschäftigt. Er ist ebenfalls davon überzeugt, dass es momentan keine ausreichenden Hinweise für eine Humanpathogenität des Erregers gibt. Besonders den Nachweismethoden steht er skeptisch gegenüber. „Bei Virusinfektionen ist die Serologie beliebt. Die ist aber gerade bei Bornaviren sowohl bei Menschen als auch bei Tieren recht unbefriedigend“, gibt Staeheli zu bedenken. Das Problem dabei sei, dass die Titer im Vergleich zu anderen Erregern erstaunlich niedrig blieben, was den Nachweis schwierig mache. Nach seinen Worten lässt sich bei diskret positiven Befunden auch nicht mit Sicherheit sagen, wel-

ches Agens tatsächlich diese Reaktion ausgelöst hat.

Versagt die Serologie, ist die Polymerasekettenreaktion (PCR) eine weitere Möglichkeit, das Virus bzw. seine Nukleinsäure direkt nachzuweisen. Gerade bei Borna gibt es dabei allerdings eine gewisse Schwierigkeit: Der Erreger hält sich vorwiegend im Gehirngewebe auf, sodass kaum Viren oder deren Bestandteile in das periphere Blut ausgeschwemmt werden. „Ein Nachweis aus Serum ist daher nahezu unmöglich. Man müsste dann schon Gehirngewebe dazu nehmen“, erklärt Staeheli. Und das funktioniert natürlich beim Menschen in aller Regel nicht. Aus Untersuchungen von Operationspräparaten weiß er jedoch, dass auch hier der Nachweis fehlschlagen kann. Probleme durch Kontamination Gerade bei hochsensitiven Methoden wie der PCR ergibt sich ein weiteres Problem: die Kontamination. Auch in sehr sauber arbeitenden Labors lässt es sich kaum vermeiden, dass Spuren von Nukleinsäuren am Instrumentarium haften oder in der Luft zirkulieren. Staeheli führt daher einen gewissen Anteil positiver Ergebnisse auf solche Kontaminationen zurück. „In den USA ließ sich in einer Probe ein Virusstamm nachweisen, an dem ein Pferd in Deutschland gestorben war. Ein solches Ergebnis wäre extrem unwahrscheinlich und deutet doch eher auf eine Verunreinigung hin“, sagt Staeheli. Letztlich will der Virologe einen Zusammenhang zwischen Bornaviren und psychischen Erkrankungen nicht ausschließen, sieht jedoch momentan keinen wissenschaftlichen Weg, dies nachzuweisen. Weiter gibt er zu bedenken, dass Forschungen ohne greifbares Ergebnis mit der Zeit ihren Sinn verlieren und eine Finanzierung solcher Projekte irgendwann einmal nicht mehr gerechtfertigt ist. Daher hält er die Entscheidung des RKI auch für völlig korrekt.

● Gibt es doch Beweise?

Anderer Ansicht ist dagegen Prof. Dr. med. Karl Bechter, Chefarzt der Abteilung Psychosomatik an der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie II der Universität Ulm, der sich seit über 20 Jahren mit der Thematik beschäftigt: „Wir haben eindeutige Hinweise, dass an der Sache etwas dran ist!“ Im Gegensatz zu anderen Labors habe seine Arbeitsgruppe sich nicht ausschließlich auf die PCR gestützt, die in den meisten Studien verwendet worden sei, sondern einen zertifizierten Antikörpertest benutzt. Und: „Wir konnten nicht nur bei psychiatrischen

Patienten eine erhöhte Seroprävalenz von Borna-Antikörpern gegenüber chirurgischen Kontrollen nachweisen, sondern haben auch im Liquor erhöhte Antikörperspiegel gefunden.“ Dies beweist nach seinen Worten, dass sich etwas im Gehirn getan haben muss, da die Antikörper nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Bechter schätzt, dass etwa 6 % der psychiatrischen Patienten und 3 % der gesunden Kontrollen Antikörper gegen Bornaviren haben. „Wie bei allen Virusinfektionen gilt aber auch hier, dass das Erkrankungsrisiko von verschiedenen Wirtsfaktoren abhängt, unter anderem von genetischen und immunologischen“, gibt Bechter zu bedenken. Die Infektion sei eine *conditio sine qua non*, führe aber nicht automatisch zur psychiatrischen Erkrankung. „Wir kennen auch nicht den zugrunde liegenden Mechanismus. Möglicherweise spielen hier autoimmune Prozesse eine Rolle“, vermutet er.

