



Abbildung 8: Empfindlichkeit der invasiven *N. meningitidis*-Liquor-, Blutisolate (n = 388) gegenüber Penicillin G, Cefotaxim, Ciprofloxacin und Rifampicin 1997.

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wurde der E-Test (auf GC Agar Base mit 1 % Hämoglobin und 1 % IsovitalerX) eingesetzt. Bezüglich der Wirksamkeit von Penicillin G ergaben sich 1997 gegenüber dem Vorjahr keine signifikanten Änderungen. Dies trifft sowohl für den Anteil nur moderat Penicillin-G-empfindlicher *N. meningitidis*-Stämme als auch für die MHK50 (niedrigste Antibiotikakonzentration, bei der die Vermehrung von mindestens 50 % der Stämme gehemmt wird) und MHK90 (niedrigste Antibiotikakonzentration, bei der die Vermehrung von mindestens 90 % der Stämme

gehemmt wird) zu. Unter Zugrundelegung der DIN-Grenzwerte für Benzylpenicillin (sensibel: $MHK \leq 0,125 \mu\text{g/ml}$; intermediär: $MHK 0,25 \mu\text{g/ml} - 1 \mu\text{g/ml}$; resistent: $MHK \geq 2 \mu\text{g/ml}$) waren im Berichtsjahr 3,9 % der invasiven und 4,3 % der Keimträger-Isolate (bzw. 4,0 % aller übersandten *N. meningitidis*-Stämme, 1996: 4,6 %) nur mäßig Penicillin-G-sensibel. Wie 1996 lagen auch 1997 die MHK50 für alle Isolate bei $\leq 0,094 \mu\text{g/ml}$ und die MHK90 bei $\leq 0,19 \mu\text{g/ml}$. Gegenüber Penicillin-G-resistente Meningokokken-Stämme waren dem NRZM im Berichtsjahr nicht zuge-

Die gute *In-vitro*-Empfindlichkeit der *N. meningitidis*-Stämme gegenüber Cefotaxim (sensibel: $MHK \leq 2 \mu\text{g/ml}$; resistent: $MHK \geq 16 \mu\text{g/ml}$) und Ciprofloxacin (sensibel: $MHK \leq 1 \mu\text{g/ml}$; resistent: $MHK \geq 4 \mu\text{g/ml}$) drückt sich in den jeweils sehr niedrigen MHK50- und MHK90-Werten aus. So betrug die MHK50 der systemischen Isolate für Cefotaxim wie im Vorjahr $\leq 0,008 \mu\text{g/ml}$, bei der MHK90 war ein Anstieg von $\leq 0,012 \mu\text{g/ml}$ auf $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ festzustellen. Für Ciprofloxacin fand sich bei den invasiven Stämmen eine gegenüber 1996 unveränderte MHK50 von $\leq 0,008 \mu\text{g/ml}$ sowie eine MHK90 von $\leq 0,012 \mu\text{g/ml}$.

Im Berichtsjahr erwies sich erneut ein Keimträger-Isolat mit einer MHK von $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ als Rifampicin-resistent (sensibel: $MHK \leq 1 \mu\text{g/ml}$; resistent: $MHK \geq 4 \mu\text{g/ml}$). Bei den invasiven Stämmen blieben gegenüber dem Vorjahr die MHK50 und die MHK90 von Rifampicin konstant ($\leq 0,094 \mu\text{g/ml}$ bzw. $\leq 0,19 \mu\text{g/ml}$).

Danksagung:

Das NRZM dankt allen mikrobiologisch-diagnostischen Laboratorien für die Übersendung von *N. meningitidis*-Stämmen und die gute Zusammenarbeit.

Dr. med. I. Ehrhard und Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.-G. Sonntag, Nationales Referenzzentrum für Meningokokken, Hygiene-Institut der Universität, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg.

Anwendung von Vitamin E bei rheumatischen Erkrankungen?

