

Einführung der Pathogeninaktivierung für Thrombozytenkonzentrate in der Schweiz

Markus Jutzi^a, Morven Rüesch^a, Behrouz Mansouri Taleghani^{b, c}

Quintessenz

- Bis Ende 2010 war die transfusionsbedingte Sepsis aufgrund bakteriell kontaminierter Thrombozytenkonzentrate mit einer Häufigkeit von 1:10 000–1:6 000 transfundierter Produkte das grösste schwerwiegende Restrisiko der Transfusion.
- Seit 2011 werden in der Schweiz alle Thrombozytenkonzentrate mit dem Intercept®-Verfahren zur Pathogeninaktivierung behandelt. Das Verfahren basiert auf der Zugabe von Amotosalen, das nach UV-A-Bestrahlung kovalente Verbindungen zwischen den Nukleinsäure-Strängen bildet und dadurch die Replikation von DNA und RNA irreversibel hemmt.
- In randomisierten doppelblinden Studien liess sich kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit zwischen konventionellen und pathogeninaktivierten Thrombozytenkonzentraten nachweisen. Klinische Studien und Daten aus regionalen aktiven Überwachungsprogrammen weisen auf ein günstiges Sicherheitsprofil von pathogeninaktivierten Thrombozytenkonzentraten hin.
- Seit Einführung der Pathogeninaktivierung für alle Thrombozytenkonzentrate ist keine transfusionsassoziierte Sepsis mehr gemeldet worden.
- Auch nicht-infektiöse Transfusionsreaktionen traten in der Schweiz im Zusammenhang mit pathogeninaktivierten Thrombozytenkonzentraten gemäss unseren Hämovigilanz-Daten seltener auf, und sie verliefen weniger schwerwiegend als nach der Transfusion von konventionellen Thrombozytenkonzentraten in den Vorjahren.

Gemäss Artikel 67 des Heilmittelgesetzes veröffentlicht Swissmedic Informationen von allgemeinem Interesse aus dem Bereich Heilmittel^A. In diesem Sinne ist es unsere Aufgabe als Arzneimittelbehörde, eine breite klinisch tätige Ärzteschaft in der Schweiz über die Hintergründe der Einführung des Intercept-Verfahrens zur Pathogeninaktivierung für alle Thrombozytenkonzentrate und über den aktuellen Kenntnisstand zum Sicherheitsprofil dieser Produkte zu informieren. Die Schweiz ist das erste Land in Europa, das die Pathogeninaktivierung für alle Thrombozytenkonzentrate eingeführt hat. Dem Risiko einer Sepsis durch Thrombozytentransfusionen wird international hohe Priorität zugeordnet, gleichzeitig wird die Datenlage zum Sicherheitsprofil pathogeninaktivierter Produkte zum Teil kontrovers diskutiert.



Markus Jutzi

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Hintergrund

Schweizer Hämovigilanz-Daten bis 2009 und internationale Studien zeigen, dass die bakterielle Kontamination von Thrombozytenkonzentraten (TK) mit 1:10 000–

1:6 000 transfundierter TK das grösste schwerwiegende Restrisiko der Transfusion darstellt. Septische Reaktionen und Todesfälle werden mit Häufigkeiten von 1:100 000 bis 1:14 000 bzw. 1:500 000 bis 1:40 000 angegeben, wobei diese Werte teilweise als deutliche Unterschätzung der tatsächlichen Häufigkeiten interpretiert wurden [1–5]. Auch in Ländern, die als risikomindernde Massnahme das bakterielle Screening aller TK einsetzen, wird bei ca. 1,5 von 1000 Produkten eine bakterielle Kontamination erst nach erfolgter Transfusion festgestellt. Der Einschätzung, dass es sich dabei um klinisch nicht relevante Befunde handelt [6], stehen Berichte aus den USA, Kanada und Deutschland gegenüber. Diese beschreiben trotz systematischem Screening Todesfälle durch bakteriell kontaminierte TK in bis zu 1:80 000 Transfusionen. Die Autoren kommen zum Schluss, dass das bakterielle Screening möglicherweise mehr als die Hälfte der kontaminierten Produkte nicht oder zumindest nicht rechtzeitig entdeckt und deshalb ein Restrisiko für septische Transfusionsreaktionen mit falsch-negativen Screening-Befunden von bis zu 1:45 000 Transfusionen zur Folge hat [3, 7–11].