● Verschiedene Erreger als Auslöser

Überzeugt ist Bechter zudem, dass Bornaviren nicht das einzige mögliche Agens sind: „Es gibt wahrscheinlich eine Menge weiterer Erreger, die psychiatrische Krankheitsbilder auslösen können.“ Er berichtet von einer depressiven



Prof. Dr. med. K. Bechter

Patientin, bei der er Streptokokken vermutete. Er ließ sie tonsillektomieren und behandelte mit Penicillin. Anschließend war sie von ihrer Depression geheilt und ist mittlerweile seit über fünf Jahren symptomfrei. Auf ein ähnliches Phänomen stößt man auch immer wieder in der Literatur: Hier wird bei depressiven Patienten teils von Behandlungserfolgen mit Amantadin berichtet, und daraus auf eine virale Genese der Erkrankung geschlossen. Bechter steht solchen Folgerungen eher skeptisch gegenüber: „Wir wissen, dass Amantadin verschiedene psychotrope Effekte hat. Ich habe es schon mit Erfolg angewandt, bevor die Diskussion um Bornaviren losging. Deswegen aber auf eine Viruserkrankung zu schließen, halte ich nicht unbedingt für sinnvoll.“ Aufgrund seiner eigenen Ergebnisse sieht Bechter weiterhin einen großen Forschungsbedarf. Der Argumentation des RKI kann er daher nicht folgen. „Es sind hier falsche Schlussfolgerungen gezogen worden, nämlich dass jeder, der Antikörper hat, auch erkranken muss. Das ist aber Unsinn“, sagt er. Als Beispiel führt er HIV an: „Bei 80 % der Infizierten lässt sich das Virus im ZNS nachweisen, aber nur sehr wenige haben Symptome.“ Bechter warnt deshalb davor, voreilige Schlüsse zu ziehen und rät, gelassen mit dem Problem umzugehen. „Man sollte aber das Potenzial erkennen und eine entsprechende

Grundlagenforschung unterstützen“, fordert er.

● Infektionsquelle unklar

Diese Ansicht teilt auch Dr. rer. nat. Sibylle Herzog, wissenschaftliche Mitarbeiterin im virologischen Institut der Universität Giessen und Leiterin der dortigen Borna-Forschung. Sie hält weitere Untersuchungen ebenfalls für dringend notwendig. „Wichtig wäre es insbesondere, die Infektionsquelle ausfindig zu machen“, erklärt die Virologin. Sie vermutet dabei Nagetiere, ähnlich wie bei den Hantaviren. Die Giessener Virologie gehört weltweit zu den führenden Instituten auf dem Gebiet der Bornaviren. Schon seit den 1920er Jahren wird hier geforscht. Herzog entwickelte einen eigenen Test, um Antikörper gegen die Viren nachzuweisen. Das Verfahren wurde mittlerweile von der Deutschen Akkreditierungsstelle Chemie (DACH), einer unabhängigen und international kontrollierten Organisation für die Bewertung von Analyseverfahren, zertifiziert. Somit sollte die Methode glaubhafte Ergebnisse liefern. Es handelt sich hierbei um das Verfahren, mit dem auch Bechter seine Proben untersuchen ließ. Herzog verwendet den Test vor allem in der Pferdediagnostik. „Man kann beim Pferd eine akute Infektion mit Bornaviren mittels Nachweis von Antikörpern in Serum und Liquor diagnostizieren“, erklärt die Virologin. Dagegen treten bei einem inapparenten Verlauf keine Antikörper im Liquor auf. Die Tatsache, dass humane Antikörper die gleichen Epitope erkennen wie Pferdeantikörper, wertet sie als Beweis dafür, dass auch Menschen sich mit dem Bornavirus infizieren können.

● Der Streit wird weitergehen

Den Ergebnissen der Bornaergruppe aus Berlin steht Herzog daher skeptisch gegenüber. „Wir hatten damals Hinweise, dass der ELISA nicht stimmt“, berichtet sie. Ihre Forschungsgruppe hatte die Serumproben gegengetestet und konnte keine Antikörper nachweisen. „Besonders stutzig gemacht hat mich dabei, dass die Prävalenz bei Pferden bei 80 % gelegen haben soll, obwohl diese normalerweise nur 10 % ausmacht“, sagt Herzog. Auch in Sektionsgewebe von angeblich infizierten Pferden ließ sich mittels PCR und Westernblot kein Virus nachweisen. Außerdem fand sich histologisch keine Enzephalitis, was laut Herzog eine Erkrankung ausschließt.

So wird der wissenschaftliche Streit um die Viren wohl noch eine ganze Weile weitergehen. Sollte tatsächlich ein Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen bestehen, würden sich für einige Patienten völlig neue Behandlungsmethoden auftun – mit Aussicht auf eine dauerhafte Heilung.

Dr. med. Johannes Weiß