Vitamin E ist die Bezeichnung für alle Tocol- und Tocotrienolderivate, die qualitativ die biologische Aktivität von alpha-Tocopherol zeigen. Therapeutisch verwendet werden die alpha-Tocopherole und deren Ester. Vitamin E ist das hauptsächliche Antioxidans und der wesentliche »Radikalfänger« in biologischen Membranen [1-3]. Es beeinflusst die Fluidität biologischer Membranen [4] sowie die Aktivität verschiedener Enzyme [5, 6]. Ein Effekt auf den Arachidonsäurestoffwechsel ist beschrieben [7]. Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen oder *In-vitro*-Untersuchungen sind auf den Menschen nicht unmittel-

bar übertragbar, so daß sich eine klinische Relevanz hieraus nicht ableiten läßt.

Entsprechend der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) liegt für den gesunden Erwachsenen die wünschenswerte tägliche Zufuhr an Vitamin E bei 12 mg RRR-alpha-Tocopherol-Äquivalenten. In der Schwangerschaft und in der Stillzeit besteht ein Mehrbedarf von 2 bis 5 mg pro Tag. Ferner steigt der Bedarf an RRR-alpha-Tocopherol-Äquivalenten mit der aufgenommenen Menge mehrfach ungesättigter Fettsäuren. Ein Mehrbedarf be-

steht zudem bei lang andauernder Anwendung bestimmter radikalbildender Arzneimittel (z. B. manche Chemotherapeutika in der Tumorthherapie) und bei bestimmten Erkrankungen.

Ein isolierter Vitamin-E-Mangel beim Menschen ist selten. Eine Mangelsituation tritt primär nicht als Konsequenz von nahrungsbedingter Mangelversorgung auf, da eine ausgewogene Mischkost keinen Vitamin-E-Mangel verursacht.

Ein Mangelzustand kann auf Defekten in der Resorption, des Metabolismus oder in erhöhtem Verbrauch des Vita-

mins durch Zunahme oxidativer Prozesse beruhen. Eine Mangelversorgung beim Menschen kann z. B. bei Enteroopathien wie Zoeliakie, ulkerativer Colitis, chronischer Pankreatitis, zystischer Fibrose oder Cholestase auftreten sowie nach Gastrektomie oder bei hämolytischen Anämien wie Beta-Thalassämie, Sichelzellanämie oder hereditärer Sphärozytose. Weiterhin ist ein Vitamin-E-Mangel nach längerer parenteraler Ernährung möglich.

Ein Vitamin-E-Mangel wird definiert als ein Blutgehalt von weniger als 5 mg alpha-Tocopherol pro Liter Blut (entsprechend 11,6 µmol/l).

Ein Vitamin-E-Mangel äußert sich speziell bei Frühgeborenen in radikalinduzierter Zell- und Gewebeschädigung, wie z. B. im respiratorischen Distress-Syndrom [8], in retrolentaler Fibroplasia und hämolytischer Anämie. Bei manifestem Vitamin-E-Mangel stehen neuromuskuläre Ausfallerscheinungen im Vordergrund.

Vitamin E ist indiziert zur Behandlung eines Vitamin-E-Mangels sowie zur Prävention von Vitamin-E-Mangel-Zuständen.

Der Einsatz von hochdosiertem Vitamin E (1200 mg täglich) bei rheumatischen Erkrankungen beruht auf der Hypothese, daß der antioxidative Effekt von Vitamin E die bei rheumatischen Entzündungen erhöhte Konzentration von freien Sauerstoffradikalen vermindert. Dadurch sollen die entzündlichen Prozesse und letztlich eine Gewebez- bzw. Gelenkschädigung verhindert werden.

Die bisher vorliegenden Publikationen zur Therapie rheumatischer Erkrankungen mit Vitamin E, die mit ganz wenigen Ausnahmen aus dem deutschen Sprachraum und überwiegend von einer Arbeitsgruppe kommen, befassen sich mit der Behandlung der aktivierten Arthrose, der chronischen Polyarthrit (rheumatoiden Arthritis) und der Spondylitis ankylosans.