Seit 2009 ist in der Schweiz ein Verfahren zur Pathogeninaktivierung (PI) von TK zugelassen (Intercept®). Dieses Verfahren basiert auf dem Zusatz von Amotosalen (einem Psoralen) zu den TK und anschliessender Belichtung mit UV-A. Amotosalen lagert sich zwischen den Pyrimidin-Resten der Basenpaare in die DNA bzw. RNA ein. Nach UV-A-Bestrahlung bildet Amotosalen kovalente Verbindungen zwischen den Nukleinsäure-Strängen

^a Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern

^b Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Bereich Transfusionsmedizin, Inselspital, Bern

^c Blutspende SRK Schweiz, Bern

Abkürzungen

CCI	Corrected count increment
EK	Erythrozytenkonzentrat
FGP	Frisch gefrorenes Plasma
FNHTR	Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion
HLA	Human Leucocyte Antigen
K-TK	Konventionelle Thrombozytenkonzentrate
PI	Pathogeninaktivierung
PI-TK	Pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate
TACO	Volumenüberlastung (Transfusion Associated Circulatory Overload)
TAD	Transfusionsassoziierte Dyspnoe
TaGvHD	Transfusions-assoziierte Graft-versus-Host-Disease
TK	Thrombozytenkonzentrate
TR	Transfusionsreaktion
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury

und hemmt die Replikation von DNA und RNA irreversibel. Dadurch wird sowohl eine Vermehrung nukleinsäurehaltiger Infektionserreger (Viren, Bakterien, Protozoen) als auch die Aktivität residueller Lymphozyten blockiert, die für eine mögliche Transfusions-assoziierte Graft-versus-Host-Disease (TaGvHD)* relevant sein können. Vor Auslieferung der TK wird der Amotosalengehalt in einem Absorptionsschritt auf $<2 \mu\text{M}$ reduziert. Diese Produkte werden im klinischen Alltag seit mehreren Jahren in zahlreichen Ländern angewendet, darunter Frankreich, Belgien und einzelne Regionen Deutschlands. Ende 2009 hat Swissmedic die Blutspende SRK Schweiz AG aufgefordert, geeignete Massnahmen zur zuverlässigen Vermeidung klinisch relevanter bakterieller Kontaminationen von TK umzusetzen. In Abstimmung mit Swissmedic fasste die Blutspende SRK Schweiz den Beschluss, das Intercept®-Verfahren für alle in der Schweiz hergestellten TK einzuführen. Nach einer intensiven Planungsphase und Validierung in drei Pilotzentren 2010 wurde das Verfahren 2011 sukzessive in den 13 regionalen Blutspendediensten eingeführt. Die folgenden Produktspezifikationen gelten nun für pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate (PI-TK) in der Schweiz:

- Thrombozytengehalt $\geq 2,4 \times 10^{11}/\text{Einheit}$
- TK aus Apherese oder Buffy coat
- Amotosalen-Restgehalt $<2 \mu\text{M}$
- Rest-Erythrozyten und -Leukozyten $<4 \cdot 10^6/\text{ml}$ bzw. $<1 \cdot 10^6/\text{Einheit}$.

Die behördliche Zulassung erlaubt eine maximale Lagerdauer von sieben Tagen. Blutspende SRK Schweiz beschränkt die Lagerung freiwillig auf fünf Tage. Bei einem Versorgungsengpass kann diese Beschränkung für einzelne Produkte aufgehoben werden. Eine Bestrahlung der TK zur Vermeidung einer TaGvHD ist nicht mehr notwendig, da das PI-Verfahren die Nukleinsäure-Replikation und damit die Zellteilung und Proteinsynthese irreversibel hemmt und die γ -Bestrahlung ersetzt.