Insgesamt vier Studien [9-12] befassen sich mit der Behandlung der aktivierten Arthrose teilweise sehr unterschiedlicher Lokalisation (Knie, Hüfte, Schulter, Handgelenk, Fuß). In zwei Studien wurde Vitamin E gegen Placebo geprüft, in zwei Studien gegen Diclofenac-Natrium. Die erste Placebo-kontrollierte Studie [9] untersuchte 29 Patienten mit Arthrosen der unterschiedlichsten Lokalisation. Die Behandlungsdauer be-

trug zehn Tage. In Anbetracht der geringen Patientenzahlen, der Heterogenität des Patientenkollektives und erheblicher Mängel in der Dokumentation und Durchführung kann der Untersuchung allenfalls orientierender Charakter zugesprochen werden.

Die zweite Placebo-kontrollierte Studie [10] wurde an insgesamt 50 Patienten mit aktivierten Arthrosen durchgeführt, die Dauer der Untersuchung betrug sechs Wochen. Zu Beginn erfolgte die Behandlung mit 1200 mg Vitamin E pro Tag für zwei Tage, dann wurden fünf Tage 800 mg und die folgenden fünf Wochen 400 mg Vitamin E gegeben. Im Ergebnis wird eine signifikante Überlegenheit in den Zielkriterien »Therapieerfolg, Schmerz und Schmerzmittelersparung« beschrieben. Die Studie weist jedoch deutliche Mängel in der Durchführung und der Dokumentation auf. So wurden keine eindeutigen Zielkriterien definiert, das kleine Patientenkollektiv ist zu heterogen für einen sicheren Vergleich der Gruppen; die Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Ausgangswerte wird nicht dargestellt, die Ein- und Ausschlusskriterien sind nicht definiert und die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen ist nicht nachvollziehbar. Die klinische Relevanz der signifikanten Ergebnisse wird nicht kritisch bewertet und bleibt unklar. Insgesamt kann die Untersuchung nicht als konfirmatorische Studie gewertet werden, so daß sich ein Wirksamkeitsbeleg hieraus nicht ableiten läßt.

In den Verum-kontrollierten Studien [11, 12] wurden 30 bzw. 53 Patienten mit Gon- oder Coxarthrose untersucht. Die Studiendauer betrug jeweils drei Wochen. Zwischen Vitamin E und der Kontrolle (Diclofenac-Natrium) wird in diesen Studien kein Unterschied festgestellt. Eine relevante Aussage zur therapeutischen Wirksamkeit kann auf der Basis dieser Untersuchungen nicht gemacht werden, da beide Studien schon aus statistischen Gründen keinen Aussagewert besitzen.

Zwei Verum-kontrollierte Studien [13-15] befassen sich mit der Behandlung der chronischen Polyarthrit. In diesen Untersuchungen wurde Vitamin E gegen Diclofenac-Natrium unter stationären Bedingungen über drei Wochen geprüft. Der Therapiebeginn fiel jeweils mit der stationären Aufnahme zusammen. Aus dieser Prüfsituation ergeben sich Placeboeffekte, die sich auf den Spontanverlauf der Erkrankungen

beider Prüfarme auswirken. Die Patientenkollektive in beiden Äquivalenzprüfungen weisen nicht den erforderlichen Umfang auf, um zu einem aussagefähigen Ergebnis zu kommen.

Die erste Untersuchung an 85 Patienten zeigte zudem eine ausgeprägtere analgetische Wirksamkeit in der mit Diclofenac-Natrium behandelten Gruppe [14].

Die Autoren der zweiten Studie [15], die mit insgesamt 41 Patienten durchgeführt wurde, räumen ein, daß die Ergebnisse der Untersuchung aufgrund von Einflüssen medikamentenunabhängiger Faktoren sowie der kurzen Behandlungsdauer und der geringen Patientenzahl nicht verallgemeinert werden dürfen und empfehlen, die Wirksamkeit von Vitamin E an einem größeren Patientenkollektiv zu prüfen.

In einer Placebo-kontrollierten Studie [16] wurden 42 Patienten mit chronischer Polyarthrit randomisiert und doppelblind unter beibehaltener Basismedikation zwölf Wochen lang behandelt. Bezüglich der klinischen und blutchemischen Parameter der Krankheitsaktivität ergaben sich keine Unterschiede, nur die subjektive Schmerzangabe (visuelle Analogskala) besserte sich in der Vitamin-E-Gruppe signifikant gegenüber Placebo. Die Autoren schließen daraus, daß die Untersuchung Hinweise für einen leichten schmerzlindernden Effekt aufzeigt. Zusammenfassend verweisen die Autoren jedoch auf die Notwendigkeit, die gefundenen Ergebnisse in einer Studie mit einem größeren Patientenkollektiv unter Beweis zu stellen. Die klinische Relevanz der gefundenen Ergebnisse kann mit einer Verbesserung in der Verum-Gruppe um 0,56 bezogen auf die 10-cm-Schmerzskala als vernachlässigbar eingestuft werden. Die Studie hat somit nur einen orientierenden Charakter und kann zum Beleg der therapeutischen Wirksamkeit von Vitamin E bei chronischer Polyarthrit nicht herangezogen werden.

Eine weitere Untersuchung zur Reduzierung der Diclofenac-Natrium-Gabe bei Patienten mit chronischer Polyarthrit wurde an 220 Patienten bei gleichzeitiger Behandlung mit Vitamin E durchgeführt. Die Daten der Studie sind nicht vollständig publiziert, so daß die Ergebnisse im Rahmen einer konfirmatorischen Statistik nicht beurteilt werden können. Eine Überlegenheit von Vitamin E gegenüber Placebo läßt

sich aus dieser Studie daher nicht ableiten. Die Auswertung einer Teilpopulation dieser Untersuchung von je 20 Patienten ergab keinen Unterschied zwischen Vitamin E und Placebo [17].

Eine Studie [18] mit insgesamt 24 Patienten vergleicht die Wirksamkeit von Vitamin E mit 50 mg Diclofenac-Natrium pro Tag für die Dauer von zwölf Wochen bei Patienten mit einer Spondylitis ankylosans. Es wurde eine Besserung in beiden Gruppen festgestellt. Die Patientenzahl ist jedoch für eine sichere Beurteilung zu klein.

Alle Studien weisen demnach erhebliche Mängel auf und genügen heutigen Anforderungen an die Prüfung eines Arzneimittels in keiner Weise: im allgemeinen ist die Patientenzahl zu klein, die Behandlungsdauer zu kurz, das Patientengut zu inhomogen, die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen nicht nachvollziehbar, eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Populationen bei Studienbeginn fehlt meist. Bei den Äquivalenzstudien gegen Diclofenac-Natrium kann aus einem fehlenden statistischen Unterschied der Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen bei kleiner Fallzahl nicht auf gleiche Wirksamkeit der einzelnen Prüfsubstanzen geschlossen werden. Bei den unter stationären Bedingungen durchgeführten Studien dürfte sowohl bei der Arthrose als auch bei der chronischen Polyarthrit der Effekt der stationären Aufnahme mit Entlastung und physikalischer Therapie die Medikamentenwirkung übertreffen, so daß auch deshalb kein Unterschied zwischen zwei Arzneimitteln zu erwarten ist. Untersuchungen zur Dosisfindung wurden nicht durchgeführt. Die Datenlage für eine Langzeitgabe, die bei rheumatologischen Anwendungsgebieten aufgrund der meist chronischen Krankheitsverläufe erforderlich ist, ist ungenügend.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Vitamin E [19] wurden bei Gabe niedriger Dosierungen in Form von Magen-Darm-Beschwerden, Allergien, Urticaria, Schmerzen beschrieben. Bei der Gabe hoher Dosen von Vitamin E wurden Thrombophlebitiden, arterielle Hypertonie, Muskelschwäche, Müdigkeit und Kopfschmerzen sowie Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels und verstärkte Blutungsneigung beschrieben.

Ausreichende toxikologische Daten zur Beurteilung des Risikos bei Langzeitanwendung und hoher Dosierung von Vitamin E liegen nicht vor.