Klinische Studien und Meta-Analysen

Bis auf eine Ausnahme zeigen die klinischen Daten eine vergleichbare Wirksamkeit von PI-TK und konventio-

nellen TK (K-TK) [13–17]. Lediglich die bezüglich Design und Auswertung nicht unumstrittene Studie von Kerkhoffs et al. weist in einem der sekundären Endpunkte auf eine möglicherweise verminderte klinische Wirksamkeit von PI-TK hin [16, 18–20].

Bei den nicht-klinischen Endpunkten beziehen sich die Autoren häufig auf den sogenannten «corrected count increment» (CCI): Das ist der Anstieg der Thrombozyten (Tc), gemessen eine Stunde (CCI 1h) bzw. 24 Stunden (CCI 24h) nach Transfusion, rechnerisch korrigiert für die Körperoberfläche des Patienten und die transfundierte Thrombozyten-Dosis nach folgender Formel:

$$\text{CCI} = \frac{\text{Anstieg der Tc} - \text{Zahl pro } \mu\text{l nach Transfusion} \times \text{Körperoberfläche in m}^2}{\text{Anzahl transfundierte Tc (} 10^{11}\text{)}}$$

Obwohl die klinische Relevanz des CCI 1h/24h nicht als gesichert gilt, verwendet man diesen häufig als Surrogatmarker der Wirksamkeit. In allen bisherigen randomisierten Studien zum Vergleich von PI-TK mit K-TK und dem CCI 1h als primärem Endpunkt unterschieden sich die Produkte diesbezüglich nicht signifikant [13–17]. Diese Studien wurden darüber hinaus in zwei Meta-Analysen ausgewertet [19, 20]. Bei ausschliesslicher Berücksichtigung der doppelblinden, randomisierten Studien fanden Cid et al. einen signifikant tieferen CCI 24h für PI-TK, während beim 1h-Wert und bei der Odds ratio für Blutungsereignisse zwischen PI-TK und K-TK kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. Vamvakas kommt zum Schluss, dass für alle Blutungskomplikationen und für schwerwiegende Blutungskomplikationen kein Unterschied besteht zwischen PI-TK und K-TK.

Transfusionszahlen und Hämovigilanz-Daten aus der Schweiz

In der Schweiz besteht seit Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes 2002 Meldepflicht für vermutete unerwünschte Wirkungen im Rahmen der Herstellung, des Vertriebs und der Anwendung von labilen Blutprodukten^{B,C,D}. Die Meldepflicht wird von Hämovigilanz-Verantwortlichen in den regionalen Blutspendediensten (Herstellung, Vertrieb) und in Spitälern (Anwender) wahrgenommen, indem sie Meldungen zu vermuteten Transfusionsreaktionen (TR) sowie Angaben zur Anzahl ausgelieferter und transfundierter Blutkomponenten an Swissmedic über-

*Die Transfusions-assoziierte Graft-versus-host-Erkrankung (TaGvHD) ist eine seltene, meist tödlich verlaufende Komplikation der Bluttransfusion. Die TaGvHD kann auftreten, wenn immunologisch kompetente Zellen in der transfundierten Blutkomponente Allo-Antigene des Empfängers als fremd erkennen und dessen eigenes Immunsystem nicht in der Lage ist, wirksam gegen die immunkompetenten Lymphozyten des transfundierten Spenderbluts zu reagieren. Die Prävention der TaGvHD ist äusserst wichtig, weil sie nicht erfolgreich behandelt werden kann. Sowohl die gamma-Bestrahlung als auch das Intercept-Verfahren verhindern die Proliferation der im Produkt enthaltenen residuellen Spenderlymphozyten. Patienten mit Risikofaktoren für eine TaGvHD müssen identifiziert werden und sollen ausschliesslich bestrahlte Produkte erhalten bzw. neu als Alternative mit dem Intercept-Verfahren behandelte Produkte [12].