Zur Unbedenklichkeit von Vitamin E liegen nur wenige Publikationen vor, die bezüglich der hohen Dosierung aussagefähig sind.

In einer Übersichtsarbeit [20], die sich mit dem physiologisch und toxikologisch relevanten Dosisbereich von Vitamin E befaßt, wird eine Tagesdosis von mehr als 700 mg bereits einem Bereich zugeordnet, in dem Nebenwirkungen zu erwarten sind. Zudem beschreiben die Autoren mögliche Veränderungen bei Hochdosierung von Vitamin E bezüglich der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnung im Sinne einer erhöhten Blutungsneigung. Untersuchungen zur Gabe von Tagesdosierungen von mehr als 1200 mg Vitamin E lagen für insgesamt 150 Probanden vor, wobei die Anwendungsdauer überwiegend nur sechs Wochen betrug. Daten zur Sicherheit einer Anwendung in hoher Dosierung bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen lagen nicht vor.

Weitere Untersuchungen [21–23] beschreiben als mögliche Nebenwirkung einer Vitamin-E-Gabe in hoher Dosierung eine Verschlimmerung von Koagulationsdefekten bei Patienten mit bereits bestehendem Vitamin-K-Mangel.

Erfahrungen bezüglich der Unbedenklichkeit aus den vorliegenden Wirksamkeitsstudien, die auf geringen Patientenzahlen und kurzer Anwendungsdauer basieren, sind nicht geeignet, die Sicherheit der hier diskutierten therapeutischen Anwendung für den Patienten abzuschätzen.

Mögliche Veränderungen der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnung im Sinne einer erhöhten Blutungsneigung bei Hochdosierung von Vitamin E scheinen unter Berücksichtigung der bekannten Wirkungen möglich, sind aber nicht ausreichend gezielt untersucht. Nebenwirkungen wie Magen-Darm-Beschwerden, allergische Reaktionen, Urticaria, Kopfschmerzen und die Reduktion des Schilddrüsenhormonspiegels sind dokumentiert.

Übersichtsartikel zu Vitamin E bei rheumatischen Erkrankungen bewerten die Datenlage zumeist unklar, aber zuversichtlich. Die Autoren einer derzeit aktuellen Publikation [24] stellen das Ergebnis der Studie von Edmonds [16] als richtungweisend für eine Therapie mit Vitamin E dar, aufgrund des »großen, signifikanten Unterschiedes bei der Schmerzreduktion«. Edmonds selber weist zurückhaltend auf einen kleinen Unterschied hin, der, wie oben

ausgeführt, klinisch nicht relevant ist. Eine solche Aufarbeitung ist nicht nachvollziehbar. Die Darstellung von möglichen Risiken ist lückenhaft, und die Sachverhalte sind teilweise nicht korrekt wiedergegeben (Verstärkung des Koagulationseffektes von Vitamin K durch die Gabe von Vitamin E?). Es ist fraglich, ob eine Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie mit Vitamin E auf dieser Ebene zu kritischen Auseinandersetzungen mit der Datenlage beiträgt.

Zusammenfassend sind die vorliegenden klinischen Studien zu Vitamin E bei rheumatischen Erkrankungen nicht geeignet, die klinische Wirksamkeit zu belegen und die vorgesehene hohe Dosierung sowie eine Langzeitanwendung von Vitamin E ausreichend zu begründen. Weiterhin ist das ungeklärte Nebenwirkungspotential der hohen Dosierung in der Gesamtbewertung zu berücksichtigen.

Die Aufbereitungskommission »Rheumatologie« des Bundesgesundheitsamtes [19] hat die bis Ende 1993 vorliegenden Publikationen beurteilt und konnte das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer Anwendung von Vitamin E bei rheumatischen Indikationen nicht positiv bewerten. Auch die Kommissionen Öffentlichkeitsarbeit und Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie haben die bisher vorliegenden Publikationen zur Therapie rheumatischer Erkrankungen mit Vitamin E geprüft und konnten keine Empfehlung für eine therapeutische Anwendung geben [25].