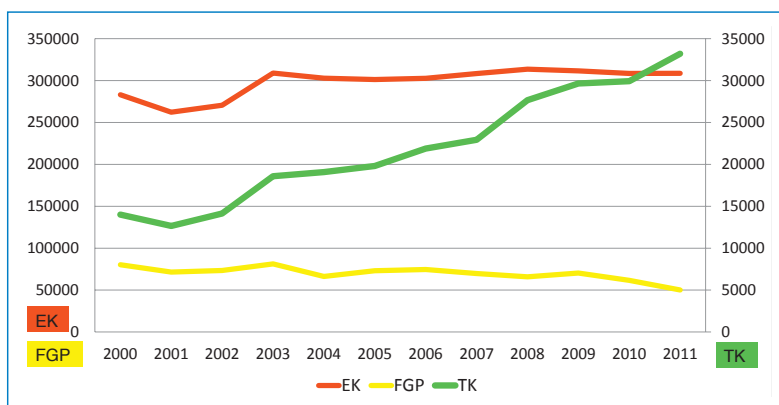


Abbildung 1
Anzahl ausgelieferter Blutkomponenten 2000–2011.
EK: Erythrozytenkonzentrate, FGP: Frisch gefrorenes Plasma, TK: Thrombozytenkonzentrate

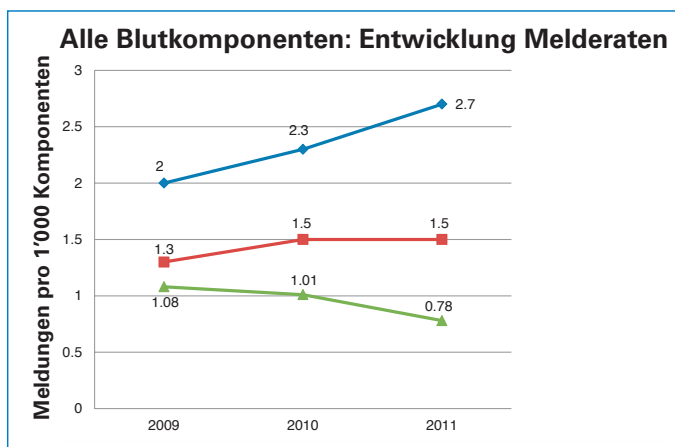


Abbildung 2A

Melderaten für alle Blutkomponenten (Anzahl Meldungen pro 1000 Produkte) 2009–2011.

Schweregrad-Einteilung der TR: Grad 1 = mild, Grad 2 = schwerwiegend oder bleibende Schädigung, Grad 3 = lebensbedrohlich, Grad 4 = tödlicher Verlauf. TR: Transfusionsreaktionen.

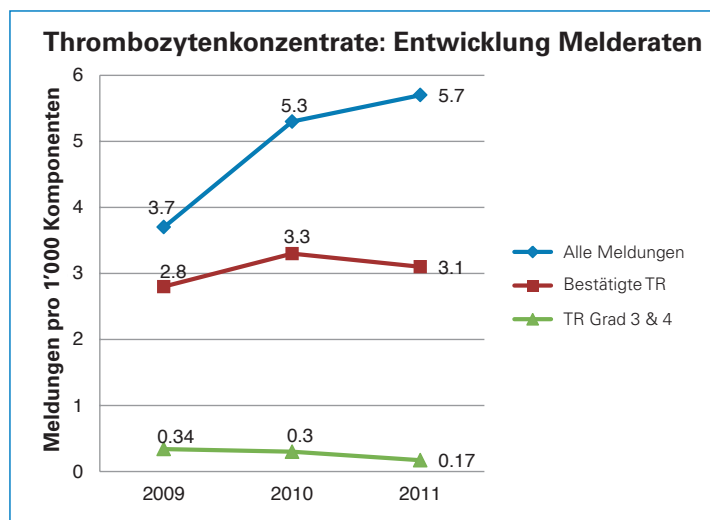


Abbildung 2B

Melderaten für Thrombozytenkonzentrate (Anzahl Meldungen pro 1000 TK) 2009–2011.

mitteln. Eine Auswertung der Daten aus diesem obligatorischen Spontanmeldesystem wird regelmässig in Form des Hämovigilanz-Jahresberichts publiziert, letztmals für das Jahr 2011 [21].

Seit 2000 hat der jährliche Bedarf an TK um durchschnittlich 10% pro Jahr zugenommen, während der Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten (EK) bei ca. 300 000 Produkten stabil geblieben ist. Die Anzahl Plasmatransfusionen (FGP) geht leicht zurück (Abb. 1 [6]). Auch während der Einführung der Pathogeninaktivierung für TK im Jahr 2011 nahm die Anzahl der Thrombozytentransfusionen gegenüber dem Vorjahr um ca. 10% auf 33 000 Produkte zu, bei unverändertem EK-Verbrauch.

Seit Bestehen der Meldepflicht für TR haben die Hämovigilanz-Meldungen und die Melderate (Meldungen pro 1000 ausgelieferte Blutkomponenten) von 271 Meldungen (0,8 pro 1000 Blutkomponenten) auf 1549 Meldungen (3,9 pro 1000) im Jahr 2011 zugenommen [21]. Der Vergleich von aktuellen Hämovigilanz-Daten mit Daten aus Vorjahren lässt nur teilweise Rückschlüsse auf die Entwicklung der Transfusionsrisiken zu. Insbesondere bedeutet eine Zunahme der gemeldeten TR gegenüber dem Vergleichszeitraum nicht zwingend höhere Transfusionsrisiken. Die Gesamt-Melderate für alle Blutkomponenten hat 2011 gegenüber dem Vorjahr zugenommen. Dies interpretieren wir als Ausdruck eines zuverlässigeren Meldeverhaltens und der wachsenden Aufmerksamkeit aller an Transfusionen beteiligten Gesundheitsfachpersonen.

Zur Quantifizierung der aktuellen Transfusionsrisiken orientieren wir uns an der Rate der bestätigten TR [21]. Bezogen auf alle transfundierten Blutkomponenten hat diese während der Einführung von PI-TK nicht zugenommen, während die Rate der Reaktionen mit Schweregrad 3 oder 4 abgenommen hat (Abb. 2A [6]). Bei den Thrombozytenkonzentraten ist die Zunahme der Melderate aller vermuteten TR zwischen 2010 und 2011 weniger ausgeprägt als zwischen 2009 und 2010. Die Raten der bestätigten TR und der Reaktionen mit Schweregrad 3 oder 4 sind von 2010 auf 2011 rückläufig

(Abb. 2B [6]). Daraus schliessen wir, dass die Risiken der TK-Transfusion im Zeitraum der Einführung des Pathogen-Inaktivierungsverfahrens abgenommen haben.

Diese Darstellung der Entwicklung berücksichtigt noch nicht, ob es sich um Ereignisse nach Transfusion von konventionellen oder von pathogeninaktivierten TK handelt. 2009 und 2010 wurden ausschliesslich K-TK transfundiert; 2011 betrug der Anteil an K-TK 20% (6600 K-TK), derjenige von PI-TK 80% (26 500 PI-TK). Seit ca. einem Jahr werden in der Schweiz ausschliesslich PI-TK hergestellt. Zum Vergleich der Transfusionsrisiken zwischen K-TK und PI-TK haben wir die Melderate für 26 500 transfundierte PI-TK 2011 der Melderate für die 2010 (29 900) und 2011 (6600) transfundierten K-TK gegenübergestellt.