Literatur:

- [1] Burton, G. W., et al.: Is Vitamin E the only lipid-soluble, chain breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arch. Biochem. and Biophys.* **221**, 1 (1983) 281–290.
- [2] Burton, G. W., and Ingold, K. U.: Autooxidation of biological molecules. The antioxidant activity of vitamin E and related chain breaking phenolic antioxidants in vitro. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 21 (1982) 6472–6477.
- [3] Burton, G. W., et al.: Vitamin E as an antioxidant in vitro and in vivo. *Ciba Foundation Symposium*, **101** (1983) 4–18.
- [4] Ohyashiki, T., and Ushiro, H.: Effects of alpha-tocopherol on the lipid peroxidation and fluidity of porcine intestinal brush-border membranes. *Biochim. Biophys. Acta* **858**, 2 (1986) 294–300.
- [5] Chan, A. C., and Raynor, C.: Transitory stimulation of human platelet 12-lipoxygenase by vitamin E supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* **44**, 2 (1986) 278–282.
- [6] Douglas, C. E., et al.: Vitamin E inhibits platelet phospholipase A2. *Biochim. Biophys. Acta.* **876**, 3 (1986) 639–645.

- [7] Halevy, O., and Sklan, D.: Inhibition of arachidonic oxidation by betacarotene, retinol and alpha-tocopherol. *Biochim. Biophys. Acta. - Lipids and Lipid Metabolism*, 918, 3 (1987) 304-307.
- [8] Huijbers, W. A., and Schreijver, J.: Persistent low plasma vitamin E levels in premature infants surviving respiratory distress syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 145, 3 (1986) 170-171.
- [9] Machthey, I.: Vitamin E bei Osteoarthritis: Eine placebokontrollierte Blindstudie. *J. Am. Ger. Soc.* 26 (1978) 328.
- [10] Blankenhorn, G.: Klinische Wirksamkeit von Spondylvit® bei aktivierten Arthrosen. *Z. Orthopädi.* 124 (1986) 340-343.
- [11] Link, P., und Dreher, R.: D-Alpha-Tocopherolacetat (Vitamin E) versus Diclofenac-Natrium in der Therapie der aktivierten Arthrose. *Deutsches Ärztemagazin* 22 (1990) 48-52.
- [12] Scherak, O., et al.: Hochdosierte Vitamin E Therapie bei Patienten mit aktivierter Arthrose. *Z. Rheumatol.* 49 (1990) 369-373.
- [13] Brabant, T., und Wittenborg, A.: Antiphlogistische und analgetische Wirksamkeit von Vitamin E im Vergleich zu Diclofenac-Natrium in der Behandlung von Patienten mit chronischer Polyarthrit. *Z. Rheumatol.* 52, 5 (1993).
- [14] Wittenborg, A., Petersen, G., et al.: Wirksamkeit von Vitamin E im Vergleich zu Diclofenac-Natrium in der Behandlung von Patienten mit chronischer Polyarthrit. *Z. Rheumatol.* 57 (1998) 215-221.
- [15] Kolarz, G., et al.: Hochdosierte Vitamin E bei chronischer Polyarthrit. *Aktuelle Rheumatologie* 15, 6 (1990).
- [16] Edmonds, S. E., et al.: Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial. *Ann. Rheum. Dis.* 56, 11 (1997) 649-655.
- [17] Herborn, G., Wassenberg, S., Prinz-Langenohl, R., und Rau, R.: Kann durch die zusätzliche Vitamin-E-Gabe die Dosis von Diclofenac bei Patienten mit chronischer Polyarthrit reduziert werden? *Z. Rheumatol.* 53 (1994) 70 (abstract).
- [18] Klein, K.-G.: Vergleich der klinischen Wirksamkeit von Vitamin E und Diclofenac-Natrium bei Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). *VitaMinSpur* 2 (1987) 137-142.
- [19] Monographie Vitamin E (Tocopherole und ihre Ester), *BAnz* Nr. 17 vom 26. 1. 1994, S. 672.
- [20] Kappus, H., und Kästner, W.: Sicherheit bei der Einnahme von Vitamin E. *Veris* 2, 1 (1990).
- [21] Diplock, A. T.: Safety of antioxidant vitamins and β -carotene. *Am. J. Clin. Nutr.* 62 (1995) 1510-1516.
- [22] Corrigan, J., and Marcus, F.: Coagulopathy associated with Vitamin E ingestion. *JAMA* 230 (1974) 1300-1301.
- [23] Corrigan, J.: The effect of Vitamin E on warfarin-induced Vitamin K deficiency. *Ann NY Acad Sci* 393 (1982) 361-368.
- [24] Sangha, O., und Strucki, G.: Vitamin E in der Therapie rheumatischer Erkrankungen. *Z. Rheumatol.* 57 (1998) 208-214.
- [25] Stellungnahme der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Anwendung von Vitamin E bei rheumatischen Erkrankungen. *Z. Rheumatol.* 57 Heft 3, Mitteilungen 189-191 (Juni 1998).