Nach der Transfusion von PI-TK (2011) wurden weniger TR beobachtet als im Zusammenhang mit K-TK 2010 und 2011. Demnach weisen PI-TK niedrigere Melderaten auf als K-TK. Dies trifft zu für alle Meldungen (4,7 vs. 5,3 pro 1000 TK), für bestätigte Transfusionsreaktionen (2,3 vs. 3,3) und für TR mit Schweregrad ≥ 3 (0,1 vs. 0,3) (Abb. 3 [6]). Die aktuellen Hämovigilanz-Daten weisen darauf hin, dass PI-TK zusätzlich zur zuverlässigen Vermeidung klinisch relevanter bakterieller Kontaminationen von TK auch weniger febrile, nicht-hämolytische TR (FNHTR) und weniger allergische TR auslösen (Abb. 4 [6]). Dies beruht vermutlich auf einem Unterschied in der Zusammensetzung der Lagerungslösung. Während die K-TK meist mit 100% Plasma hergestellt wurden, werden zur Suspension der Thrombozyten für PI-TK Volumenanteile von einem Drittel Plasma und zwei Drittel Additivlösung verwendet. Dies führt zu einer Verdünnung der Plasmaproteine des Spenders und allfällig vorhandener Zytokine im Produkt.

Gesetzliche Grundlagen

^A Heilmittelgesetz Art. 67

^B Heilmittelgesetz Art. 59

^C Arzneimittelbewilligungsverordnung Art. 16

^D Arzneimittelverordnung Art. 35, 36, 37 und 39 Abs. 4

PI-TK weisen mit 0,19 Allo-Immunsierungen pro 1000 transfundierte Produkte eine leicht höhere Rate auf als K-TK (0,08). 2011 wurden bei PI-TK-Empfängern fünf Allo-Antikörper nachgewiesen (3 Anti-HLA, 1 Anti-Rhesus-CDE, 1 Anti-M), während 2010 drei Allo-Immunsierungen nach K-TK-Transfusionen gemeldet wurden (2 Anti-HLA, 1 Anti-Cw und Anti-E). Diese Beobachtungen wurden bei Patienten gemacht, die im Verlauf der

Behandlung auch EK-Transfusionen erhalten hatten. Ob die TK wirklich ursächlich für die Allo-Immunsierungen waren, kann deshalb nicht mit Sicherheit beurteilt werden. 2012 wurden bis Ende September vier Allo-Immunsierungen im Zusammenhang mit PI-TK-Transfusionen gemeldet (2 Anti-HLA, 2 Anti-D). Die vorläufige Auswertung der Daten bis Ende September 2012 ergibt 52 bestätigte TR nach PI-TK, davon eine mit Schweregrad 3. Basierend auf einem angenommenen Verbrauch von 27 000 PI-TK (Vorjahreswerte +10%, linear extrapoliert auf 9 Monate) resultiert eine Rate von 1,9 bestätigten TR pro 1000 transfundierte TK und von 0,03 TR mit Schweregrad ≥ 3 . Tödlich verlaufende TR wurden 2010 und 2011 keine gemeldet. In diesem Zeitraum betrug das Risiko für eine TR bei K-TK 1:260 und bei PI-TK 1:440 Transfusionen. Schwerwiegende TR treten mit einer Häufigkeit von 1:3300 K-TK bzw. 1:8800 PI-TK auf (Tab. 1). Seit der Einführung des Pathogen-Inaktivierungsverfahrens für alle TK in der Schweiz ist keine durch TK hervorgerufene Sepsis mehr beobachtet worden.

Konklusion

Schweizer Hämovigilanz-Daten aus dem klinischen Alltag unterstützen das günstige Sicherheitsprofil von PI-TK, auf welches publizierte klinische Studien und regionale Vergleiche von Transfusionsreaktionen nach TK-Transfusionen hingewiesen haben [23–26]. Unerwünschte Wirkungen treten bei den seit 2011 in der Schweiz verwendeten PI-TK weniger häufig auf, und sie verlaufen weniger schwerwiegend, als dies bei den bisher verfügbaren K-TK der Fall war. Die Analyse zukünftiger Hämovigilanz-Daten wird zeigen, ob der beschriebene Trend anhält.

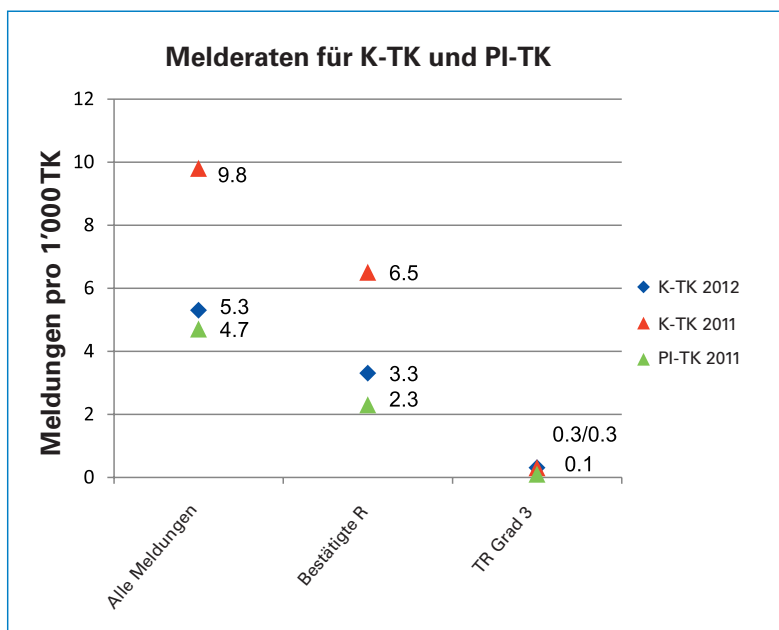


Abbildung 3
Vergleich der Melderaten bei pathogeninaktivierten TK 2011 und konventionellen TK 2010 und 2011.
Schweregrad-Einteilung der TR: Grad 1 = mild, Grad 2 = schwerwiegend oder bleibende Schädigung, Grad 3 = lebensbedrohlich, Grad 4 = tödlicher Verlauf.
TR: Transfusionsreaktionen.