Dr. Susanne Reiter, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin

Empfehlung

Hygieneanforderungen an künstliche Bioteiche, die als Badegewässer benutzt werden

Mitteilung der Badewasserkommission des Umweltbundesamtes

Sachstand

Belastung der Bioteiche durch Badende

Bioteiche (und Biobadebecken) im Sinne dieser Empfehlung sind künstlich angelegte Oberflächengewässer. Sie werden zunehmend als Schwimm- und Badestellen öffentlich und gewerblich benutzt, und es ist daher geboten, auf geeignete Hygieneanforderungen aufmerksam zu machen, damit bei der öffentlichen oder gewerblichen Nutzung das Gesundheitsrisiko der Benutzer vertretbar niedrig gehalten wird.

In Bioteichen werden eingetragene organische Verunreinigungen infolge natürlicher Abbauprozesse biologisch abgebaut. Ebenso werden Erreger übertragbarer Krankheiten, die von Badenden eingetragen werden, durch natürliche Prozesse eliminiert oder vermindert. Dieser Effekt beruht u. a. darauf, daß

humanpathogene Keime unter Freilandbedingungen den dort besser angepassten Mikroorganismen in der Konkurrenz um Ressourcen unterliegen.

Unter den Krankheitserregern, die von Badenden unbeabsichtigt ins Badewasser ausgeschieden werden, seien exemplarisch drei genannt: Rotaviren treten im Darm von Mensch und Tieren auf. Ihre Konzentration kann 10^{12} PFU/g Stuhl (PFU = Plaque Forming Unit) betragen. Die unbeabsichtigte Freilassung beim Baden kann daher eine Größenordnung von 10^8 PFU je infizierte Person erreichen. Die Infektionsdosis liegt bei weniger als 10 PFU. Bei einer Aufnahme dieser Menge wird erfahrungsgemäß die Mehrheit der Exponierten mehr oder minder schwer erkranken. Für den Darmparasiten *Cryptosporidium* und für das Bakterium *E. coli* O 157:H7, den Erreger der enterohämorrhagischen Darmentzündung

(EHEC), liegen die Infektionsdosen in der gleichen Größenordnung. Diese Krankheitserreger können von Badenden ausgeschieden werden, die keine Symptome aufweisen, deren Wohlbefinden unbeeinträchtigt ist und die demzufolge keine Bedenken haben zu baden. Die Dauer der Inaktivierung dieser Krankheitserreger im Gewässer kann Wochen und länger betragen.

Eine Desinfektion des Wassers mit oxidierend wirkenden Mitteln wie Chlor, Ozon oder Chlorverbindungen, wie es in Schwimmbädern vorgeschrieben ist, oder mit UV-Strahlen, ist in Bioteichen nicht angezeigt und darf in keinem Falle durchgeführt werden.

Die unfreiwillige Aufnahme von Wasser beim Baden je Person wird allgemein auf 50 ml angesetzt. Ein Badender sondert bei jedem Bad 2,3 bis 2,6 Milliarden Mikroorganismen ab, darunter u. U. die oben erwähnten Krankheitserreger. Um