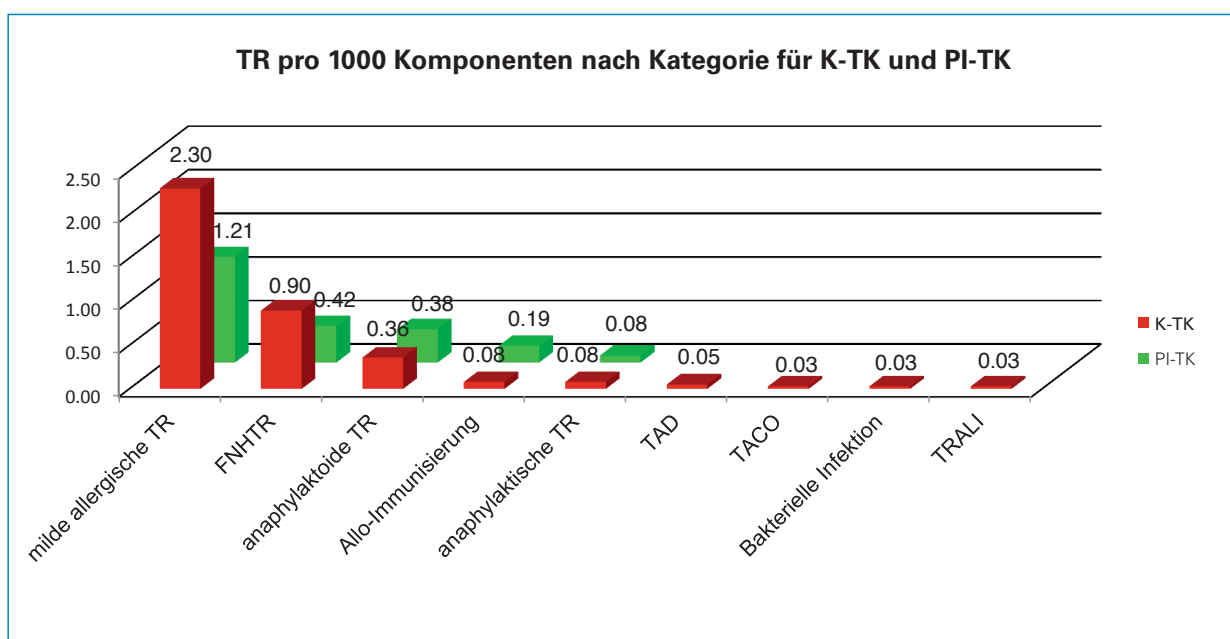


Abbildung 4
Anzahl Transfusionsreaktionen (TR) pro 1000 Komponenten 2010 und 2011 bei K-TK und PI-TK nach Kategorie.
Klassifikation der TR: FNHTR = febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion, TAD = transfusionsassoziierte Dyspnoe, TACO = Volumenüberlastung (Transfusion Associated Circulatory Overload), TRALI = Transfusion Related Acute Lung Injury [21]

Tabelle 1

Transfusionsrisiken bei konventionellen und pathogeninaktivierten Thrombozytenkonzentraten.

	2011 PI-TK		2010 und 2011 K-TK	
Transfundierte Einheiten	26 500		36 500	
Risiko = 1 TR-Meldung/x TK-Transfusionen	TR-Meldungen	Risiko	TR-Meldungen	Risiko
Bestätigte TR	60	~1:440	141	~1:260
TR-Schweregrad ≥ 3	3	~1:8800	11	~1:3300
Klassierung der TR, Schweregrad ≥ 3	– 3 schwere allergische TR		– 7 schwere allergische TR – 1 septische TR, 1 TACO, 1 TAD, 1 TRALI	

PI-TK: pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate, K-TK: konventionelle Thrombozytenkonzentrate, TR: Transfusionsreaktion, TACO: Volumenüberlastung (Transfusion Associated Circulatory Overload), TAD: transfusionsassoziierte Dyspnoe, TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury

Verdankung

Unser Dank gilt

Allen Hämovigilanz-Verantwortlichen in den Blutspendediensten und transfundierenden Spitalern sowie allen anderen Fachkräften, die mit ihrem fortwährenden Einsatz die Entwicklung der Hämovigilanz in der Schweiz ermöglichen.

Unseren Vorgesetzten med. pract. Rudolf Stoller (Leiter Abteilung Arzneimittelsicherheit) und Dr. Karoline Mathys (Leiterin Bereich Marktüberwachung) für ihre Unterstützung unserer täglichen Arbeit.

Dr. Christian Schärer (Leiter Abteilung Inspektorate) und seinem Team für die jahrelange gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Einführung des Pathogeninaktivierungsverfahrens.

Dr. med. André Paul, Privatklinik Linde, Biel, für seine wertvollen Anregungen zum Manuskript aus Sicht des Kliniklers.

Korrespondenz:

Dr. med. Markus Jutzi

Clinical Reviewer Haemovigilance
Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut
Hallerstrasse 7
CH-3000 Bern
[markus.jutzi\[at\]swissmedic.ch](mailto:markus.jutzi[at]swissmedic.ch)

Weiterführende Literatur

- Hämovigilanz-Jahresbericht 2009, Swissmedic: www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00437/index.html?lang=de.
- Benjamin RJ. Bacterial culture of apheresis platelet products and the residual risk of sepsis. *ISBT Science Series*. 2008;3:133–8.
- Cid J, Escolar G, Lozano M. Therapeutic efficacy of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation method: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Vox Sanguinis*. 2012;103:322–30.
- Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, Garraud O, Hidajat M, Barbolla L et al. An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with Amotosalen photochemical treatment. *Vox Sanguinis*. 2008;94:315–23.
- Sigle JP, Infanti L, Studt JD, Martinez M, Stern M, Gratwohl A, et al. Comparison of transfusion efficacy of amotosalen-based pathogen-reduced platelet components and gamma-irradiated platelet components *Transfusion*. 2012;doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03959.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.